

CAPÍTULO 31

CETOACIDOSE DIABÉTICA

Lucas Costa de Melo¹
Renata Plech de Amorim²

DEFINIÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma emergência hiperglicêmica aguda em pacientes com diabetes mellitus. É causada pela deficiência relativa ou absoluta de insulina, associada ao aumento de hormônios contrarreguladores como glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento (ABRAMOVICI et al., 2017; DHATARIYA et al., 2020).

EPIDEMIOLOGIA

A CAD é a descompensação aguda mais grave em crianças e adolescentes diabéticos, sendo responsável por cerca de 50% dos óbitos entre diabéticos com menos de 24 anos. É mais comum em crianças com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), porém adolescentes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) também podem apresentar em menor frequência. No Brasil, a CAD é a primeira manifestação do DM1 em cerca de 42% dos casos, o que evidencia o atraso ao diagnóstico nesses casos (NEGRATO et al, 2012). A CAD é apresentada por quase 30% das crianças com um novo diagnóstico de DM1 e 10% das crianças com um novo diagnóstico de DM2. Em crianças com diagnóstico

¹ Graduando do 4º ano do curso de medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Então Coordenador discente do Projeto de Extensão Coração de Estudante.

² Médica pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Especialista em Pediatria e Endocrinologia Pediátrica pela Santa Casa de São Paulo. Título de Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Título de Especialista em Endocrinologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Então endocrinologista pediátrica no Hospital da Criança de Alagoas.

prévio de DM1, o risco de CAD é de 1% a 10% por paciente-ano (ABRAMOVICI et al., 2017; CASHEN et al., 2019; DHATARIYA et al., 2020; FERRAN et al., 2017). Nos pacientes pediátricos, a mortalidade varia de 0,15 a 0,3%, sendo a causa principal o edema cerebral, com incidência de 0,5 a 1,0% dos casos de CAD e mortalidade global de 60 a 90% das mortes relacionadas à CAD na infância. (FERRAN et al., 2017).

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A CAD ocorre em função da deficiência absoluta (DM1 recente ou falha do tratamento) ou relativa de insulina (infecções, traumas, sepse) associada ao aumento dos níveis de hormônios contrarreguladores, que são estimulados pelo estresse e pela redução da oferta de glicose celular.

O metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas é regulado pelo equilíbrio entre os níveis séricos de insulina e dos seus hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento), os quais possuem ação anabólica e catabólica respectivamente. Já o aumento dos hormônios contrarreguladores causarão glicogenólise e gliconeogênese, aumentando a captação hepática da glicose e reduzindo a captação periférica, além de proteólise e lipólise, levando a um estado de hipercatabolismo. Como resultado, esse processo irá culminar em hiperglicemia e hiperosmolaridade, e os ácidos graxos liberados pela lipólise irão sofrer betaoxidação, com produção de corpos cetônicos, causando cetonemia e acidose metabólica. (ABRAMOVICI et al., 2017; DHATARIYA et al., 2020)

Acetona, acetoacetato e β -hidroxibutirato constituem os três corpos cetônicos produzidos pelo fígado. A acetona exalada é o que dá o hálito 'frutado' clássico em pessoas que apresentam CAD. A maior concentração de cetoácidos leva à progressão da acidemia e os íons bicarbonato atuam fazendo o tamponamento, o que reduz sua concentração sérica (DHATARIYA et al., 2020).

A hiperglicemia associada a altas concentrações de acetoacetato e β -hidroxibutirato causam diurese osmótica. A hipovolemia gera hipoperfusão e leva a aumentos adicionais nos níveis de hormônios contrarreguladores, agravando ainda mais a hiperglicemia. Em função da perfusão deficitária, há privação tecidual de oxigênio e os tecidos passam a utilizar a respiração anaeróbica como mecanismo compensatório, gerando lactato e reduzindo ainda mais o pH sanguíneo (DHATARIYA et al., 2020).

