

NELSON YASUO OSHIRO TÁVORA

CETOACIDOSE DIABÉTICA

Brasília – DF

SES/DF – HRAS – UCIP

2010

NELSON YASUO OSHIRO TÁVORA

CETOACIDOSE DIABÉTICA

**Trabalho apresentado à Comissão de
Residência Médica do Hospital
Regional da Asa Sul para a
conclusão do Programa de
Residência Médica em Terapia
Intensiva Pediátrica da Secretaria de
Estado de Saúde do Distrito Federal.**

**Supervisor do Programa de
Residência Médica em Terapia
Intensiva Pediátrica: Dr. Alexandre
Peixoto Serafim**

Brasília – DF

SES/DF – HRAS – UCIP

2010

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Francisco José Trindade Távora e Celis Hideco Oshiro Távora, pelo apoio, incentivo, compreensão e amor em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, Renata Kazumi, Carolina Akemi e Hugo Tadashi, por estarem sempre presentes e prontos a ajudar quando precisei, e aos novos integrantes da família: Marcello, Antônio Yoshi, Fernando Yuji, Vagner e Ana Beatriz, por deixarem a família cada vez mais alegre, divertida e acolhedora.

A toda a equipe da UTI Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul, pelos ensinamentos, troca de experiências, ajuda e compreensão durante o período do programa de residência médica e após. Agradecimentos em particular aos médicos da unidade: Mércia, Alexandre, Bonifácio, Cira, Sidney, Ari, Maria do Carmo, Herbert, Abelzira, Edmilson, Paulo, Sandra e Valéria, pelo exemplo, pela dedicação com que trabalham e por transformarem uma unidade de tratamento intensivo pediátrica em um local humanizado e agradável a todos aqueles que a frequentam ou que necessitam dos seus serviços.

Aos meus companheiros e amigos de residência médica, por sempre estarem perto e disponíveis nos momentos de dificuldade durante a residência médica e pela amizade dentro e fora da UTI.

E à minha nova família: Vanessa, pela sua presença, compreensão, alegria, carinho e amor; e Isabela Kiyomi, por dar um novo significado às nossas vidas.

SUMÁRIO

Agradecimentos	II
Sumário	III
Resumo	V
Abstract	VI
1. Introdução	1
2. Objetivo	3
3. Métodos	4
4. Fisiopatologia	5
Fisiologia hormonal	5
Insulina	5
Glucagon	6
Catecolaminas	7
Cortisol e hormônio do crescimento	7
Fisiopatologia da cetoacidose diabética	8
Hiperglicemia	8
Cetoacidose	8
Hiperosmolaridade	8
Desidratação e distúrbios eletrolíticos	9
Sódio	9
Potássio	10
Fósforo	10
5. Tratamento	11
Correção da desidratação e dos distúrbios eletrolíticos	11
Expansão rápida	12
Manutenção e reposição de perdas	12
Correção de eletrólitos	12
Insulinoterapia	13
Sistema de infusão de duas soluções	15

6. Monitorização	17
7. Complicações	18
Acidose metabólica hiperclorêmica	18
Abordagem fisicoquímica para tratamento de distúrbios acidobásicos na CAD	19
Edema cerebral	20
8. Prevenção	24
9. Conclusão	26
10. Referências	27

RESUMO

A cetoacidose diabética (CAD), uma complicação aguda do diabetes mellitus (DM), é desencadeada pela deficiência absoluta ou relativa de insulina associada ao aumento dos hormônios contrarreguladores. A frequência mais descrita de CAD como primomanifestação do DM é de 15 a 70%, e em pacientes com diagnóstico prévio de DM a incidência de CAD varia entre 1 e 10% por paciente por ano. Os fatores desencadeantes mais comuns de CAD são o uso incorreto de insulina e os processos infecciosos. Apesar de a frequência de episódios de CAD não ter se alterado significativamente nas últimas décadas, a adoção de protocolos formais para o tratamento da CAD resultou na redução da mortalidade para 0,15 a 0,31% na faixa etária pediátrica. Tais protocolos são baseados em avaliação clínica rigorosa, monitorização frequente, correção dos distúrbios metabólicos, identificação do fator desencadeante e prevenção de episódios recorrentes de CAD. A maior causa de mortalidade na CAD é o desenvolvimento de edema cerebral que, apesar de pouco frequente (0,5 a 1%), apresenta uma mortalidade entre 20 e 25%. Por esta razão, os protocolos de tratamento da CAD visam à redução dos riscos de desenvolvimento do edema cerebral, apesar de a fisiopatologia deste ainda estar longe de ser completamente esclarecida. Enquanto a fisiopatologia do edema cerebral na CAD permanecer incompreendida, a medida de maior impacto na mortalidade do DM continua sendo a própria prevenção da CAD, principalmente por meio da educação de pacientes e cuidadores quanto à doença, seu tratamento e suas complicações.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute complication of diabetes mellitus. Its basic underlying mechanism is insulin deficiency associated with increased counter regulatory hormones. Reported frequencies of DKA at diabetes onset range from 15 to 70% and in children with established diabetes the risk of DKA varies from 1 to 10% per patient per year. The most common precipitating factors are insulin omission (either inadvertently or deliberately) and infections. Although DKA frequency has remained stable, management of DKA in children based on consensus guidelines resulted in mortality rate decreases down to 0,15-0,31%. Such consensus guidelines involve careful clinical evaluation, meticulous monitoring, correction of metabolic abnormalities, identification of precipitating conditions and prevention of DKA recurrence. DKA mortality leading cause is cerebral edema: despite of its low incidence (from 0,5 to 1% in DKA), its reported mortality rates range from 20 to 25%. Because of high mortality rate of cerebral edema, current consensus guidelines on management of DKA targets on reducing the risk of its occurrence in spite of its pathophysiology is still far from being completely understood. Meanwhile, prevention of DKA by comprehensive diabetes education for the patients and caregivers remains the most important factor in decreasing the mortality rate of diabetes mellitus.

1. INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda do diabetes mellitus (DM), mais frequente no tipo 1 (DM1). O evento desencadeante na fisiopatologia da CAD é a deficiência absoluta ou relativa de insulina associada ao aumento dos hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento).¹⁻¹⁸

Existe uma grande variação na frequência de cetoacidose diabética como primomanifestação do DM1 (15 a 70%)^{1-4,6,8,13-15,17-29} e esta frequência é inversamente proporcional à incidência regional de DM1, provavelmente refletindo a maior dificuldade em reconhecer precocemente os sinais e sintomas do diabetes e o atraso do seu diagnóstico.^{1-3,5,8,13,14,20} Em pacientes com diagnóstico prévio de DM, a incidência de CAD varia entre 1 e 10% por paciente por ano.^{1-4,6,13-15,17,19,21,23,28}

A cetoacidose diabética, uma complicação sempre fatal do DM até o início do uso terapêutico da insulina na década de 1920,^{8,12,15,30,31} teve sua mortalidade reduzida para 0,15 a 0,31% na faixa etária pediátrica,^{1-4,6,14,21,32} mas ainda é uma causa frequente de admissão em unidades de atendimento de emergência ou de terapia intensiva. O desenvolvimento de edema cerebral é a mais grave complicação da CAD, presente entre 0,5 e 1% dos casos^{1-6,8,13-21,24-28,33-46} e com mortalidade de 20 a 25%.^{1-4,7,14,17,18,20,21,24,25,27,28,33,34,36,43,44,46}

Os fatores desencadeantes mais comuns são o uso incorreto de insulina (incluindo a não adesão ao tratamento do DM e falhas em bombas de infusão subcutânea de insulina) e os processos infecciosos.^{1-3,5,8,10-21,24,25,27,32,47,48} Outros fatores de risco importantes em episódios recorrentes de cetoacidose diabética são os distúrbios alimentares e outros problemas psiquiátricos.^{1-4,6,8,11,12,14,17-19,21} Menos frequentes na faixa etária pediátrica, pancreatite aguda, uso de medicamentos (corticoesteróides, tiazídicos, agentes simpatomiméticos) e abuso de álcool e drogas também estão relacionados com o desencadeamento de episódios de CAD.^{3,5,8,11,12,15,16,19}

Pela definição clássica de cetoacidose diabética devem estar presentes: acidose metabólica, hiperglicemia, cetonemia, cetonúria e desidratação.^{1,3,8,10-18,20,32,49,50} Os critérios bioquímicos mais utilizados para o diagnóstico de CAD são: a) pH venoso < 7,3; b) bicarbonato sérico < 15mmol/l; e c) glicemia > 200mg/dl.^{1-5,8,13,14,21,33,39,49} Entretanto,

alguns autores^{11,15,16} sugerem para o diagnóstico de CAD a presença de bicarbonato sérico $< 18\text{mmol/l}$ e glicemia $> 250\text{mg/dl}$, mantendo o valor de pH inalterado. Além desses autores, a Sociedade Brasileira de Diabetes¹⁹ e outros^{7,18,20} sugerem os mesmos valores de pH e bicarbonato, porém elevam o valor mínimo de glicemia para o diagnóstico de CAD para 300mg/dl .

