



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Cetoacidose diabética com choque: a propósito de um caso clínico

Mónica Isabel Santana Ferreira Amado

Orientado por:

Prof. Doutora Sónia Isabel do Vale Fernandes

Abril'2022

Resumo

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica na qual ocorre hiperglicemia crônica. Esta doença inclui a diabetes *mellitus* tipo 1, que resulta da destruição de células produtoras de insulina, e a diabetes *mellitus* tipo 2, que decorre do aumento da resistência e produção insuficiente desta hormona, entre outras alterações fisiopatológicas.

A cetoacidose diabética é uma das principais complicações agudas da diabetes. Esta decorre de um déficit absoluto ou quase absoluto de insulina circulante, acompanhado de elevação de hormonas contrarreguladoras. A apresentação clínica inclui uma história de poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos e alteração do estado de consciência. As alterações laboratoriais características desta complicação são a hiperglicemia, acidose metabólica e, cetonemia ou cetonúria. Apesar da evolução no reconhecimento e tratamento da cetoacidose diabética, esta ainda é a principal causa de hospitalização e de morte em crianças devido à diabetes *mellitus* tipo 1.

A cetoacidose diabética é mais frequente em idade pediátrica, principalmente em crianças <5 anos e em adolescentes, diminuindo progressivamente a sua incidência com o aumento da idade.

É apresentado um caso clínico de cetoacidose diabética complicada com choque e necessidade de transferência para uma unidade de cuidados intensivos, salientando uma forma de apresentação da diabetes *mellitus* menos comum e, posteriormente, é analisada a evolução da doença nos anos seguintes.

Este caso realça a gravidade de uma situação clínica com mortalidade elevada, mas evitável através do diagnóstico e tratamento atempado. Assim, é importante alertar a comunidade em geral para os sintomas típicos de diabetes *mellitus* e a possibilidade de ocorrência de cetoacidose grave num diagnóstico inaugural.

Palavras-chave: cetoacidose diabética, diabetes *mellitus*, diagnóstico

Abstract

Diabetes *mellitus* is a metabolic disease in which chronic hyperglycemia occurs. This disease includes type 1 diabetes *mellitus*, which results from the destruction of insulin-producing cells, and type 2 diabetes *mellitus*, which results from increased resistance and insufficient production of this hormone, among other pathophysiological changes.

Diabetic ketoacidosis is one of the major acute complications of diabetes. It results from an absolute or near-absolute deficit of circulating insulin, accompanied by an elevation of counterregulatory hormones. The clinical presentation includes a history of polyuria, polydipsia, weight loss, nausea, vomiting, and an altered mental status. The typical laboratory findings of this complication are hyperglycemia, metabolic acidosis, and ketonemia or ketonuria. Despite the evolution in the recognition and treatment of diabetic ketoacidosis, this is still the leading cause of hospitalization and death in children due to type 1 diabetes *mellitus*.

Diabetic ketoacidosis is more common in pediatric patients, especially in children <5 years and in adolescents, with a progressively decreasing incidence with increasing age.

A clinical case of diabetic ketoacidosis, complicated with shock and the requirement for transfer to an intensive care unit, is presented, highlighting a less common form of presentation of diabetes *mellitus* and, subsequently, analyzing the disease progression in the following years.

This case enhances the severity of a clinical condition with a high mortality rate but preventable through an early diagnosis and treatment. Thus, it is important to educate the general community to the typical symptoms diabetes *mellitus* and the possibility of severe ketoacidosis as an initial diagnosis.

Key-words: diabetic ketoacidosis, diabetes *mellitus*, diagnosis

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.”

Índice

Resumo.....	2
Abstract	3
Lista de abreviaturas e siglas.....	5
Introdução	7
1. Diabetes <i>mellitus</i> – breves considerações.....	7
2. Cetoacidose diabética	10
2.1 Epidemiologia	10
2.2 Fisiopatologia.....	11
2.3 Fatores precipitantes e fatores de risco.....	12
2.4 Diagnóstico	14
2.5 Abordagem inicial	16
2.6 Tratamento	17
2.7 Complicações	21
2.8 Prognóstico	23
2.9 Prevenção	24
Caso Clínico.....	25
Discussão	31
Conclusão	35
Agradecimentos.....	36
Bibliografia.....	37

Lista de abreviaturas e siglas

Acetil-coA - acetil-coenzima A

ADNIs - antidiabéticos não insulínicos

AR-GLP-1 - agonistas dos recetores do glucagon-like peptide-1

AVC - acidente vascular cerebral

CAD - cetoacidose diabética

CK - creatina quinase sérica

DM - diabetes *mellitus*

DM1 - diabetes *mellitus* tipo 1

DM2 - diabetes *mellitus* tipo 2

DPP-4 - dipeptidil peptidase 4

EUA - Estados Unidos da América

GADA - glutamic acid decarboxylase antibodies / anticorpos anti descarboxilase do ácido glutâmico

GCS - Glasgow coma scale / escala de coma de Glasgow

HbA1c - hemoglobina glicada

HBPM - heparina de baixo peso molecular

IA2A - insulinoma-associated protein 2 antibodies / anticorpos anti proteína 2 associada ao insulinoma

IAA - insulin autoantibodies / anticorpos anti insulina

IDH - índice de desenvolvimento humano

IMC - índice de massa corporal

LDH - desidrogenase láctica

NaCl - cloreto de sódio

pCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono

PNB - produto nacional bruto

pO₂ - pressão parcial de oxigênio

SGLT2 - co-transportador de sódio-glicose 2

SU - serviço de urgência

TZD - tiazolidinedionas

UCI - unidade de cuidados intensivos

ZnT8A - zinc transported 8 antibodies / anticorpos anti transportador de zinco 8

Introdução

1. Diabetes *mellitus* – breves considerações

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia devido a alterações na ação e/ou secreção da insulina. Existem vários subtipos de diabetes sendo os mais frequentes a diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e a diabetes gestacional.

Os doentes com DM1 tipicamente apresentam-se com hiperglicemia sintomática, podendo desenvolver cetoacidose diabética (CAD), uma das complicações agudas da DM. Pelo contrário, na DM2 é comum um longo período assintomático, levando frequentemente a um diagnóstico tardio, podendo já existir complicações crônicas da doença aquando do diagnóstico. Os sintomas que decorrem da hiperglicemia são a poliúria, polifagia, polidipsia e visão turva.

O diagnóstico da diabetes é feito com pelo menos um dos seguintes critérios: glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ($> 7,0$ mmol/L), glicemia em qualquer momento do dia ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) juntamente com sintomas de hiperglicemia, glicemia ≥ 200 mg/dL, às 2h, na prova oral de tolerância à glicose e hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6.5\%$. Na ausência de sintomas, uma segunda análise é necessária para confirmar o diagnóstico. (American Diabetes Association, 2022b)

A HbA1c, além de critério de diagnóstico, é também um marcador do grau do controlo da doença, refletindo a glicemia média dos últimos 3 meses. A Associação Americana de Diabetes considera o alvo de HbA1c em $\leq 7,0\%$ para adultos e crianças com DM. Apesar deste alvo estar definido, este deve ser individualizado a cada doente com base na idade, comorbilidades, risco de hipoglicemia e nível de apoio social/familiar. (American Diabetes Association, 2022c, 2022a)

A DM1 é responsável por 5-10% dos casos de diabetes *mellitus*. É frequente o diagnóstico durante a infância, sendo a DM1 uma das doenças crônicas mais frequentes nesta fase da vida. Apesar da maioria das doenças autoimunes afetar desproporcionalmente mulheres, a DM1 é mais comum em indivíduos do sexo masculino. Atualmente, é reconhecido que a DM1 resulta da destruição das células

produtoras de insulina, as células β pancreáticas, devido a uma complexa interação entre fatores ambientais (exemplo: infecções, alimentação), microbioma, genoma e sistema imunitário. A taxa de destruição das células β é muito variável de indivíduo para indivíduo, sendo, geralmente, mais rápida em crianças e mais lenta em adultos. Em fases iniciais da doença, a destruição das células β não se repercute em alterações da glicemia, visto que a hiperglicemia apenas se verifica quando cerca de 90% da função pancreática estiver comprometida. A maioria dos doentes diagnosticados com DM1 apresenta um ou mais anticorpos contra antígenos específicos dos ilhéus pancreáticos, como por exemplo, anticorpos anti insulina (IAA), anticorpos anti descarboxilase do ácido glutâmico (GADA), anticorpos anti proteína 2 associada ao insulinoma (IA2A) e anticorpos anti transportador de zinco 8 (ZnT8). Estes anticorpos têm relevância na distinção entre os diferentes tipos de diabetes, nomeadamente entre diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2. Note-se que estes anticorpos podem estar presentes antes do diagnóstico de DM1, no entanto, tal não é suficiente para afirmar que o indivíduo irá desenvolver a doença. Em relação à terapêutica da DM1, a insulino terapia constitui o pilar da mesma. Esta requer um regime de múltiplas administrações de insulina que mimetizam a libertação fisiológica desta hormona. Normalmente, administra-se uma dose diária de insulina basal em conjunto com bólus de insulina de ação rápida antes de cada refeição, tendo em conta a glicemia e a ingestão de hidratos de carbono na mesma. A administração de insulina realiza-se através de caneta ou bomba infusora. Nos últimos 15 anos, surgiram vários aparelhos de monitorização contínua de glicose. A utilização destes, aliados a bomba infusora de insulina, demonstraram melhorias significativas no controlo da glicemia. (American Diabetes Association, 2022b; Atkinson et al., 2014; DiMeglio et al., 2018; Kovatchev, 2018; Zaccardi et al., 2016)

A DM2, antigamente denominada de “diabetes não insulino dependente”, representa cerca de 90-95% dos casos de diabetes. Está frequentemente associada a uma elevada predisposição genética, mais do que na DM1, estando descritas mais de 130 variações genéticas associadas a este tipo de diabetes. A sua fisiopatologia inclui um défice relativo de insulina e resistência à ação da mesma. Estes doentes não conseguem aumentar a produção e libertação desta hormona em quantidade suficiente, a fim de ultrapassar a resistência à mesma. Assim, apesar de existirem, inicialmente,

níveis elevados de insulina circulante, esta não é utilizada adequadamente. A resistência à insulina pode ser diminuída com a perda de peso e utilização de fármacos antidiabéticos não insulínicos (ADNIs). O risco de desenvolver DM2 aumenta com a idade, índice de massa corporal (IMC) e sedentarismo. Em casos de elevado risco, devem-se requisitar exames laboratoriais a fim de diagnosticar precocemente esta doença, já que a mesma apresenta uma fase pré-sintomática longa. Relativamente ao tratamento da DM2, existem múltiplos agentes disponíveis, com diferentes tipos de mecanismos de ação e alvos terapêuticos, como por exemplo, metformina, inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), agonistas dos recetores do glucagon-like peptide-1 (AR-GLP-1), inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), tiazolidinedionas (TZD), glinidas e sulfonilureias. Estes fármacos podem ser utilizados em monoterapia ou, se não forem atingidos os objetivos terapêuticos, em combinação e pode ser necessária a administração de insulina isolada ou concomitantemente com ADNIs para controlo da doença. (American Diabetes Association, 2022c; Skyler et al., 2017)

Em termos de complicações da DM, estas dividem-se em complicações agudas e crónicas. As primeiras são a hipoglicemia, a CAD e a síndrome hiperosmolar hiperglicémica, que são situações potencialmente fatais. As complicações crónicas podem subdividir-se em macro e microvasculares. As primeiras incluem o enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica. As microvasculares compreendem a retinopatia, neuropatia e nefropatia diabéticas.