A insulina atua na manutenção dos níveis intracelulares de potássio, assim, com a redução dos níveis de insulina, o potássio se desloca para o meio extracelular. A hiperglicemia e a cetoacidose geram um estado pró-inflamatório, com o aumento de marcadores de estresse oxidativo, bem como de citocinas pró-inflamatórias. Caso o processo não seja corrigido, os distúrbios hidroeletrólíticos e a acidose irão se agravar, levando à desidratação grave com choque hipovolêmico, podendo resultar na morte do paciente (DHATARIYA et al., 2020).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sinais clínicos clássicos da CAD incluem poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Na progressão do quadro, podem surgir vômitos (que podem ser confundidos com gastroenterite), dor abdominal, hálito cetônico, desidratação, respiração rápida e profunda (respiração de Kussmaul), fraqueza e letargia. A desidratação pode evoluir com taquicardia, aumento do tempo de enchimento capilar, diminuição do turgor cutâneo e membranas mucosas secas. Um estudo prospectivo denotou que 43% das crianças com CAD tiveram desidratação grave e a desidratação média foi de 6,8% do peso corporal; esses dados fundamentam as recomendações atuais da Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrico e Adolescente (ISPAD) para assumir uma magnitude de desidratação de 10% na CAD pediátrica (CASHEN et al., 2019; CASTELLANOS et al., 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da CAD envolve a caracterização de alterações clínicas e laboratoriais. A anamnese detalhada e o exame físico cuidadoso são fundamentais para o diagnóstico correto, sobretudo para a identificação das crianças que não apresentam sintomas clássicos. Os principais sintomas da CAD são: polidipsia, poliúria, noctúria, náuseas, vômitos, dor abdominal, perda ponderal e polifagia (ABRAMOVICI et al., 2017; CASTELLANOS et al., 2020).

Os critérios laboratoriais segundo o atual consenso da ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) são:

- Hiperglicemia (maior que 200 mg/dL)
- Acidose metabólica (pH < 7,3 e/ou bicarbonato sérico < 18 mEq/L)
- Cetonúria e/ou cetonemia.

Com relação à gravidade da CAD, esta pode ser definida como:

- Leve: pH < 7,3 ou bicarbonato < 18 mEq/L
- Moderada: pH < 7,2 ou bicarbonato < 10 mEq/L
- Grave: pH < 7,1 ou bicarbonato < 5 mEq/L

No rol de diagnósticos diferenciais da CAD se tem: gastroenterite aguda, sepse, broncoespasmo, acidose láctica por erro inato do metabolismo, acidose tubular renal, desidratação hipernatrêmica, intoxicação por salicilato, intoxicação por organofosforados, coma hiperosmolar e outras causas de acidose (ABRAMOVICI et al., 2017; CASHEN et al., 2019).

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento da CAD na infância é corrigir os distúrbios hídricos, eletrolíticos e a acidose e reverter a cetose, além de normalizar a glicemia lentamente. É importante que seja realizado o rastreamento dos fatores desencadeantes, bem como a orientação dos pacientes e dos responsáveis (PALHARES, 2021).

Como medidas iniciais de suporte, deve-se assegurar o “ABC”, garantindo a permeabilidade das vias aéreas, inserir sonda nasogástrica para esvaziamento gástrico, se houver rebaixamento do nível de consciência, e garantir acesso venoso periférico. Caso seja necessário, instalar monitorização cardíaca, oxigênio, antibioticoterapia e sonda vesical. Se Escala de coma de Glasgow menor ou igual a 8, proceder a intubação orotraqueal com ventilação mecânica. Em caso de choque circulatório, pH menor que 7,1, arritmias cardíacas, insuficiência respiratória, coma, inexperiência em manejo de CAD, edema cerebral, idade menor que 2 anos, é prudente que a criança seja transferida para a UTI.

EXAMES A SEREM SOLICITADOS NA ADMISSÃO	
Glicemia (capilar e sérica)	Proteínas totais e frações
Na, K, Ca, P, Cl, Mg	Urina 1
Ureia e creatinina	Cetonemia e/ou cetonúria
Hemograma	ECG (se alterações cardíacas)
Gasometria (venosa ou arterial)	Culturas (se houver evidência de infecção)
Lactato	

A cada hora, devem ser checados os sinais vitais (frequência cardíaca e respiratória, a pressão arterial, o status neurológico com escala de Glasgow) e a glicemia capilar. A cada 2 a 4 horas, dependendo da gravidade do caso, solicitar hemoglobina e hematócrito, gasometria venosa, eletrólitos (principalmente sódio e potássio), cetonúria e calcular o balanço hídrico a partir do volume infundido e das perdas (ISPAD, 2022; PALHARES, 2021).