A cetoacidose diabética pode ser classificada de acordo com a severidade da acidose como leve ($\text{pH} < 7,3$; $\text{HCO}_3 < 15\text{mmol/l}$), moderada ($\text{pH} < 7,2$; $\text{HCO}_3 < 10\text{mmol/l}$) ou severa ($\text{pH} < 7,1$; $\text{HCO}_3 < 5\text{mmol/l}$).^{1-5,8,14,20,21,33} Novamente alguns autores^{11,15-18} sugerem valores um pouco diferentes.

2. OBJETIVO

Revisar os trabalhos mais recentes sobre a cetoacidose diabética (CAD), em particular sobre o seu tratamento e suas complicações.

3. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão (não sistemática) sobre a cetoacidose diabética (CAD), incluindo sua fisiopatologia, tratamento e principais complicações. As fontes desta revisão foram livros texto e artigos publicados em jornais e revistas de ciências da saúde. Para a seleção dos artigos foi feita uma pesquisa no banco de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (*U.S. National Library of Medicine - USNLM*), por meio do PubMed. Os termos utilizados nesta pesquisa foram: “*diabetic ketoacidosis*” ou “*dka*” associados a “*treatment*”, “*management*”, “*pediatric*”, “*children*”, “*guidelines*”, “*consensus*”, “*insulin*” e “*cerebral edema*”. Foram excluídos artigos anteriores ao ano 2000 e relatos de casos clínicos (*case reports*). Excepcionalmente foram incluídos artigos que não foram filtrados pelos parâmetros de pesquisa, mas que foram citados nas referências de alguns artigos analisados, mesmo que anteriores ao ano 2000.

4. FISIOPATOLOGIA

A cetoacidose diabética é causada pela deficiência relativa ou absoluta de insulina e consequente estimulação de liberação de hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento). Esses fatores provocam um aumento da produção hepática e renal de glicose e reduzem a utilização periférica da mesma, resultando em hiperglicemia e hiperosmolaridade. A hiperglicemia provoca a diurese osmótica, resultando em desidratação e perda de eletrólitos. Simultaneamente, a lipólise (provocada pela ação do glucagon, cortisol e do hormônio de crescimento associados à deficiência de insulina) promove a oxidação hepática de ácidos graxos a corpos cetônicos, resultando em cetonemia e acidose metabólica.^{1-20,33}

FISIOLOGIA HORMONAL

Insulina

A insulina é um hormônio anabolizante, sintetizada pelas células pancreáticas β e com estrutura química tipo peptídeo, que atua na regulação do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas.^{8,51}

A insulina promove uma rápida captação, armazenamento e utilização da glicose por quase todos os tecidos do organismo, principalmente pelos músculos, tecido adiposo e fígado.^{8,15,20,51} Nas células hepáticas, aumenta a captação de glicose plasmática por meio do aumento da atividade da enzima glicoquinase, aumenta a síntese de glicogênio pelo aumento da atividade da enzima glicogênio sintase e impede a glicogenólise por meio da inativação da enzima fosforilase hepática.^{18,51}

Quando a captação de glicose pelas células hepáticas é maior que a sua capacidade de produção de glicogênio (concentração hepática de glicogênio entre 5 e 6%), a insulina promove a conversão desse excesso de glicose em ácidos graxos. Após a síntese de ácidos graxos, estes são utilizados para a formação de triglicerídeos, os quais são liberados das células hepáticas para a corrente sanguínea como lipoproteínas. Assim como em outros

tecidos, a insulina promove também o transporte de glicose para dentro dos adipócitos, onde atua na formação de glicerol, necessário na utilização dos ácidos graxos para a formação e armazenamento de triglicerídeos no interior dos adipócitos. Também nos adipócitos, inibe a ação da enzima lipase hormônio-sensível, de forma a impedir a liberação de ácidos graxos para a corrente sanguínea.^{7,13,15,51}

A insulina promove ainda o transporte de alguns aminoácidos para o interior das células, aumenta a produção intracelular de proteínas e inibe o catabolismo proteico, reduzindo a taxa de liberação celular de aminoácidos. Além disso, também é responsável por reduzir a atividade das enzimas hepáticas que promovem a gliconeogênese.⁵¹

Outra função relevante da insulina no âmbito da CAD é estimular a captação celular de potássio e, em escala menor, de fosfato.

Em resumo, a insulina promove a captação, a utilização e o armazenamento de glicose ao mesmo tempo em que inibe a glicogenólise; propicia a transformação de glicose em substrato para o armazenamento de gorduras e inibe a liberação de ácidos graxos para a corrente sanguínea; e promove a formação de proteínas e inibe a gliconeogênese.

Glucagon

O glucagon é um hormônio com estrutura tipo peptídeo, secretado pelas células pancreáticas α , com funções opostas às da insulina, principalmente a promoção da glicogenólise e da gliconeogênese.^{12,15,17,18,51}

Resumidamente, a cascata de eventos da glicogenólise desencadeada pelo glucagon até a liberação de glicose das células hepáticas é a seguinte: 1) glucagon ativa a adenilato ciclase na membrana da célula hepática; 2) formação de adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico ou cAMP); 3) ativação da proteína reguladora da proteína quinase; 4) ativação da proteína quinase; 5) ativação da fosforilase quinase b; 6) conversão da fosforilase b em fosforilase a; 7) degradação do glicogênio em glicose-1-fosfato; e 8) desfosforilação da glicose-1-fosfato e liberação de glicose pelas células hepáticas.⁵¹

O glucagon, por meio da ativação de múltiplas enzimas, aumenta a taxa de captação de aminoácidos pelas células hepáticas e estimula a conversão desses aminoácidos em glicose (gliconeogênese).^{15,51}

Nas células adiposas, o glucagon é responsável por ativar a enzima lipase, resultando em liberação de ácidos graxos armazenados nessas células na forma de

triglicerídeos.^{15,51} Inibe ainda a acetil CoA carboxilase, o que impede a conversão de acetil CoA em malonil CoA, um dos passos da lipogênese. Também atua no sistema de enzimas responsável pelo transporte de ácidos graxos para o interior das mitocôndrias, onde são oxidados a corpos cetônicos (acetoacetato e β -hidroxibutirato).^{7,11,15}

O glucagon também reduz a remoção hepática de triglicerídeos da corrente sanguínea, o que resulta na maior disponibilidade de ácidos graxos para outros tecidos do organismo.^{20,51}

Catecolaminas

As catecolaminas inibem a secreção de insulina pela estimulação direta de receptores adrenérgicos.¹³

A epinefrina, assim como o glucagon, também é capaz de promover a formação de AMP cíclico e dar início à cascata de eventos da glicogenólise, aumentando a disponibilidade de glicose para o metabolismo energético rápido.^{11-13,51}

Além disso, a epinefrina pode ativar a lipase hormônio-sensível nos adipócitos, o que provoca a estimulação da lipólise e a liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea.^{11,13,51}

Cortisol e hormônio do crescimento

O cortisol inibe a utilização celular de glicose e promove a utilização de lipídios e o catabolismo proteico, de forma a aumentar a concentração sanguínea de glicose e estimular a secreção de insulina.^{12,13} Entretanto, se estiver presente um alto nível de cortisol, essa maior secreção de insulina não é tão efetiva, pois o cortisol reduz a sensibilidade de muitos tecidos à ação da insulina.^{12,51}