Assim, 5 anos após o diagnóstico de DM1 e aquando do diagnóstico de DM2, com posterior periodicidade anual, devem-se realizar os seguintes exames: determinação da creatinemia e razão albuminúria/creatinúria, retinografia e avaliação da sensibilidade, com o objetivo de diagnosticar nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas, respetivamente. (Haak et al., 2019)

Um dos objetivos da vigilância de doentes diabéticos é evitar o aparecimento ou controlar outros fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade, visto que um doente com DM tem maior probabilidade de eventos cardiovasculares. (Atkinson et al., 2014)

2. Cetoacidose diabética

2.1 Epidemiologia

A CAD permanece atualmente como uma das mais frequentes emergências médicas relacionadas com a diabetes. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA) revelou uma prevalência de CAD, em 2009, de 21,9 casos por 1000 pessoas-ano, tendo aumentado para 30,2, em 2014. Além dos EUA, também países como a Austrália, Nova Zelândia e Reino Unido, tiveram um aumento da incidência de CAD nas últimas 2 décadas. Tal pode decorrer da alteração da definição da CAD, em 2001, pela Associação Americana de Diabetes, que começou a incluir a CAD ligeira. Pelo contrário, países como Itália e Portugal diminuíram a incidência desta complicação no mesmo período. Neste último, em 2000, a CAD foi responsável por 16% dos internamentos por descompensação/complicações da DM, tendo havido uma diminuição acentuada, para 3%, em 2018. (Benoit et al., 2018; Ramphul & Joynauth, 2020; Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2019; Vellanki & Umpierrez, 2018)

A taxa de mortalidade da CAD é reduzida em países desenvolvidos, <1%, sendo o edema cerebral a principal causa de morte. Nos países em desenvolvimento, a taxa de mortalidade pode atingir 13,4%, sobretudo devido a sépsis, choque e lesão renal aguda. (Poovazhagi, 2014)

Um estudo realizado em França, demonstrou que a CAD e a síndrome hiperosmolar hiperglicémica eram responsáveis por 60% das mortes devido a DM1, em crianças, no período de 1987 a 2016. Em Portugal, a CAD é responsável apenas por 3% das mortes relacionadas com a DM (todas as idades), em 2017. (Donzeau et al., 2022; Programa Nacional para a Diabetes et al., 2019)

Um estudo realizado na Alemanha, concluiu que em doentes com DM previamente diagnosticada, a CAD é menos frequente na faixa etária dos 5-10 anos, aproximadamente 2,5 por 100 pessoas-ano, aumentando progressivamente a sua incidência até aos 15-20 anos, cerca de 6,5 por 100 pessoas-ano. Seguidamente, o risco de desenvolver CAD diminui progressivamente com o aumento da idade. É de realçar ainda um número considerável de doentes com CAD dos 0-5 anos, aproximadamente 4

por 100 pessoas-ano. Possivelmente, a diminuição do risco na idade adulta está correlacionada com o desenvolvimento psicossocial que ocorre na adolescência que pode, posteriormente, originar uma melhoria da gestão da doença. (Ehrmann et al., 2020; Karges et al., 2015; Wolfsdorf et al., 2006)

Antigamente, a CAD era considerada uma complicação apenas da DM1. Atualmente, é reconhecida com uma complicação tanto da DM1 como da DM2, sendo esta última responsável por cerca de 20% dos casos de CAD. (K. K. Dhatariya et al., 2020; Kitabchi et al., 2009; Vellanki & Umpierrez, 2018; Zhong et al., 2018)

2.2 Fisiopatologia

Dependendo da concentração de insulina, esta tem diferentes efeitos no organismo: em baixas concentrações, a insulina inibe a lipólise e cessa a produção de corpos cetónicos e, em concentrações mais altas, estimula a entrada de glicose nas células, inibe a glicogenólise e estimula a glicogénese. (K. Dhatariya, 2019)

O défice de insulina, seja ele absoluto (por falência das células β aquando do diagnóstico de DM1 ou por omissão de insulina em doentes com doença já conhecida) ou relativo (na presença de elevação de hormonas contrarreguladoras, como catecolaminas, cortisol, glucagon e hormona do crescimento) origina um aumento da glicose extracelular, levando à hiperglicemia, e uma diminuição da glicose intracelular. (Wolfsdorf et al., 2006)

O défice de insulina resulta num aumento da atividade da lipase hormono-sensível, que provoca a degradação dos triglicéridos e posterior libertação de glicerol e ácidos gordos livres. Estes últimos, através da β -oxidação, formam acetil-coenzima A (acetil-coA) que, posteriormente, entra no ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs). Contudo, devido à elevada quantidade de acetil-coA que é formada, as enzimas pertencentes ao ciclo de Krebs ficam sobrecarregadas, levando à acumulação da mesma. Assim, a acetil-coA que não é utilizada no ciclo de Krebs é, posteriormente, convertida em corpos cetónicos, no fígado. Os principais corpos cetónicos formados são a acetona, o β -hidroxibutirato e o acetoacetato. A acetona é posteriormente exalada, dando origem ao hálito cetónico característico da CAD. (K. Dhatariya, 2019)

Durante o estadio inicial da CAD, a elevada produção de glicose e de corpos cetónicos é o fator preponderante para a existência de hiperglicemia e hipercetonemia, respetivamente. Contudo, em estadios mais avançados, a produção de glicose retorna aos valores habituais, mas a utilização e excreção de glicose ficam comprometidas, o que contribui para a manutenção da hiperglicemia. Contrariamente, a formação de corpos cetónicos aumenta e, em conjunto com a diminuição da sua excreção, perpetua-se a hipercetonemia. (Miles & Gerich, 1983)

A acumulação de corpos cetónicos origina uma diminuição da concentração de bicarbonato sérico, ocorrendo acidose metabólica com *anion gap* elevado. Esta pode ser agravada por acidose láctica, se coexistir má perfusão tecidual.

Tanto a hiperglicemia como a hipercetonemia causam diurese osmótica que origina desidratação/hipovolemia e, conseqüentemente, lesão renal aguda de origem pré-renal. Assim, pode existir diminuição da filtração glomerular que agrava ainda mais a hiperglicemia e acidemia existentes.

A desidratação progressiva, o estado de hiperosmolalidade e a acidose metabólica causam um aumento da libertação de hormonas de stress/contrarreguladoras, estabelecendo um ciclo que se perpetua a favor da descompensação metabólica. (Wolfsdorf et al., 2006)

2.3 Fatores precipitantes e fatores de risco

O fator precipitante mais comum de CAD é a infeção, onde existe um aumento de hormonas contrarreguladoras que antagonizam a ação da insulina, levando a um estado de déficit relativo da mesma. (Wolfsdorf et al., 2018)

Outros fatores precipitantes são a descontinuação ou utilização inadequada de insulina, falência da bomba infusora ou utilização de fármacos que afetem o metabolismo dos hidratos de carbono (exemplo: corticosteroides, simpaticomiméticos ou antipsicóticos atípicos). Também os eventos agudos como AVC, pancreatite e enfarte agudo do miocárdio, podem causar CAD. (Kitabchi et al., 2009; Umpierrez & Korytkowski, 2016)

Um fator precipitante recentemente associado à CAD é a utilização dos inibidores do SGLT2. Estes fármacos diminuem a reabsorção renal de glicose no túbulo proximal, resultando na excreção de glicose pela urina, diminuindo a glicemia. Os inibidores do SGLT2 são maioritariamente utilizados para o tratamento da DM2, sendo que os benefícios da utilização dos mesmos na DM1 ainda não são consensuais na comunidade científica. Alguns doentes que desenvolvem CAD devido a estes fármacos têm níveis normais de glicemia (euglicemia), dificultando o diagnóstico e tratamento atempado desta complicação. Várias teorias têm surgido para tentar explicar a fisiopatologia da CAD decorrente da utilização destes fármacos. Uma das teorias invoca a redução da dose diária de insulina, devido ao uso concomitante destes medicamentos, o que pode diminuir a supressão da lipólise e da cetogénese, causando cetoacidose. Outra teoria refere que os inibidores do SGLT2 aumentam a glicagina, quer devido à glicosúria excessiva, quer à ação direta destes fármacos nas células α , que por consequência, aumentam a lipólise e a cetogénese. Em casos de CAD em que é identificada a utilização de inibidores de SGLT2 como possível causa, é essencial a interrupção imediata dos mesmos. Apesar dos doentes com DM2 não medirem por norma a cetonemia capilar, esta é útil nos que realizam terapêutica com inibidores do SGLT2 quando apresentam sinais ou sintomas de CAD. Numa fase precoce, em que o doente deteta cetonemia elevada, esta pode ser corrigida pelo mesmo, sem que haja necessidade de recorrer aos serviços de saúde. No entanto, quando tal necessidade se verifica, a gestão da cetoacidose deve ser baseada no valor de pH, concentração de bicarbonatos e no *anion gap*, em vez da glicemia. (Danne et al., 2019; K. Dhatariya, 2016; Hampp et al., 2020)

Relativamente aos fatores de risco na CAD, são múltiplos os que estão descritos, nomeadamente: crianças com <2 anos de idade; adolescentes, principalmente do sexo feminino; mau controlo da DM1 (HbA1c >9%); comorbilidades, como por exemplo, doenças psiquiátricas, particularmente doenças do comportamento alimentar; famílias disfuncionais; problemas socioeconómicos; consumo excessivo de álcool e drogas e, por fim, minorias étnicas ou história de migração. (Ehrmann et al., 2020; Jefferies et al., 2015; Kalscheuer et al., 2019; Wolfsdorf et al., 2018)

Assim, é essencial adotar estratégias modificadoras dos fatores de risco, como por exemplo, promover acompanhamento psicológico a doentes com doenças psiquiátricas,

garantir a igualdade de acesso aos cuidados de saúde e promover a educação para a gestão da doença.

