

# BMJ Best Practice

## Estado hiperosmolar hiperglicêmico

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	19
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	25
<b>Acompanhamento</b>	<b>31</b>
Recomendações	31
Complicações	31
Prognóstico	33
<b>Diretrizes</b>	<b>34</b>
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
<b>Recursos online</b>	<b>35</b>
<b>Referências</b>	<b>36</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>41</b>

## Resumo

- ◇ Ocorre mais comumente em idosos com diabetes do tipo 2. Contribui com menos de 1% de todas as internações relacionadas ao diabetes. No entanto, a mortalidade é alta (5% a 15%).
- ◇ Os pacientes apresentam poliúria, polidipsia, fraqueza, perda de peso, taquicardia, membranas mucosas ressecadas, turgor cutâneo diminuído, hipotensão e, em casos graves, choque.
- ◇ A alteração sensorial (letargia, desorientação, estupor) é comum e se correlaciona melhor com a osmolalidade sérica efetiva. O coma é raro e, se observado, é geralmente associado a uma osmolalidade sérica  $>340$  mmol/kg ( $>340$  mOsm/kg)
- ◇ O tratamento inclui a correção de déficit de fluidos e das anormalidades eletrolíticas, e administração intravenosa de insulina.

## Definição

O estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH), também conhecido como síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica (SHHNC), caracteriza-se por uma intensa hiperglicemia (glicose  $>33.3$  mmol/L [ $>600$  mg/dL]), hiperosmolalidade (osmolalidade sérica efetiva  $\geq 320$  mmol/kg [ $\geq 320$  mOsm/kg]) e depleção de volume na ausência de cetoacidose significativa (pH  $>7.3$  e  $\text{HCO}_3^- >15$  mmol/L [ $>15$  mEq/L]), e é uma complicação grave do diabetes. O EHH pode ser a primeira apresentação do diabetes do tipo 2.[1] [2] Embora a SHH e a cetoacidose diabética (CAD) sejam frequentemente discutidas como entidades distintas, elas representam 2 pontos do espectro de distúrbios metabólicos no diabetes.[3] Tanto o EHH quanto a CAD caracterizam-se pela deficiência relativa ou absoluta de insulina combinada com aumento de hormônios contrarreguladores.[1] [4] Aproximadamente 33% dos pacientes com crises hiperglicêmicas apresentam um quadro misto de CAD e SHH.[5]

## Epidemiologia

A prevalência e incidência precisas do estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) são difíceis de determinar em decorrência da falta de estudos de base populacional e das múltiplas comorbidades frequentemente encontradas nesses pacientes. No entanto, a prevalência geral é estimada em menos de 1% de todas as internações hospitalares relacionadas ao diabetes.[9] [10] Estima-se que a incidência do EHH seja de 17.5 a cada 100,000 pacientes-anos.[6]

A SHH é observada mais comumente em idosos e, nos EUA, em pessoas de etnia afro-americana com diabetes.[10] As taxas de mortalidade na SHH foram relatadas como sendo de 5% a 20%, uma taxa que é 10 vezes maior que a relatada para cetoacidose diabética.[2] [11] A mortalidade aumenta significativamente quando o paciente tem mais de 70 anos de idade.[12] Um estado combinado de hiperglicemia intensa, hiperosmolalidade e acidose metabólica é observado em cerca de 25% de todas as emergências hiperglicêmicas.[5] [13] [14]

## Etiologia

Infecções são o principal fator desencadeante, ocorrendo em 30% a 60% dos pacientes. Infecções do trato urinário e pneumonia são as infecções mais comuns reportadas.[2] [8]

Em muitos casos, o fator desencadeante é uma doença aguda, como AVC, infarto do miocárdio (IAM), afecções clínico-cirúrgicas ou trauma que provocam a liberação de hormônios contrarreguladores (catecolaminas, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento) e/ou comprometem a ingestão de água.[1] [2] [15] Em pacientes idosos, estar acamado e ter um estímulo comprometido de sede podem comprometer o acesso e ingestão de água, levando à desidratação grave e estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH).[16] A SHH pode ser observada no pós-operatório em pacientes com história conhecida de diabetes, especialmente após cirurgia de revascularização cardíaca ou neurocirurgia.[8]

Pacientes com pré-diabetes ou diabetes que necessitam de nutrição parenteral total em seu estado pós-operatório e não iniciam a insulinoaterapia adequada também podem apresentar SHH.[8] O paciente com forte história familiar de diabetes também tem risco elevado de evoluir para SHH na nutrição parenteral total (NPT) se não for tratado concomitantemente com insulina.[8] [17]

Raramente, endocrinopatias, como hipertireoidismo[8] e acromegalia,[18] podem causar SHH. Em pacientes com diabetes concomitante, o hipercortisolismo causa a resistência insulínica e promove o desenvolvimento

de SHH.[19] A produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico foi associada ao EHH.[20] Iniciar a administração de corticosteroides sem ajustar as doses de insulina ou de agentes antidiabéticos orais pode desencadear a SHH.

A falta de adesão à insulinoterapia ou aos medicamentos antidiabéticos orais é encontrada em 12% a 25% dos pacientes internados por EHH.[5] [6] Nos EUA, essa associação é muito mais alta em pacientes afro-americanos urbanos com diabetes, nos quais a falta de adesão é a única razão da SHH em 42% dos casos.[9] Nesses pacientes, as bebidas alcoólicas e o abuso de cocaína são fatores importantes que contribuem para a falta de adesão ao tratamento diabético.

Corticosteroides,[21] diuréticos tiazídicos,[22] [23] betabloqueadores,[24] e didanosina[25] foram associados à SHH. Acredita-se que esses medicamentos induzam a SHH ao afetar o metabolismo de carboidratos.[7] Os medicamentos que foram associados à hiperglicemia, mas não ao EHH, incluem fenitoína.[26] gatifloxacino,[27] e cimetidina.[28] A hiperglicemia induzida por medicamentos é cada vez mais observada em clínicas de vírus da imunodeficiência humana (HIV); os medicamentos mais comumente envolvidos são megestrol, pentamidina e corticosteroides.[29] O risco de hiperglicemia grave aumenta quando se utiliza uma combinação desses medicamentos.[30] Medicamentos antipsicóticos atípicos (em particular, clozapina e olanzapina) também foram implicados na produção de diabetes e crises hiperglicêmicas.[31] [32]

Aproximadamente 7% a 17% dos pacientes têm um diagnóstico recente de diabetes.[9]

## Fisiopatologia

O estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) é caracterizada por elevações extremas nas concentrações de glicose sérica e hiperosmolalidade sem cetose significativa. Esses distúrbios metabólicos são resultados da deficiência relativa de insulina e do aumento da concentração de hormônios contrarreguladores (catecolaminas, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento).[1] [16] Embora a SHH e a cetoacidose diabética (CAD) sejam frequentemente discutidas como entidades distintas, elas representam 2 pontos do espectro de distúrbios metabólicos no diabetes. Aproximadamente um terço dos pacientes com crises hiperglicêmicas apresentam um quadro misto de CAD e SHH.[5]

No entanto, a patogênese da SHH não é totalmente compreendida.[33] A secreção mensurável de insulina em pacientes com SHH é maior que em pacientes com CAD.[34] Acredita-se que essa concentração mais alta de insulina seja suficiente para suprimir a lipólise e a cetogênese, mas inadequada para regular a produção hepática de glicose e promover a sua utilização. Este conceito é apoiado por estudos clínicos tanto em animais quanto em humanos, que demonstraram que a metade da concentração máxima de insulina para antilipólise é inferior que para uso de glicose por tecidos periféricos.[16] [35] Um outro possível mecanismo para a falta de cetose na SHH envolve o efeito da hiperosmolalidade em inibir a lipólise, a secreção de insulina e a captação de glicose.[34]

Uma redução na concentração efetiva líquida da insulina, seja qual for a etiologia, causa uma deficiência no metabolismo de carboidratos, lipídeos e cetonas nas crises hiperglicêmicas. A diminuição da insulina resulta em aumento da gliconeogênese, glicogenólise acelerada e deficiência na utilização da glicose por tecidos periféricos.[1] [9] [15]

Os distúrbios da hidratação e do equilíbrio eletrolítico são de grande importância na patogênese da SHH. Uma vez que a SHH evolui ao longo de vários dias, a continuação do tratamento com diurese osmótica causa hipernatremia, principalmente em idosos com função renal comprometida e/ou incapacidade de beber água para compensar as perdas urinárias. A hipernatremia e a hiperglicemia resultantes, combinadas

com a ingestão de água inadequada e o excesso de perda de água, resultam na contração de volume profunda. A hipovolemia causa um declínio progressivo na taxa de filtração glomerular, o que agrava o estado hiperglicêmico.[1] [15]

Os níveis de hormônios contrarreguladores, particularmente a adrenalina, ficam elevados como uma resposta sistêmica à infecção. Eles induzem a resistência insulínica, diminuem a produção e secreção de insulina e aumentam a lipólise, cetogênese e depleção de volume, contribuindo assim com as crises hiperglicêmicas em pacientes com diabetes.[1]

## Prevenção primária

Na maioria dos pacientes, o estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) evolui ao longo de vários dias e o monitoramento da glicose sanguínea razoavelmente frequente pode ajudar a identificar pacientes em risco, principalmente idosos e pessoas em instituições de permanência prolongada.

Muitos episódios poderiam ser evitados por meio de programas educacionais eficazes de tratamento ambulatorial. Pacientes e familiares devem receber informações sobre:[2]

- Quais sintomas ou leituras de glicemia devem alertar o paciente a entrar em contato com a equipe de cuidados com o diabetes
- A importância do uso de insulina durante uma doença, e de nunca descontinuar a sem consultar o profissional da saúde
- Monitoramento frequente da glicemia (isto é, pelo menos a cada 3-4 horas, incluindo à noite, o que é especialmente importante em crianças)[4]
- As metas de glicose sanguínea e o uso de suplementação de insulina de curta ou rápida ação para corrigir a glicemia elevada
- Início de uma dieta de carboidratos líquidos de fácil digestão quando houver náuseas.