O hormônio do crescimento, ao contrário do cortisol, aumenta a captação de aminoácidos e a taxa de síntese de proteínas pelas células, além de reduzir o catabolismo proteico. Entretanto, da mesma forma que o cortisol, o hormônio do crescimento também promove a utilização de lipídios como fonte de energia, ao mesmo tempo em que reduz a captação de glicose pelas células e estimula a produção de glicose pelo fígado.^{13,51}

Ao contrário da insulina e do glucagon, os efeitos do cortisol e do hormônio do crescimento se desenvolvem lentamente e atingem seu efeito máximo horas após o estímulo desencadeante.^{13,51}

FISIOPATOLOGIA DA CETOACIDOSE DIABÉTICA

Hiperglicemia

A deficiência de insulina e o aumento dos hormônios contrarreguladores resultam em um estado catabólico com aumento da produção de glicose (glicogenólise e gliconeogênese) associado à dificuldade de utilização de glicose pelos diversos tecidos do organismo, promovendo, dessa forma, a hiperglicemia.^{1-4,8-15,17-20,33} À medida que a desidratação se agrava, ocorre uma queda progressiva na taxa de filtração glomerular, resultando em redução da eliminação de glicose e agravamento da hiperglicemia.^{1-4,6,8,11,13-15,17,18,20}

Cetoacidose

A lipólise promove o aumento de ácidos graxos, substrato da gliconeogênese, e a formação de corpos cetônicos (em uma proporção aproximada de 25% de acetoacetato e 75% de β -hidroxibutirato). Quando o excesso de cetonas liberadas no organismo ultrapassa a capacidade de tamponamento dos álcalis orgânicos, o resultado é uma acidose metabólica com *anion gap* aumentado, geralmente entre 20 e 30mmol/l.^{1-3,6,8,9,11-15,17,18,20,27}

Hiperosmolaridade

A glicose, o sódio e o potássio séricos são os principais componentes responsáveis pela determinação da osmolaridade plasmática. Com o estabelecimento da hiperglicemia, a osmolaridade plasmática se eleva proporcionalmente, ocasionando movimento de água livre do espaço intracelular para o espaço extracelular. A manutenção do estado de hiperosmolaridade estimula a produção intracelular de elementos osmoticamente ativos, a

fim de reduzir a diferença das osmolaridades intracelular e plasmática e minimizar a desidratação intracelular.^{8,12,17,18}

A osmolaridade plasmática na apresentação da cetoacidose diabética geralmente varia entre 300 e 350mmol/l e pode ser estimada pelo cálculo $2([\text{Na}] + [\text{K}]) + [\text{Glicose}(\text{g/dl})]/18$.^{1,3,6,8,14}

Desidratação e distúrbios eletrolíticos

A hiperglicemia e a hiperosmolaridade provocam uma diurese osmótica que resulta em desidratação e distúrbios eletrolíticos.^{1-3,8,10-15,17,18,20,35} Estima-se um déficit corporal de eletrólitos em torno de 3 a 5mEq/kg de potássio, 3 a 5mEq/kg de cloretos, 1 a 1,5mmol/kg de fósforo e 7 a 10mEq/kg de sódio.^{1-4,11-14,16-18}

Sódio

A hiperosmolaridade secundária à hiperglicemia provoca a saída de água livre do espaço intracelular para o espaço extracelular, podendo resultar em hiponatremia dilucional. Quantitativamente, estima-se que para um aumento de glicemia de 100mg/dl acima dos valores normais ocorra uma redução de 1,6mEq/l na concentração plasmática de sódio* – ou seja: $\text{Na corrigido} = [\text{Na}] + 1,6([\text{Glicose}] - 100)/100$.^{6,8,12-19,31} Além disso, o aumento dos lipídios plasmáticos e a perda urinária de sódio provocada pela diurese osmótica e eliminação de corpos cetônicos também favorecem o estabelecimento da hiponatremia.^{1,8,11,13-16,20} Outra fórmula de correção de sódio plasmático, utilizada em casos de hipertrigliceridemia, estima que deve ser adicionado um percentual proporcional ao nível plasmático de triglicerídeos: $\text{correção percentual de sódio} = 2,1([\text{Triglicerídeos}(\text{g/dl})] - 0,6)$, ou seja, $\text{Na corrigido} = [\text{Na}](0,021[\text{Triglicerídeos}] + 0,994)$.^{20,52}

**A American Diabetes Association (ADA),² a International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)¹ e Wolfsdorf⁴ sugerem uma redução de 2mEq/l na concentração plasmática de sódio para cada 100mg/dl de aumento de glicemia acima dos valores normais, enquanto Orłowski et al.²⁰ sugerem uma redução de 2,8mEq/l.*

Potássio

Os principais fatores que determinam a perda corporal de potássio na cetoacidose diabética são a diurese osmótica, o aumento da excreção urinária de corpos cetônicos

(ânions, provocando uma perda proporcional de cátions, principalmente sódio e potássio) e vômitos. Além disso, a hipovolemia provoca um quadro de hiperaldosteronismo secundário, resultando em aumento da excreção urinária de potássio.^{1,2,4,5,8,11,13,14,33} Entretanto, apesar de existir um déficit de potássio corporal total, a CAD pode se apresentar com um quadro de hipercalemia. A hiperosmolaridade plasmática, a glicogenólise, a proteólise, a deficiência de insulina e a acidose são os principais fatores na CAD que promovem o movimento de potássio do espaço intracelular para o espaço extracelular, resultando em hipercalemia.^{1,2,6,8,11-15,18,20,33}

Fósforo

A cetoacidose diabética cursa inicialmente com normo- ou hiperfosfatemia provocada pela acidose metabólica. Com o estabelecimento da diurese osmótica ocorre uma perda acentuada de fosfato pela urina, resultando em um déficit corporal de fosfato. Quando do início do tratamento da CAD, a melhora da acidose e a ação da insulina promovem um rápido deslocamento de fosfato do espaço extracelular para o espaço intracelular, resultando em hipofosfatemia.^{1-3,5,8,11-14,18,20}

Este conjunto de fatores: acidose, hiperosmolaridade, diurese osmótica, desidratação, distúrbios eletrolíticos e o aumento da secreção de hormônios contrarreguladores estabelecem um ciclo autossustentado de progressiva descompensação metabólica, o qual só pode ser interrompido com a reposição hídrica e de eletrólitos, associados à terapia insulínica.^{1,2,4,9,13,14,18,53}

5. TRATAMENTO

Os objetivos no tratamento da cetoacidose diabética incluem: o restabelecimento da volemia e a melhora da perfusão tecidual; a redução gradual da glicemia e da osmolaridade; a correção dos distúrbios eletrolíticos e a resolução da cetonemia; e a identificação e tratamento do fator desencadeante do quadro de CAD.^{1,3-6,10-12,14,15,17-19,33,47,49}

CORREÇÃO DA DESIDRATAÇÃO E DOS DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS

A correção da desidratação deve ser iniciada imediatamente e o seu objetivo é o restabelecimento da volemia, resultando em melhora da perfusão renal, promoção da excreção de glicose e corpos cetônicos e redução da concentração de hormônios contrarreguladores.^{1-5,10-12,14,15,17}

A avaliação clínica precisa do nível de desidratação em um paciente com cetoacidose diabética pode ser dificultada devido à hiperosmolaridade e à poliúria. Cetoacidose severa não está necessariamente associada à desidratação severa.⁵³ Tipicamente um paciente com CAD apresenta um déficit de volume equivalente a 5 a 10% do seu peso.^{1-4,6-8,12-14,16,20,27,33}

A estimativa da severidade da desidratação deve ser realizada de acordo com os seguintes sinais:^{1,2,4,20}

- 5%: turgor da pele diminuído, mucosas secas, taquicardia
- 10%: tempo de enchimento capilar maior que 3 segundos, olhos encovados
- >10%: pulsos periféricos fracos ou impalpáveis, hipotensão, choque e oligúria

A reposição de volume na cetoacidose diabética deve ser realizada em duas etapas: uma fase inicial de expansão rápida seguida por uma fase de manutenção e reposição de perdas.