Apesar dos esforços implementados a fim de reduzir a incidência desta complicação, cerca de 1% dos doentes apresenta CAD recorrente (>1 episódio ao longo da vida). Estes doentes têm um maior risco de internamento face aos doentes que tem um único episódio de CAD. Além dos fatores de risco apresentados anteriormente, são fatores de risco para a CAD recorrente: idade <35 anos, baixo IMC, CAD prévia e necessidade de altas doses de insulina. É um fator protetor de CAD recorrente a utilização de bombas infusoras de insulina. Assim, é fundamental analisar os fatores associados a admissões recorrentes por CAD, tendo como objetivo realizar intervenções dirigidas que sejam eficazes e aplicáveis à prática clínica. (Bradford et al., 2017; Del Degan et al., 2019; Ehrmann et al., 2020; Fritsch et al., 2011; Jefferies et al., 2015; Wolfsdorf et al., 2006)

2.4 Diagnóstico

O quadro clínico de CAD inclui: poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos, dor abdominal, astenia, visão turva e alteração do estado mental. Ao exame objetivo, os doentes apresentam-se frequentemente com sinais de desidratação: prega cutânea, secura das mucosas, taquicardia e hipotensão. Também podem apresentar uma respiração rápida e profunda (respiração de Kussmaul), acompanhada de um hálito frutado derivado da acetona exalada. Apesar da infeção ser a causa mais comum de CAD, acompanhando-se de febre, os doentes também se podem encontrar hipotérmicos devido à vasodilatação periférica decorrente da acidose metabólica. (K. Dhatariya, 2019; Haak et al., 2019; Umpierrez & Korytkowski, 2016; Wolfsdorf et al., 2018)

Para o diagnóstico de CAD, é necessária a presença de todos os seguintes critérios:

- ✓ Glicemia >11mmol/L (\approx 200mg/dL) ou diabetes *mellitus* previamente conhecida;
- ✓ Bicarbonato (HCO_3^-) < 18mmol/L e/ou pH < 7.3;
- ✓ Cetonemia \geq 3mmol/L ou cetonúria (> “++” na tira teste).

(French et al., 2019; Kitabchi et al., 2009; Savage et al., 2011)

Assim, podemos verificar que a presença de hiperglicemia não é por si um critério essencial no diagnóstico desta complicação. Cerca de 10% dos casos de CAD ocorrem sem se registrar hiperglicemia, condição denominada de cetoacidose diabética euglicêmica. Pensa-se que a diferença consista numa menor deficiência de insulina que origina uma menor produção de glicose (gliconeogénese) e, assim, evita níveis elevados de glicemia. No entanto, semelhante à CAD com hiperglicemia concomitante, existe acidose metabólica com *anion gap* aumentado, cetonemia e cetonúria. Várias causas têm-se associado a esta condição, nomeadamente, a utilização de inibidores do SGLT2, períodos longos sem ingestão de comida ou uma dieta pobre em hidratos de carbono. Assim, os doentes nestas condições clínicas devem ser aconselhados a monitorizar a cetonemia sempre que se sintam doentes, independentemente dos níveis de glicemia. (Danne et al., 2019; K. Dhatariya, 2016, 2019; Rosenstock & Ferrannini, 2015; Wolfsdorf et al., 2018)

A CAD é classificada em ligeira, moderada e grave, de acordo com a gravidade da acidose metabólica (pH, bicarbonato sérico e *anion gap*) e o nível de alteração do estado de consciência do doente, como se pode verificar na tabela 1. (Kitabchi et al., 2009)

	CAD ligeira	CAD moderada	CAD grave
pH arterial	7,25 - 7,30	7,00 – 7,24	<7,00
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15 - 18	10 - 14	<10
Anion gap (mmol/L)	>10	>12	>12
Alteração do estado de consciência	Alerta	Alerta/sonolência	Estupor/coma

Tabela 1 – Classificação da CAD de acordo com a sua gravidade. (Kitabchi et al., 2009)

Aquando do diagnóstico de CAD, além das alterações laboratoriais já mencionadas, é possível observar-se ainda leucocitose ($10 - 15 \times 10^9/L$), que pode não ser indicativa de infeção, contudo, contagens leucocitárias na ordem dos $25 \times 10^9/L$ requerem uma avaliação adicional. Também pode ocorrer hemoconcentração (aumento da contagem eritrocitária, hemoglobina e hematócrito), dependente do grau de desidratação do doente. Pode verificar-se hiponatremia dilucional devido ao movimento osmótico de água do espaço intracelular para extracelular que decorre da hiperglicemia. Uma normal

ou elevada concentração de sódio indica um alto grau de desidratação. Note-se que a concentração deste íão deve ser corrigida para a glicose através da fórmula “sódio corrigido (mmol/L) = sódio medido (mmol/L) + 0.016 * (glicemia (mg/dL) - 100)”. Relativamente ao potássio e ao fósforo, a hipercaliemia e hiperfosfatemia são frequentes devido ao défice de insulina, acidemia ou lesão renal aguda. Os doentes que apresentam concentrações normais ou reduzidas de potássio têm frequentemente um défice extremo do mesmo. O potássio é perdido devido a vômitos ou à diurese osmótica, visto que, nesta última, a consequente depleção de volume origina um aumento da aldosterona, promovendo assim, uma maior excreção urinária de potássio. Por fim, pode observar-se também hiperamilasemia e hiperlipasemia, que podem ocorrer sem evidência clínica ou imagiológica de pancreatite aguda. (K. Dhatariya & Umpierrez, 2017; Kitabchi et al., 2009; Wolfsdorf et al., 2006, 2018; Yadav et al., 2000)

2.5 Abordagem inicial

O doente com CAD deverá ser tratado num centro com experiência na gestão desta complicação, onde existam profissionais de saúde treinados e onde seja possível a monitorização frequente dos sinais vitais, estado de consciência e alterações laboratoriais. Quando tal não é possível, devem ser contactados médicos experientes em CAD até ser possível a transferência para um destes centros especializados. (Wolfsdorf et al., 2018)

No serviço de urgência (SU), é essencial avaliar o doente e estimar o seu grau de desidratação, avaliar o nível de consciência, com recurso à escala de coma de Glasgow (GCS), e, os sinais vitais, incluindo monitorização eletrocardiográfica contínua. Também é fundamental avaliar a glicémia e cetonemia capilares. (Wolfsdorf et al., 2006)

A avaliação laboratorial inicial dos doentes com suspeita desta complicação inclui a determinação da glicemia, hemograma completo, ionograma (incluindo a concentração sérica de sódio, potássio, cloro, cálcio, magnésio e fósforo), função renal (ureia e creatinina séricas), osmolalidade e cetonemia. Também se deve realizar uma análise sumária de urina e uma gasimetria arterial, para avaliar o pH, pressão parcial de oxigénio (pO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (pCO₂), bicarbonato sérico (HCO₃⁻) e *anion*

gap. Se existir suspeita de infecção, hemoculturas e/ou urinoculturas devem ser efetuadas. (Haak et al., 2019; Kitabchi et al., 2009; Wolfsdorf et al., 2006)

Note-se que a cetonemia é medida através da concentração de β -hidroxibutirato plasmático, o corpo cetónico predominante no sangue. Enquanto a cetonúria é medida através da concentração urinária de acetoacetato (produto de oxidação do β -hidroxibutirato). A medição da cetonúria está cada vez menos recomendada visto que existe uma discrepância entre a concentração de β -hidroxibutirato no sangue e a concentração de acetoacetato na urina, tornando assim, a avaliação da cetonúria, por si só, incapaz de estimar a cetonemia. Além de que, doentes com CAD podem-se apresentar oligúricos ou mesmo anúricos, podendo levar horas até se obter uma amostra de urina que permita a avaliação deste parâmetro. (K. Dhatariya, 2016, 2019; Fisher & Kitabchi, 1983)

Os doentes com CAD podem necessitar de ser admitidos numa unidade de cuidados intermédios ou intensivos, nas seguintes circunstâncias: gravidez, insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou outras comorbilidades importantes, CAD grave, GCS <12, saturação de oxigénio <92% em ar ambiente, pressão arterial sistólica <90 mmHg ou hipocaliemia <3.5mmol/L. (Savage et al., 2011)

2.6 Tratamento

Os objetivos do tratamento são a correção da desidratação e distúrbios eletrolíticos, resolução da acidose metabólica, supressão da produção de corpos cetónicos e normalização da glicemia. A identificação e tratamento do fator precipitante da CAD são igualmente importantes.

Durante o tratamento desta complicação, é essencial uma monitorização adequada, de modo a permitir ajustes atempados da terapêutica. Esta monitorização inclui a avaliação de sinais vitais, vigilância eletrocardiográfica, glicemia, cetonemia, procura de sinais neurológicos de edema cerebral e cálculo do balanço hídrico, de hora em hora. Uma avaliação laboratorial, incluindo hemograma, ionograma (concentração sérica de sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo e magnésio), ureia sérica, creatinina e, uma

gasimetria arterial ou venosa, devem ser realizadas a cada 2-4h. (Wolfsdorf et al., 2006, 2018)

Os pilares do tratamento da CAD incluem a fluidoterapia e a administração de insulina. No entanto, também se deve avaliar a necessidade de reposição de potássio, bicarbonato e fósforo.

✓ Fluidoterapia

Como já foi referido anteriormente, a CAD é caracterizada por uma depleção severa de água tanto no compartimento extracelular como intracelular. Assim, a fluidoterapia é essencial a fim de restaurar o volume circulante, corrigir desequilíbrios hidroeletrólíticos e melhorar a filtração glomerular, aumentando a excreção de glucose e corpos cetónicos.