1. REPOSIÇÃO DE FLUIDOS

1.1. Expansão inicial

Em primeiro lugar, o objetivo é a reparação intravascular e, para isso, deve-se iniciar a expansão imediatamente com soro fisiológico 0,9%, 10 a 20

ml/kg infundidos durante 20-30 min para restaurar a circulação periférica nos casos em que haja depleção de volume, mas não choque. Já nos pacientes chocados, está indicada a infusão imediata de solução salina 0,9% em bolus de 20 ml/kg, devendo o paciente ser reavaliado após cada bolus.

1.2. Manutenção

Nesta fase, pode-se utilizar soro fisiológico 0,45%–0,9%, ringer lactato, solução de Hartmann ou Plasmalyte para a reposição do déficit de fluidos. O planejamento de reidratação é geralmente estruturado para 24 a 48 horas, com oferta da demanda diária de manutenção (regra de Holliday-Segar) e reposição de déficit hídrico estimado subtraído do volume inicial administrado em bolus. Existem diversas maneiras de realizar esta fase, porém segue um exemplo de manejo com base no orientado acima:

Paciente com 30 kg:

- Expansão inicial: $10 \text{ mL/kg} = 300 \text{ mL}$ de soro fisiológico 0,9% (na 1ª hora do tratamento)
- Fase de manutenção: Assumir estimativa de perda hídrica de 10%
 - Calcular o volume a ser infundido através da fórmula: $\text{peso (kg)} \times 10 (\% \text{ perda}) \times 10 (\text{constante}) = 3000 \text{ mL}$ de soro de reparação
 - 1ª fase (em 12 horas): $(\frac{1}{2} \text{ do soro de reparação} - \text{expansão inicial}) + \text{soro de manutenção para 12 horas (Holliday-Segar)} = (1500 - 300) + 850 = 2050 \text{ mL EV em 12 horas.}$
 - 2ª fase (em 24 horas): $\frac{1}{2} \text{ do soro de reparação} + \text{soro de manutenção para 24 horas} = 1500 + 1700 = 3200 \text{ mL EV em 24 horas.}$

Caso o quadro de CAD seja resolvido antes deste período, a terapia de reposição pode ser completada por via oral após a transição para insulina subcutânea. No caso de crianças obesas, os cálculos das taxas de infusão de fluidos são semelhantes aos das demais crianças, não sendo necessário o uso

do peso corporal ideal. Por último, o uso de grandes volumes de fluidos ricos em cloreto está associado a quadros de acidose metabólica hiperclorêmica, a qual costuma ser assintomática, porém pode ser prevenida com o uso preferencial de ringer lactato ou Plasmalyte na terapia de reposição (ISPAD, 2022).

2. REPOSIÇÃO DE ELETRÓLITOS

2.1. Potássio

As crianças com CAD apresentam déficit total de potássio da ordem de 3 a 6 mmol/kg, podendo ser mais grave em casos com desnutrição. Ademais, a hipocalemia grave ($<2,5$ mmol/L) é um marcador de mau desfecho do tratamento e maior mortalidade. A hipertonicidade e a acidose levam a uma depleção do potássio intracelular, e os vômitos e a diurese osmótica causam redução dos níveis corpóreos deste íon. A disfunção renal causada pela CAD gera hiperglicemia e reduz a excreção de potássio, elevando sua concentração sérica. No entanto, a administração de insulina e a correção da acidose reduzem os níveis séricos de potássio durante o tratamento.

A reposição de potássio é necessária independentemente do seu nível sérico, exceto se houver insuficiência renal. Assim:

- A infusão inicial de potássio deve ser na concentração de 40 mEq/L e as demais baseadas em medições de potássio sérico, devendo continuar durante toda a terapia endovenosa de fluido com uma taxa máxima recomendada de 0,5 mEq/kg/h.
- Nos casos de hipocalemia, a reposição de potássio deve ser iniciada durante a expansão volêmica e antes da terapia insulínica. Caso a criança apresente potássio $< 3,5$ mmol/L, o tratamento com insulina deve ser postergado e realizado um bolus de potássio que não exceda 0,5 mEq/kg/h associado ao monitoramento cardíaco.

- Nos quadros de hipercalemia, deve-se iniciar a infusão de fluidos sem potássio e aguardar a presença de diurese para adicionar sua reposição.