Expansão rápida

Na presença de desidratação com comprometimento da circulação periférica, deve ser iniciada imediatamente uma fase de expansão rápida com o objetivo de restabelecer a volemia e a perfusão periférica nas primeiras 2 horas de tratamento.^{1-8,11,12,14,15,17-21,26,33,48} Nessa etapa do tratamento, a primeira escolha é o uso de soro fisiológico (NaCl 0,9%) em alíquotas de 10 a 20ml/kg, até que a estabilidade circulatória seja alcançada.^{1-8,11-15,17-21,26,31,33,34,48} A velocidade de administração de cada alíquota pode variar entre 20 minutos⁸ e 1 hora.^{1-3,11,12,14,15,19,31,33} Outra opção nessa etapa é o uso de solução Ringer lactato (RL).^{2,3,14,17,20,31,33}

Manutenção e reposição de perdas

Após a fase de expansão rápida, deve ser iniciada a fase de manutenção e reposição de perdas. As perdas calculadas neste momento devem ser repostas em 48 horas com solução de cloreto de sódio a 0,45 ou 0,9%, tendo como objetivo a correção lenta e gradual dos distúrbios instalados, evitando variações bruscas de osmolaridade plasmática.^{1,2,4-6,8,11-14,17,18,20,21,26,27,31,33,49,53}

Durante a fase de manutenção deve ser iniciada a oferta de glicose para evitar uma redução rápida de glicemia e sua conseqüente variação na osmolaridade plasmática, além da necessidade de calorias para o metabolismo dos corpos cetônicos.^{2,3,8,11,12,14-16,18,20,21,48}

O aporte de glicose deve ser ajustado de acordo com os valores de glicemia de controle no decorrer do tratamento da cetoacidose diabética. Os valores alvo de glicemia para o início de oferta de glicose na fase de manutenção variam entre os autores, mas geralmente estão no intervalo entre 200 e 300mg/dl.^{1-8,10-21,33}

Correção de eletrólitos

Como já foi mencionado anteriormente, a cetoacidose diabética cursa com um déficit de potássio corporal total, mas o movimento de potássio do espaço intracelular para o espaço extracelular pode resultar em níveis plasmáticos variados de potássio, não sendo rara a presença de hipercalemia.^{1-8,10-15,17-21,33} Portanto, a reposição de potássio é necessária independentemente de sua concentração plasmática e deve ser iniciada o mais precocemente possível.^{1-3,5,6,10,14,16-21,33} Em pacientes com hipercalemia, a reposição deve

ser iniciada após o paciente apresentar diurese e concentração plasmática de potássio abaixo de 5,3mEq/l.^{2-7,11,12,15,16,18,19,21,31,48} Nos casos de hipocalemia, a reposição de potássio deve ser iniciada antes do início da insulinoterapia, pois esta terá como consequência a entrada de potássio para o espaço intracelular, acentuando ainda mais a hipocalemia.^{1-4,8,10-16,18,20,21,33} A reposição de potássio é feita junto com a fase de manutenção, geralmente com o acréscimo de cloreto de potássio até uma concentração de 40mEq/l na solução de manutenção.^{1-4,6,12,13,15-19,21,48} Essa reposição deve permanecer durante toda a fase de manutenção e deve ser ajustada de acordo com o nível plasmático de potássio ao longo do tratamento (20 a 40mEq/l na solução).^{1,2,4,11,12,15,18,19,48}

A cetoacidose diabética também provoca um déficit corporal de fósforo, apesar de no início do tratamento, assim como ocorre com o potássio, também ser possível a observação de normo- ou hiperfosfatemia.^{2,3,8,10-12,19} A correção da acidose e o início da insulinoterapia promovem o deslocamento de fosfato para o espaço intracelular, evidenciando então a hipofosfatemia.^{1-3,6,8,11,12,14,17,20} Ao contrário do potássio, a reposição de fósforo não é realizada rotineiramente, pois, além do risco de surgimento de hipocalcemia severa com a terapia de reposição de fósforo, não é frequente a hipofosfatemia ser tão intensa a ponto de provocar repercussões clínicas.^{1-3,8,10-12,14-17,19,30,33} A reposição de fósforo pode ser considerada quando o nível plasmático de fósforo é menor que 1mg/dl (0,323mmol/l) ou em pacientes com comprometimento cardíaco, anemia ou insuficiência respiratória.^{11,12,30} Nesses casos, a reposição pode ser feita com a substituição de 1/3 do volume de cloreto de potássio por fosfato de potássio.^{1-3,8,11,12,15,16}

INSULINOTERAPIA

Apesar de a reposição hídrica no início do tratamento da cetoacidose diabética provocar, por si só, uma redução parcial da glicemia, a insulinoterapia é essencial no tratamento da CAD, pois promove a utilização periférica de glicose e a normalização da glicemia, além de interromper a lipólise e a cetogênese.^{1-6,8,10-19,21,32,33,47,53,54}

A administração de baixas doses de insulina por via intravenosa é atualmente o método de escolha para o tratamento da cetoacidose diabética, devido principalmente ao rápido início de ação e à facilidade de ajuste de dose com consequente possibilidade de

redução gradual e contínua da acidose e hiperglicemia.^{1,3-6,8,10,14-18,20,21,23,26,27,30,33,47,48,55,56} A administração de insulina deve ser iniciada após o restabelecimento da volemia e calemia acima de 3,3mEq/l, na forma de infusão contínua de insulina regular a 0,1UI/kg/h, não sendo necessária, na faixa etária pediátrica, a administração de uma dose de ataque.^{1-8,12-17,20,21,26,27,31,33,54} Essa taxa de administração de insulina deve ser mantida até a resolução da cetoacidose, ou seja, pH > 7,30 e bicarbonato > 15mmol/l, valores que geralmente são alcançados após a glicemia já ter normalizado.^{1-6,8,10-17,19-21,27} Puttha *et al.*,⁵⁷ em um estudo retrospectivo, observaram que uma dose menor de insulina (0,05UI/kg/h) foi tão eficaz quanto a dose de 0,1UI/kg/h em relação às alterações no pH plasmático e glicemia nas primeiras 6 horas de tratamento.

Após o início da insulino terapia ocorre uma aceleração na taxa de redução da glicemia, a qual deve ser mantida idealmente entre 55 e 90mg/dl/h.^{1,2,4,6-8,11,12,15,18,33} Taxas de redução mais rápidas devem ser evitadas a fim de não provocar variações bruscas de osmolaridade sérica e reduzir o risco de suas complicações, em especial o edema cerebral. Para prevenir essa redução rápida na glicemia, deve ser iniciada a oferta de glicose na solução de manutenção e reposição de perdas.^{1-8,10-12,14,15,17,18,21,33} Essa oferta de glicose, que geralmente começa com concentração de 5% na solução de manutenção, deve ser iniciada quando a glicemia alcançar valores entre 200 e 300mg/dl, sendo estes os valores desejados durante a fase de manutenção até a resolução da cetoacidose.^{1-8,10-15,17-21,33} Como a insulino terapia venosa deve ser mantida até a normalização da acidose, caso a glicemia fique abaixo dos valores desejados durante a manutenção ou apresente taxa de redução muito acelerada (> 90mg/dl/h), pode ser necessário que a oferta de glicose seja aumentada até concentrações de 10 ou 12,5% na solução de manutenção.^{1,2,8,15}

Caso a administração de insulina a 0,1UI/kg/h provoque uma redução acentuada de glicemia mesmo com a oferta de glicose na solução de manutenção, a dose de insulina pode ser reduzida para 0,05UI/kg/h ou menos, desde que a tendência de resolução da acidose se mantenha.^{1,2,4,8,11,14}

Por outro lado, caso os parâmetros bioquímicos da cetoacidose diabética não apresentem melhora com a administração de insulina a 0,1UI/kg/h, esta dose pode ser aumentada, devendo a oferta de glicose ser ajustada para a manutenção de níveis de glicemia em torno de 200 a 300mg/dl.^{2,7,11,14}