A fluidoterapia varia consoante a idade dos doentes. Em adultos e, na ausência de compromisso cardíaco, é administrado cloreto de sódio (NaCl) 0,9%, a 15-20mL/Kg/h ou 1-1,5L, em 60 minutos. Seguidamente, a escolha da fluidoterapia adequada baseia-se no estado hemodinâmico, desequilíbrio hidroeletrólítico e função renal do doente. Se a concentração de sódio estiver normal ou aumentada, administra-se 250-500mL/h de NaCl 0,45% e, se a concentração estiver diminuída, utiliza-se o mesmo fluido a 0,9%, com o mesmo ritmo de infusão. Em crianças/adolescentes, a expansão volémica deve começar com NaCl 0,9%, 10mL/Kg, em 30-60 minutos, podendo, se necessário, ser administrado mais rapidamente (15-30 minutos) ou repetido. Em caso de choque, inicia-se a ressuscitação volémica imediatamente com bólus de NaCl 0,9%, na dose de 20mL/Kg. Seguidamente, é iniciada a reposição de fluidos que estão em défice, calculada através da seguinte fórmula, $\text{défice (mL)} = \text{desidratação (\%)} \times \text{peso (Kg)} \times 10$. Para tal, considera-se 5-7% de desidratação para casos moderados de CAD e, 10% para os casos graves. Para esta reposição é utilizado NaCl 0,9% ou 0,45% dependendo do grau de hidratação do doente, concentração de sódio e osmolalidade. Nas crianças/adolescentes, é ainda necessário calcular e administrar fluidos de manutenção com base nas necessidades diárias. (Kitabchi et al., 2009; Wolfsdorf et al., 2006, 2018)

Uma das possíveis complicações da administração de NaCl 0,9% é o desenvolvimento de acidose metabólica hiperclorêmica, devido à concentração elevada de íões cloreto neste fluido. Apesar de ser incomum a presença de efeitos adversos da acidose metabólica hiperclorêmica, o seu desenvolvimento pode protelar a transição de insulina endovenosa para subcutânea, se o valor de bicarbonato sérico for usado como critério de resolução da CAD. (K. K. Dhatariya et al., 2020)

Durante o tratamento da CAD, a hiperglicemia é resolvida em aproximadamente 6h, enquanto a cetoacidose é corrigida em 12h, ou seja, a hiperglicemia resolve primeiro que a cetoacidose. Assim, quando a glicemia se torna inferior a 200mg/dL, dextrose a 5% deve ser adicionada aos fluidos de reposição volêmica, permitindo a continuação da resolução da cetoacidose sem o risco de hipoglicemia. Esta deve permanecer até o doente conseguir ingerir normalmente. (Kitabchi et al., 2009; Savage et al., 2011)

✓ Insulinoterapia

A terapêutica com insulina é um dos pilares no tratamento da CAD, sendo essencial para a supressão da lipólise, resultando no término da produção de corpos cetônicos.

Após a expansão volêmica inicial, deve-se iniciar insulina de ação rápida, em perfusão (0,1 unidades/Kg/h). Alguns autores defendem que um bólus inicial da mesma é desnecessário, pois pode aumentar o risco de edema cerebral e hipocaliemia grave. (Kitabchi et al., 2009; Wolfsdorf et al., 2006)

A insulinoterapia tem como objetivo a redução de cetonemia ($\geq 0,5$ mmol/L/h), o aumento da concentração de bicarbonato (≥ 3 mmol/L/h) e a diminuição da glicemia (≥ 54 mg/dL/h). Caso estes objetivos não sejam atingidos, o ritmo de infusão de insulina deve ser aumentado. (Savage et al., 2011)

Em casos ligeiros ou moderados de CAD, em que não se evidencia hipoperfusão periférica, é possível a administração de insulina de forma intramuscular ou subcutânea, a cada 1-2h, considerando-se uma alternativa à administração endovenosa. Não foram encontradas diferenças significativas em termos de diminuição da glicemia, quantidade de insulina administrada, correção da cetoacidose e duração do internamento hospitalar, entre a via de administração subcutânea e intramuscular. A via subcutânea

pode ser utilizada em ambulatório nos doentes com CAD ligeira e que não tenham vômitos. (K. Dhatariya & Umpierrez, 2017)

Após 24h do início da terapêutica, a cetonemia e acidose devem estar ambas resolvidas, enquanto a cetonúria pode ainda persistir. Os critérios para a resolução da CAD incluem glicemia <200mg/dL e pelo menos 2 dos seguintes critérios: concentração de bicarbonato >15mmol/L, ph >7,3 e *anion gap* <12mmol/L. Quando tal acontece e, o doente consegue alimentar-se adequadamente, inicia-se a administração de insulina subcutânea. No entanto, de forma a prevenir a recorrência de cetoacidose e de hiperglicemia, é necessário que exista, durante 1-2h, uma sobreposição de insulina endovenosa e subcutânea. Os doentes com diabetes que não realizavam previamente terapêutica com insulina iniciam insulina subcutânea na dose de 0,5-0,8 unidades/Kg/dia, enquanto os doentes que já a administravam, retomam o regime prévio. (K. K. Dhatariya et al., 2020; Kitabchi et al., 2009)

✓ Reposição de potássio

A insulino terapia, a correção da acidose metabólica e a expansão volémica contribuem para a diminuição da concentração sérica de potássio. Se o mesmo diminuir de forma abrupta, predispõe o doente a disritmias. Assim, torna-se evidente a necessidade de monitorização cardíaca durante o tratamento da CAD a fim de diagnosticar e tratar as mesmas o mais precocemente possível.

A reposição de potássio durante o tratamento da CAD está dependente das concentrações iniciais do mesmo. Caso a concentração seja <3,3mmol/L, a reposição de potássio, 20-30 mEq/h, deve ser iniciada aquando da reposição volémica inicial. Alguns autores sugerem que se adie a insulino terapia para quando se atingir concentrações superiores a este valor. Caso a concentração inicial seja 3,3-5,2mmol/L, deve-se adicionar 20-30mEq em cada litro de fluido administrado. Se a concentração for >5,2mmol/L, não se deve administrar potássio, mas, posteriormente, deve-se avaliar a concentração do mesmo a cada 2h e iniciar a sua reposição quando se atingir valores inferiores ao referido valor. (Kitabchi et al., 2009)

✓ Reposição de bicarbonato

A administração de bicarbonato não está recomendada, exceto em doentes com acidose grave ($\text{pH} < 6,9$) ou hipercalemia potencialmente fatal. Assim, em adultos e se caso necessário, deve-se administrar 100mmol de bicarbonato de sódio (100mL de bicarbonato de sódio a 8,4%) em 400mL de uma solução isotónica, em conjunto com 20mmol de cloreto de potássio, num ritmo de 200mL/h, até que o pH atinja o valor de 7,0. Caso tal não aconteça ao fim de 2h, é recomendada a repetição do mesmo procedimento. Em crianças, está recomendado administrar-se 1-2mmol/Kg (1-2mL/Kg de bicarbonato de sódio a 8,4%) durante 60 minutos. (Kitabchi et al., 2009; Wolfsdorf et al., 2006)

✓ Reposição de fósforo

À semelhança do potássio, a insulina promove a entrada de fosfato dentro das células, contribuindo para a hipofosfatemia durante o tratamento da CAD. Concomitantemente, existe uma depleção de 2,3-difosfoglicerato eritrocitário, causando um aumento da afinidade entre o oxigénio e a hemoglobina. Tal impede uma entrega eficiente de oxigénio aos tecidos, originando hipoxia tecidual. (Fisher & Kitabchi, 1983)

Em estudos clínicos randomizados, foi demonstrado que não havia benefício clínico na reposição de fosfato, havendo mesmo o risco de efeitos adversos como a hipocalcemia ou hipomagnesemia. Assim, a reposição de fosfato não está recomendada. No entanto, em doentes com depleção grave (concentração sérica $< 1\text{mg/dL}$), anemia, insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia ou outras causas de hipoxemia, pode ser considerada a administração de fósforo. Nestes casos, deve-se adicionar 20-30mmol/L de fosfato de potássio aos fluidos de reposição volémica. Concomitantemente, deve-se avaliar a concentração de cálcio e, se se desenvolver hipocalcemia, a reposição de fósforo deve ser interrompida. (Fisher & Kitabchi, 1983; Kitabchi et al., 2009; Silva & Freitas, 2010; Wolfsdorf et al., 2006)

2.7 Complicações

✓ Hipoglicemia

Por vezes, durante o tratamento da CAD, a glicemia pode reduzir drasticamente, originando hipoglicemia. Tal pode causar uma nova cetoacidose, através do aumento de hormonas contrarreguladoras, levando ao prologamento do tratamento. É imperativo monitorizar frequentemente a glicemia visto que os doentes com esta complicação podem não manifestar sinais ou sintomas de hipoglicemia. A hipoglicemia grave pode causar disritmias, convulsões, alteração do nível de consciência e pode mesmo levar à morte do doente. (Kitabchi et al., 2009)

✓ Edema cerebral

O edema cerebral é uma das complicações mais preocupantes da CAD, ocorrendo mais frequentemente em crianças. Estima-se que a sua incidência é de 0,3-1,0% e conta com uma elevada taxa de mortalidade, cerca de 20-25%. Tem também uma elevada taxa de morbidade visto que aproximadamente 35% dos sobreviventes desta complicação apresentam sequelas neurológicas graves. (J. A. Edge et al., 2001; Kitabchi et al., 2009; Wolfsdorf et al., 2006)

A fisiopatologia do edema cerebral como complicação da CAD ainda é desconhecida, no entanto, vários mecanismos têm sido propostos, como por exemplo, a hipoxia/isquemia cerebral, resultando num aumento da permeabilidade capilar e, o excesso de reidratação, originando alterações rápidas na osmolalidade plasmática. (Julie A. Edge, 2000)

Os fatores de risco para o desenvolvimento de edema cerebral compreendem a hipocapnia marcada, valores elevados de ureia plasmática ou creatinina, acidose grave e tratamento com bicarbonato de sódio. Nos doentes que apresentam estes fatores de risco, recomenda-se a presença de manitol ou uma solução salina hipertónica, à cabeceira do doente, em dose previamente calculada. (Gebara, 2001)

Os sinais e sintomas desta complicação incluem cefaleia, náuseas e vômitos, alteração do estado de consciência, convulsões, alteração do tamanho das pupilas, edema papilar, bradicardia, elevação da pressão arterial, diminuição da saturação de oxigénio e paragem cardiorrespiratória. Normalmente, estas manifestações ocorrem 4-12h após o início do tratamento da cetoacidose, no entanto, também podem começar

antes ou depois do mesmo. Os doentes com suspeita de edema cerebral devem realizar exames de imagem a fim de excluir outras causas desta sintomatologia. (Julie A. Edge, 2000; Wolfsdorf et al., 2006)