Todos os pacientes com diabetes, bem como pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou esquizofrenia, e seus cuidadores devem receber informações sobre os medicamentos que podem causar ou agravar a hiperglicemia.[1] [12] [15] [29]

## Rastreamento

Se um paciente se apresenta ao hospital com sinais e sintomas de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e dor abdominal), depleção de volume, respiração acidótica e alterações no estado mental (mesmo sem história de diabetes), deve-se verificar a glicose plasmática e a cetonúria. Na presença de glicose plasmática elevada e/ou cetonúria positiva, devem ser realizadas avaliações laboratoriais completas para diagnóstico de cetoacidose diabética CAD e estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH).[1] [15]



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 72 anos de idade é trazido ao hospital por uma instituição asilar em decorrência de letargia progressiva. O paciente apresenta história de hipertensão complicada por um AVC 3 anos antes. Isso comprometeu sua fala e o confinou a uma cadeira de rodas. Ele também tem um distúrbio esquizotímico, para o qual começou recentemente a tomar clozapina. Na apresentação, ele está desorientado quanto ao espaço e tempo, febril, com temperatura de 38.3 °C (101 °F). Os sinais vitais incluem pressão arterial (PA) de 106/67 mmHg, frequência cardíaca de 106 batimentos por minuto e frequência respiratória de 32 respirações por minuto. A investigação laboratorial inicial revela glicose sérica de 52.7 mmol/L (950 mg/dL), sódio sérico de 127 mmol/L (127 mEq/L), ureia sérica de 21.1 mmol/L (59 mg/dL) e creatinina sérica de 175.4 micromoles/L (2.3 mg/dL). A osmolalidade sérica é calculada como 338 mmol/kg (338 mOsm/kg). A urinálise revela numerosos leucócitos e bactérias. A urina é positiva para nitratos, mas negativa para cetonas. O soro é negativo para beta-hidroxibutirato.

### Caso clínico #2

Um homem de 45 anos de idade com história de diabetes do tipo 2 é internado diretamente pela clínica em virtude de a glicose sérica ser de 53.8 mmol/L (970 mg/dL). Ele iniciou recentemente a insulinoterapia pelo sistema basal em bolus após vários anos de tratamento com agentes antiglicêmicos por via oral. No entanto, ele relata não ter seguido a prescrição de insulina por causa do alto custo. Nas últimas 2 semanas, ele teve poliúria e polidipsia e perdeu 5 kg de peso. Ele também observou um agravamento progressivo da tosse produtiva de escarro marrom-esverdeado por aproximadamente 3 semanas. No exame físico, ele se apresenta febril, com temperatura de 38.5 °C (101.3 °F), taquipneico (frequência respiratória de 24 respirações por minuto) e normotenso. A urinálise revela traços de cetonas, mas o beta-hidroxibutirato sérico não está elevado. Bicarbonato sérico é de 17 mmol/L (17 mEq/L) e pH venoso de 7.32.

### Outras apresentações

Até 20% dos pacientes internados em decorrência de estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) têm diabetes não diagnosticado.[1] [5] [6] [7] Aproximadamente 33% dos pacientes com crises hiperglicêmicas apresentam um quadro misto de cetoacidose diabética e EHH.[5] O coma é uma apresentação rara da SHH. Tipicamente, o coma está associado a níveis de osmolalidade sérica >330 a 340 mmol/kg (>330-340 mOsm/kg) e é mais frequentemente decorrente de hipernatremia que de hiperglicemia. Ocasionalmente, os pacientes com SHH podem apresentar convulsões ou hemiparesia.[8] A acidemia leve e a cetoacidose podem frequentemente estar presentes.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) geralmente evolui insidiosamente ao longo de dias ou semanas.[2] O objetivo das investigações laboratoriais iniciais é estabelecer o diagnóstico e avaliar a gravidade. Investigações subsequentes são usadas para identificar os desencadeadores subjacentes, como infecção ou infarto do miocárdio (IAM).



## Anamnese e exame físico

Os pacientes geralmente apresentam poliúria, polidipsia, polifagia, fraqueza e perda de peso.[7] O estado mental alterado está frequentemente presente na internação,[2] e correlaciona-se com a gravidade da hiperglicemia e da osmolalidade sérica. O coma é uma apresentação muito rara da SHH. Tipicamente, o coma está associado a níveis de osmolalidade sérica >330 a 340 mmol/kg (>330 a 340 mOsm/kg) e é mais frequentemente de natureza hipernatrêmica que hiperglicêmica.

Os fatores importantes a considerar na história médica pregressa ou atual do paciente incluem alterações ou omissões da insulino-terapia, infecção recente e AVC ou IAM prévio ou recente, porque podem ser desencadeadores ou fatores de risco para o EHH.[1] [15]

É essencial obter a história completa de medicamentos, especialmente do uso recente de corticosteroides, pentamidina, didanosina, agentes simpatomiméticos ou tiazidas ou agentes antipsicóticos de segunda geração (atípicos), pois afetam o metabolismo de carboidratos e podem participar do desenvolvimento de crises hiperglicêmicas.[1] [7] [15]

Os sinais físicos de depleção de volume incluem membranas mucosas ressecadas, turgor cutâneo diminuído, taquicardia, hipotensão e, em casos graves, choque. A depleção de volume sob a forma de turgor cutâneo diminuído pode ser difícil de avaliar em pacientes idosos. A avaliação da desidratação da mucosa bucal é mais informativa nesses pacientes.[2] [8] Pode-se observar hipotermia leve em alguns pacientes, como resultado da vasodilatação periférica.[1] [2] [8] A hipotermia grave é um sinal de prognóstico desfavorável.[1] [2] [8] [15]

A dor abdominal é incomum na SHH, mas frequente (>50%) na cetoacidose diabética (CAD).[2] [7] Portanto, em pacientes com emergências hiperglicêmicas, a presença de dor abdominal inexplicável deve orientar o médico para um diagnóstico de CAD em vez de EHH.[7] Ocasionalmente, os pacientes com EHH podem apresentar sinais neurológicos focais (hemianopsia e hemiparesia) e convulsões (focais ou generalizadas).[2] [7] [8] Essa apresentação pode frequentemente ser confundida com um AVC agudo. No entanto, a correção da hiperglicemia com fluidos e insulino-terapia causa a remissão rápida desses sinais na SHH.[7] [8] A epilepsia parcial contínua é uma forma incomum de convulsão que está presente em 6% dos pacientes de SHH na fase inicial da síndrome.[40] As convulsões relacionadas à hiperglicemia na SHH são geralmente resistentes à terapia anticonvulsivante, e a fenitoína pode agravar ainda mais a SHH.[8]

## Investigações iniciais

O objetivo das investigações laboratoriais iniciais é estabelecer o diagnóstico e avaliar a gravidade.

Glicose plasmática

- Geralmente mostra hiperglicemia intensa: >33.3 mmol/L (>600 mg/dL).

Ureia e nitrogênio sanguíneos e creatinina

- Elevados decorrentes da depleção de volume.

Eletrólitos séricos[8] [15]

- O sódio sérico geralmente é baixo, decorrente do fluxo osmótico da água do espaço intracelular ao extracelular na presença de hiperglicemia. O déficit total de sódio é de 5 a 13 mmol/kg (5-13 mEq/kg). A hipernatremia na presença de hiperglicemia em pacientes com SHH indica uma depleção de

volume profunda. Para avaliar a gravidade do déficit de sódio e água, o sódio corrigido do paciente pode ser calculado adicionando-se 1.6 mg/dL de sódio para o valor mensurado a cada 100 mg/dL de glicose acima de 100 mg/dL.[2] O coma, se presente, é com maior frequência decorrente de hipernatremia em vez de hiperglicemia.

- O déficit total de potássio é de 4 a 6 mmol/kg (4-6 mEq/kg) em razão da perda elevada de potássio pela diurese. Apesar do déficit de potássio corporal total, o potássio sérico é geralmente elevado. Isso ocorre porque a insuficiência de insulina, a hipertonia e a acidemia causam um grande deslocamento extracelular de potássio. Um nível baixo de potássio na internação indica um déficit grave de potássio total corporal.[15]
- Os níveis de cloreto sérico são geralmente baixos. Geralmente, há um déficit total de cloreto de 5 a 15 mmol/kg (5-15 mEq/kg); isso é secundário ao déficit de sódio.
- Os níveis de magnésio sérico são geralmente baixos. Geralmente, há um déficit total de magnésio de 0.5 a 1 mmol/kg (1-2 mEq/kg) em razão da perda elevada de magnésio pela diurese.
- Os níveis de cálcio sérico são geralmente baixos. Geralmente, há um déficit total de cálcio de 0.5 a 1 mmol/kg (1-2 mEq/kg) em razão da perda elevada de cálcio pela diurese.
- Os níveis de fosfato sérico são geralmente baixos. O déficit total corporal de fosfato é 3 a 7 mmol/kg em razão da perda elevada de fosfato pela diurese.

#### Osmolalidade sérica

- A osmolalidade sérica efetiva é calculada como  $2 \text{ (sódio medido [mmol/L])} + \text{(glicose [mmol/L])} = \text{mmol/kg}$  ( $2 \text{ [sódio medido {mEq/L}] + [glicose {mg/dL}]/18 = \text{mOsm/kg}$ ).[15] A concentração de ureia não é considerada, pois é livremente permeável e seu acúmulo não altera o gradiente osmótico.[2]
- Elevado em todos os pacientes ( $\geq 320 \text{ mOsm/kg}$ ).

#### Corpos cetônicos séricos ou urinários

- Beta-hidroxibutirato é o principal produto da cetogênese, com ácidos acetoacéticos constituindo o restante das cetonas. Beta-hidroxibutirato é convertido em acetoacetato ao longo do tempo, que é excretado na urina. Ao medir cetonas séricas, a reação do nitroprussiato não detectará o beta-hidroxibutirato. Assim, cetonas séricas ou na urina, medidas pela reação do nitroprussiato, podem ser inicialmente negativas no momento da apresentação, ou manter-se positivas quando a CAD se resolveu (dando a aparência de que não há cetonas no soro, ou que a CAD não está se resolvendo). Portanto, as diretrizes recomendam que, além de usar a reação do nitroprussiato para detectar cetonas, a medição direta do beta-hidroxibutirato deve ser realizada sempre que possível.[2] [41]

#### Anion gap

- O anion gap é calculado como  $(\text{Na}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$  (mmol/L [mEq/L])[15]
- Níveis  $\geq 10$  a 12 mEq/L significam acidose do anion gap (isto é, acidose láctica ou cetoacidose).[2]

#### Lactato sérico

- Os níveis de ácido láctico podem estar elevados se houver acidose láctica concomitante .[2]

#### Urinálise

- A cetonúria é geralmente negativa ou apenas ligeiramente positiva. A glicose na urina é positiva. Se houver infecção, a urina será positiva para leucócitos e nitritos; a infecção do trato urinário é um precipitante comum da SHH.