Como alternativa à administração intravenosa contínua de insulina em pacientes com cetoacidose diabética leve a moderada, a insulinoterapia pode ser realizada na forma de administrações de insulina de ação ultrarrápida (lispro ou aspart) por via intramuscular ou subcutânea, em intervalos de 1 ou 2 horas.^{1,2,4,5,7,11,12,14,16,19,30,47,48,55,56} Essa alternativa se mostrou equivalente à insulinoterapia convencional quanto ao tempo de internação, total de insulina necessária até a resolução da cetoacidose e incidência de hipoglicemia, além de ter possibilitado o tratamento fora de unidades de terapia intensiva, reduzindo assim os custos de hospitalização em até 30%.^{7,11,14,16,30,48,55,56} Entretanto, em locais onde é permitida a administração de insulina em infusão contínua fora de uma unidade de terapia intensiva, essa redução de custos pode não ser verificada.⁵⁸

A insulina glargina apresenta uma ação duradoura e uniforme (sem pico de ação), semelhante ao efeito da infusão contínua de insulina regular. Um estudo retrospectivo avaliou a associação de insulina glargina (0,3UI/kg via subcutânea) nas primeiras seis horas do tratamento da cetoacidose diabética em crianças acima de seis anos de idade. Essa associação foi capaz de reduzir a dose total de insulina até a resolução da acidose e de reduzir o tempo total de infusão contínua de insulina, o tempo total de tratamento até a resolução da acidose e o tempo de internação na unidade de terapia intensiva. Entretanto, esse mesmo estudo não evidenciou redução estatisticamente significativa no tempo total de internação hospitalar após a associação de insulina glargina no tratamento da CAD.²³

A transição para a insulinoterapia subcutânea intermitente deve ser realizada após a resolução da cetoacidose ($\text{pH} > 7,30$ e bicarbonato $> 15\text{mmol/l}$), estabilização da glicemia entre 150 e 200mg/dl e aceitação de dieta por via oral.^{1,2,4,8,11,12,15,16,19,20,33} O momento ideal para a transição é imediatamente antes da refeição e a administração intravenosa de insulina deve ser mantida por 15 a 60 minutos após início de insulinas lispro ou aspart, ou 1 a 2 horas após início de insulina regular, a fim de reduzir o risco de hiperglicemia de rebote.^{1,2,4,10-12,14-16,20,21,33}

Sistema de infusão de duas soluções

Com o início da fase de manutenção e da insulinoterapia durante o tratamento da cetoacidose diabética, é comum que ocorram variações de glicemia em taxas diferentes da desejada (55 a 90mg/dl/h), sendo frequentemente necessário alterar o aporte de glicose na solução de manutenção.^{8,15,17}

Alguns autores sugerem uma técnica de administração de glicose com manipulação mínima: o sistema de infusão de duas soluções.^{8,13,15,17,59} Tal sistema é constituído por duas soluções distintas, montadas em “Y” em um único acesso venoso no paciente. Ambas as soluções devem conter o mesmo conteúdo de eletrólitos, geralmente potássio a 40mEq/l e sódio a 150mEq/l, mas diferem no conteúdo de glicose: uma com 10% de concentração de glicose e a outra sem glicose. Com essa técnica é possível variar a concentração de glicose na solução de manutenção entre 0 e 10% apenas alterando a proporção da taxa de infusão de cada solução e mantendo a taxa de infusão total inalterada, ou seja, sem alterar o volume total oferecido ao paciente.^{8,13,15,17}

Em um estudo prospectivo randomizado comparando o sistema de duas soluções com o sistema convencional de uma solução, Poirier *et al.*⁵⁹ não foram capazes de determinar diferenças quanto ao tempo total de insulino terapia, à taxa média de redução de glicemia, à taxa média de correção do bicarbonato plasmático ou à quantidade média de bolsas de soro utilizadas no tratamento. Entretanto, foram capazes de determinar uma diferença no tempo necessário para a realização de mudanças na solução de infusão: 1 minuto para o sistema de duas soluções e 42 minutos ($p < 0,001$) para o sistema de uma solução, concluindo que o sistema de duas soluções permite mudanças mais rápidas e frequentes, resultando em uma melhor adaptação da terapia para momentos distintos quanto ao ponto de vista clínico e metabólico do paciente.

6. MONITORIZAÇÃO

O tratamento da cetoacidose diabética se caracteriza pela necessidade de ajustes frequentes nas correções hidroeletrolíticas e na insulinoterapia. Desse modo, a monitorização (clínica e bioquímica) frequente é essencial para a obtenção dos dados necessários para a realização desses ajustes.^{1-4,10,12,14-16,18,21,47}

Durante o tratamento é recomendada uma reavaliação clínica a cada hora, incluindo a verificação dos sinais vitais, a avaliação neurológica (para o reconhecimento precoce de sinais e sintomas de edema cerebral) e o controle do balanço hídrico. Também devem ser controladas, a cada hora, a glicemia capilar e a dose de insulina administrada.^{1-6,11,13-16,18-21,31} Em intervalos maiores, entre 2 e 4 horas se as condições do paciente permitirem, devem ser verificados cetonúria e glicosúria, glicemia venosa, eletrólitos (sódio, potássio, cloretos, cálcio, magnésio e fósforo) e gasometria (tanto a arterial quanto a venosa são confiáveis na determinação de acidemia na CAD).^{1-6,11,13-16,18-21,31,48,60} Controle de uréia, creatinina e hemograma devem ser realizados a cada 6 ou 8 horas até a normalização dos mesmos.^{2,16,20}

7. COMPLICAÇÕES

As complicações mais comuns da cetoacidose diabética são a hipocalemia, a hipoglicemia e a hiperglicemia. As duas primeiras estão associadas à administração de insulina e são menos frequentes atualmente devido às baixas doses de insulina utilizadas no tratamento da CAD. Já a hiperglicemia está associada às alterações na insulinoterapia, seja durante a transição para a administração subcutânea ou devido à interrupção precoce.^{4,8,11-16}

Outras complicações menos frequentes, mas com maior impacto no tratamento e no desfecho da cetoacidose diabética, são a acidose metabólica hiperclorêmica e o edema cerebral.

ACIDOSE METABÓLICA HIPERCLORÊMICA

A acidose metabólica hiperclorêmica é uma complicação comum durante a fase de tratamento da cetoacidose diabética.^{8,10-13,15,16,20,49,50,61} É causada em parte pela intensa perda urinária de corpos cetônicos (ânions) que de outra forma seriam metabolizados a bicarbonato.^{10,11,12,49} Outro fator importante no surgimento da acidose metabólica hiperclorêmica é a infusão de grandes quantidades de fluidos com concentração de cloretos maior que a concentração plasmática (~100mEq/l), como o NaCl 0,9% (154mEq/l) e o acréscimo de KCl na fase de manutenção e reposição de perdas (aumento de 20 a 40mEq/l).^{1,3,5,8,10-12,14,15,18,20,34,49,61,62} A presença de acidose metabólica hiperclorêmica retarda a normalização plasmática de bicarbonato e do pH, podendo prolongar a insulinoterapia venosa e o tempo de internação em unidades de terapia intensiva.^{49,50}

O acúmulo de corpos cetônicos durante a cetoacidose diabética provoca um aumento no *anion gap*. Consequentemente, ao longo do tratamento da CAD a resolução da cetoacidose deve ser acompanhada por uma redução no *anion gap*.⁴⁹ A ocorrência de acidemia com *anion gap* normal durante o tratamento da CAD é sugestiva de acidose metabólica hiperclorêmica.⁴⁹ Mrozik e Yung⁴⁹ verificaram em um estudo retrospectivo que todos os pacientes de sua amostra pediátrica com CAD apresentavam acidose metabólica

com *anion gap* aumentado e que posteriormente 58% desenvolveram acidose metabólica com *anion gap* normal. Além disso, foi observada uma correlação entre o total de cloretos administrado ao paciente e o tempo de normalização do bicarbonato. Essa correlação pode tanto ser devida à possibilidade desse maior aporte de cloretos ter provocado um quadro de acidose hiperclorêmica, quanto à possibilidade de que pacientes mais graves (e com acidose mais intensa) tenham necessitado de maior reposição volumétrica com fluidos com elevada concentração de cloretos.