O tratamento deve ser iniciado aquando da suspeição clínica, não se devendo esperar pelos resultados do estudo imagiológico. O tratamento inclui a administração de manitol (0,5-1,0g/Kg) ou de uma solução salina hipertónica (2,5-5mL/Kg), durante 10-15 minutos. Adicionalmente, é recomendada a elevação da cabeceira a 30º. A ventilação invasiva pode ser necessária para a proteção da via aérea, a fim de garantir a devida oxigenação do sangue. Neste caso, a hiperventilação deve ser evitada a não ser que seja necessária para o tratamento da hipertensão intracraniana. (Wolfsdorf et al., 2018)

✓ Outras complicações

Além das complicações já mencionadas, podem ainda ocorrer hipocaliemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, acidose hiperclorémica, trombose venosa, tromboembolismo pulmonar, pneumonia de aspiração, lesão renal aguda, pancreatite aguda, isquemia intestinal ou alterações do sistema nervoso central, como trombose do seio venoso, hemorragia intracraniana ou AVC. (Wolfsdorf et al., 2018)

2.8 Prognóstico

A CAD prevalece como uma condição potencialmente fatal apesar da evolução no reconhecimento, abordagem e tratamento da mesma, nos últimos anos. A CAD conta com 13-19% da mortalidade relacionada com a DM1, sendo que a mesma é raramente causada por complicações deste estado hiperglicémico, mas sim, devido à condição precipitante do mesmo. Estima-se que um único episódio de CAD está associado a 5,2% de risco de mortalidade, enquanto a CAD recorrente está associada a 23,4%. Assim, verifica-se uma maior taxa de mortalidade nos doentes com um maior número de episódios prévios de CAD. Existem também outros fatores associados a uma elevada taxa de mortalidade, nomeadamente, diabetes de longa duração, problemas psicológicos, abuso de álcool ou doença cardiovascular prévia. (Agarwal et al., 2016; Daneman, 2001; DiMeglio et al., 2018; Gibb et al., 2016)

2.9 Prevenção

Um elevado número de casos de CAD ocorre em doentes com diabetes *mellitus* previamente conhecida e que apresentam episódios recorrentes desta complicação. Para prevenir a recorrência da cetoacidose é essencial a realização de uma história clínica completa de modo a identificar o fator precipitante da mesma, promovendo igualmente estratégias para que este não origine novos episódios.

A fim de prevenir esta complicação da diabetes, devemos direcionar os recursos existentes para programas educacionais personalizados a cada doente. Também é essencial melhorar o acesso aos cuidados de saúde, principalmente no decurso de doença aguda. No caso de crianças com DM1, devemos promover a educação para a gestão da doença junto dos cuidadores e dos educadores nas escolas, de modo a saberem identificar os sinais e sintomas da CAD.

É fundamental estabelecer um plano que ajude o doente diabético quando o mesmo apresenta alguma intercorrência, por exemplo, uma infeção. Este plano, particularmente importante na DM1, compreende o aconselhamento do doente a não interromper a administração de insulina ou outra medicação, avaliar a glicemia capilar a cada 2-4h, medir a cetonemia capilar ou cetonúria frequentemente, não diminuir a ingestão de comida, aumentar a ingestão de água e administrar insulina para correção de hiperglicemias acompanhadas ou não de cetonemia. (K. Dhatariya, 2016)

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 43 anos de idade, leucodérmica, investigadora em biologia.

Sem antecedentes pessoais relevantes.

Nos antecedentes familiares destacavam-se: pai e avó materna com DM2, mãe com hipotireoidismo e um tumor cerebral, irmã com artrite reumatóide e trombofilia (deficiência de antitrombina), tia materna com lúpus eritematoso sistémico e dois tios maternos com vitiligo.

A doente foi admitida no SU de um hospital central, a 2 de novembro de 2014, com 36 anos de idade, por alteração do estado de consciência. De acordo com a história fornecida posteriormente, aquando da recuperação completa do estado de consciência, não apresentava queixas até duas semanas antes da ida ao SU, altura desde a qual notou uma diminuição da acuidade visual. Uma semana antes de ser admitida no SU, iniciou quadro de polidipsia, polifagia, poliúria, perda de peso não quantificada e fadiga. Desde a noite anterior à admissão, inicia quadro de prostração e náuseas de instalação rapidamente progressiva. Negava febre e intercorrências infecciosas recentes. Negava também outros sintomas acompanhantes, nomeadamente outras queixas neurológicas, visuais, gastrointestinais e genitourinárias.

Ao exame objetivo, à entrada no SU, encontrava-se prostrada (GCS - 10), apirética, hipotensa, anúrica, francamente desidratada e com hálito cetónico. Encontrava-se ainda taquipneica e taquicárdica. Não tinha alterações do exame abdominal.

Encontrava-se ainda com hiperglicemia (glicemia capilar >600mg/dL) e cetonemia francamente elevada. Foi realizada uma gasimetria arterial em ar ambiente que revelou acidemia metabólica grave, como se pode confirmar na tabela 2.

Gasimetria Arterial	D1	D2	D3	D5	D9	Valores de referência
pH	6,800	7,370	7,488	7,434	7,451	7,350 - 7,450
pCO2	11 mmHg	32,9 mmHg	35,3 mmHg	34,4 mmHg	37,4 mmHg	35,0 - 45,0 mmHg
pO2	164mmHg	130 mmHg	92,5 mmHg	98,0 mmHg	95,4 mmHg	75,0 - 100 mmHg
HCO3	6 mmol/L	20,0 mmol/L	27,6 mmol/L	23,8 mmol/L	26,3 mmol/L	22 - 26 mmol/L
Lactatos	24 mg/dL	24 mg/dL	18 mg/dL	9,0 mg/dL	8,0 mg/dL	4,5 - 18 mg/dL

Tabela 2 – Resultados da gasimetria arterial na admissão e a evolução durante internamento. D1 = dia 1 de internamento, D2 = dia 2 de internamento, D3 = dia 3 de internamento, D5 = dia 5 de internamento e D9 = dia 9 de internamento.

A avaliação analítica (tabela 3) apresentava hemoconcentração e hiperosmolaridade, leucocitose com neutrofilia, lesão renal aguda, hipercaliemia hiperfosfatemia e hipermagnesemia. Apresentava ainda amilase, desidrogenase láctica (LDH) e creatina quinase sérica (CK) elevadas. A PCR não era sugestiva de intercorrência infecciosa.

Avaliação analítica	D1	D2	D3	D5	D6	D9	Valores de referência
Eritrócitos, contagem	7,92 x 10 ¹² /L	3,72 x 10 ¹² /L	3,96 x 10 ¹² /L	3,82 x 10 ¹² /L	3,71 x 10 ¹² /L	3,68 x 10 ¹² /L	3,8 - 5,1 x 10 ¹² /L
Hemoglobina	17,2 g/dL	10,8 g/dL	11,5 g/dL	11,0 g/dL	10,8 g/dL	10,6 g/dL	12,0 - 15,3 g/dL
Hematócrito	60,7%	31,2%	33,9%	33,6%	32,4%	33,1%	36,0 - 46,0%
Leucócitos, contagem	28,69 x 10 ⁹ /L	10,03 x 10 ⁹ /L	18,55 x 10 ⁹ /L	9,95 x 10 ⁹ /L	6,64 x 10 ⁹ /L	9,09 x 10 ⁹ /L	4,0 - 11,0 x 10 ⁹ /L
Neutrófilos	24,1 x 10 ⁹ /L	8,26 x 10 ⁹ /L	16,3 x 10 ⁹ /L	7,31 x 10 ⁹ /L	3,43 x 10 ⁹ /L	5,55 x 10 ⁹ /L	1,9 - 7,5 x 10 ⁹ /L
Plaquetas	351 x 10 ⁹ /L	137 x 10 ⁹ /L	114 x 10 ⁹ /L	80 x 10 ⁹ /L	100 x 10 ⁹ /L	332 x 10 ⁹ /L	150 - 450 x 10 ⁹ /L
PCR	1,20 mg/dL	6,20 mg/dL	22,90 mg/dL	5,90 mg/dL	2,60 mg/dL	0,52 mg/dL	<0,5 mg/dL
Tempo protrombina	Tempo do doente 9,4s						Tempo de controlo 11,6s
TTPA	Tempo do doente 21,0s						Tempo de controlo 29,0s
Fibrinogénio	403 mg/dL						200 - 400 mg/dL
Glicose	1216 mg/dL	250 mg/dL	155 mg/dL	116 mg/dL	114 mg/dL	164 mg/dL	70 - 110 mg/dL
Hemoglobina glicada						13,8%	4,0 - 6,0%
Ureia	190 mg/dL	146 mg/dL	33 mg/dL	34 mg/dL	21 mg/dL	27 mg/dL	10 - 50 mg/dL
Creatinina	4,8 mg/dL	2,9 mg/dL	0,9 mg/dL	0,7 mg/dL	0,5 mg/dL	0,42 mg/dL	0,5 - 1,1 mg/dL
Sódio	142 mmol/L	157 mmol/L	149 mmol/L	144 mmol/L	143 mmol/L	141 mmol/L	135 - 145 mmol/L
Potássio	6,3 mmol/L	4,7 mmol/L	3,2 mmol/L	4,3 mmol/L	3,6 mmol/L	4,4 mmol/L	3,5 - 5,1 mmol/L
Osmolalidade sérica	424 mOsmol/Kg					276 mOsmol/Kg	275 - 295 mOsmol/Kg
Amilase	88 U/L	471 U/L	68 U/L			88 U/L	13 - 53 U/L
ALT	22,8 U/L	18,2 U/L				86 U/L	12 - 78 U/L

AST	13 U/L	37 U/L				47 U/L	<34 U/L
GGT	22 U/L	15 U/L				49 U/L	<38 U/L
LDH	856 U/L	390 U/L				438 U/L	208 - 378 U/L
CK	431 U/L	1894 U/L	2355 U/L		311 U/L*		33 - 211 U/L
Fósforo	9,9 mg/dL	0,6 mg/dL	0,9 mg/dL	4,2 mg/dL	3,0 mg/dL	3,2 mg/dL	2,4 - 5,1 mg/dL
Magnésio	4,9 mg/dL	2,6 mg/dL					1,3 - 2,7 mg/dL

Tabela 3 – Avaliação laboratorial na admissão e a evolução durante internamento. D1 = dia 1 de internamento, D2 = dia 2 de internamento, D3 = dia 3 de internamento, D5 = dia 5 de internamento, D6 = dia 6 de internamento e D9 = dia 9 de internamento. *Valor obtido na avaliação laboratorial no dia 7 de internamento.