O Fosfato de Potássio pode ser associado ao Cloreto de Potássio ou Acetato na reposição, pois o uso exclusivo do Cloreto de Potássio aumenta o risco de acidose metabólica hiperclorêmica, enquanto o do Fosfato de Potássio pode resultar em hipocalcemia.

Se não houver possibilidade de solicitação do potássio sérico, considerar a realização de um eletrocardiograma (ECG) na tentativa de auxiliar na determinação de hiper ou hipocalcemia. (ISPAD, 2022).

2.2. Fosfato

A reposição de fosfato é indicada para pacientes com nível sérico < 1,0 mg/dL. Existem poucos estudos relacionados à reposição do fosfato em crianças com CAD. Autores orientam que deve ser feita com solução de Fosfato de Potássio a 25%, com concentração de 20 mEq/L (ABRAMOVICI et al., 2017; PALHARES, 2021).

2.3. Bicarbonato de sódio

A acidose costuma ser revertida com a reposição de líquidos e administração de insulina, entretanto a não resolução do quadro frequentemente está ligada ao desenvolvimento de acidose hiperclorêmica, condição benigna que não deve atrasar a transição para insulina subcutânea.

Ensaio controlados não mostraram nenhum benefício clínico para administração de bicarbonato, o qual pode causar acidose paradoxal do SNC e hipocalcemia. Logo, a administração de bicarbonato está indicada apenas em casos raros de crianças com hipercalemia ou acidose grave (pH venoso < 6,9) com comprometimento da contratilidade cardíaca (ISPAD, 2022).

3. INSULINOTERAPIA

3.1. Via Intravenosa (IV) (preferencial):

A infusão de insulina deve iniciar após a primeira hora de tratamento com insulina Regular na dose de 0,05–0,1 U/kg/hora. A diluição sugerida é de 100 UI de insulina Regular em 100 mL de soro fisiológico 0,9% (concentração de 1 UI/1 mL e velocidade da bomba de infusão equivalente a 0,1 mL/kg/hora).

Não há indicação de bolus de insulina IV no início da terapia, devido à maior chance de redução brusca da pressão osmótica, podendo precipitar um quadro de choque, além de aumentar o risco de hipocalcemia.

Em quadros menos graves de CAD (pH > 7,15), a dose de 0,05 U/kg/h (0,03 U/kg/h para idade < 5 anos com CAD leve) costuma ser suficiente para resolução da acidose.

Caso a glicemia reduza para 250–300 mg/dL ou a taxa de queda for maior que 90 mg/dL/hora, pode-se adicionar soro glicosado a 5% ao fluido IV.

Não havendo melhora nos parâmetros bioquímicos da CAD, a criança precisa ser reavaliada, assim como a insulino terapia e deve-se, também, considerar outras causas de resposta prejudicada à insulina, como infecção ou erros no preparo.

3.2. Via intramuscular ou subcutânea

Em circunstâncias onde a infusão por IV contínua não é viável ou na CAD leve e moderada, pode-se fazer uso de análogo de insulina de ação rápida ou insulina Regular subcutânea (SC) de 2 horas em 2 horas na dosagem de 0,15 unidades/kg. As doses são aumentadas ou diminuídas em 10–20% com base no nível de glicose no sangue antes da próxima injeção de insulina.

4. INTRODUÇÃO DE FLUIDOS ORAIS E TRANSIÇÃO PARA INJEÇÕES DE INSULINA SUBCUTÂNEA (SC)

Os fluidos orais e a alimentação devem ser introduzidos quando houver melhora clínica, com paciente bem acordado e com boa aceitação.

Após a estabilização clínica e laboratorial, é recomendado manter a insulina IV por 15 a 30 minutos após a primeira dose de insulina SC para evitar hiperglicemia de rebote.

Destaca-se que a cetonúria costuma persistir por várias horas após a correção do quadro, logo a ausência de cetonúria não deve ser usada como parâmetro para determinação da resolução da CAD.

A insulinização deve ser iniciada com cobertura basal e bolus para refeições, com uma proporção de 50% de cada:

- Insulina de ação intermediária (NPH) ou análogos de ação lenta (glargina, detemir, degludeca): dose média de 0,4 – 0,5 UI/kg/dia
- Insulina de ação rápida (regular) ou ultrarrápida (asparte, glulisina, lispro): dose de início 0,1 UI/kg, antes das refeições.