Abordagem fisicoquímica para tratamento de distúrbios acidobásicos na CAD

A análise do *base excess* e do bicarbonato permite estimar o componente metabólico total da acidose, mas não permite a identificação de causas associadas, tais como cetonemia e hiperclorêmia.⁶¹

A abordagem fisicoquímica para a determinação de distúrbios acidobásicos foi introduzida por Peter Stewart no final da década de 1970 e no início de década de 1980, e se baseia em princípios como eletroneutralidade, conservação de massa e dissociação de eletrólitos.^{9,63} Essa abordagem permite uma melhor compreensão do mecanismo do distúrbio acidobásico e, no caso da cetoacidose diabética, torna possível determinar o momento em que a acidose correspondente à cetonemia foi resolvida e também a magnitude da acidose correspondente à hiperclorêmia.⁵⁰

A combinação da abordagem tradicional pela análise do *base excess* com a abordagem fisicoquímica resultou na chamada abordagem de Fencl-Stewart, na qual se avaliam os efeitos de duas variáveis independentes no modelo de Stewart – a diferença de íons fortes (SID – *strong ion difference*) e o total de ácidos fracos (A_{TOT}) – sobre o *base excess*, permitindo um maior discernimento do mecanismo do distúrbio acidobásico.^{64,65} Posteriormente, outros estudos sugeriram simplificações nas equações desse modelo, nas quais o efeito das concentrações de sódio e cloretos (ambos íons fortes) sobre o *base excess* pode ser estimado: efeito sódio cloreto(mEq/l) = $[Na] - [Cl] - 38^*$. A diferença entre o *base excess* mensurado e o efeito sódio cloreto é uma estimativa da acidemia que corresponde a outros ácidos orgânicos, geralmente o lactato e, na cetoacidose diabética em particular, os corpos cetônicos.^{61,64}

*O estudo de Taylor et al.⁶¹ sugere o seguinte cálculo: efeito sódio cloreto(mEq/l) = $[Na] - [Cl] - 32$

EDEMA CEREBRAL

O desenvolvimento de edema cerebral sintomático, apesar de pouco frequente (0,5 a 1% dos casos de cetoacidose diabética),^{1-3,5,6,8,11-21,23,24,26-28,33,34,36-39,41-46,66} é a mais grave complicação da CAD, apresentando mortalidade entre 20 a 25%^{1-4,12-14,17,20,21,24,25,27,28,31,33,34,36,43,44,46,51} (contribuindo com 57 a 90% da mortalidade geral na CAD)^{1-4,6,7,13,14,17,21,25,39,40,46} e morbidade entre 15 e 26%.^{1-4,7,8,12-14,17,20,21,25,27,28,31,46}

Os sinais e sintomas de desenvolvimento de edema cerebral na cetoacidose diabética incluem: cefaléia, vômitos, redução da frequência cardíaca, hipertensão arterial, redução da saturação de oxigênio, alteração do padrão respiratório, alteração do nível de consciência, irritabilidade ou sonolência, paralisias de nervos cranianos e alterações posturais e de reflexos pupilares.^{1-6,8,10-21,27,33,42,45}

Um estudo publicado por Muir *et al*⁴² sugere os seguintes critérios para o diagnóstico de edema cerebral em pacientes pediátricos com cetoacidose diabética:^{1,4,7,26,42}

Critérios diagnósticos:

- Alteração das respostas motora ou verbal à dor;
- Postura de decorticação ou decerebração;
- Paralisia de nervos cranianos (especialmente o III, o IV e o VI); e
- Alteração do padrão respiratório (taquipneia, apneia, Cheyne-Stokes).

Critérios maiores:

- Alteração / flutuabilidade do nível de consciência;
- Bradicardia sustentada (redução maior que 20bpm) não atribuída ao aumento do volume intravascular ou ao sono profundo; e
- Incontinência inapropriada para a idade.

Critérios menores:

- Vômitos;
- Cefaléia;
- Letargia ou sonolência;
- Pressão arterial diastólica > 90mmHg; e
- Idade menor que 5 anos.

A presença de um critério diagnóstico, dois critérios maiores ou um critério maior associado a dois critérios menores apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 96%.⁴² Qualquer critério presente antes do início do tratamento não deve ser considerado no diagnóstico de edema cerebral.⁴²

O surgimento de edema cerebral sintomático geralmente ocorre entre 4 e 12 horas após o início do tratamento da cetoacidose diabética, mas também pode ocorrer antes do tratamento e mais tardiamente, em até 48 horas após o início do tratamento.^{1-8,14,15,18-21,27,28,31,33,36-38,40,42,46,66} Independentemente do momento do surgimento dos sinais e sintomas de edema cerebral na CAD, a maioria dos pacientes apresenta algum grau de edema cerebral leve ou assintomático, tanto antes quanto durante o tratamento da CAD, como foi demonstrado por meio de estudos de imagens sequenciais em crianças com CAD.^{2,3,6,8,14,17,20,25-27,31,34,38,41-43,66,67}

A fisiopatologia do edema cerebral na cetoacidose diabética ainda não está completamente esclarecida, mas provavelmente tem origem multifatorial, incluindo isquemia e hipóxia cerebral, geração e ativação de mediadores inflamatórios e aumento do fluxo sanguíneo cerebral, além de poder estar associada a alguns aspectos no tratamento atual da CAD.^{2-4,6,8,12,13,15,17,18,20,21,24-26,28,31,33,35-37,42,45,46,48}

A reposição volêmica rápida associada à redução brusca da osmolaridade plasmática, provocando o movimento de fluidos para o cérebro, tem sido apontada como uma causa potencial de edema cerebral associado à cetoacidose diabética,^{2,6,8,10,11,17,18,25,26,31,33,34,38,40,41,43,45,67,69} mas estudos clínicos sugerem que esse mecanismo pode não ser o mais importante, não encontrando associação entre alterações na glicemia ou osmolaridade e o risco de desenvolvimento de edema cerebral.^{1-6,13,17,20,21,28,38-40,43,46,66,68} A hipótese desse mecanismo osmótico se baseia no acúmulo de osmóis idiogênicos intracelulares (principalmente taurina e mioinositol) no tecido cerebral durante períodos de hiperosmolaridade plasmática. Entretanto, esses osmóis idiogênicos se dissipam lentamente após a redução da osmolaridade plasmática (12 a 24 horas), resultando em um gradiente de osmolaridade que promove o movimento de líquido para o espaço intracelular, provocando o edema celular.^{3,6,14,17,26,34,35,41,43} Apesar de análises univariadas sugerirem relação entre a taxa de reposição volêmica e o desenvolvimento de edema cerebral na CAD, análises de regressão sugerem que essa relação reflete, na verdade, um maior grau de desidratação nesses casos, sendo esse o fator associado ao

desenvolvimento de edema cerebral.²⁸ De fato, o mecanismo osmótico isoladamente não é capaz de explicar a ocorrência do diagnóstico de edema cerebral que ocorre em alguns pacientes antes do início do tratamento da cetoacidose diabética.^{26,39,68}

O mecanismo vasogênico também foi citado como responsável no desenvolvimento de edema cerebral na cetoacidose diabética.^{6-8,13,20,24-27,31,33,34,36,38,40,41,46,66} Um estudo de imagem por ressonância nuclear magnética (RNM) evidenciou alterações sugestivas de expansão do espaço extracelular em relação ao espaço intracelular, compatíveis com o mecanismo vasogênico em detrimento ao mecanismo citotóxico (que seria esperado nas primeiras 4 a 6 horas de isquemia e hipóxia secundárias à hipoperfusão cerebral pela desidratação) no desenvolvimento do edema cerebral na CAD.^{6,20,24,25,66,67} Esse mesmo estudo também evidenciou um aumento da perfusão cerebral durante o tratamento da CAD, sugerindo que o ciclo de hipoperfusão e reperfusão cerebral também pode contribuir no mecanismo de desenvolvimento do edema cerebral na CAD, ou seja, sugere que o edema cerebral na CAD é o resultado do mecanismo citotóxico (hipoperfusão e isquemia) seguido pelo mecanismo vasogênico (reperfusão).^{6,24,25,36,38,66,68} Com esses estudos, Glaser³⁸ levanta uma importante questão: se o edema cerebral pode ser resultado de um ciclo de hipoperfusão e reperfusão, o tratamento da CAD baseado em uma reposição volumétrica mais conservadora poderia prolongar o período de hipoperfusão e contribuir para o agravamento do edema cerebral. Por outro lado, o tratamento baseado em uma reposição volumétrica mais agressiva poderia contribuir para o agravamento do edema cerebral pelo mecanismo vasogênico durante o período de reperfusão. Resta claro, portanto, a necessidade de novos estudos para a validação do protocolo atual de tratamento da CAD ou para a sugestão de novos protocolos.

