

Cetoacidose diabética em crianças e adolescentes

Diabetic ketoacidosis in children and adolescents

Bruna de Oliveira Melim Aburjeli¹, Daniela Tasca Diniz¹, Danielle Cunha Martins¹, Felipe Gomes Machado¹, Flávia Gontijo¹, Frederico Milagres de Oliveira¹, Gabriela Maciel Campolina Cardoso¹, Hugo Silva Assis Moreira¹, Júlia Fonseca de Moraes Caporali¹, Cristiane de Freitas Cunha²

RESUMO

¹Acadêmico(a) de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, (UFMG)
²Professora Adjunta da Universidade Federal de Minas Gerais

A cetoacidose diabética (CAD) constitui um distúrbio endócrino caracterizado por acidose metabólica, cetose (pH arterial < 7,3 ou venoso < 7,25 e/ou HCO₃⁻ < 15 mEq/L), hiperglicemia (> 200 mg/dL) e graus variados de desidratação em portadores de *diabetes mellitus* (DM). É motivo habitual de admissão em emergência ou Unidade de Terapia Intensiva pediátrica. É a causa mais frequente de morte em crianças e adolescentes com DM tipo 1. Resulta da deficiência de insulina e aumento dos níveis circulantes de hormônios contrarreguladores. A abordagem da CAD em pediatria não deve prescindir das particularidades existentes nessa população quando comparada à de adultos. Os principais fatores desencadeantes são as infecções e a omissão de insulina. A terapêutica na emergência visa a: corrigir a desidratação e os distúrbios eletrolíticos; reverter a cetose e a acidose; restabelecer a glicemia normal; evitar complicações; identificar e tratar a causa precipitante; e prevenir novos episódios. Este artigo atualiza sobre a CAD, tratando, em especial, sobre seus aspectos da fisiopatologia, diagnóstico, classificação, manifestações clínicas, abordagem terapêutica, complicações e profilaxia.

Palavras-chave: Cetoacidose Diabética/fisiopatologia; Cetoacidose Diabética/diagnóstico; Cetoacidose Diabética/terapia; Diabetes Mellitus; Emergências; Serviços Médicos de Emergência; Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica.

ABSTRACT

The diabetic ketoacidosis (DK) is an endocrine disorder characterized by metabolic acidosis and ketosis (arterial pH < 7,3 or venous pH < 7,25 and HCO₃⁻ < 15 mEq/L), hyperglycemia (higher than 200 mg/dL) and different degrees of dehydration in patients with Diabetes Mellitus (DM). It is a usual reason for admission in emergency services or pediatric ICU, as well as the most frequent cause of death in children and teenagers with type 1 DM. This pathology results from lack of insulin and elevation of counter-regulatory hormone levels. The DK's approach in pediatric patients must consider the singular characteristics of this age group. The main trigger factors are infections and omission of insulin. The therapeutic at the emergency aims to: correct the dehydration and electrolyte disturbances, ketosis, acidosis and hyperglycemia; avoid complications; identify and treat the trigger factors; and prevent new events. The aim of this review is to present updates on DK, dealing in particular with aspects of physiopathology, diagnosis, classification, clinical findings, therapeutic approach, complications and prophylaxis.

Key words: Diabetic Ketoacidoses/physiopathology; Diabetic Ketoacidoses/diagnosis; Diabetic Ketoacidoses/therapy; Diabetes Mellitus; Emergencies; Intensive Care Units; Pediatric, Emergency Medical Services.

Instituição:
Faculdade de Medicina da UFMG
Hospital das Clínicas da Universidade
Federal de Minas Gerais
Endereço para correspondência:
E-mail: fgmachado2004@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é definida pela presença em pacientes com *diabetes mellitus* (DM) de acidose metabólica, cetose (pH arterial <7,3 ou venoso <7,25 e/ou HCO₃ <15 mEq/L), hiperglicemia (>200mg/dL) e graus variados de desidratação.^{1,7}

Sua incidência possui variação geográfica e está inversamente associada à incidência de DM tipo 1 (DM1) e à organização do sistema de saúde.⁸ É frequente na admissão em emergência ou na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica, constituindo a principal causa de morte em crianças e adolescentes com DM1. O risco de CAD entre esses pacientes é de 1 a 10 por 100 pessoas/ano.^{2,6} O diagnóstico de DM é feito em 25% desses pacientes pela primeira vez em sua descompensação aguda, na forma de CAD, principalmente, em paciente lactente ou pré-escolar.

