

Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes melito - Aspectos atuais

Hyperglycemic crises in diabetes mellitus - Current aspects

Antonio C. Pires*

* Professor Adjunto da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Resumo A cetoacidose diabética e o estado hiperglicêmico hiperosmolar são as duas complicações agudas mais graves que observamos durante a evolução do diabetes melito. Em centros de excelência, a taxa de mortalidade para a cetoacidose diabética é <5% enquanto que, para o estado hiperglicêmico hiperosmolar ainda continua elevada, em torno de 15%. Entre os fatores precipitantes, os estados infecciosos são as causas mais comuns, predominando as do trato respiratório alto, as de vias urinárias e as pneumonias. A patogênese da descompensação metabólica da cetoacidose diabética é mais bem entendida do que a do estado hiperglicêmico hiperosmolar. Fundamentalmente, na cetoacidose diabética o que ocorre é a redução da concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contra-reguladores, entre eles, o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento. Esta combinação, libera grandes quantidades de ácidos graxos livres na circulação. No fígado, estes ácidos graxos livres são oxidados em corpos cetônicos, resultando assim em cetonemia e acidose metabólica. Os principais critérios diagnósticos utilizados para a cetoacidose diabética são, a glicemia >250mg/dL, o pH arterial <7.3, o bicarbonato sérico <15mEq/L e graus variáveis de cetonemia e cetonúria. Para o estado hiperglicêmico hiperosmolar são, a glicemia em geral >600mg/dL, a osmolalidade sérica >330mOsm/Kg, o pH arterial >7.3 e o bicarbonato sérico >18mEq/L com discreta cetonemia. As metas terapêuticas para as crises hiperglicêmicas agudas são, a liberação das vias aéreas superiores, a correção da desidratação com solução salina, a correção dos distúrbios eletrolíticos e da acidose, a redução da hiperglicemia com insulina em baixas doses e a identificação e o tratamento dos fatores precipitantes.

Palavras-chave Diabetes melito; cetoacidose diabética; estado hiperglicêmico hiperosmolar.

Abstract Diabetic ketoacidosis and the hyperosmolar hyperglycemic state are the two most severe acute complications that are observed in diabetes mellitus. Managed properly, the mortality rate for diabetic ketoacidosis is less than 5% in experienced centers, whereas for the hyperosmolar hyperglycemic state it still remains high, about 15%. Among precipitating factors, infectious diseases are the most common, mainly of the upper respiratory and urinary tracts and pneumonia. The pathogenesis of diabetic ketoacidosis is better understood than that of the hyperosmolar hyperglycemic state. Fundamentally, in diabetic ketoacidosis the basic underlying mechanism is a reduction in the net effective action of circulating insulin associated with a concomitant elevation of counter-regulatory hormones, such as glucagon, catecholamines, cortisol and growth hormone. This combination releases great amounts of free fatty acids into the circulation from adipose tissues (lipolysis) that are transformed by oxidation to ketone bodies, causing ketonemia and metabolic acidosis. The main criteria used to diagnoses diabetic ketoacidosis are plasma glucose>250mg/dL, pH<7.3 and serum bicarbonate<15mEq/L and variable degrees of ketonemia and ketonuria. To diagnose hyperosmolar hyperglycemic state, the criteria are plasma glucose greater than 600mg/dL, serum osmolality>330mOsm/kg, pH>7.3 and serum bicarbonate>18mEq/L with mild ketonemia. The main therapeutical purposes of treating acute hyperglycemic crises require care of the upper airways, correction of dehydration with fluid therapy (saline solution), correction of electrolyte imbalance and acidosis, reduction of hyperglycemia with low-dose insulin therapy, and identification as well as the treatment of comorbid precipitating events.

Keywords Diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; hyperosmolar hyperglycemic state.