Outros estudos sugerem que tanto o acetoacetato quanto o β -hidroxibutirato, cujas concentrações plasmáticas encontram-se elevadas na cetoacidose diabética, podem alterar a integridade e a permeabilidade vascular, contribuindo diretamente para a formação de edema, reforçando a hipótese do mecanismo vasogênico de edema cerebral na CAD.^{11,13,20,26,66} Estudos em animais sugeriram que a ativação de transportadores de íons na barreira hematoencefálica (secundária à hipoperfusão ou aos efeitos diretos da cetonemia ou citocinas inflamatórias) pode ser responsável pelo movimento de fluidos para o cérebro.^{11,20,26,37,40} Roberts e Vavilala *et al.*⁶⁷ demonstraram um déficit temporário na autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral nas primeiras 24 horas de tratamento da CAD,

sugerindo também um componente vasogênico no desenvolvimento do edema cerebral na CAD.

Foi citado um risco maior para o desenvolvimento de edema cerebral sintomático em crianças que apresentavam altas taxas de uréia plasmática (refletindo um maior grau de desidratação), maior intensidade de acidose e hipocapnia,^{1,3-8,13,17,19-21,24-26,28,33,35,38,40,41,44,46,66} menor idade, primomanifestação de diabetes e maior duração dos sintomas,^{1,4-7,14,19,21,67} além de falha na recuperação para normonatremia durante o tratamento da CAD.^{1,2,4-6,13,21,27,34,35,38,41,43,44,46,47} Outros estudos relataram uma associação entre o tratamento da acidose com bicarbonato e um risco maior para o desenvolvimento de edema cerebral,^{1-21,24,26-28,34,35,38,41,43,46,47} sendo a sua utilização justificada apenas na ocorrência de acidemia com pH igual ou inferior a 6,9.^{1-4,6,9,11,12,14-16,18,19,33}

O tratamento do edema cerebral sintomático recomendado atualmente é com a administração de manitol em doses de 0,25 a 1g/kg, administradas em 20 minutos.^{1-8,13-21,26,27,31,33,42} Uma alternativa é o tratamento com solução hipertônica de cloreto de sódio (NaCl 3%), em doses de 5 a 10ml/kg, administradas em 30 minutos.^{1-5,8,14,20,21,26,27,33,42}

Casos mais graves podem necessitar de uma via aérea segura e ventilação mecânica. Entretanto, a hiperventilação resultando em níveis de pCO₂ inferiores a 22mmHg foi associada a um pior resultado neurológico, devendo ser evitada.^{1,3,4,6,13,14,20,21,24,26-28,33,44,67}

8. PREVENÇÃO

Em pacientes com diagnóstico prévio de diabetes, o principal fator desencadeante de cetoacidose diabética é o uso incorreto de insulina,^{1,3,4,8,11-14,16-18,20,21,24,47,48,55,56} especialmente na adolescência, quando 5% dos pacientes contribuem com 25% das internações devido à CAD.^{2,3,20} Os processos infecciosos são outra causa comum de desenvolvimento de CAD.^{1,2,8,10-13,17,19,24,25,32} Os distúrbios alimentares e outros problemas psiquiátricos também estão associados a episódios recorrentes de CAD.^{1-4,6,8,11,12,14,17-19,21} Em pacientes mais novos e sem o diagnóstico prévio de diabetes, o atraso no reconhecimento dos sinais e sintomas do diabetes é o principal responsável pelo desenvolvimento de CAD.^{2,22}

O tratamento da cetoacidose diabética em pacientes com diagnóstico prévio de diabetes mellitus deve incluir tanto a identificação da sua causa desencadeante, quanto a tentativa de eliminá-la ou de minimizar os riscos de um novo episódio de CAD.^{1,2,11,12,14,16-18,31}

O uso incorreto de insulina deve ter sua causa determinada, seja ela voluntária ou não. Os valores alvo de glicemia capilar devem ser buscados regularmente e a educação do paciente e dos seus cuidadores quanto ao diabetes deve ser abrangente o suficiente para que episódios de hipo- ou hiperglicemia possam ser identificados e tratados precocemente. Essa educação deve incluir o reconhecimento precoce de sinais e sintomas da cetoacidose diabética e de possíveis processos infecciosos, o conhecimento dos valores ideais de glicemia, o uso correto de diferentes tipos de insulina, orientação dietética e informações sobre acesso rápido à assistência por profissionais de saúde.^{1-5,11,12,16,17} Além disso, novos métodos de avaliação domiciliar devem ser estimulados. Foi observado que a aferição domiciliar de 3-hidroxiacetato plasmático quando comparada à aferição de cetonúria foi capaz de identificar mais precocemente o desenvolvimento de cetonemia, reduzindo então o número de visitas hospitalares desses pacientes em aproximadamente 50%.^{1,2,4,16,29} Entretanto, a Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica (ESPE) e a Sociedade Lawson Wilkins de Endocrinologia Pediátrica (LWPES) em seu consenso afirmam que esse método ainda necessita ser avaliado.^{3,13}

A omissão do uso de insulina deve ser avaliada adequadamente, pois tanto pode ser devida a dificuldades socioeconômicas, quanto a distúrbios psiquiátricos, entre eles depressão e distúrbios alimentares.^{1,2,4,5,11,12,14,17,21} Nesses casos, torna-se necessário o acompanhamento por outros profissionais, como assistentes sociais, psicólogos ou psiquiatras.^{1,2,3,11,12,14,17}

Outros fatores que tiveram impacto na prevenção da cetoacidose diabética foram o acompanhamento trimestral com endocrinologista e a educação de outros profissionais que acompanham o paciente (tal como professores) sobre o diabetes e suas complicações.^{3,11-13}

9. CONCLUSÃO

A cetoacidose diabética (CAD) continua sendo uma frequente causa de atendimentos em unidades de emergência e de internação em unidades de terapia intensiva. Sua fisiopatologia já é relativamente bem compreendida e seus fatores de risco e precipitantes bem documentados. Entretanto, pouco se avançou na redução de sua incidência, provavelmente devido ao fato de ser frequentemente a primomanifestação do diabetes mellitus. Por outro lado, é consenso que os episódios de CAD em pacientes com diagnóstico prévio de diabetes mellitus podem ser completamente evitados. Para tanto, é necessária uma abrangente educação dos pacientes e cuidadores sobre o diabetes mellitus, seu tratamento e suas complicações.

Se a cetoacidose diabética já é bem compreendida, o mesmo não pode ser afirmado sobre a sua mais grave complicação: o desenvolvimento de edema cerebral. Por ser uma complicação com taxas elevadas de mortalidade e morbidade, devem ser evitados todos os fatores de risco atualmente associados a essa complicação. Entretanto, como sua fisiopatologia ainda não foi completamente compreendida, estratégias de prevenção atualmente em uso não têm resultado em redução significativa de sua incidência. Apesar da incompleta compreensão de sua fisiopatologia, nos últimos anos ocorreu um avanço na redução de sua mortalidade para os atuais 20 a 25%.

A cetoacidose diabética e suas complicações são responsáveis pelo consumo de uma significativa parcela de recursos destinados à saúde. Novos métodos de controle do diabetes mellitus e novas possibilidades terapêuticas fora de unidades de terapia intensiva projetam uma possível redução nos custos associados à CAD e suas complicações em um futuro próximo.

Entretanto, o avanço mais esperado nessa área é a compreensão detalhada da fisiopatologia do desenvolvimento do edema cerebral na cetoacidose diabética, uma vez que os atuais protocolos de tratamento da CAD são baseados também na redução da exposição a fatores de risco associados a essa complicação.

Já se passou quase um século desde a primeira revolução na história da cetoacidose diabética: a introdução do uso terapêutico da insulina. Cresce a esperança de que novos estudos atualmente em andamento nos aproximem mais da próxima revolução.