A abordagem da CAD em pediatria não deve prescindir das particularidades existentes dessa população frente à de adultos, como: (1) quanto mais jovem a criança, maior a dificuldade em se obter história clássica de DM descompensado, o que dificulta muito o diagnóstico de CAD; (2) o metabolismo basal mais acelerado e a maior superfície corpórea relativa requerem mais precisão na administração de fluidos e eletrólitos; (3) há mais predisposição ao edema cerebral, já que os mecanismos cerebrais e autorregulatórios não estão completamente desenvolvidos em crianças menores; (4) a omissão de insulina é a causa mais significativa de CAD recorrente, principalmente em adolescentes, adolescentes; (5) em crianças mais jovens associa-se ao atraso no diagnóstico de DM2.

FISIOPATOLOGIA

A CAD resulta da deficiência de insulina e aumento dos níveis circulantes de hormônios contrarreguladores, como catecolaminas, *glucagon*, cortisol e hormônio do crescimento. Associa-se à instalação de um estado catabólico, com produção aumentada de glicose (via glicogenólise e gliconeogênese) e diminuição do uso de glicose pelos tecidos periféricos, resultando em hiperglicemia, hiperosmolaridade e aumento da lipólise e cetogênese, o que causa cetonemia e acidose metabólica. A hiperglicemia (maior que 180mg/dL) promove diurese osmótica com desidratação e perda de eletrólitos. Os vômitos, conseqüentes à cetose, agravam a desidratação. A deple-

ção de água e eletrólitos ocorre primordialmente no compartimento intracelular e a seguir no extracelular, com a intensidade da perda dependente da gravidade da doença, duração, ingestão de fluidos, etc. Esse fenômeno estimula a produção de hormônios contrarreguladores, gerando um ciclo vicioso. A cetoacidose pode ser agravada por acidose láctica produzida por redução da perfusão tecidual ou sepse.³

Fatores de risco e fatores desencadeantes

O risco da ocorrência de CA em crianças com DM1 é maior naquelas que possuem história de mau controle glicêmico ou CA prévia, decorrentes de má adesão ao tratamento, habitualmente encontrada em adolescentes, crianças com distúrbios psiquiátricos (inclusive alimentares), círculo familiar instável e acesso limitado aos serviços de saúde.⁶

Constituem os principais fatores desencadeantes da CAD:

- Deficiência absoluta de insulina ao diagnóstico de DM1 (ou muito raramente DM2), omissão ou erro na administração das doses de insulina, falha ou desconexão prolongada da bomba de insulina;
- deficiência relativa de insulina devido a infecção (30-40% dos casos); estresse físico ou psicológico por agravamento de doença intercorrente, acidente ou trauma; puberdade; doença pancreática; uso de drogas tóxicas para as células *beta* do pâncreas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A CAD surge com a descompensação do DM, caracterizado pela poliúria, polidipsia e emagrecimento, que evolui com desidratação, náuseas, vômitos, hiperventilação (respiração de Kussmaul) e hálito cetônico. Podem ser observados também dor abdominal (simulando abdome agudo), anorexia progressiva, letargia, alteração da consciência e síndrome febril associada ou não a infecção.

DIAGNÓSTICO

Consistem em critérios diagnósticos da CAD a presença de:

- Hiperglicemia > 200mg/dL*;

- pH venoso < 7,25 ou arterial < 7,3 e/ou bicarbonato < 15mmol/L;
- cetonemia > 3mmol/L e cetonúria.^{2,13}

*A hiperglicemia é usualmente elevada, mas não obrigatória. Crianças pequenas, parcialmente tratadas ou com baixa ingestão de carboidratos, assim como adolescentes grávidas, podem apresentar CAD com níveis de glicemia quase normais (cetoacidose euglicêmica).¹

CLASSIFICAÇÃO

A CAD diabética pode ser classificada de acordo com sua gravidade em:

- Leve: pH entre 7,2 e 7,3 ou bicarbonato < 15mmol/L;
- Moderada: pH entre 7,1 e 7,2 ou bicarbonato < 10mmol/L;
- Grave: pH < 7,1 ou bicarbonato < 5mmol/L.¹¹

ABORDAGEM DA CAD

O exame clínico é a base de todo diagnóstico e permite identificar a presença de CAD, entretanto, precisa ser completado com exames laboratoriais (Tabela 1), necessários para confirmação do diagnóstico e orientação do tratamento de comorbidades. Deve-se também determinar o(s) fator(es) desencadeante(s) da CAD, com investigação cuidadosa de doenças infecciosas, que constituem sua principal causa.