#### Gasometria

- O pH arterial é geralmente  $>7.30$  e o bicarbonato arterial é  $>15$  mmol/L ( $>15$  mEq/L). Uma amostra de pH venoso é geralmente 0.03 unidade menor que o de pH arterial. Diversos estudos sugeriram que a diferença entre amostras de pH venoso e arterial não é suficientemente significativa para alterar o manejo clínico.<sup>[41]</sup> Além disso, a amostragem de pH venoso é mais fácil, mais conveniente e menos dolorosa.

#### Hemograma completo

- A leucocitose está presente nas crises hiperglicêmicas. No entanto, a leucocitose  $>25 \times 10^9/L$  ( $>25,000$  por microlitro) pode indicar infecção e requer uma avaliação adicional.<sup>[15]</sup>

#### Testes da função hepática

- Geralmente normais. Podem existir anormalidades se doenças subjacentes, como esteatose hepática ou insuficiência cardíaca congestiva, estiverem presentes.

## Investigações adicionais

Investigações subsequentes são usadas para identificar os desencadeadores subjacentes, como infecção ou IAM ou um diagnóstico alternativo.

#### radiografia torácica

- Usada para descartar pneumonia, um precipitante comum da SHH.

#### eletrocardiograma (ECG)

- Deve ser realizada se doenças cardiovasculares, como IAM, forem desencadeadoras suspeitas ou se houver anormalidades eletrolíticas intensas.<sup>[1] [15]</sup> As evidências de hipo-(ondas U) ou hipercalcemia (ondas T altas) também podem estar presentes.

#### Enzimas miocárdicas

- Devem ser testadas se um IAM for suspeito como o desencadeador.

#### Culturas de sangue, urina ou escarro

- Usadas para identificar as infecções precipitantes. A investigação adicional da sepse deve ser realizada se for clinicamente indicada.

## Fatores de risco

### Fortes

## infecção

- Infecções são o principal fator desencadeante, ocorrendo em 30% a 60% dos pacientes. Infecções do trato urinário e pneumonia são comumente reportadas.[5] [36]
- Os níveis de hormônios contrarreguladores, particularmente a adrenalina, ficam elevados como uma resposta sistêmica à infecção. Eles induzem a resistência insulínica, diminuem a produção e secreção de insulina e aumentam a lipólise, cetogênese e depleção de volume, contribuindo assim com as crises hiperglicêmicas em pacientes com diabetes.[1] [15]

## insulinoterapia ou tratamento com antidiabéticos orais inadequados

- A falta de adesão à insulinoterapia ou aos medicamentos antidiabéticos orais é encontrada em 12% a 25% dos pacientes internados com estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH).[5] [6] Nos EUA, essa associação é muito mais alta em pacientes afro-americanos urbanos com diabetes, nos quais a falta de adesão é a única razão da SHH em 42% dos casos.[9]
- As bebidas alcoólicas e o abuso de cocaína são fatores importantes que contribuem para a falta de adesão ao tratamento do diabetes. Em um estudo sobre pacientes afro-americanos urbanos desfavorecidos com SHH, o abuso de álcool foi observado em 49% dos pacientes e o uso de cocaína em 9%.[9]
- A redução na concentração líquida efetiva da insulina produz uma deficiência relativa de insulina. A deficiência pode desencadear EHH se for suficientemente grande.[1] [9] [15]

## doença aguda em paciente com diabetes conhecido

- Eventos cardiovasculares subjacentes, especialmente infarto do miocárdio (IAM), provocam a liberação de hormônios contrarreguladores que podem resultar em EHH.[6] [8]
- O AVC, com níveis aumentados de hormônios contrarreguladores e acesso comprometido à água e insulina, podem contribuir com o desenvolvimento de crises hiperglicêmicas.[6] [8]

## residentes de instituições asilares

- A ingestão de água restrita em indivíduos com diabetes residentes em instituições asilares coloca esses pacientes em risco elevado de evoluir para EHH.
- Nesses pacientes, o diabetes pode ser não diagnosticado e seu estado acamado ou restrito, com ou sem alteração do mecanismo da sede, os predispõe à depleção de volume grave. As múltiplas doenças comórbidas aumentam ainda mais o risco de evoluir para SHH.
- Em pacientes com diabetes, a falha ao detectar hiperglicemia ou o tratamento inadequado do diabetes causa a mesma sequência de eventos.[5] [12]

## Fracos

### estado pós-operatório

- O aumento, relacionado ao procedimento, na carga osmótica intravenosa com fluidos contendo dextrose pode desencadear a SHH, especialmente em pacientes que recebem grandes volumes de ressuscitação fluídica com dextrose (por exemplo, em procedimentos cardíacos ou ortopédicos).[6] [37] A falha em iniciar a insulinoterapia no pós-operatório agrava o risco.
- Os procedimentos neurocirúrgicos também estão associados ao EHH, embora ainda não esteja claro se isso é um resultado de uma lesão direta do sistema nervoso central, carga de solutos, glicocorticoides ou fenitoína.[8]

## medicamentos precipitadores

- Corticosteroides,[21] diuréticos tiazídicos,[22] [23] betabloqueadores,[24] e didanosina[25] induzam a SHH ao afetar o metabolismo de carboidratos.[7]
- Os medicamentos que foram associados à hiperglicemia, mas não diretamente ao EHH, incluem fenitoína.[26] gatifloxacino,[27] e cimetidina.[28] A hiperglicemia induzida por medicamentos é cada vez mais observada em clínicas de vírus da imunodeficiência humana (HIV); os medicamentos comumente envolvidos são megestrol, pentamidina e corticosteroides.[29] O risco de hiperglicemia grave aumenta com o uso concomitante desses medicamentos.[30]
- Medicamentos antipsicóticos atípicos (em particular, clozapina e olanzapina) também foram implicados na produção de diabetes e crises hiperglicêmicas.[31] [32] Os possíveis mecanismos incluem a indução de resistência insulínica periférica, influência direta sobre a função de células beta do pâncreas pelo antagonismo do receptor 5-HT<sub>1A/2A/2C</sub>, efeitos inibitórios pelos receptores alfa 2-adrenérgicos ou efeitos tóxicos.[7] [32]

## nutrição parenteral total (NPT)

- Qualquer pessoa com forte história familiar de diabetes tem risco elevado de evoluir para SHH na NPT se não for tratada concomitantemente com insulina.[8] [17]

## Síndrome de Cushing

- Em pacientes com diabetes concomitante, o hipercortisolismo causa a resistência insulínica e promove o desenvolvimento de SHH.[19]
- A produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico foi associada ao EHH.[20]

## hipertireoidismo

- O hipertireoidismo induz a intolerância à glicose, diminuindo os níveis de insulina e a sensibilidade à insulina periférica.[38] Foi relatada uma série de casos de EHH no hipertireoidismo.[39]

## acromegalia

- Foram relatados alguns casos de SHH associada à acromegalia.[18]

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### estado mental alterado (comum)

- O estado mental alterado está frequentemente presente na internação,[2] e correlaciona-se com a gravidade da hiperglicemia e da osmolalidade sérica.
- O coma é uma apresentação muito rara do estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH). Tipicamente, o coma está associado a níveis de osmolalidade sérica >330 a 340 mmol/kg (>330-340 mOsm/kg) e é mais frequentemente de natureza hipernatrêmica que hiperglicêmica.

## Outros fatores de diagnóstico

### poliúria (comum)

- Sintoma de hiperglicemia.

### polidipsia (comum)

- Sintoma de hiperglicemia.

**perda de peso (comum)**

- Sintoma de hiperglicemia.

**fraqueza (comum)**

- Sintoma de hiperglicemia.

**membranas mucosas ressecadas (comum)**

- Sinal de depleção de volume.

**turgor cutâneo diminuído (comum)**

- Sinal de depleção de volume. A depleção de volume sob a forma de turgor cutâneo diminuído pode ser difícil de avaliar em pacientes idosos.
- A avaliação da desidratação da mucosa bucal é mais informativa nesses pacientes.[2] [8]

**taquicardia (comum)**

- Sinal de depleção de volume.

**hipotensão (comum)**

- Sinal de depleção de volume.

**convulsões (comum)**

- As convulsões são observadas em até 25% dos pacientes e podem ser focais ou generalizadas.
- A epilepsia parcial contínua é uma forma incomum de convulsão que está presente em 6% dos pacientes de SHH na fase inicial da síndrome.[40]
- As convulsões relacionadas à hiperglicemia na SHH são geralmente resistentes à terapia anticonvulsivante, e a fenitoína pode agravar ainda mais a SHH.[8]

**hipotermia (incomum)**

- Embora a infecção concomitante seja comum na SHH, os pacientes geralmente são normotérmicos ou hipotérmicos em decorrência da vasodilatação periférica.
- A hipotermia grave é um sinal de prognóstico desfavorável.[1] [2] [8] [15]

**choque (incomum)**

- Sinal de depleção de volume.