Introdução

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) são as duas complicações agudas mais graves que podem ocorrer durante a evolução do diabetes melito (DM) tipo 1 e 2. É importante salientar, que durante muitos anos a CAD foi considerada uma complicação específica do DM tipo 1. Recentemente, a literatura tem demonstrado vários relatos de CAD em indivíduos com DM tipo 2. Apesar de haver algumas diferenças significativas entre essas duas complicações, como por exemplo, a desidratação mais acentuada, o sódio com tendência a elevação durante o tratamento, a glicemia mais elevada e leve cetonúria no EHH, a fisiopatologia, as manifestações clínicas e o tratamento são similares. Em centros de excelência, a taxa de mortalidade para CAD é < 5% enquanto que, para o EHH ainda continua elevada, sendo ao redor de 15%. O prognóstico de ambas, depende das condições de base do paciente, com piora sensível em idosos, gestantes e portadores de doenças crônicas¹⁻⁹. Em vista do exposto, e considerando a gravidade destas complicações, esta revisão destaca aspectos fisiopatológicos da CAD e EHH, com ênfase no tratamento.

Fatores precipitantes

Os estados infecciosos são as etiologias mais comuns de CAD e EHH. Entre as infecções, as mais frequentes são as do trato respiratório alto, as de vias urinárias e as pneumonias. Além disso, na prática diária temos que valorizar outros fatores importantes tais como, acidente vascular cerebral, ingestão excessiva de álcool, pancreatites, infarto agudo do miocárdio, traumas e o uso de drogas lícitas e ilícitas. Em jovens, distúrbios psiquiátricos acompanhados de irregularidades na condução da dieta ou no uso diário de insulina, podem contribuir para episódios recorrentes de CAD. O uso crescente de compostos denominados de antipsicóticos atípicos entre eles, a clozapina, a olanzapina e a risperidona podem desencadear quadros de DM, inclusive com quadro inicial de CAD. Atualmente, o uso mais frequente de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina ultrarápida tem se observada incidência significativa de CAD. Isto pode ocorrer devido à obstrução parcial ou total do cateter provocando redução aguda de infusão de insulina. Vale lembrar que, em diabéticos do tipo 1 recém-diagnosticados a descompensação costuma ser mais prolongada e mais grave. Em pacientes diabéticos idosos ou que desconhecem o diagnóstico de DM, associado a processos infecciosos subclínicos ou com limitações do autocontrole podem evoluir mais facilmente com EHH^{1,10-21}.

Fisiopatologia

O processo de descompensação metabólica na CAD é mais bem compreendido do que no EHH, embora os mecanismos básicos de ambas as situações sejam similares. Fundamentalmente, o que ocorre é a redução na concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contrarreguladores entre eles, o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento. Em resumo, estas alterações hormonais na CAD e no EHH desencadeiam o aumento da produção hepática e renal de glicose e redução de sua captação nos tecidos periféricos insulina sensível, resultando assim, em hiperglicemia e conseqüente hiperosmolaridade no espaço extracelular. Portanto, a hiperglicemia é resultante de três mecanismos ou seja, ativação da gliconeogênese e da glicogenólise e redução da utilização periférica de glicose. Ainda, a combinação de deficiência de insulina com o aumento de hormônios contra-

reguladores provoca a liberação excessiva de ácidos graxos livres do tecido adiposo (lipólise), que no fígado serão oxidados em corpos cetônicos (B-hidroxiacetato e acetoacetato) resultando em cetonemia e acidose metabólica. Por outro lado, no EHH a concentração de insulina que é inadequada para facilitar a utilização de glicose nos tecidos periféricos insulina sensíveis, é suficiente para prevenir a lipólise acentuada e a cetogênese que normalmente ocorre de forma intensa na CAD. Finalmente, em ambas as situações, na CAD e no EHH observamos glicosúria de grau variável, diurese osmótica, perda de fluidos e eletrólitos, principalmente sódio e potássio^{1,22,23}.

Diagnóstico

História e exame físico

O quadro clínico da CAD e do EHH representa uma evolução lenta e progressiva dos sinais e sintomas de diabetes melito descompensado. Entre eles, a poliúria, a polidipsia, a perda de peso, as náuseas, os vômitos, a sonolência, o torpor e finalmente, o coma uma ocorrência mais comum no EHH. Ao exame físico, na presença de acidose, podemos observar a hiperpnéia e em situações mais graves a respiração de Kussmaul. A desidratação, com pele seca e fria, língua seca, hipotonia dos globos oculares, extremidades frias, agitação, fácies hiperemiada, hipotonia muscular, pulso rápido e a pressão arterial variando do normal até o choque. A intensificação da desidratação dificulta e torna doloroso o deslizamento dos folhetos da pleura e do peritônio, podendo se observar defesa muscular abdominal localizada ou generalizada, sugerindo o quadro de abdome agudo. Em alguns casos ocorre dilatação, atonia e estase gástrica agravando o quadro de vômitos. O atraso no início do tratamento da acidose e da desidratação pode evoluir com choque e morte^{1,24}.

Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD e com EHH deve incluir a determinação de glicose plasmática, uréia/ creatinina, cetonemia, eletrólitos inclusive com o cálculo de *anion gap*, osmolalidade, análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma. Solicitar RX de tórax, culturas de sangue e urina. Os critérios diagnósticos para CAD são, a glicemia >250mg/dL, pH arterial <7.3, bicarbonato sérico <15mEq/L e graus variáveis de cetonemia e cetonúria. Para o diagnóstico de EHH são, a glicemia geralmente >600mg/dL, osmolalidade sérica >330mOsm/kg e ausência de cetoacidose grave. Além disso, pH sérico maior ou igual a 7.3, bicarbonato sérico >18 mEq/L e discreta cetonemia e cetonúria. A maioria dos pacientes com crises hiperglicêmicas agudas se apresenta com leucocitose (entre 20 e 30000 células/mm³) devido à intensa atividade adrenocortical. O sódio sérico geralmente é baixo na CAD pela transferência osmótica de líquidos do intra para o extracelular, vômitos e também, a perda renal associada aos corpos cetônicos. No diagnóstico da CAD o potássio sérico pode estar elevado (devido à acidose), normal ou baixo dependendo das reservas prévias intra e extracelular e exige muito cuidado durante o tratamento pelo risco de arritmias ou até parada cardíaca. Os valores de fósforo podem estar normais ou elevados apesar da deficiência corporal total. Os níveis elevados de uréia e creatinina refletem a depleção de volume intravascular. Outros achados comuns são a hipertrigliceridemia e a hiperamilasemia que quando acompanhada de dor abdominal podem sugerir o diagnóstico de pancreatite aguda^{1,5,7}. (cálculos bioquímicos para *anion gap*: $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)] = 7-9mEq/L$ e osmolalidade total: $2x[Na^+ (mEq/L)] +$

$\text{glicose(mg/dL)/18} + \text{Uréia(mg/dL)/6} = 285 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$.

Diagnóstico diferencial

Cetose de jejum, cetoacidose alcoólica, acidose pelo uso de drogas como salicilatos e metformina e outras causas de acidose com *anion gap* elevado tais como, na acidose láctica e na insuficiência renal crônica. Estas situações são facilmente confirmadas pela história clínica e glicose sérica^{1,25}.

Tratamento

As metas do tratamento das crises hiperglicêmicas agudas são: a) cuidados com as vias aéreas superiores e em casos de vômitos, deve-se indicar sonda naso-gástrica; b) correção da desidratação; c) correção dos distúrbios eletrolíticos e ácido básico; d) redução da hiperglicemia e da osmolalidade; e) identificação e tratamento do fator precipitante.