Na análise sumária de urina (tabela 4), apresentava glicosúria, cetonúria, proteinúria e não tinha sinais sugestivos de infeção urinária.

Análise sumária de urina	Resultados	Valores de Referência
Glicose	≥1000 mg/dL	Negativo
Corpos cetónicos	40 mg/dL	Negativo
Proteínas	≥ 300 mg/dL	Negativo
Nitritos	Negativo	Negativo
Leucócitos	Negativo	Negativo

Tabela 4 – Análise sumária de urina do dia de admissão.

Foram ainda realizadas hemoculturas e urinoculturas que foram negativas.

O eletrocardiograma, à entrada no SU, revelou taquicardia sinusal (frequência cardíaca 106 bpm) e presença de ondas T apiculadas.

Foi também realizada radiografia de tórax que não evidenciou focos pleuroparenquimatosos ativos aparentes, nem aumento do índice cardiorácico.

Perante a anamnese, exame objetivo e exames complementares de diagnóstico, assumiu-se o diagnóstico de cetoacidose diabética no contexto de diabetes inaugural.

Assim, a doente apresentou-se no SU com choque misto (hipovolémico e distributivo) pela acidemia metabólica grave, associado a disfunção circulatória, neurológica e renal. Pelo quadro hipotensivo, procedeu-se à colocação de cateter venoso central na veia jugular esquerda e linha arterial na artéria umeral direita. Iniciou-se ressuscitação volémica com cloreto de sódio 0,9%, insulina de ação rápida em perfusão e bicarbonato de sódio 8,4%. Devido a hipocaliemia decorrente da terapêutica instituída, iniciou reposição com cloreto de potássio. Logo após esta abordagem inicial no SU, a doente foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

Durante o internamento na UCI, foram mantidas as medidas de suporte previamente iniciadas com posterior necessidade transitória de suporte vasopressor por persistência do choque.

Ao longo do internamento, verificou-se melhoria clínica e analítica gradual, como se pode verificar nas tabelas 2 e 3. A doente teve recuperação neurológica completa e normalização da função renal sem necessidade de terapêutica dialítica.

Como intercorrências durante o internamento na UCI, destaca-se hiperamilasemia (valor máximo no dia 2 de internamento), tendo sido realizada ecografia abdominal, admitindo-se possível pancreatite aguda no contexto de acidemia grave e choque. Verificou-se ainda trombocitopenia (valor mínimo de $80 \times 10^9/L$ no dia 5 de internamento) interpretada como iatrogenia decorrente da heparina de baixo peso molecular (HBPM). Esta foi suspensa com recuperação progressiva deste parâmetro laboratorial.

A doente foi posteriormente transferida para o serviço de medicina interna, tendo sido avaliada em consulta de endocrinologia para otimização do controlo glicémico e estabilização metabólica.

No dia 9 de internamento hospitalar, a doente apresentava bom estado geral, estava colaborante e normotensa. Apresentava glicemias de 170-280 mg/dL ao longo do dia e tinha a HbA1c de 13,8%. Após educação terapêutica inicial, teve alta medicada com insulina glargina (antes da ceia) e lispro (antes do pequeno-almoço, almoço e jantar) de acordo com o valor da glicemia capilar.

No mês seguinte ao internamento, foi realizado o doseamento de GADA, apresentando 358,4 U/mL (valor de referência $<1,0$ U/mL).

Posteriormente à alta, manteve seguimento em consulta multidisciplinar de “Diabetes tipo 1 e Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina”, com acompanhamento por endocrinologia, enfermagem e nutrição. A educação terapêutica incluiu a contagem de hidratos de carbono, auto-vigilância, autocontrolo e gestão da diabetes tipo 1 em geral. Passou a realizar terapêutica insulínica em esquema intensivo e funcional e são realizados ajustes regulares da terapêutica.

Apesar da gravidade de apresentação da DM1, a doente teve alta sem sequelas e conseguiu obter bom controlo da sua doença (tabela 5).

	18/03/2015	25/02/2016	16/01/2017	23/04/2018	29/10/2019	27/07/2020	14/09/2021
HbA1c estimada / Indicador da gestão da diabetes	8,3%	7,5%	6,7%	6,7%	7,6%	7,1%	6,9%
Percentagem de tempo no Intervalo alvo padrão				65%	66%	62%	70%
Tempo em hipoglicemia (<70mg/dL)				5%	7%	7%	2%
Tempo em hipoglicemia (<54mg/dL)							0%
Coefficiente de variação							30,7%

Tabela 5 – Evolução de indicadores do perfil de monitorização ambulatória da glicose obtido através do sistema de monitorização contínua de glicose, ao longo dos últimos anos.

Em 2016, com 38 anos de idade, iniciou a monitorização contínua de glicose (do tipo “*intermitent scanning*”) e, em 2019, com 42 anos, iniciou terapêutica com perfusão subcutânea contínua de insulina, para os quais teve boa adaptação.

À data da última consulta, dia 14/09/2021, com 43 anos de idade, encontrava-se bem, sem queixas significativas. Não apresenta complicações crónicas da doença, nem teve novos internamentos por complicações agudas da diabetes. Apresentava uma HbA1c de 6.9% que, em conjunto com os registos da monitorização contínua de glicose (percentagem de tempo no intervalo alvo padrão de glicemia, 70 - 180mg/dL, de 70%, percentagem de tempo em hipoglicemia de 2% e coeficiente de variação de 30,7%), continuavam a demonstrar um bom controlo da DM1. Na figura 1, pode observar-se um gráfico do perfil glicémico durante um “dia-padrão”, obtida pelo sistema de monitorização contínua de glicose, sendo representas a mediana e os intervalos que compreendem 50% e 90% dos valores registados.

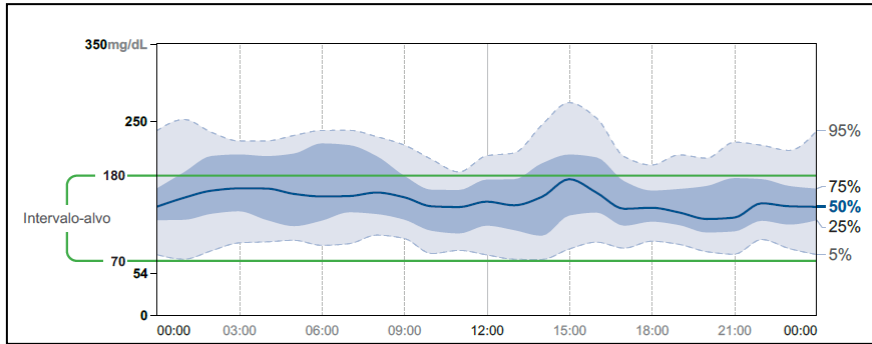


Figura 1 – Perfil de glicose em ambulatório - resumo dos valores de glicose do período de relatório (31/08/2021 – 13/09/2021), com a mediana (50%) e outros percentis apresentados como se ocorressem num único dia.

Discussão

A apresentação de CAD aquando do diagnóstico de DM1 é mais frequente em idade pediátrica, em crianças com idade <10 anos, e menos frequente em adultos com >40 anos. Esta pode ocorrer tanto em doentes com DM1 como com DM2, sendo mais frequente nos primeiros. (Casu et al., 2020; Praveen et al., 2021)

A frequência de CAD no diagnóstico inaugural de DM varia de 12,8% a 80%, sendo mais alta em países como os Emirados Árabes Unidos, Arábia Saudita e Roménia e, mais baixa na Suécia, Eslováquia e Canadá. Assim, Usher-Smith et al. (2012) sugeriu que a latitude poderia estar significativamente associada à frequência de CAD, diminuindo à medida que a distância ao equador aumenta. Outro fator que também pode estar associado ao desenvolvimento de CAD aquando do diagnóstico de DM é o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Esta complicação é mais frequente em países em desenvolvimento, ou seja, com baixo IDH. Assim, uma elevada expectativa de vida ao nascimento, um maior número de anos de escolaridade e um Produto Nacional Bruto (PNB) mais elevado estão associados a um menor risco de desenvolver CAD no diagnóstico inaugural de DM. (Große et al., 2018)

Verificou-se também que a frequência de CAD aquando do diagnóstico inaugural de DM é mais baixa em países com alta prevalência desta doença. Esta associação pode dever-se à consciencialização da população sobre a DM, levando à deteção precoce desta complicação. (Usher-Smith et al., 2012)

Um estudo realizado nos EUA revelou que a incidência de CAD em doentes com DM inaugural manteve-se elevada, cerca de 30%, no entanto, estável durante a primeira década do século XXI. No entanto, no início da década seguinte, a incidência aumentou cerca de 8,5%. (Jensen et al., 2021)

O caso clínico apresentado refere-se a uma doente do sexo feminino, adulta e sem antecedentes pessoas relevantes que foi diagnosticada com CAD como manifestação inaugural da DM1. Apresenta como fator precipitante o atraso no diagnóstico de DM1 e, como tal, a ausência de insulino-terapia.

A apresentação clínica desta doente é típica de CAD, tal como descrito na revisão da literatura, apresentando-se com poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, visão turva e alteração de consciência. Ao exame objetivo encontravam-se igualmente achados característicos de CAD, como por exemplo, desidratação, hipotensão, taquicardia, taquipneia e hálito cetónico.

Após a realização de avaliação laboratorial, nomeadamente, gasimetria arterial, glicemia e cetonemia capilares, verificou-se que a doente cumpria todos os critérios de CAD (acidose metabólica, cetonemia e hiperglicemia). A doente cumpria igualmente os critérios de DM visto que apresentava glicemia de 1216 mg/dL, concomitantemente com sintomas da doença, e HbA1c de 13,8%. Apresentava ainda valores de GADA acima dos valores de referência, confirmando-se o diagnóstico de DM1.

A doente apresentava outras alterações laboratoriais decorrentes de CAD, nomeadamente, leucocitose, hemoconcentração, aumento da osmolaridade sérica, hipernatremia (concentração de sódio corrigido para a glicemia = 160mmol/L), hipercalemia, hiperfosfatemia e hiperamilasemia. Verificou-se ainda a presença de lesão renal aguda, que se assumiu de origem pré-renal, devido a desidratação.

Como descrito anteriormente, a infeção é a causa mais frequente de CAD e, como a doente se apresentava com leucocitose e neutrofilia, foram realizados exames complementares de diagnóstico (hemoculturas, uroculturas e radiografia de tórax), a fim de investigar o possível quadro infeccioso. Como as culturas foram negativas, a radiografia de tórax era normal e o exame objetivo não tinha alterações sugestivas de infeção, admitiu-se que esta hipótese seria pouco provável.