**dor abdominal (incomum)**

- A dor abdominal é incomum na SHH, mas frequente (>50%) na cetoacidose diabética (CAD).[2] [7] Portanto, em pacientes com emergências hiperglicêmicas, a presença de dor abdominal inexplicável deve orientar o médico para um diagnóstico de CAD em vez de EHH.[7]

**sinais neurológicos focais (incomum)**

- Os sinais neurológicos focais na SHH podem estar na forma de hemianopsia ou hemiparesia na apresentação.[1] [2] [15]
- Essa apresentação pode frequentemente ser confundida com um AVC agudo. No entanto, a correção da hiperglicemia com fluidos e insulinoaterapia causa a remissão rápida desses sinais na SHH.[7] [8]

# Exames diagnóstico

## Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>nível de glicose plasmática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A glicose plasmática é <math>&gt;33.3</math> mmol/L (<math>&gt;600</math> mg/dL).</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>nível de corpos cetônicos séricos ou urinários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beta-hidroxibutirato é o principal produto da cetogênese, com ácidos acetoacéticos constituindo o restante das cetonas.</li> <li>Ao medir cetonas séricas, a reação do nitroprussiato não detectará o beta-hidroxibutirato. Assim, cetonas séricas ou na urina, medidas pela reação do nitroprussiato, podem ser inicialmente negativas no momento da apresentação, ou manter-se positivas quando a cetoacidose diabética (CAD) se resolveu (dando a aparência de que não há cetonas no soro, ou que a CAD não está se resolvendo).</li> <li>As diretrizes recomendam que, além de usar a reação do nitroprussiato para detectar cetonas, a medição direta do beta-hidroxibutirato deve ser realizada sempre que possível.<sup>[2] [41]</sup></li> </ul>	<b>negativo ou baixo</b>
<b>nível de ureia sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentado por causa da depleção de volume.<sup>[15]</sup></li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>nível de creatinina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentado por causa da depleção de volume (azotemia pré-renal).<sup>[15]</sup></li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>nível de sódio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente baixo devido ao fluxo osmótico da água do espaço intracelular ao extracelular na presença de hiperglicemia.</li> <li>O deficit total de sódio é de 5 a 13 mmol/kg (5-13 mEq/kg). A hipernatremia na presença de hiperglicemia indica uma depleção de volume profunda.</li> </ul>	<b>variável; geralmente baixo, mas a hipernatremia pode estar presente</b>
<b>nível de potássio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O deficit total de potássio é de 4 a 6 mmol/kg (4-6 mEq/kg) em razão do aumento da diurese.</li> <li>No entanto, o potássio sérico geralmente é elevado em razão do desvio extracelular de potássio causado por insuficiência de insulina, hipertonidade e acidemia.</li> <li>Um nível baixo de potássio na internação indica um deficit grave de potássio total corporal.<sup>[15]</sup></li> </ul>	<b>geralmente elevado; reduzido em casos graves</b>
<b>nível de cloreto sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O deficit total de cloreto é de 5 a 15 mmol/kg (5-15 mEq/kg).</li> </ul>	<b>geralmente baixa</b>
<b>nível de magnésio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O deficit total corporal de magnésio é geralmente 0.5 a 1 mmol/kg (1-2 mEq/kg) em razão da perda elevada de magnésio pela diurese.</li> </ul>	<b>geralmente baixa</b>
<b>nível de cálcio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O deficit total corporal de cálcio é geralmente aproximadamente 0.5 a 1 mmol/kg (1-2 mEq/kg) em razão da perda elevada de cálcio pela diurese.</li> </ul>	<b>geralmente baixa</b>



Exame	Resultado
<b>nível de fosfato sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O deficit total corporal de fosfato é 3 a 7 mmol/kg em razão da perda elevada de fosfato pela diurese.</li> </ul>	geralmente baixa
<b>osmolalidade sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A osmolalidade sérica efetiva é calculada como: <math>2 \text{ (sódio medido [mmol/L])} + \text{(glicose [mmol/L])} = \text{mmol/kg}</math> (<math>2 \text{ [sódio medido {mEq/L}] + [glicose {mg/dL}]/18 = \text{mOsm/kg}</math>).<sup>[15]</sup></li> <li>A concentração de ureia não é considerada, pois é livremente permeável e seu acúmulo não altera o gradiente osmótico.<sup>[2] [42]</sup></li> <li>O coma, se presente, é com maior frequência decorrente de hipernatremia em vez de hiperglicemia.</li> </ul>	$\geq 320 \text{ mmol/kg}$ ( $\geq 320 \text{ mOsm/kg}$ )
<b>cálculo do anion gap</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O anion gap é calculado como <math>(\text{Na}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)</math>, como mmol/L (mEq/L).<sup>[15]</sup></li> <li>Níveis <math>\geq 10</math> a 12 mmol/L significam acidose do anion gap (isto é, acidose láctica ou cetoacidose).<sup>[2]</sup></li> </ul>	variável; geralmente 7 a 9 mmol/L
<b>nível de lactato sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O lactato sérico é <math>&gt;5 \text{ mmol/L}</math> na acidose láctica.<sup>[15]</sup></li> <li>Os níveis de ácido láctico podem estar elevados se houver acidose láctica concomitante.<sup>[2]</sup></li> </ul>	geralmente normais
<b>gasometria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O pH da amostra venosa é geralmente 0.03 unidade menor que a do pH arterial, e essa diferença deve ser considerada.</li> </ul>	o pH arterial é geralmente $>7.30$ ; o bicarbonato arterial é $>15 \text{ mmol/L}$ ( $>15 \text{ mEq/L}$ )
<b>urinálise</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infecções são o principal fator desencadeante, ocorrendo em 30% a 60% dos pacientes. Infecções do trato urinário (ITUs) e pneumonia são mais comumente reportadas.<sup>[5] [36]</sup> A cetonúria leve é, às vezes, observada.</li> </ul>	variável; positiva para glicose; positiva para leucócitos e nitritos na presença de infecção; negativa ou apenas ligeiramente positiva para cetonas
<b>testes da função hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podem existir anormalidades se doenças subjacentes, como esteatose hepática ou insuficiência cardíaca congestiva, estiverem presentes.</li> </ul>	geralmente normais
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A leucocitose está presente nas crises hiperglicêmicas. No entanto, a leucocitose <math>&gt;25 \times 10^9/\text{L}</math> (<math>&gt;25,000</math> por microlitro) pode indicar infecção e requer uma avaliação adicional.<sup>[15]</sup></li> </ul>	leucocitose

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As infecções mais comuns que desencadeiam estado hiperosmolar hiperglicêmico são a pneumonia e ITUs.<sup>[15]</sup></li> </ul>	variável, compatível com a pneumonia

Exame	Resultado
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usada para identificar doenças cardiovasculares precipitantes, como o IAM, ou se anormalidades eletrolíticas graves estiverem presentes.[1] [15]</li> <li>As evidências de hipo-(ondas U) ou hipercalemia (ondas T altas) podem estar presentes.</li> </ul>	<b>pode mostrar evidências de infarto do miocárdio (IAM) ou hipercalemia ou hipocalemia</b>
<b>biomarcadores cardíacos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Devem ser testadas se um IAM for suspeito como o desencadeador.</li> </ul>	<b>podem estar elevadas na presença de IAM</b>
<b>culturas de sangue, urina ou escarro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se clinicamente indicado, investigações adicionais para sepse devem ser realizadas.[1] [8] [15]</li> </ul>	<b>positivas na presença de infecção</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Cetoacidose diabética (CAD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes são frequentemente mais jovens e mais magros, e geralmente têm diabetes do tipo 1.</li> <li>A dor abdominal é incomum no estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH), mas frequentemente observada (&gt;50%) em pacientes com CAD.[7]</li> <li>Nos EUA, os pacientes com diabetes tipo 2 propensos à cetose são quase exclusivamente de origem afro-americana ou hispânica.[43]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potencial hidrogeniônico (pH) venoso &lt;7.3.</li> <li>HCO<sub>3</sub> &lt;15 mmol/L (&lt;15 mEq/L); anion gap &gt;12 mmol/L (&gt;12 mEq/L).</li> <li>Presença de cetonas ou beta-hidroxibutirato séricos.</li> </ul>
<b>Acidose láctica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser clinicamente indistinguível de SHH e CAD, embora a maioria dos pacientes não tenha história de diabetes.</li> <li>Às vezes, ocorre em associação com SHH e CAD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potencial hidrogeniônico (pH) venoso &lt;7.3.</li> <li>HCO<sub>3</sub> &lt;15 mmol/L (&lt;15 mEq/L); anion gap &gt;12 mmol/L (&gt;12 mEq/L).</li> <li>Ácido láctico &gt;5 mmol/L.</li> <li>A glicose sérica e as cetonas estão normais.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Cetoacidose alcoólica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Há história de abuso crônico de álcool.</li> <li>Produzida por inanição decorrente da pouca ingestão de alimentos.</li> <li>Estão presentes sinais periféricos de doença hepática crônica, como nevos arâneos, leuconíquia, eritema palmar, hematoma, icterícia, marcas de arranhões e hepatomegalia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O pH venoso é variável e pode ser normal.</li> <li><math>\text{HCO}_3^- &lt; 15 \text{ mmol/L}</math> (<math>&lt; 15 \text{ mEq/L}</math>); anion gap <math>&gt; 12 \text{ mmol/L}</math> (<math>&gt; 12 \text{ mEq/L}</math>).</li> <li>A glicose sérica é baixa ou normal, mas os cetonas ou o beta-hidroxibutirato séricos são elevados.</li> <li>Os níveis de lactato são geralmente elevados, mas a elevação é insuficiente para explicar a acidose.</li> </ul>
<b>Ingestão de substâncias tóxicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Há história de ingestão de etanol, metanol, etilenoglicol (constituente de anticongelantes de automóveis) e/ou propilenoglicol (diluente em muitos medicamentos intravenosos, como o lorazepam).</li> <li>A ingestão de paraldeído é sugerida pelo seu forte odor característico na respiração.[2]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de metanol sérico serão elevados.[2]</li> <li>Os cristais de oxalato de cálcio e de hipurato na urina sugerem ingestão de etilenoglicol.[2]</li> <li>Essas toxinas orgânicas podem produzir um gap osmolar em associação com o anion gap em decorrência de seus baixos pesos moleculares.[2]</li> </ul>
<b>Superdosagem de paracetamol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Há história de ingestão crônica de paracetamol ou superdosagem de paracetamol.</li> <li>Os sinais clínicos incluem confusão, zumbido, hiperventilação e edema pulmonar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de paracetamol sérico e na urina serão positivos, mas não necessariamente na faixa tóxica.</li> </ul>
<b>Superdosagem de salicilato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Há história de ingestão crônica de salicilato ou superdosagem de salicilato.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de salicilato sérico serão elevados.</li> </ul>
<b>Convulsões</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O paciente pode ter história pregressa de eventos de convulsão.</li> <li>Pode apresentar manifestações motoras disseminadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ureia e eletrólitos podem estar normais.</li> <li>O eletroencefalograma (EEG) revelará atividade epileptiforme.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Acidente vascular cerebral (AVC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na maioria dos casos, os sintomas de acidente vascular cerebral (AVC) aparecem rapidamente, em segundos ou minutos.</li> <li>Os pacientes podem apresentar fraqueza nos membros e/ou face (geralmente afetando o rosto, perna e braço igualmente); podem apresentar distúrbios visuais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ureia e eletrólitos estão normais.</li> <li>A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio demonstra hemorragia ou atenuação.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Características diagnósticas do estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH)[1] [2] [15] [16] [42]

- Glicose plasmática:  $\geq 600$  mg/dL ( $\geq 33.3$  mmol/L)
- Osmolalidade:  $\geq 320$  mOsm/kg
- pH arterial ou venoso:  $\geq 7.30$
- Bicarbonato sérico: geralmente, 15 mEq/L ( $\geq 15$  mmol/L)
- Cetonúria: negativa ou baixa
- Cetonas séricas: negativas ou baixas
- Beta-hidroxibutirato:  $\leq 3$  mg/dL ( $\leq 300$  micromoles/L)
- Osmolalidade sérica efetiva:  $\geq 320$  mmol/kg ( $\geq 320$  mOsm/kg)
- Anion gap variável: geralmente,  $< 12$  mEq/L ( $< 12$  mmol/L)
- Estado mental: letargia/estupor/coma.