10. REFERÊNCIAS

- 1 Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WR, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2007 Feb;8(1):28-43.
- 2 Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):1150-9.
- 3 Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI; ESPE; LWPE. ESPE/LWPE consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004 Feb;89(2):188-94.
- 4 Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep;10 Suppl 12:118-33.
- 5 Klein M, Sathasivam A, Novoa Y, Rapaport R. Recent consensus statements in pediatric endocrinology: a selective review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009 Dec;38(4):811-25.
- 6 Fogel N, Zimmerman D. Management of diabetic ketoacidosis in the emergency department. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2009 Dec;10(4):246-51.
- 7 Damiani D, Damiani D. Complicações Hiperglicêmicas Agudas no Diabetes Melito Tipo 1 do Jovem. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Mar;52(2):367-74.
- 8 Piva JP, Czepielewski M, Garcia PC, Machado D. Perspectivas atuais do tratamento da cetoacidose diabética em pediatria. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Nov;83(5 Suppl):S119-27.
- 9 Andrade OV, Ihara FO, Troster EJ. Acidose metabólica na infância: por que, quando e como tratá-la? *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Mai;83(2 Suppl):S11-21.
- 10 Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J*. 2007 Feb;83(976):79-86.
- 11 Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North*

- Am. 2006 Dec;35(4):725-51, viii.
- 12 Eledrisi MS, Alshanti MS, Shah MF, Brolosy B, Jaha N. Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci.* 2006 May;331(5):243-51.
 - 13 Glaser N. Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Clin North Am.* 2005 Dec;52(6):1611-35.
 - 14 Agus MS, Wolfsdorf JI. Diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005 Aug;52(4):1147-63, ix.
 - 15 Charfen MA, Fernández-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2005 Aug;23(3):609-28, vii.
 - 16 Trachtenbarg DE. Diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician.* 2005 May 1;71(9):1705-14.
 - 17 White NH. Management of diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003 Dec;4(4):343-53.
 - 18 White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Dec;29(4):657-82.
 - 19 Tschiedel B, coordenador. Cetoacidose diabética. In: Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização brasileira sobre diabetes / Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2005. p. 81-92.
 - 20 Orłowski JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic ketoacidosis in the pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am.* 2008 Jun;55(3):577-87, x.
 - 21 Lawrence SE. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Paediatr Child Health.* 2005 Jan;10(1):21-4.
 - 22 Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics.* 2001 Sep;108(3):735-40.
 - 23 Shankar V, Haque A, Churchwell KB, Russell W. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med.* 2007 Jul;33(7):1173-8.
 - 24 Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS, Chiu H, Pihoker C, Bradford H, Deeter K, Marro KI, Shaw D. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2010 May;11(3):332-8.
 - 25 Yuen N, Anderson SE, Glaser N, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 2008

- Oct;57(10):2588-94.
- 26 Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 May;9(3):320-9.
 - 27 Shastry RM, Bhatia V. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr*. 2006 Aug;43(8):701-8.
 - 28 Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):688-92.
 - 29 Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2006 Mar;23(3):278-84.
 - 30 Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1541-52.
 - 31 Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD; Critical Care Management Group. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes*. 2007 Jun;8(3):142-9.
 - 32 Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr Crit Care Med*. 2004 Sep;5(5):427-33.
 - 33 Kwon KT, Tsai VW. Metabolic emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2007 Nov;25(4):1041-60, vi.
 - 34 Toledo JD, Modesto V, Peinador M, Alvarez P, López-Prats JL, Sanchis R, Vento M. Sodium concentration in rehydration fluids for children with ketoacidotic diabetes: effect on serum sodium concentration. *J Pediatr*. 2009 Jun;154(6):895-900.
 - 35 Inward CD, Chambers TL. Fluid management in diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2002 Jun;86(6):443-4.
 - 36 Bohn D. Understanding the pathophysiology of cerebral edema in diabetic ketoacidosis: another brick in the wall? *Pediatr Crit Care Med*. 2010

- May;11(3):421-3.
- 37 Carlotti AP, St George-Hyslop C, Guerguerian AM, Bohn D, Kamel KS, Halperin M. Occult risk factor for the development of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: possible role for stomach emptying. *Pediatr Diabetes*. 2009 Dec;10(8):522-33.
 - 38 Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes*. 2009 Dec;10(8):534-41.
 - 39 Hom J, Sinert R. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med*. 2008 Jul;52(1):69-75.e1.
 - 40 Lam TI, Anderson SE, Glaser N, O'Donnell ME. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2005 Feb;54(2):510-6.
 - 41 Levitsky LL. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: the mechanism is clarified but still far from clear. *J Pediatr*. 2004 Aug;145(2):149-50.
 - 42 Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1541-6.
 - 43 Brown TB. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emerg Med J*. 2004 Mar;21(2):141-4.
 - 44 Marcin JP, Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N; American Academy of Pediatrics. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr*. 2002 Dec;141(6):793-7.
 - 45 Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2001 Jul;85(1):16-22.
 - 46 Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *The Pediatric*

- Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001 Jan 25;344(4):264-9.
- 47 Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartsman C, Kuperman H, Setian N, Damiani D. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):1856-61.
- 48 Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, Cuervo R, Park L, Freire AX, E Kitabchi A. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med*. 2004 Sep 1;117(5):291-6.
- 49 Mrozik LT, Yung M. Hyperchloraemic metabolic acidosis slows recovery in children with diabetic ketoacidosis: a retrospective audit. *Aust Crit Care*. 2009 Nov;22(4):172-7.
- 50 Maciel AT, Park M. A physicochemical acid-base approach for managing diabetic ketoacidosis. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(7):714-8.
- 51 Guyton AC, Hall JE. Insulina, glucagon e diabetes melito. In: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 11a edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 961-77.
- 52 Steffes MW, Freier EF. A simple and precise method of determining true sodium, potassium, and chloride concentrations in hyperlipemia. *J Lab Clin Med*. 1976 Oct;88(4):683-8.
- 53 Harris GD, Fiordalisi I. Physiologic management of DKA. *Arch Dis Child*. 2002 Nov;87(5):451-2.
- 54 Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2081-5.
- 55 Mazer M, Chen E. Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med*. 2009 Feb;53(2):259-63.
- 56 Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1873-8.
- 57 Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, Odeka E, Ariyawansa I, Bone M, Doughty I,

- Patel L, Amin R; North West England Paediatric Diabetes Network. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatr Diabetes*. 2010 Feb;11(1):12-7.
- 58 Czupryniak L, Saryusz-Wolska M, Pawlowski M, Loba J. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro. *Am J Med*. 2005 Jan;118(1):96.
- 59 Poirier MP, Greer D, Satin-Smith M. A prospective study of the "two-bag system" in diabetic ketoacidosis management. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004 Nov-Dec;43(9):809-13.
- 60 Kreshak A, Chen EH. Arterial blood gas analysis: are its values needed for the management of diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med*. 2005 May;45(5):550-1.
- 61 Taylor D, Durward A, Tibby SM, Thorburn K, Holton F, Johnstone IC, Murdoch IA. The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med*. 2006 Feb;32(2):295-301.
- 62 Funk GC, Zauner C, Bauer E, Oschatz E, Schneeweiss B. Compensatory hypochloraemic alkalosis in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2003 Jun;46(6):871-3.
- 63 Story DA. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):253-8.
- 64 Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencl-Stewart approach to clinical acid-base disorders. *Br J Anaesth*. 2004 Jan;92(1):54-60.
- 65 Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2246-51.
- 66 Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, DiCarlo J, Neely EK, Barnes P, Bottomly J, Kuppermann N. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2004 Aug;145(2):164-71.
- 67 Roberts JS, Vavilala MS, Schenkman KA, Shaw D, Martin LD, Lam AM. Cerebral hyperemia and impaired cerebral autoregulation associated with diabetic ketoacidosis in critically ill children. *Crit Care Med*. 2006 Aug;34(8):2217-23.
- 68 Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Rewers A, Strain J, DiCarlo J, Neely EK, Barnes P, Kuppermann N. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children

using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr.* 2008 Oct;153(4):541-6.

- 69 Rutledge J, Couch R. Initial fluid management of diabetic ketoacidosis in children. *Am J Emerg Med.* 2000 Oct;18(6):658-60.