A presença de choque na apresentação dos doentes com CAD não é rara e, com frequência, ocorre devido a uma combinação de choque hipovolémico e choque séptico. Por vezes, é difícil distinguir entre estes dois tipos de choque, sendo que a presença de febre, hipotensão e pressão de pulso ampla podem indicar choque séptico, enquanto a evidência de desidratação e hipovolemia apoiam a hipótese de choque hipovolémico. A taquicardia e a taquipneia podem ser sinais de resposta à desidratação e cetoacidose, respetivamente, e não devido a choque ou sépsis, pelo que é necessária prudência na

interpretação destes sinais. Por vezes, também ocorre choque distributivo devido a acidose láctica decorrente da hipoperfusão. (Varadarajan, 2014)

Um estudo realizado na Dinamarca, compreendendo a primeira década do século XXI, demonstrou que cerca de 46% dos doentes diagnosticados com CAD aquando do diagnóstico de DM apresentavam-se com CAD ligeira, 44% com CAD moderada e 10% com CAD grave. Um estudo realizado mais recentemente, nos EUA, revelou que a presença de CAD ligeira no contexto de DM inaugural estava presente em 28% dos indivíduos, enquanto a CAD moderada/grave estava presente em 72%. Outro estudo realizado neste país revela que a presença de CAD moderada ou grave aquando do diagnóstico de DM aumentou significativamente durante os últimos anos, cerca de 0,7% por ano. (Bogale et al., 2021; Cherubini et al., 2020; Fredheim et al., 2013)

Adultos diagnosticados com CAD grave apresentam valores de pressão arterial e pH mais reduzidos e, valores de *anion gap*, lactatos e creatinina sérica mais elevados que doentes com CAD ligeira ou moderada. Deste modo, é mais frequente a utilização de ventilação mecânica invasiva e suporte vasopressor nos primeiros. (Azevedo et al., 2014)

Um estudo realizado na Escócia, entre 2005 e 2010, calculou a taxa de mortalidade de 386 adultos admitidos com CAD em UCI. Esta foi calculada após 30 dias, 1 ano e 5 anos de terem sido admitidos nesta unidade, tendo-se obtido taxas de mortalidade de 8%, 18% e 35%, respetivamente. Assim, pode-se concluir que os doentes com CAD que necessitam de admissão em UCI apresentam um risco considerável de mortalidade a curto e a longo prazo. (Ramaesh, 2016)

A doente cujo caso clínico é apresentado evoluiu para choque misto (hipovolémico e distributivo), apresentando lesão renal aguda como sinal de hipoperfusão sistémica. A alteração do estado de consciência pode ter sido consequência de vários fatores nomeadamente, acidose metabólica e/ou hipoperfusão cerebral. A doente não apresentava sinais nem sintomas de infeção pelo que a hipótese de choque séptico seria menos provável. (Julie A Edge et al., 2006)

Avaliando a gravidade da cetoacidose, de acordo com a revisão bibliográfica, verifica-se a presença de CAD grave e choque. Como tal, a doente apresentou critérios de admissão numa UCI, tendo posteriormente necessitado de suporte vasopressor.

Como abordado anteriormente, os pilares da terapêutica da CAD são a fluidoterapia e insulino-terapia. A doente do caso clínico apresentado iniciou ressuscitação volêmica com NaCl a 0,9% e, seguidamente, insulina de ação rápida, em perfusão. Relativamente à reposição de potássio, a doente inicialmente apresentava concentrações de 6,3 mmol/L, pelo que não se iniciou reposição deste de imediato, mas sim posteriormente, após redução da caliemia decorrente da terapêutica com insulina. Relativamente à administração de bicarbonato, esta foi necessária visto que a doente apresentava inicialmente um pH de 6,8.

Relativamente a complicações da CAD e do seu tratamento, a doente do caso clínico descrito desenvolveu lesão renal aguda, hipofosfatemia e hipocaliemia.

A presença de CAD no diagnóstico inaugural de DM está associada a um pior controlo glicémico a longo prazo, demonstrado através de valores significativamente mais elevados de HbA1c, comparativamente a doentes sem CAD aquando do diagnóstico de DM. Esta associação é independente de fatores demográficos, socioeconómicos, fatores relacionados com o tratamento (frequência de monitorização da glicemia ou regime de insulina) ou reserva de insulina no momento do diagnóstico. Verificou-se ainda que os níveis de HbA1c mantinham-se persistentemente mais elevados em doentes com CAD grave comparativamente a doentes com CAD ligeira ou moderada. (Duca et al., 2017, 2019; Fredheim et al., 2013)

A doente do caso clínico descrito, apesar de apresentar CAD aquando do diagnóstico de DM1, apresentou, nos últimos anos, bom controlo glicémico, mantendo na maioria do tempo valores de HbA1c <7,5%. É de referir que o início da monitorização contínua de glicose, aliada à perfusão subcutânea contínua de insulina, poderá ter contrariado a tendência de mau controlo glicémico que os doentes com CAD aquando do diagnóstico de DM apresentam. Salientando-se ainda a importância da educação e adesão à terapêutica. (Fredheim et al., 2013)

Conclusão

A DM é uma das doenças crónicas mais frequentes a nível global. Uma das complicações agudas é a CAD, que pode ocorrer tanto na DM1 como na DM2. É uma condição que está associada a uma elevada utilização de recursos de saúde. Nas últimas décadas, tem se verificado um aumento do número de hospitalizações devido a esta complicação em países como os EUA, Reino Unido e Austrália, mas, pelo contrário, em Portugal e Itália este número tem diminuído.

A CAD não só está associada a complicações agudas, como edema cerebral, como apresenta um risco futuro de mau controlo glicémico e, como tal, aumenta a probabilidade de complicações crónicas relacionadas com a DM.

No caso descrito, apresenta-se um quadro típico de CAD aquando do diagnóstico inaugural de DM1, verificando-se critérios de CAD grave e choque, com necessidade de transferência para uma UCI. A doente evoluiu favoravelmente no internamento e obteve, posteriormente, bom controlo da sua doença, utilizando monitorização contínua de glicose e perfusão subcutânea contínua de insulina.

Em suma, este trabalho realça a gravidade de uma situação clínica potencialmente fatal, mas evitável. É essencial desenvolver programas que visem prevenir a CAD em doentes com DM inaugural, assim como, doentes previamente diagnosticados com a mesma patologia. Estes programas podem incluir medidas como, campanhas de sensibilização dirigidas à população em geral e a profissionais de saúde, dando a conhecer a DM e a CAD, e um seguimento mais regular em indivíduos com fatores de risco para esta complicação. É também importante implementar estratégias para aumentar a aderência ao tratamento desta doença, por exemplo, através de entrevistas motivacionais e educacionais.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Sónia do Vale, pela disponibilidade, conselhos e críticas construtivas que me concedeu ao longo destes meses de trabalho.

Agradeço igualmente a todo o corpo docente da Faculdade de Medicina de Lisboa pelo contributo em termos de crescimento pessoal e profissional.

Gostaria também de agradecer à minha família, especialmente aos meus pais, avó e tios, que sempre me apoiaram nos bons e maus momentos do curso e que acreditaram em mim e nas minhas capacidades.

Às minhas colegas da faculdade, que se tornaram melhores amigas, um sincero obrigada por todo o carinho, motivação e apoio que me deram ao longo destes 6 anos. Espero que estes 6 anos juntas sejam apenas o início de tantas outras histórias que merecem ser contadas.

E por fim, agradeço aos meus amigos que, apesar de não serem colegas de curso, sempre me acompanharam e motivaram a alcançar os meus objetivos e, sobretudo, me ensinaram a aproveitar todos os momentos que a vida nos proporciona.

Bibliografia

- Agarwal, A., Yadav, A., Gutch, M., Consul, S., Kumar, S., Prakash, V., Gupta, A. K., & Bhattacharjee, A. (2016). Prognostic factors in patients hospitalized with diabetic ketoacidosis. *Endocrinology and Metabolism*, 31(3), 424–432. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.424>
- American Diabetes Association. (2022a). 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl 1), S208–S231.
- American Diabetes Association. (2022b). 2 . Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl 1), S17–S38.
- American Diabetes Association. (2022c). 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 42(Suppl 1), S83–S96.
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 Diabetes. *Lancet*, 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Azevedo, L. C. P., Choi, H., Simmonds, K., Davidow, J., & Bagshaw, S. M. (2014). Incidence and long-term outcomes of critically ill adult patients with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis: Retrospective matched cohort study. *Journal of Critical Care*, 29(6), 971–977. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.07.034>
- Benoit, S. R., Zhang, Y., Geiss, L. S., Gregg, E. W., & Albright, A. (2018). Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States , 2000 - 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(12), 362–365.
- Bogale, K. T., Hale, D. E., Schaefer, E., & Bangalore Krishna, K. (2021). Prevalence and factors associated with diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: A report from a tertiary medical center in Central Pennsylvania. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 4(2), e00186. <https://doi.org/10.1002/edm2.186>
- Bradford, A. L., Crider, C. C., Xu, X., & Naqvi, S. H. (2017). Predictors of Recurrent Hospital Admission for Patients Presenting With Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Journal of Clinical Medicine Research*, 9(1), 35–39.

<https://doi.org/10.14740/jocmr2792w>

- Casu, A., Kanapka, L. G., Foster, N. C., Hirsch, I. B., Laffel, L. M., Shah, V. N., DeSalvo, D. J., Lyons, S. K., Vendrame, F., Aleppo, G., Mastrandrea, L. D., Pratley, R. E., Rickels, M. R., Peters, A. L., & T1D Exchange Clinic Network. (2020). Characteristics of adult-compared to childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, *37*(12), 2109–2115. <https://doi.org/10.1111/dme.14314>
- Cherubini, V., Grimsmann, J. M., Åkesson, K., Birkebæk, N. H., Cinek, O., Dovč, K., Gesuita, R., Gregory, J. W., Hanas, R., Hofer, S. E., Holl, R. W., Jefferies, C., Joner, G., King, B. R., Mayer-Davis, E. J., Peña, A. S., Rami-Merhar, B., Schierloh, U., Skriverhaug, T., ... Dabelea, D. (2020). Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia*, *63*(8), 1530–1541. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05152-1>
- Daneman, D. (2001). Diabetes-Related Mortality. *Diabetes Care*, *24*(5), 801–802.
- Danne, T., Garg, S., Peters, A. L., Buse, J. B., Mathieu, C., Pettus, J. H., Alexander, C. M., Battelino, T., Ampudia-Blasco, F. J., Bode, B. W., Cariou, B., Close, K. L., Dandona, P., Dutta, S., Ferrannini, E., Furlanos, S., Grunberger, G., Heller, S. R., Henry, R. R., ... Phillip, M. (2019). International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care*, *42*(6), 1147–1154. <https://doi.org/10.2337/dc18-2316>
- Del Degan, S., Dubé, F., Gagnon, C., & Boulet, G. (2019). Risk Factors for Recurrent Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, *43*(7), 472-476.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.01.008>
- Dhatariya, K. (2016). Blood ketones: Measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis. *The Review of Diabetic Studies*, *13*(4), 217–225. <https://doi.org/10.1900/RDS.2016.13.217>
- Dhatariya, K. (2019). Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *155*, 107797.