Para a correção da desidratação, na ausência de comprometimento da função cardíaca e renal deve-se indicar solução salina isotônica (NaCl 0.9%) em média 15 a 20 mL/Kg/hora buscando-se rapidamente a expansão intra e extracelular (**A,1A**). A escolha subsequente de fluidos depende dos eletrólitos séricos e da diurese. Quando o sódio está normal ou elevado (> 150mEq/L) deve-se prescrever solução salina hipotônica (NaCl 0.45% em média 4 a 14mL/Kg/hora). Com a função renal normal, inicia-se infusão de 10 a 15 mEq/L de KCl/hora com o objetivo de manter o potássio sérico entre 4 e 5 mEq/L. É importante comentar que estes pacientes, principalmente se evoluírem com falência cardíaca ou renal devem ser continuamente monitorados do ponto de vista hemodinâmico para prevenir a sobrecarga de líquidos. Para corrigir a hiperglicemia e a acidose inicia-se a terapia insulínica. Os pontos de discussão em relação a insulino terapia, regular ou ultra-rápida, são as doses (altas versus baixas) e as vias de administração, subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou infusão intravenosa contínua. Atualmente, o uso de baixas doses é consenso em todos os casos de CAD e EHH e a via de escolha é a infusão intravenosa contínua de insulina regular ou ultra-rápida com dose média de 0.1U/Kg/hora (5 a 7 U/hora) nos casos graves (**A,1A**). Apesar de muitos estudos desde a década de 70 demonstrarem a mesma eficácia e segurança pelas vias SC ou IM/hora, recomenda-se usar estas vias apenas nos casos leves ou moderados (**A,1A**). A expectativa de queda da concentração de glicose com baixas doses de insulina é em média de 50 a 75mg/dL/hora. A correção gradual da glicemia e da osmolalidade pode-se evitar o edema cerebral clínico (**B,2C**). Quando a concentração de glicose na CAD atingir 250mg/dL e no EHH 300mg/dL deve ser iniciado o esquema com soro glicosado 5% e insulinização SC com insulina regular a cada 4 horas de acordo com a avaliação clínica e laboratorial. Os critérios de controle da CAD são, glicemia <200mg/dL, bicarbonato sérico >18mEq/L e pH >7.3. Assim que o paciente conseguir se alimentar, deve-se iniciar o uso de insulina basal associado a múltiplas injeções de insulina regular ou ultra-rápida. Em pacientes com diagnóstico prévio de diabetes, devemos prescrever a mesma dose anterior a crise hiperglicêmica. Em recém-diagnosticados, indica-se uma dose que pode variar entre 0.3-0.5U/Kg/dia, fracionadas em pelo menos 2 aplicações. A utilização de bicarbonato na CAD é controversa, mas a literatura considera prudente o uso em baixas doses quando o pH estiver <6.9 ou hipercalemia grave (**A,1B**). Em alguns casos, a cetonemia pode persistir com cetonúria negativa. E o contrário também é verdadeiro, com a melhora aparente da cetonemia, a cetonúria continuar positiva. Nestes casos, está recomendado manter a infusão de insulina e a hidrata-

ção por tempo mais prolongado com avaliações frequentes²⁶. As desvantagens do uso inadequado de bicarbonato de sódio são a possibilidade de alcalose metabólica de rebote, acidose líquórica paradoxal, edema cerebral, hipopotassemia e anóxia tecidual. (cálculo sugerido: Bicarbonato = Peso corporal x 0.3 x Excesso de base/2). Apesar do déficit de fosfato corporal total, o seu uso na prática do tratamento da CAD está raramente indicado. Vários trabalhos prospectivos e randomizados não conseguiram provar efeito benéfico^{1,8,27-33}. (**B,2C**).

Complicações

As complicações mais comuns da CAD e do EHH são a hipoglicemia secundária ao uso inadequado de insulina, hipopotassemia devido à administração excessiva de insulina e de bicarbonato, a hiperglicemia secundária à interrupção de infusão de insulina sem cobertura correta de insulina subcutânea, hipoxemia, edema agudo de pulmão e hiperclotemia devido à infusão excessiva de fluidos. O edema cerebral, é uma complicação rara no adulto, mas que pode evoluir com herniação de tronco cerebral e parada respiratória. As doenças agudas rino-cerebrais (mucormicose) também podem ocorrer principalmente, em indivíduos com comprometimento imunológico. A insuficiência renal aguda, a rabiomiólise e os fenômenos tromboembólicos são incomuns, e quando presentes, são secundários à desidratação grave.^{1,23,34-42}

Conclusões

Em pacientes com diabetes, principalmente os do tipo 1, devemos dar ênfase ao bom controle metabólico com insulino terapia e orientação educacional a eles e as suas famílias. Devem estar orientados como proceder em casos de doenças intercorrentes ou em outras situações agudas, que possam descompensá-los. A auto-monitorização capilar com o uso de insulinas de ação rápidas e o fácil acesso aos serviços médicos, podem prevenir ou amenizar os quadros mais graves diminuindo assim, a morbimortalidade destas complicações.

Referências bibliográficas

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1):S94-102.
2. Umpierrez GE, Casais MMC, Gebhart SSP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995; 44: 790-795.
3. Valabhji J, Watson M, Cox J, Poulter C, Elwig C, Elkeles RS. Type 2 diabetes presenting as diabetic ketoacidosis in adolescence. *Diabet Med* 2003; 20: 416-417.
4. Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, Pavlik V. New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 and type 2 diabetes and the effect of ethnicity. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2317-2322.
5. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1100-1104.
6. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 657-682.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-153.
8. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1873-1878.
9. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TAM. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgraduate Medical Journal* 2003; 79: 454-457.

10. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1925-1931.
11. Meyer JM, Dilip JV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophrenia Research* 2004;71(2-3): 195-212.
12. Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotics medications. *Am J Psychiatry* 2004; 161(9): 1709-1711.
13. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(6): 857-63.
14. Nasrallah HA. Factors in antipsychotic drug selection: tolerability considerations. *CNS Spectr* 2003; 8(suppl 2): 23-25.
15. Bui TP, Werther GA, Cameron FJ. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-yr experience. *Pediatr Diabetes* 2002; 3(2): 82-88.
16. Gin H, Renard E, Melki V, Boivin S, Schaepepynck-Belicar P, Guerci B et al. Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long-term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. *Diabetes Metab* 2003; 29(6): 602-607.
17. Yared Z, Chiasson JL. Ketoacidosis and the hyperosmolar hyperglycemic state in adult diabetic patients. Diagnosis and treatment. *Minerva Med* 2003; 94(6): 409-418.
18. Lewis R. Diabetic emergencies: Part 2. Hyperglycaemia. *Acid Emerg Nurs* 2001; 8(1): 24-30.
19. Vanelli M, Chiarelli F. Treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2003; 74(2): 59-68.
20. Neu A, Willach A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB. Diary Group Baden-Wuerttemberg. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children- frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003; 4(2): 77-81.
21. Everett J. The role of insulin pumps in the management of diabetes. *Nurs Times* 2004;100(16):48-9.
22. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 683-705.
23. Freire AX, Umpierrez GE, Afessa B, Latif KA, Bridges L, Kitabchi AE. Predictors of intensive care unit and hospital length of stay in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2002; 17: 207-211.
24. Glaser NS, Wootton-Georges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Di Carlo J, Neely EK et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004;145: 164-171.
25. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI et al. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S109-117.
26. Nadgir UM, Silver FL, MacGillivray MH. Unrecognized persistence of beta-hydroxybutyrate in diabetic ketoacidosis. *Endocr Res* 2001;27(1-2):41-6.
27. Alberti KG, Hockaday TD, Turner RC. Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic "coma". *Lancet* 1973; 2: 515-522.
28. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 633-638.
29. Alberti KG. Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1977;137: 1367-1376.
30. Drop SL, Duval-Arnould JM, Gober AE et al. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a controlled comparative study of DKA. *Pediatrics* 1977; 59: 733-738.
31. Gonzalez-Villalpando C, Blachley JD, Vaughan GM et al. Low- and high- dose intravenous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1979;241: 925-927.
32. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, Cuervo R; Park L; Freire AX et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004; 117: 291-296.
33. Haas RM, Hoffman AR. Treatment of diabetic ketoacidosis: Should mode of insulin administration dictate use of intensive care facilities? *Am J Med* 2004; 117:357-358.
34. Edge J, Hawkins M, Winter D, Dunger D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:16-22.
35. Glaser N, Banett P, McCaslin I et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-269.
36. Rosebloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis and other acute devastating complications: recent observations. *Pediatr Diabetes* 2005;6(1):41-9.
37. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(6):517-25.
38. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. Acute renal failure in patients with type 1 diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1994;70(821):192-4.
39. Casteels K, Beckers D, Wouters C, Van Geet C. Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2003 4(1):29-31.
40. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002;86(3):204-5.
41. De Keyzer K, Paemeleire K, De Clerck M, Peeters D, De Reuck JL. Diabetic ketoacidosis presenting as a cerebral venous sinus thrombosis. *Acta Neurol Belg* 2004;104(3):117-20.
42. Iyoda M, Kuroki A, Kato K, Kato N, Hirano T, Sugisaki T. A case of acute renal failure due to rhabdomyolysis, associated with non-auto-immune fulminant type 1B diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2003 Apr.;59(4):301-4.

Correspondência:

Antonio Carlos Pires
 Rua Francisco Inácio de Carvalho, 259
 15014-090 – São José do Rio Preto – SP
 Tel.: (17)232-3863
 e-mail: fpires@terra.com.br