### Critérios para a remissão da SHH[15]

- Glicose plasmática:  $< 250$  a  $300$  mg/dL ( $< 12.2$ - $16.7$  mmol/L)
- Osmolalidade plasmática efetiva  $< 315$  mmol/kg ( $< 315$  mOsm/kg)
- Melhora na hemodinâmica e no estado mental.

## Abordagem passo a passo do tratamento

As principais metas no tratamento do estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) são:

- Restauração do déficit de volume. A fluidoterapia deve ser iniciada imediatamente depois das avaliações laboratoriais iniciais. A infusão de cloreto de sódio 0.9% deve começar a uma taxa de 1 a 2 L/hora para a primeira hora
- Remissão da hiperglicemia
- Correção das anormalidades eletrolíticas (o nível de potássio deve ser  $>3.3$  mmol/L [ $<3.3$  mEq/L]) antes do início da terapia com insulina). O uso de insulina em um paciente com hipocalcemia pode reduzir mais ainda o potássio sérico em virtude do deslocamento do potássio para o espaço intracelular, que pode resultar em paralisia respiratória, arritmias cardíacas e morte
- O tratamento de eventos desencadeantes e prevenção de complicações.

Embora seja possível tratar o EHH leve sem internação na unidade de terapia intensiva (UTI), muitos casos exigirão cuidados na UTI. O sucesso do tratamento requer o monitoramento frequente dos parâmetros clínicos e laboratoriais para atingir os critérios de remissão. Deve-se manter um protocolo de tratamento e um fluxograma para registrar os estágios de tratamento e dados laboratoriais.[1] [2] [8] [15]

Deve-se buscar o diagnóstico de fatores precipitantes, como infecção do trato urinário (ITU), pneumonia ou medicamentos causadores, bem como o tratamento adequado com antibióticos ou a remoção do medicamento desencadeante.[14]

### Pacientes com instabilidade hemodinâmica, cardiovascular, respiratória ou estado mental alterado

O diagnóstico de instabilidade hemodinâmica é feito observando hipotensão e sinais clínicos de má perfusão de tecidos, incluindo oligúria, cianose, membros frios e estado mental alterado. Esses pacientes necessitam de internação urgente na UTI.

Após a admissão na UTI, é necessário um monitoramento frequente da pressão arterial e hemodinâmica. Também são necessários um cateter venoso central e/ou cateterismo de Swan-Ganz e oximetria percutânea contínua. A oxigenação e a proteção das vias aéreas são cruciais. Intubação e ventilação mecânica são comumente necessárias, com monitoramento constante dos parâmetros respiratórios.

**[VIDEO: Ventilação com ressuscitador manual ("bolsa-válvula-máscara") - Vídeo de demonstração ]**

**[VIDEO: Intubação traqueal - Vídeo de demonstração ]**

### Cuidados de suporte

Devem-se realizar o diagnóstico de fatores precipitantes, como infecções ou medicamentos causadores, e o tratamento adequado (p. ex., antibióticos para a infecção ou a remoção de um medicamento desencadeante) em todos os pacientes, conforme apropriado.[14] O monitoramento do estado hemodinâmico, parâmetros respiratórios e débito urinário é essencial, particularmente em pacientes hemodinamicamente instáveis. O monitoramento frequente da glicose à beira do leito deve ser realizado a cada 1 a 2 horas até que a hiperglicemia seja corrigida.

Após a avaliação laboratorial inicial, os eletrólitos séricos devem ser verificados a cada 2 a 4 horas, e o cálcio, fosfato de magnésio, ureia e creatinina são verificados a cada 2 a 6 horas, dependendo do quadro

clínico do paciente e da resposta à terapia. A medição repetida dos níveis de cetonas no soro/urina não é indicada. Um fluxograma classificando esses achados, assim como o estado mental, sinais vitais, dose de insulina, fluidoterapia, terapia com eletrólitos e débito urinário, permite analisar com facilidade a resposta ao tratamento e remissão de crises.[1] [8] [15]

## Fluidoterapia

Pacientes com depleção de volume grave (100 mL/kg ou aproximadamente 7 a 9 L, hipotensão ortostática ou supina, membranas mucosas ressecadas, turgor cutâneo diminuído) devem receber ressuscitação fluidica em associação com a fluidoterapia de manutenção. O estado da hidratação deve ser continuamente avaliado clinicamente.

No contexto de déficit de volume grave e choque e na ausência de comprometimento cardíaco, os pacientes devem receber cloreto de sódio a 0.9% em infusão de 15 a 20 mL/kg/hora ou 1 a 2 L durante a primeira hora.[2] [47] Uma vez corrigida a hipotensão, a ressuscitação fluidica deve ser mantida com cloreto de sódio a 0.9% em infusão de 500 mL/hora por 4 horas, e então 250 mL/hora por mais 4 horas.[47]

A fluidoterapia de manutenção é baseada no nível de sódio sérico corrigido. Sódio corrigido (mmol/L [mEq/L]) = sódio medido +  $0.016 \times (\text{glicose sérica} - 100)$ .

- Em pacientes hiponatrêmicos: a fluidoterapia subsequente pode ser mantida com cloreto de sódio a 0.9% em infusão de 250 a 500 mL/hora; quando a glicose plasmática atingir 250 a 300 mg/dL, a fluidoterapia deve ser alterada para dextrose a 5% com cloreto de sódio a 0.9% em infusão de 150 a 250 mL/hora.[1] [2] [3] [8] [15] [47]
- Em pacientes hipernatrêmicos ou eunatrêmicos, a fluidoterapia subsequente deve ser alterada para cloreto de sódio a 0.45% administrado em infusão de 250 a 500 mL/hora; quando a glicose plasmática atingir 250 a 300 mg/dL, deverá ser alterada para dextrose a 5% com cloreto de sódio a 0.45% em infusão de 150 a 250 mL/hora.[1] [2] [3] [8] [15] [47]

## Terapia para hiperosmolalidade

A osmolalidade plasmática é geralmente superior a 320 mmol/kg (320 mOsm/kg) no estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH). Uma rápida redução da osmolalidade plasmática pode causar edema cerebral e, portanto, recomenda-se que a osmolalidade plasmática não seja reduzida por mais de 3 mmol/kg/hora (3 mOsm/kg/hora). Isso pode ser atingido pelo monitoramento da osmolalidade plasmática, adicionando dextrose à fluidoterapia intravenosa, uma vez que a glicose plasmática fique abaixo de 250 a 300 mg/dL, e selecionando a concentração correta de soro fisiológico intravenoso dependendo da concentração de sódio sérico.[13] [47]

## Vasopressores

Se a hipotensão persistir após hidratação forçada, deve-se iniciar um agente vasopressor. Noradrenalina ou dopamina são consideradas medicamentos de primeira linha. A dopamina aumenta o volume sistólico e a frequência cardíaca e a noradrenalina aumenta a pressão arterial média.

## Insulinoterapia

A meta é uma redução regular, mas gradual, da glicose sérica e da osmolalidade sérica (para reduzir o risco de complicações do tratamento; p. ex., hipoglicemia e hipocalcemia) por uma insulinoterapia de baixa dose.

Uma infusão intravenosa contínua de insulina regular é usualmente recomendada se o potássio sérico for  $>3.3$  mmol/L ( $>3.3$  mEq/L). A insulina pode ser iniciada com um bolus de 0.1 unidade/kg seguida por infusão contínua de 0.1 unidade/kg/hora. Como alternativa, uma infusão contínua de insulina de 0.14 unidade/kg/hora pode ser iniciada sem o bolus inicial de insulina.[2]

Se a glicose sérica não diminuir em pelo menos 10% na primeira hora, então um bolus de 0.14 unidade/kg de insulina intravenosa deve ser administrado, continuando a taxa anterior de infusão de insulina (ou seja, 0.1 unidade/kg/hora ou 0,14 unidade/kg/hora). Uma vez que a glicose sanguínea atingir 300 mg/dL ou menos, a infusão de insulina deve ser reduzida para 0.02 a 0.05 unidade/kg/hora, mantendo a glicemia entre 200 e 300 mg/dL, até que o paciente esteja mentalmente alerta.[2]

Reduções rápidas nas concentrações de glicose sanguínea precisam ser evitadas para impedir alterações osmolares súbitas e edema cerebral. Em uma série de casos foi registrado que a duração média do tratamento até a correção da hiperglicemia é de  $9 \pm 1$  hora.[9] A reposição de fluidos e a insulino terapia de baixa dose diminuem a concentração de glicose plasmática a uma taxa de 2.8 a 4.2 mmol/L/hora (50 a 75 mg/dL/hora).

A injeção de insulina em uma escala móvel não é mais recomendada no tratamento de SHH.[15]

## Terapia com potássio

A insulino terapia e a correção da hiperosmolalidade levam o potássio para dentro das células, podendo causar hipocalemia grave. A meta é manter os níveis de potássio na faixa normal, a fim de prevenir complicações da hipocalemia, incluindo a paralisia respiratória e disritmia cardíaca. Um débito urinário adequado  $>50$  mL/hora deve ser assegurado enquanto o paciente estiver fazendo o tratamento com potássio, e o estado de hidratação deve ser continuamente avaliado clinicamente.