Os ajustes devem ser realizados conforme necessidade e deve ser contatado um endocrinopediatra sempre que possível.

COMPLICAÇÕES

A complicação mais temida da CAD em crianças e adolescentes é o edema cerebral, o qual ocorre em aproximadamente 1% dos casos e está associado à elevada morbidade, além de ser responsável por cerca de 30% das mortes. Este pode estar presente na admissão do paciente, embora seja considerado usualmente uma complicação do tratamento (ABRAMOVICI et al., 2017).

A fisiopatologia do edema cerebral relacionado à CAD não foi completamente elucidada, diversas teorias apontam para associações com a diminuição da osmolaridade plasmática causada pela redução da glicemia e da cetonemia, além da presença dos osmois idiogênicos que aumentam o fluxo de água para o interior das células do SNC. Outras teorias revelam associações entre o desenvolvimento de edema cerebral e a ativação do transportador de Na⁺/H⁺ neuronal pela insulina, reposição de bicarbonato,

oclusão vascular, efeito citotóxico de aminoácidos neuroexcitatórios e alterações do metabolismo relacionadas à insulinoterapia (ABRAMOVICI et al., 2017).

Os sinais e sintomas indicativos de edema cerebral são: cefaleia, redução abrupta da frequência cardíaca, hipertensão arterial, vômitos, alterações do nível de consciência, alucinações, anisocoria ou pupilas médio-fixas e papiledema. Os principais fatores de risco incluem: idade inferior a 3 anos, administração de volume superior a 4 L/m²/dia nas 24 horas iniciais de tratamento ou de bicarbonato de sódio e hiperglicemia acentuada (> 800 mg/dL) à admissão. A prevenção é feita pela correção gradual e cautelosa do quadro. (ABRAMOVICI et al., 2017; CASTELLANOS et al., 2020).

O tratamento do edema cerebral deve ser iniciado assim que houver a suspeita clínica:

- Adequar a taxa de infusão de fluidos, evitando volume excessivo e objetivando a manutenção da pressão arterial em níveis adequados;
- Administrar manitol 0,5 – 1 g/kg em 10 a 15 minutos. Se necessário, repetir a dose após 30 minutos.
- Alternativa ao manitol: solução salina hipertônica 3% 2,5mL/kg
- Somente após a estabilização do paciente deve ser discutido o encaminhamento para realização de tomografia computadorizada de crânio. (ISPAD,2022)

REFERÊNCIAS

ABRAMOVICI, Sulim *et al.* Cetoacidose diabética. *In*: TRATADO de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 4. ed. Barueri – SP – Brasil: EDITORA MANOLE LTDA., 2017. v. 1, cap. 7, p. 169 - 174. ISBN 978-85-204-4612-6.

CASHEN, Katherine *et al.* Diabetic Ketoacidosis. **Pediatrics in Review**, [s. l.], v. 40, ed. 8, p. 412-420, 2019. DOI 10.1542/pir.2018-0231. Disponível em:

<https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/40/8/412/35321/Diabetic-Ketoacidosis?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 25 out. 2022.

CASTELLANOS, Luz et al. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. **Springer Link**, [s. l.], 25 maio 2020. DOI 10.1007/s40272-020-00397-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-020-00397-0>. Acesso em: 2 nov. 2022.

DHATARIYA, Ketan et al. Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers*, [s. l.], p. 1-20, 14 maio 2020. DOI <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0165-1#citeas>. Acesso em: 25 out. 2022.

Ferran K, Paiva IA. Abordagem da cetoacidose diabética na infância e adolescência. - *Revista de Pediatria SOPERJ*. 2017;17(supl 1)(1):45-55

PALHARES, Heloisa. Manejo da cetoacidose diabética na infância. Universidade Federal do Triângulo Mineiro Hospital de Clínicas, 30 maio 2021. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-uftm/documentos/protocolos-clinicos/cetoacidose_diabetica_versao_final.pdf. Acesso em: 3 nov. 2022.

Negrato CA, Cobas RA, Gomes MB, Group BTDS. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey. *Diabet Med*. 2012;29(9):1142-7

Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: vDiabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835-856. doi:10.1111/pedi.13406. Disponível em: <https://www.ispad.org/general/custom.asp?page=ISPADGuidelines2022>. Acesso em: 20 jan. 2023.