Tabela 1 - Exames laboratoriais iniciais para o diagnóstico da CAD²

Glicemia
Cetonemia
Cetonúria
Gasometria venosa (ou arterial, nos casos de insuficiência respiratória)
Eletrólitos (Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ e P)
Uremia e creatininemia
Hemograma*
ECG (nos casos graves e/ou com distúrbios do K ⁺)
Glico-hemoglobina
Hemocultura, urocultura e cultura de material coletado na orofaringe (se suspeita de infecção)

* A leucocitose com desvio para a esquerda é achado frequente nos pacientes com CAD, não havendo forte associação com a presença de infecção.¹

Pacientes com CA grave (pH < 7,1), longa duração da sintomatologia, sinais de choque ou instabilidade hemodinâmica, alteração do nível de consciência, ou que possuam risco aumentado de desenvolver edema cerebral (crianças < 5 anos, acidose grave, pCO₂ baixa, ureia plasmática elevada) devem ser encaminhados para internação em CTI. Nessa eventualidade, outros critérios a serem analisados são hiperglicemia grave (> 600mg/dL), alterações eletrolíticas graves com alterações no ECG e existência de condições inadequadas de tratamento e/ou monitorização nas unidades de urgência.^{4,9-13}

Monitorizações clínica e bioquímica

Devem ser realizadas avaliações e anotações periódicas de parâmetros clínicos e bioquímicos, por sua importância no acompanhamento da resposta terapêutica. São de importância:³

1. Monitorização rigorosa dos sinais vitais (FC, FR, PA) inicial de 1/1 hora;
2. Observação neurológica de 1/1 hora: Escala de Coma de Glasgow, sinais de edema cerebral (cefaleia, bradicardia, vômitos, redução do nível de consciência ou sinais focais, aumento da PA, redução da saturação de oxigênio);
3. Quantidade de insulina administrada;
4. Balanço hídrico rigoroso de 6/6 horas;
5. Glicemia capilar repetida de 1/1 hora nas primeiras 12 horas e, após, de 2/2 horas, até melhora da acidose, ou nos horários padronizados (antes das refeições, duas horas depois das refeições e de madrugada). A diminuição da glicemia, se não acompanhada de melhora do ânion *gap* ou da acidose, não significa melhora clínica. Deve ser solicitada a glicemia venosa para conferir algumas medidas capilares, que podem estar alteradas pela perfusão periférica diminuída;
6. Gasometria venosa, uremia, hematócrito e ionograma de 4/4 horas, até a correção dos distúrbios metabólicos (melhora da acidose, do ânion *gap* e da osmolalidade sérica);
7. Cetonas urinárias ou *beta*-hidroxibutirato de 2/2 horas;
8. Cálculos:
 - Ânion *gap* = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻) [VR: 12±2]. É o primeiro parâmetro a indicar melhora clínica com o tratamento;

- Sódio corrigido = $\text{Na (mEq/L)} + 2 \times [(\text{glicemia (mg/dL)} - 100) / 100]$;
- Osmolalidade sérica efetiva = $2 \times [\text{Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{glicemia (mg/dL)} / 18 + \text{ureia (mg/dL)} / 6]$ [VR ~ 290 mOsm/L].

Tratamento

O objetivo da terapêutica é o de corrigir a desidratação e reverter a cetose, corrigir a acidose, restabelecer a normalidade da glicemia, evitar complicações, identificar e tratar a causa precipitante e prevenir novos episódios de CAD.

Terapia Hidroeletrólítica

Os cálculos necessários à terapia hidroeletrólítica requerem que o paciente seja pesado durante o atendimento, e assim se compare com seu peso prévio, informado pelo acompanhante.² Os pacientes com CA apresentam deficiência de volume extracelular, que atinge 5 a 10% do água corpórea total. O comprometimento hemodinâmico é raro em pediatria. Na CAD grave, considera-se perda de 7 a 10%, e na moderada, de 5 a 7% da água corpórea total. Constituem sintomatologia inicial da desidratação intracelular a presença de sede e alterações da consciência.