- Se o potássio sérico de linha basal for  $<3.3$  mmol/L ( $<3.3$  mEq/L), a insulino terapia deve ser protelada até que 40 mmol/L (40 mEq/L) de cloreto de potássio tenham sido administrados.
- A reposição de potássio deve ser iniciada com 20 a 40 mmol/L (20-40 mEq/L) se o potássio sérico de linha basal estiver entre 3.3 e 5.3 mmol/L (3.3-5.3 mEq/L).
- Caso o nível de potássio sérico basal esteja  $>5.3$  mmol/L ( $>5.3$  mEq/L), a reposição de potássio não será necessária, mas os níveis devem ser verificados a cada 2 horas.[1] [15] [47]

## Terapia com fosfato

O fosfato total fica baixo na SHH, mas a reposição de fosfato de rotina não resultou em benefícios clínicos para os pacientes.[48] Na presença de hipofosfatemia grave ( $<0.32$  mmol/L [ $<1$  mg/dL]) em pacientes com disfunção cardíaca (por exemplo, sinais de disfunção ventricular esquerda), anemia sintomática ou depressão respiratória (por exemplo, diminuição da saturação de oxigênio), pode ser indicada uma terapia cuidadosa com fosfato para evitar a disfunção cardíaca, respiratória e musculoesquelética.[15]

## Tratamento em curso

O tratamento e o monitoramento devem continuar até a remissão da SHH. Os critérios para a remissão da SHH são:[15]

- glicose plasmática  $<12.2$  a  $16.7$  mmol/L ( $<250$ -300 mg/dL)
- osmolalidade plasmática efetiva  $<315$  mmol/kg ( $<315$  mOsm/kg)



- melhora na hemodinâmica e no estado mental

Uma vez que a SHH foi remitida e o paciente é capaz de tolerar a ingestão oral, a transição para a insulina subcutânea precisa ser iniciada. Os pacientes devem receber insulina subcutânea entre 1 a 2 horas antes do término da infusão de insulina, para permitir tempo suficiente para que a insulina subcutânea comece a funcionar. A insulina de ação intermediária ou prolongada é recomendada para requisitos basais e a insulina de ação curta para o controle glicêmico prandial.

[**VIDEO: Inserção de cateter venoso central – Vídeo de demonstração**]

[**VIDEO: Canulação venosa periférica – Vídeo de demonstração**]

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo		( resumo )
todos os pacientes		
<ul style="list-style-type: none"> <li>com potássio sérico na linha basal &lt;3.3 mmol/L (&lt;3.3 mEq/L)</li> </ul>	1a	fluidoterapia intravenosa
	mais	cuidados de suporte ± internação na unidade de terapia intensiva (UTI)
	adjunto	vasopressor
<ul style="list-style-type: none"> <li>com potássio sérico na linha basal 3.3 a 5.3 mmol/L (3.3-5.3 mEq/L)</li> </ul>	mais	tratamento com potássio com medições séricas frequentes
	mais	insulinoterapia uma vez que a medição do potássio sérico tenha atingido ≥3.3 mmol/L (≥3.3 mEq/L)
	adjunto	terapia com fosfato
<ul style="list-style-type: none"> <li>com potássio sérico na linha basal &gt;5.3 mmol/L (&gt;5.3 mEq/L)</li> </ul>	mais	insulinoterapia
	mais	tratamento com potássio com medições séricas frequentes
	adjunto	terapia com fosfato
	mais	insulinoterapia
	adjunto	terapia com fosfato
Em curso		( resumo )
síndrome hiperglicêmica hiperosmolar (SHH) remitida e		

Em curso		( resumo )
paciente capaz de tolerar a ingestão oral		
...	1a	insulinoterapia subcutânea

# Opções de tratamento

## Agudo

todos os pacientes

### 1a fluidoterapia intravenosa

» No contexto de déficit de volume grave e choque e na ausência de comprometimento cardíaco, os pacientes devem receber cloreto de sódio a 0.9% em infusão de 15 a 20 mL/kg/hora ou 1 a 2 L durante a primeira hora.<sup>[2] [47]</sup> Uma vez corrigida a hipotensão, a ressuscitação fluídica deve ser mantida com cloreto de sódio a 0.9% em infusão de 500 mL/hora por 4 horas, e então 250 mL/hora por mais 4 horas.<sup>[47]</sup>

» Em pacientes hiponatrêmicos: a fluidoterapia subsequente pode ser mantida com cloreto de sódio a 0.9% em infusão de 250 a 500 mL/hora; quando a glicose plasmática atingir 250 a 300 mg/dL, a fluidoterapia deve ser alterada para dextrose a 5% com cloreto de sódio a 0.9% em infusão de 150 a 250 mL/hora.<sup>[1] [2] [8] [15] [47]</sup>

» Em pacientes hipernatrêmicos ou eunatrêmicos, a fluidoterapia subsequente deve ser alterada para cloreto de sódio a 0.45% administrado em infusão de 250 a 500 mL/hora; quando a glicose plasmática atingir 250 a 300 mg/dL, deverá ser alterada para dextrose a 5% com cloreto de sódio a 0.45% em infusão de 150 a 250 mL/hora.<sup>[1] [2] [8] [15] [47]</sup>

### mais cuidados de suporte ± internação na unidade de terapia intensiva (UTI)

» A glicose deve ser verificada a cada 2 horas e os eletrólitos, ureia, pH venoso e creatinina verificados a cada 2 a 6 horas, até a remissão do estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH). O débito urinário deve ser monitorado.

» O diagnóstico de fatores precipitantes (por exemplo, infecção ou medicamentos causadores) e o tratamento adequado com antibióticos e a remoção dos medicamentos desencadeantes devem ser iniciados.<sup>[14]</sup>

» Pacientes com instabilidade hemodinâmica, cardiovascular ou respiratória, ou estado mental alterado, podem exigir internação na unidade de terapia intensiva (UTI) com monitoramento frequente da pressão arterial e hemodinâmica, um cateter venoso central e/ou cateterismo de Swan-Ganz e oximetria percutânea contínua.

## Agudo

» A oxigenação e a proteção das vias aéreas são cruciais. Intubação e ventilação mecânica são comumente necessárias, com monitoramento constante dos parâmetros respiratórios.

**[VIDEO: Ventilação com ressuscitador manual ("bolsa-válvula-máscara") - Vídeo de demonstração ]**

**[VIDEO: Intubação traqueal - Vídeo de demonstração ]**

**adjunto vasopressor**

**Opções primárias**

» **noradrenalina**: 0.5 a 3 microgramas/minuto em infusão intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 30 microgramas/minuto

**OU**

» **dopamina**: 5-20 microgramas/kg/minuto em infusão intravenosa, ajustar de acordo com a resposta

» Se a hipotensão persistir após hidratação forçada, deve-se iniciar um agente vasopressor.

» Noradrenalina ou dopamina são consideradas medicamentos de primeira linha. A dopamina aumenta o volume sistólico e a frequência cardíaca e a noradrenalina aumenta a pressão arterial média.

■ **com potássio sérico na linha basal <3.3 mmol/L (<3.3 mEq/L)**

**mais**

**tratamento com potássio com medições séricas frequentes**

» A insulinoterapia e a correção da hiperosmolalidade podem causar hipocalcemia grave. Portanto, a insulinoterapia deve ser protelada até que 40 mmol/L (40 mEq/L) de potássio tenham sido administrados com fluidoterapia intravenosa ao longo de 2 horas, e até que o potássio sérico seja  $\geq 3.3$  mmol/L ( $\geq 3.3$  mEq/L).

» As medições seriadas do potássio devem ser monitoradas a cada 2 horas e a infusão ajustada para administrar 20 a 40 mmol/L (20-40 mEq/L), uma vez que o potássio sérico  $\geq 3.3$  mmol/L ( $\geq 3.3$  mEq/L) seja alcançado.<sup>[1] [15]</sup>

## Agudo

mais

» Deve-se assegurar um débito urinário adequado >50 mL/hora e o estado clínico de hidratação deve ser avaliado continuamente.

**insulinoterapia uma vez que a medição do potássio sérico tenha atingido  $\geq 3.3$  mmol/L ( $\geq 3.3$  mEq/L)**

**Opções primárias**

» **insulina neutra:** consulte o protocolo local para diretrizes de dosagem

» Uma infusão intravenosa contínua de insulina regular é usualmente recomendada se o potássio sérico for >3.3 mmol/L (>3.3 mEq/L).

» A insulina pode ser iniciada com um bolus de 0.1 unidade/kg seguida por infusão contínua de 0.1 unidade/kg/hora. Como alternativa, uma infusão contínua de insulina de 0.14 unidade/kg/hora pode ser iniciada sem o bolus inicial de insulina.[2]

» Se a glicose sérica não diminuir em pelo menos 10% na primeira hora, então um bolus de 0.14 unidade/kg de insulina intravenosa deve ser administrado, continuando a taxa anterior de infusão de insulina (ou seja, 0.1 unidade/kg/hora ou 0,14 unidade/kg/hora). Uma vez que a glicose sanguínea atingir 300 mg/dL ou menos, a infusão de insulina deve ser reduzida para 0.02 a 0.05 unidade/kg/hora, mantendo a glicemia entre 200 e 300 mg/dL, até que o paciente esteja mentalmente alerta.[2]

adjunto

**terapia com fosfato**

» A reposição de fosfato de rotina não resultou em benefícios clínicos para os pacientes.[48] Na presença de hipofosfatemia grave (<0.32 mmol/L [<1 mg/dL]) em pacientes com disfunção cardíaca (por exemplo, sinais de disfunção ventricular esquerda), anemia sintomática ou depressão respiratória (por exemplo, diminuição da saturação de oxigênio), pode ser indicada uma terapia cuidadosa com fosfato para evitar a disfunção cardíaca, respiratória e musculoesquelética.[15]

■ **com potássio sérico na linha basal 3.3 a 5.3 mmol/L (3.3-5.3 mEq/L)**

mais

**insulinoterapia****Opções primárias**

» **insulina neutra:** consulte o protocolo local para diretrizes de dosagem

» Uma infusão intravenosa contínua de insulina regular é usualmente recomendada se o potássio sérico for >3.3 mmol/L (>3.3 mEq/L).

## Agudo

» A insulina pode ser iniciada com um bolus de 0.1 unidade/kg seguida por infusão contínua de 0.1 unidade/kg/hora. Como alternativa, uma infusão contínua de insulina de 0.14 unidade/kg/hora pode ser iniciada sem o bolus inicial de insulina.[2]

» Se a glicose sérica não diminuir em pelo menos 10% na primeira hora, então um bolus de 0.14 unidade/kg de insulina intravenosa deve ser administrado, continuando a taxa anterior de infusão de insulina (ou seja, 0.1 unidade/kg/hora ou 0,14 unidade/kg/hora). Uma vez que a glicose sanguínea atingir 300 mg/dL ou menos, a infusão de insulina deve ser reduzida para 0.02 a 0.05 unidade/kg/hora, mantendo a glicemia entre 200 e 300 mg/dL, até que o paciente esteja mentalmente alerta.[2]

### mais tratamento com potássio com medições séricas frequentes

» A insulinoterapia e a correção da hiperosmolalidade podem causar hipocalcemia grave.