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107797>

Dhatariya, K. K., Glaser, N. S., Codner, E., & Umpierrez, G. E. (2020). Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 40. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>

Dhatariya, K., & Umpierrez, G. E. (2017). Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *The Lancet. Diabetes and Endocrinology*, 5(5), 321–323. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30093-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30093-1)

DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *Lancet*, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)

Donzeau, A., Piffaretti, C., Jossens, A., Levailant, L., Bouhours-Nouet, N., Amsellem-Jager, J., Ghosn, W., Rey, G., Fosse-Edorh, S., & Coutant, R. (2022). Time trend in excess mortality in children with type 1 diabetes from 1987 to 2016 in mainland France. *Pediatric Diabetes*, 23(1), 38–44.

Duca, L. M., Reboussin, B. A., Pihoker, C., Imperatore, G., Saydah, S., Mayer-Davis, E., Rewers, A., & Dabelea, D. (2019). Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatric Diabetes*, 20(2), 172–179. <https://doi.org/10.1111/pedi.12809>

Duca, L. M., Wang, B., Rewers, M., & Rewers, A. (2017). Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care*, 40(9), 1249–1255. <https://doi.org/10.2337/dc17-0558>

Edge, J. A., Hawkins, M. M., Winter, D. L., & Dunger, D. B. (2001). The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Archives of Disease in Childhood*, 85(1), 16–22. <https://doi.org/10.1136/adc.85.1.16>

Edge, Julie A. (2000). Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: Are we any nearer finding a cause? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 16(5), 316–324. [https://doi.org/10.1002/1520-7560\(2000\)9999:9999::AID-DMRR143>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1520-7560(2000)9999:9999::AID-DMRR143>3.0.CO;2-R)

Edge, Julie A, Roy, Y., Bergomi, A., Murphy, N. P., Ford-Adams, M. E., Ong, K. K., &

- Dunger, D. B. (2006). Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. *Pediatric Diabetes*, 7(1), 11–15. <https://doi.org/10.1111/j.1399-543X.2006.00143.x>
- Ehrmann, D., Kulzer, B., Roos, T., Haak, T., Al-Khatib, M., & Hermanns, N. (2020). Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8(5), 436–446. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30042-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30042-5)
- Fisher, J. N., & Kitabchi, A. E. (1983). A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57(1), 177–180. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-1-177>
- Fredheim, S., Johannesen, J., Johansen, A., Lyngsøe, L., Rida, H., Andersen, M. L. M., Lauridsen, M. H., Hertz, B., Birkebæk, N. H., Olsen, B., Mortensen, H. B., Svensson, J., & Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. (2013). Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia*, 56(5), 995–1003. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2850-z>
- French, E. K., Donihi, A. C., & Korytkowski, M. T. (2019). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome : review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 365, 1–15. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1114>
- Fritsch, M., Rosenbauer, J., Schober, E., Neu, A., Placzek, K., Holl, R. W., & German Competence Network Diabetes Mellitus and the DPV Initiative. (2011). Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. *Pediatric Diabetes*, 12(4 PART 1), 307–312. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00728.x>
- Gebara, B. M. (2001). Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *The New England Journal of Medicine*, 344(20), 1556.
- Gibb, F. W., Teoh, W. L., Graham, J., & Lockman, K. A. (2016). Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*, 59(10), 2082–2087. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4034-0>

- Große, J., Hornstein, H., Manuwald, U., Kugler, J., Glauche, I., & Rothe, U. (2018). Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Hormone and Metabolic Research*, 50(3), 209–222. <https://doi.org/10.1055/a-0584-6211>
- Haak, T., Gözl, S., Fritsche, A., Fuchtenbusch, M., Siegmund, T., Schnellbacher, E., Klein, H. H., Uebel, T., & Drobel, D. (2019). Therapy of type 1 diabetes. *DiabetologieExperimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 127(S 01), S27–S31. <https://doi.org/10.1055/a-0984-5696>
- Hampp, C., Swain, R. S., Horgan, C., Dee, E., Qiang, Y., Dutcher, S. K., Petrone, A., Tilney, R. C., Maro, J. C., & Panozzo, C. A. (2020). Use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 1 diabetes and rates of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 43(1), 90–97. <https://doi.org/10.2337/dc19-1481>
- Jefferies, C. A., Nakhla, M., Derraik, J. G. B., Gunn, A. J., Daneman, D., & Cutfield, W. S. (2015). Preventing Diabetic Ketoacidosis. *Pediatric Clinics of North America*, 62(4), 857–871. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.04.002>
- Jensen, E. T., Stafford, J. M., Saydah, S., D'Agostino, R. B., Dolan, L. M., Lawrence, J. M., Marcovina, S., Mayer-davis, E. J., Pihoker, C., Rewers, A., & Dabelea, D. (2021). Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes : The SEARCH for Diabetes in Youth Study. 44(7), 1573–1578.
- Kalscheuer, H., Seufert, J., Lanzinger, S., Rosenbauer, J., Karges, W., Bergis, D., Mader, J. K., Zimny, S., Schmid, S. M., Hummel, M., Kerner, W., Holl, R. W., & DPV Initiative. (2019). Event rates and risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in adult patients with type 1 diabetes: Analysis from the DPV registry based on 46,966 patients. *Diabetes Care*, 42(3), E34–E36. <https://doi.org/10.2337/dc18-1160>
- Karges, B., Rosenbauer, J., Holterhus, P. M., Beyer, P., Seithe, H., Vogel, C., Böckmann, A., Peters, D., Müther, S., Neu, A., Holl, R. W., & DPV Initiative. (2015). Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31 330 young

- patients with type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 173(3), 341–350.
<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0129>
- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., & Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1335–1343.
<https://doi.org/10.2337/dc09-9032>
- Kovatchev, B. (2018). The year of transition from research to clinical practice. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 74–76. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.170>
- Miles, J. M., & Gerich, J. E. (1983). Glucose and ketone body kinetics in diabetic ketoacidosis. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 12(2), 303–319.
[https://doi.org/10.1016/S0300-595X\(83\)80043-7](https://doi.org/10.1016/S0300-595X(83)80043-7)
- Poovazhagi, V. (2014). Risk factors for mortality in children with diabetic ketoacidosis from developing countries. *World Journal of Diabetes*, 5(6), 932–938.
<https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.932>
- Praveen, P. A., Hockett, C. W., Ong, T. C., Amutha, A., Isom, S. P., Jensen, E. T., Mohan, V., Dabelea, D. A., D’Agostino, R. B., Hamman, R. F., Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Dolan, L. M., Kahn, M. G., Madhu, S. V., & Tandon, N. (2021). Diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 and type 2 diabetes: Results from SEARCH (United States) and YDR (India) registries. *Pediatric Diabetes*, 22(1), 40–46. <https://doi.org/10.1111/pedi.12979>
- Programa Nacional para a Diabetes, Vale, S., Martins, A. F., Cruz, D., & Freitas, G. (2019). *Programa Nacional para a Diabetes 2019. Desafios e Estratégias*.
- Ramaesh, A. (2016). Incidence and long-term outcomes of adult patients with diabetic ketoacidosis admitted to intensive care: A retrospective cohort study. *Journal of the Intensive Care Society*, 17(3), 222–233.
<https://doi.org/10.1177/1751143716644458>
- Ramphul, K., & Joynauth, J. (2020). An update on the incidence and burden of diabetic ketoacidosis in the U.S. *Diabetes Care*, 43(12), e196–e197.
<https://doi.org/10.2337/dc20-1258>

- Rosenstock, J., & Ferrannini, E. (2015). Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with sglT2 inhibitors. *Diabetes Care*, 38(9), 1638–1642. <https://doi.org/10.2337/dc15-1380>
- Savage, M. W., Dhataria, K. K., Kilvert, A., Rayman, G., Rees, J. A. E., Courtney, C. H., Hilton, L., Dyer, P. H., Hamersley, M. S., & Joint British Diabetes Societies. (2011). Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 28(5), 508–515. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03246.x>
- Silva, A. M., & Freitas, C. (2010). Hipofosfatemia em doentes internados: do diagnóstico ao tratamento. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 02, 117–123.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P. H., & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. (2019). Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018. In *Observatório da diabetes*.
- Umpierrez, G., & Korytkowski, M. (2016). Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(4), 222–232. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.15>
- Usher-Smith, J. A., Thompson, M., Ercole, A., & Walter, F. M. (2012). Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*, 55(11), 2878–2894. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2690-2>
- Varadarajan, P. (2014). Risk factors for mortality in children with diabetic keto acidosis from developing countries. *World Journal of Diabetes*, 5(6), 932. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.932>

- Vellanki, P., & Umpierrez, G. E. (2018). Increasing hospitalizations for DKA: A need for prevention programs. *Diabetes Care*, 41(9), 1839–1841. <https://doi.org/10.2337/dci18-0004>
- Wolfsdorf, J., Glaser, N., Agus, M., Fritsch, M., Hanas, R., Rewers, A., Sperling, M. A., & Codner, E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, 19(Suppl 27), 155–177. <https://doi.org/10.1111/pedi.12701>
- Wolfsdorf, J., Glaser, N., & Sperling, M. A. (2006). Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 29(5), 1150–1159. <https://doi.org/10.2337/dc06-9909>
- Yadav, D., Nair, S., Norkus, E. P., & Pitchumoni, C. S. (2000). Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(11), 3123–3128. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(00\)02072-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(00)02072-4)
- Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T., & Davies, M. J. (2016). Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal*, 92(1084), 63–69. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133281>
- Zhong, V. W., Juhaeri, J., & Mayer-Davis, E. J. (2018). Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013: A retrospective cohort study. *Diabetes Care*, 41(9), 1870–1877. <https://doi.org/10.2337/dc17-1583>