A medida da osmolalidade varia de 300 a 350 mmol/kg, e as dosagens de uremia e de hematócritos são úteis para avaliar a intensidade da desidratação. A dosagem de sódio não é confiável, pois a hiperglicemia promove hiponatremia dilucional. Por isso, deve-se calcular o sódio corrigido. Pode ocorrer hipernatremia, que acompanha a redução da glicemia durante o tratamento.

A reposição hidroeletrólítica tem como objetivos: restabelecer o volume circulante, repor sódio e fluidos, melhorar a filtração glomerular e a depuração de glicose e cetonas e reduzir risco de edema cerebral. Deve ser iniciada antes da insulino-terapia.

A expansão de volume para restaurar a circulação periférica (reanimação), se necessária, deve começar imediatamente, por intermédio da infusão de solução isotônica (NaCl 0,9% ou Ringer Lactato). O volume e a velocidade de administração dependem do estado hemodinâmico, e quando clinicamente indicado, por intermédio, em geral, de 10-20 mL/kg durante 1-2 h (máximo de 500 mL/h), repetida, se necessário, pelas próximas 4 a 6 horas.²

Deve ser administrada, em seguida, a solução de NaCl 0,45% com adição de potássio durante 48 h para repor as deficiências. A reposição não deve ultrapassar 1,5 a 2 vezes a dose de manutenção. O cálculo da osmolalidade efetiva pode ser útil para determinar a terapia de reposição, e as perdas urinárias não devem ser incluídas no cálculo. Pode ser necessário o aumento da oferta de sódio se não houver sua elevação com a redução da glicemia.² A hiper-hidratação associa-se ao desenvolvimento de edema cerebral, e o uso de NaCl 0,9% em grande quantidade pode desencadear acidose metabólica hiperclorêmica.

Insulinoterapia

A re-hidratação reduz a glicemia, entretanto, é essencial a administração de insulina para normalizar a glicose plasmática e suprimir a lipólise e cetogênese. Deve ser iniciada na dose de 0,1 UI/kg/h (50 UI de insulina regular diluídas em 50 mL de NaCl 0,9%) uma a duas horas após o início da re-hidratação, IV, em bomba de infusão contínua, sendo desnecessária e contraindicada sua administração em *bolus*. Essa dose deve ser mantida até o pH atingir 7,3 e o bicarbonato ultrapassar 15 mEq/L, ou até a normalização do ânion *gap*. Este período pode demorar mais do que a normalização da glicemia. A dose pode ser reduzida à metade se houver sensibilidade elevada à insulina, desde que a acidose permaneça em resolução. A glicemia tende a reduzir a 54-90 mg/dL/h. Deve ser administrada glicose a 5% assim que a glicemia atingir 250 a 300 mg/dL ou antes, se a taxa de redução superar 54-90 mg/dL/h, para prevenir sua redução abrupta e a hipoglicemia.²

A insulina IV, se não estiver disponível, pode ser substituída pela formulação *lispro* ou *aspart*, administrada de 1/1 hora ou 2/2 horas, na dose de 0,3 UI/kg seguida de 0,1 U/kg de 1/1 hora, ou 0,15 a 0,2 U/kg de 2/2 horas. Deve ser iniciada a administração de solução de glicose a 5% se a glicemia reduzir de 250 mg/dL antes de o pH tornar-se acima de 7,3. A dose de insulina deve ser reduzida para 0,05 U/kg/h até resolução da CA,² quando a glicemia estiver abaixo de 250 mg/dL.

Reposição de potássio

A deficiência de potássio na CAD é de 3 a 6 mmol/kg. A perda ocorre principalmente no meio intracelu-

lar e deve-se ao efluxo em troca de íons hidrogênio, e por vômitos, diurese osmótica e hiperaldosteronismo secundário. A administração de insulina a e correção da acidose favorecem o influxo de potássio para as células, agravando a hipocalcemia e podendo predispor a arritmias cardíacas.

A depleção de potássio ocorre mesmo que seus níveis sanguíneos sejam normais. A potassemia é favorecida pela redução do pH. A diminuição de 0,1 no valor do pH aumenta em torno de 0,6 mEq/L de potássio. Assim, deve-se iniciar a reposição deste de forma simultânea à infusão de volume, se o paciente estiver hipocalêmico, ou com a insulino-terapia, se estiver normocalêmico. Essa reposição pode ser adiada se houver hipercalemia, até que haja a ocorrência de diurese. A infusão de potássio deve ser iniciada na dose de 40 mmol/L, seguida de ajustes conforme as dosagens séricas, deve ser mantida até o fim da terapia intravenosa e não deve ultrapassar 0,5 mmol/kg/h. A dose de insulina pode ser reduzida se a hipocalcemia persistir, apesar da sua dose máxima.