» A terapia com cloreto de potássio com 20 a 40 mmol/L (20-40 mEq/L) deve ser administrada até que o potássio sérico atinja 5.3 mmol/L (5.3 mEq/L).[1] [15]

» Um débito urinário adequado >50 mL/hora deve ser assegurado enquanto o paciente estiver fazendo o tratamento com potássio, e o estado de hidratação deve ser continuamente avaliado clinicamente.

» A reposição de potássio não é necessária uma vez que o nível seja >5.3 mmol/L [>5.3 mEq/L], mas os níveis de potássio devem ser verificados a cada 2 horas.[1] [15] [47]

### adjunto terapia com fosfato

» A reposição de fosfato de rotina não resultou em benefícios clínicos para os pacientes.[48] Na presença de hipofosfatemia grave (<0.32 mmol/L [<1 mg/dL]) em pacientes com disfunção cardíaca (por exemplo, sinais de disfunção ventricular esquerda), anemia sintomática ou depressão respiratória (por exemplo, diminuição da saturação de oxigênio), pode ser indicada uma terapia cuidadosa com fosfato para evitar a disfunção cardíaca, respiratória e musculoesquelética.[15]

■ com potássio sérico na linha basal >5.3 mmol/L (>5.3 mEq/L)

### mais insulinoterapia

#### Opções primárias

## Agudo

» **insulina neutra:** consulte o protocolo local para diretrizes de dosagem

» Uma infusão intravenosa contínua de insulina regular é usualmente recomendada se o potássio sérico for  $>3.3$  mmol/L ( $>3.3$  mEq/L).

» A insulina pode ser iniciada com um bolus de 0.1 unidade/kg seguida por infusão contínua de 0.1 unidade/kg/hora. Como alternativa, uma infusão contínua de insulina de 0.14 unidade/kg/hora pode ser iniciada sem o bolus inicial de insulina.[2]

» Se a glicose sérica não diminuir em pelo menos 10% na primeira hora, então um bolus de 0.14 unidade/kg de insulina intravenosa deve ser administrado, continuando a taxa anterior de infusão de insulina (ou seja, 0.1 unidade/kg/hora ou 0,14 unidade/kg/hora). Uma vez que a glicose sanguínea atingir 300 mg/dL ou menos, a infusão de insulina deve ser reduzida para 0.02 a 0.05 unidade/kg/hora, mantendo a glicemia entre 200 e 300 mg/dL, até que o paciente esteja mentalmente alerta.[2]

### adjunto terapia com fosfato

» A reposição de fosfato de rotina não resultou em benefícios clínicos para os pacientes.[48] Na presença de hipofosfatemia grave ( $<0.32$  mmol/L [ $<1$  mg/dL]) em pacientes com disfunção cardíaca (por exemplo, sinais de disfunção ventricular esquerda), anemia sintomática ou depressão respiratória (por exemplo, diminuição da saturação de oxigênio), pode ser indicada uma terapia cuidadosa com fosfato para evitar a disfunção cardíaca, respiratória e musculoesquelética.[15]

## Em curso

**síndrome hiperglicêmica hiperosmolar (SHH) remitida e paciente capaz de tolerar a ingestão oral**

### 1a insulino terapia subcutânea

#### Opções primárias

» **insulina glargina**

**-ou-**

» **insulina detemir**

**-ou-**

» **NPH**

**--E--**



## Em curso

» insulina lispro

-ou-

» insulina asparte

-ou-

» insulina glulisina

» O tratamento e o monitoramento devem continuar até a remissão da SHH. Os critérios para a remissão da SHH incluem glicose plasmática  $<12.2$  mmol/L ( $<250$  mg/dL), osmolalidade plasmática efetiva  $<315$  mmol/kg ( $<315$  mOsm/kg) e uma melhora no estado hemodinâmico e mental.[15]

» Após a remissão da SHH, a transição para a insulina subcutânea é iniciada. A insulina subcutânea deve ser administrada 2 horas antes do término da infusão de insulina.

» A insulina de ação intermediária ou prolongada é recomendada para requisitos basais e a insulina de ação curta para o controle glicêmico prandial.

» Pacientes que já fazem insulino terapia antes da internação podem continuar o tratamento com a mesma dose.

## Recomendações

### Monitoramento

O sucesso do tratamento requer o monitoramento frequente dos parâmetros clínicos e laboratoriais para atingir os critérios de remissão. A medição da glicose deve ser repetida a cada 1 a 2 horas, e do potássio sérico a cada 2 a 4 horas. Cálcio sérico, magnésio, fosfato, ureia e creatinina devem ser repetidos a cada 4 a 6 horas, dependendo do quadro clínico do paciente e da resposta à terapia.

Um fluxograma classificando esses achados, assim como o estado mental, sinais vitais, dose de insulina, fluidoterapia e terapia com eletrólitos e débito urinário, permite analisar com facilidade a resposta ao tratamento e remissão de crises.<sup>[1] [14]</sup>

Os critérios para a remissão do estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) incluem glicose plasmática <12.2 a 16.7 mmol/L (<250-300 mg/dL), osmolalidade plasmática efetiva <315 mmol/kg (<315 mOsm/kg) e uma melhora no estado hemodinâmico e mental.<sup>[15]</sup>

### Instruções ao paciente

O controle diário da doença deve ser revisado periodicamente com todos os pacientes. Isso deve incluir:

- Quando entrar em contato com o profissional de saúde
- As metas de glicose sanguínea e o uso de suplementação de insulina de curta ou rápida duração durante a doença
- Meios para suprimir a febre e tratar a infecção.

Os pacientes devem ser aconselhados a nunca descontinuar o uso da insulina durante a doença e procurar aconselhamento profissional imediatamente.

O paciente/membro da família deve ser capaz de medir e registrar com precisão a glicose sanguínea, a administração de insulina, a temperatura, a frequência respiratória e o pulso. A frequência do monitoramento da glicose sanguínea varia entre os pacientes, de acordo com o quadro clínico individual.

Informações adicionais são disponibilizadas pela American Diabetes Association. [\[American Diabetes Association: Living with diabetes\]](#)

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>hipoglicemia relacionada à insulina</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Essa complicação iatrogênica pode ocorrer com uma insulino-terapia de dose excessivamente alta.  Pode ser prevenida seguindo os protocolos de tratamento com o monitoramento frequente da glicose plasmática e uso de fluidos intravenosos contendo glicose. <sup>[1] [15] [59]</sup>		
<b>hipocalemia relacionada ao tratamento</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Essa complicação iatrogênica pode ocorrer com a insulinoterapia de dose excessivamente alta, reposição de potássio inadequada e terapia com bicarbonato.</p> <p>Pode ser prevenida seguindo os protocolos de tratamento com monitoramento frequente dos níveis de potássio e reposição apropriada.[15] [60]</p>		
<b>acidente vascular cerebral (AVC)</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Relatado como uma complicação do estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH). Os fatores predisponentes incluem depleção de volume com aumento de viscosidade, hiperfibrinogenemia e níveis elevados de inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) plasmático.[14] [61]</p> <p>A hidratação precoce agressiva é útil para reduzir a incidência dessas complicações para cerca de 2%.[14] Não há evidências de anticoagulação total. O tratamento profilático é baseado na avaliação clínica dos fatores de risco para eventos tromboembólicos.[8]</p>		
<b>infarto do miocárdio</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Relatada como complicação da SHH. Os fatores predisponentes incluem depleção de volume com aumento de viscosidade, hiperfibrinogenemia e níveis elevados de PAI-1 plasmático.[14] [61]</p> <p>A hidratação precoce agressiva é útil para reduzir a incidência dessas complicações para cerca de 2%.[14] Não há evidências de anticoagulação total. O tratamento profilático é baseado na avaliação clínica dos fatores de risco para eventos tromboembólicos.[8]</p>		
<b>embolia pulmonar</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Relatada como complicação da SHH. Os fatores predisponentes incluem depleção de volume com aumento de viscosidade, hiperfibrinogenemia e níveis elevados de PAI-1 plasmático.[14] [61]</p> <p>A hidratação precoce agressiva é útil para reduzir a incidência dessas complicações para cerca de 2%.[14] Não há evidências de anticoagulação total. O tratamento profilático é baseado na avaliação clínica dos fatores de risco para eventos tromboembólicos.[8]</p>		
<b>coagulação intravascular disseminada</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Relatada como complicação rara da SHH. Os fatores predisponentes incluem depleção de volume com aumento de viscosidade, hiperfibrinogenemia e níveis elevados de PAI-1 plasmático.[14] [61]</p> <p>A hidratação precoce agressiva é útil para reduzir a incidência dessas complicações para cerca de 2%.[14] Não há evidências de anticoagulação total. O tratamento profilático é baseado na avaliação clínica dos fatores de risco para eventos tromboembólicos.[8]</p>		
<b>trombose do vaso mesentérico</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Relatada como complicação rara da SHH. Os fatores predisponentes incluem depleção de volume com aumento de viscosidade, hiperfibrinogenemia e níveis elevados de PAI-1 plasmático.[14] [61]</p> <p>A hidratação precoce agressiva é útil para reduzir a incidência dessas complicações para cerca de 2%.[14] Não há evidências de anticoagulação total. O tratamento profilático é baseado na avaliação clínica dos fatores de risco para eventos tromboembólicos.[8]</p>		
<b>edema cerebral</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Raro em adultos com SHH. Apresenta-se com cefaleia, letargia, alterações pupilares e convulsão. A mortalidade é alta.</p> <p>Devem ser usadas infusão de manitol e ventilação mecânica. Pode-se prevenir o edema cerebral evitando-se uma redução da osmolalidade plasmática de mais de 3 mmol/kg/hora (3 mOsm/kg/hora). Isso pode ser atingido pelo monitoramento da osmolalidade plasmática, adicionando dextrose à fluidoterapia intravenosa, uma vez que a glicose plasmática fique abaixo de 250 a 300 mg/dL, e selecionando a concentração correta de soro fisiológico intravenoso.[13] [47] [62] [63]</p>		
<b>coma</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Geralmente associado a níveis de osmolalidade sérica &gt;330 a 340 mmol/kg (&gt;330-340 mOsm/kg) e é mais frequentemente de natureza hipernatrêmica que hiperglicêmica.[7] [8]</p> <p>São necessários a internação na unidade de terapia intensiva, um monitoramento rigoroso e fluidoterapia e insulinoaterapia agressivos. Muitos pacientes podem necessitar da proteção das vias aéreas e ventilação mecânica.</p>		

## Prognóstico

A mortalidade atribuída ao estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) varia de 5% a 15%. Isso é principalmente uma consequência da população de pacientes idosos que é afetada pela SHH e suas comorbidades clínicas. Raramente, a mortalidade na SHH é causada por complicações metabólicas da hiperglicemia, mas está relacionada à doença subjacente. O prognóstico da SHH é substancialmente agravado nas extremidades etárias e na presença de coma e hipotensão.[8] [15]

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

#### Standards of medical care in diabetes - 2018

**Publicado por:** American Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2018

#### Hyperglycemic emergencies in adults

**Publicado por:** Canadian Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2018

#### Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association

**Publicado por:** American Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2009

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Management of hyperosmolar hyperglycemic state in adults with diabetes

**Publicado por:** Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care

**Última publicação em:**  
2015

### América do Norte

#### Standards of medical care in diabetes - 2018

**Publicado por:** American Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2018

#### Hyperglycemic emergencies in adults

**Publicado por:** Canadian Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2018

#### Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association

**Publicado por:** American Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2009

## Recursos online

---

1. [American Diabetes Association: Living with diabetes](#) (*external link*)
-

## Artigos principais

- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335-43. [Texto completo](#)
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42(suppl 1):S109-14. [Texto completo](#)

## Referências

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Jan;24(1):131-53. [Texto completo](#)
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335-43. [Texto completo](#)
3. Bhattacharyya OK, Estey EA, Cheng AY. Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician*. 2009 Jan;55(1):39-43. [Texto completo](#)
4. Wolfsdorf JL, Allgrove J, Craig ME, et al; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15(suppl 20):154-79. [Texto completo](#)
5. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, et al. Hyperosmolality and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med*. 1991 Nov-Dec;6(6):495-502.
6. Lorber D. Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 1995 Jan;79(1):39-52.
7. Umpierrez GE, Smiley DD. Complications. In: Fonseca V, ed. *Clinical diabetes*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006:101-8.
8. Trence DL, Hirsch IB. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Dec;30(4):817-31.
9. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, et al. Hyperglycemic crises in urban Blacks. *Arch Intern Med*. 1997 Mar 24;157(6):669-75.
10. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, et al. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's diabetes mellitus*. 13th ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 1994:738-70.
11. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M, et al. Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Nov;94(2):172-9.



12. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Prognostic factors in the diabetic hyperosmolar state. *J Am Geriatr Soc.* 1987 Aug;35(8):737-41.
13. Chung ST, Perue GG, Johnson A, et al. Predictors of hyperglycaemic crises and their associated mortality in Jamaica. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Aug;73(2):184-90.
14. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin.* 2001 Jan;17(1):75-106.
15. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2739-48. [Texto completo](#)
16. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care.* 2014 Nov;37(11):3124-31. [Texto completo](#)
17. Sypniewski E Jr, Mirtallo JM, Schneider PJ. Hyperosmolar, hyperglycemic, nonketotic coma in a patient receiving home total parenteral nutrient therapy. *Clin Pharm.* 1987 Jan;6(1):69-73.
18. Kopff B, Mucha S, Wolffenbuttel BH, et al. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. *Med Sci Monit.* 2001 Jan-Feb;7(1):142-7.
19. Gooch BR. Cushing's syndrome manifesting as pseudo-central hypothyroidism and hyperosmolar diabetic coma. *Endocr Pract.* 2002 Mar-Apr;8(2):119-23.
20. Shirahige Y, Watanabe T, Oki Y, et al. A case of cervical carcinoma of the uterus presenting with hyperosmolar non-ketotic coma as a manifestation of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Jpn J Cancer Res.* 1991 Jun;82(6):710-5.
21. Alavi IA, Sharma BK, Pillay VK. Steroid-induced diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci.* 1971 Jul;262(1):15-23.
22. Nardone DA, Bouma DJ. Hyperglycemia and diabetic coma: possible relationship to diuretic-propranolol therapy. *South Med J.* 1979 Dec;72(12):1607-8.
23. Diamond MT. Hyperglycemic hyperosmolar coma associated with hydrochlorothiazide and pancreatitis. *N Y State J Med.* 1972 Jul 1;72(13):1741-2.
24. Podolsky S, Pattavina CG. Hyperosmolar nonketotic diabetic coma: a complication of propranolol therapy. *Metabolism.* 1973 May;22(5):685-93.
25. Munshi MN, Martin RE, Fonseca VA. Hyperosmolar nonketotic diabetic syndrome following treatment of human immunodeficiency virus infection with didanosine. *Diabetes Care.* 1994 Apr;17(4):316-7.
26. Carter BL, Small RE, Mandel MD, et al. Phenytoin-induced hyperglycemia. *Am J Hosp Pharm.* 1981 Oct;38(10):1508-12.
27. Yadav V, Deopujari K. Gatifloxacin and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2725-6.

28. Reddy J. Hyperglycemia and renal failure related to the use of cimetidine. *N Z Med J.* 1981 May 27;93(684):354-5.
29. Kilby JM, Tabereaux PB. Severe hyperglycemia in an HIV clinic: preexisting versus drug-associated diabetes mellitus. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998 Jan 1;17(1):46-50.
30. Gambini D, Brambilla AM, Galli C, et al. Increased hyperglycemia during cotreatment with pentamidine and corticosteroids in AIDS patients. *AIDS.* 1997 Nov;11(13):1652-3.
31. Newcomer JW. Second generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19(suppl 1):1-93.
32. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, et al. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res.* 2003 Jan 1;59(1):1-6.
33. Turpin BP, Duckworth WC, Solomon SS. Simulated hyperglycemic hyperosmolar syndrome. Impaired insulin and epinephrine effects upon lipolysis in the isolated rat fat cell. *J Clin Invest.* 1979 Mar;63(3):403-9.
34. Kitabchi AE, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis: diagnosis; diabetic ketoacidosis: treatment; hyperosmolar nonketotic coma; and maintenance treatment after hyperglycemic crisis. In: Callahan MI, Barton CW, Schumaker HM, eds. *Decision making in emergency medicine.* Philadelphia, PA: BC Decker; 1990:178-85.
35. Miles JM, Haymond MW, Nissen SL, et al. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess, and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest.* 1983 Jun;71(6):1554-61. [Texto completo](#)
36. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med.* 1988 Mar;148(3):747.
37. Seki S. Clinical features of hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic coma associated with cardiac operations. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1986 Jun;91(6):867-73.
38. Roubasanthisuk W, Watanakejorn P, Tunlakit M, et al. Hyperthyroidism induces glucose intolerance by lowering both insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *J Med Assoc Thai.* 2006 Nov;89(suppl 5):S133-40.
39. Cooppan R, Kozak GP. Hyperthyroidism and diabetes mellitus. An analysis of 70 patients. *Arch Intern Med.* 1980 Mar;140(3):370-3.
40. Harden CL, Rosenbaum DH, Daras M. Hyperglycemia presenting with occipital seizures. *Epilepsia.* 1991 Mar-Apr;32(2):215-20.
41. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK versus USA). *Curr Diab Rep.* 2017 May;17(5):33. [Texto completo](#)

42. Scott AR. The management of the hyperosmolar hyperglycemic state in adults with diabetes: a summary of a report from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Brit J Diabetes Vasc Dis.* 2015;15(2):89-93. [Texto completo](#)
43. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 7;144(5):350-7.
44. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2015;95:100-147.
45. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al; Adult advanced life support section collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2015: section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2015 Oct;95:100-47.
46. Colquhoun MC, Handley AJ, Evans TR, eds. ABC of resuscitation. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2004.
47. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42(suppl 1):S109-14. [Texto completo](#)
48. Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am Fam Physician.* 1999 Oct 1;60(5):1468-76. [Texto completo](#)
49. Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg.* 2007 Apr;204(4):681-96.
50. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003 Mar 20;348(12):1123-33. [Texto completo](#)
51. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. *BMJ.* 2013 Nov 11;347:f6570.
52. Reich DL. Monitoring in anesthesia and perioperative care. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
53. Abbott Northwestern Hospital Internal Medicine Residency. Internal jugular central venous line. 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
54. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol.* 2007 Aug;29(4):261-78.
55. Fletcher SJ, Bodenham AR. Safe placement of central venous catheters: where should the tip of the catheter lie? *Br J Anaesth.* 2000 Aug;85(2):188-91. [Texto completo](#)
56. Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management. *Br J Anaesth.* 2013 Mar;110(3):333-46. [Texto completo](#)
57. Schuster M, Nave H, Piepenbrock S, et al. The carina as a landmark in central venous catheter placement. *Br J Anaesth.* 2000 Aug;85(2):192-4. [Texto completo](#)

58. Webster J, Osborne S, Rickard CM, et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 14;(8):CD007798. [Texto completo](#)
59. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. Diabetes Care. 2004 Aug;27(8):1873-8. [Texto completo](#)
60. Umpierrez GE, Latif K, Stoevers J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. Am J Med. 2004 Sep 1;117(5):291-6.
61. Lavis VR, D'Souza D, Brown SD. Decompensated diabetes. New features of an old problem. Circulation. 1994 Dec;90(6):3108-12.
62. Glaser N. New perspectives on the pathogenesis of cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in children. Pediatr Endocrinol Rev. 2006 Jun;3(4):379-86.
63. Carroll P, Matz R. Adult respiratory distress syndrome complicating severely uncontrolled diabetes mellitus: report of nine cases and a review of the literature. Diabetes Care. 1982 Nov-Dec;5(6):574-80.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 02, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Natasha Khazai, MD**

---

Endocrinologist

Joslin Diabetes Clinic, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: NK declares that she has no competing interests.

#### **Guillermo Umpierrez, MD**

---

Professor of Medicine

Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: GU is supported by research grants from the American Diabetes Association and the National Institutes of Health, and has received research funds from Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Takeda, and GlaxoSmithKline. GU is an author of a number of references cited in this monograph.

### // Colegas revisores:

#### **Daniel Morganstein, MBBS, MA (Cantab), MRCP, PhD**

---

Consultant Diabetologist

Beta Cell Unit, Chelsea and Westminster NHS Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: DM declares that he has no competing interests.

#### **M. Cecilia Lansang, MD**

---

Department of Medicine

Division of Endocrinology and Metabolism, Gainesville, University of Florida, FL

DIVULGAÇÕES: MCL has received speaker fees from Sanofi-Aventis and Novo Nordisk, makers of insulin products.