Reposição de fosfato

A depleção de fosfato ocorre em decorrência de diurese osmótica, agravada pelo influxo causado pela insulino-terapia. A hipofosfatemia significativa ocorre se a dieta permanece suspensa após 24 horas. A reposição não é, em geral, necessária, com exceção da presença de hipofosfatemia grave (<1mg/dL), que pode se manifestar como fraqueza inexplicável. Durante a reposição, devem ser monitorados os níveis de cálcio pelo risco de hipocalcemia.

Acidose

A acidose é revertida com a administração de fluidos e insulina. Ocorre interrupção da produção e excreção renal de cetóácidos, que são metabolizados, gerando bicarbonato. Não há evidências de benefício da reposição de bicarbonato, e a correção rápida da acidose por meio da mesma pode resultar em hipocalcemia e edema cerebral.

A reposição de bicarbonato está indicada somente se houver acidose grave (pH <6,9) e hipercalemia grave. Deve ser usado na dose de 1 a 2 mmol/kg em 60 minutos.

Reposição oral de fluidos

Deve ser iniciada quando houver melhora clínica. Sua infusão intravenosa deve ser reduzida se for tolerada. A transição de insulina intravenosa para subcutânea deve ser realizada quando a dieta oral for tolerada e a cetoacidose for resolvida. A insulina subcutânea deve ser administrada, em geral, antes de uma refeição. Para prevenir a hiperglicemia de rebote, a primeira injeção deve ser dada 15 a 30 minutos (para a insulina rápida) ou 1 a 2 horas (para insulina regular) antes de suspender a infusão. A monitorização da glicemia é necessária nesse momento.³

COMPLICAÇÕES

As complicações da CAD mais temidas por suas altas mortalidades são edema cerebral, hiper ou hipocalcemia, hipoglicemia, trombose, sepse, infecções e pneumonias aspirativas. O edema cerebral é o maior responsável pela mortalidade (57 a 87%).¹⁷

A importância do diagnóstico precoce do edema cerebral se deve ao fato de este ter início súbito e progressão rápida, com a melhora dependendo da pronta redução da pressão intracraniana. Não é fácil reconhecer sua sintomatologia inicial, além de a Escala de Coma de Glasgow não ser útil para este fim, uma vez que ela não leva em conta cefaleia, vômitos, bradicardia e outros sintomas do edema cerebral.

Os fatores de risco identificados para o edema cerebral são: baixa idade, duração e gravidade dos sintomas antes do tratamento, ausência do aumento do sódio durante o tratamento, baixos níveis de pCO₂, altos níveis de uremia e tratamento com bicarbonato.

A identificação de edema cerebral em paciente com CAD associa-se à gravidade da doença. Sugere que a prevenção da CAD é essencial para evitar a ocorrência de edema cerebral.

PREVENÇÃO

Não foi observada diminuição na mortalidade associada com a CAD nas duas últimas décadas, apesar da melhora dos recursos diagnósticos e terapêuticos.¹ É primordial, por isso, que no manejo de pacientes com DM insulino-dependente seja contemplada a prevenção de episódios de CAD.

A eficiente prevenção de CAD no atendimento ambulatorial de portadores de DM1 envolve o reconhecimento de sinais precoces de descompensação do DM, como: identificação de eventos que possam precipitar o aumento da necessidade de insulina; intervenção precoce em sua abordagem; educação da família quanto a seus fatores precipitantes; trabalho do médico para a responsabilização do paciente ou de seu responsável quanto ao tratamento; e a promoção do apoio familiar ao paciente.

Nos casos de CAD recorrente, é importante seu reconhecimento para que sejam abordados de maneira incisiva, identificando os fatores de risco e desencadeantes. Em muitos desses casos, uma abordagem interdisciplinar, com assistente social e psicólogo, é essencial para se chegar aos fatores sociais e subjetivos, que frequentemente determinam a não adesão ao tratamento.

A prevenção de CAD no momento do diagnóstico de novos casos de DM envolve o conhecimento pelos médicos da assistência primária, das manifestações iniciais da doença e de sua suspeição. Seu diagnóstico precoce e a instituição do tratamento evitam a progressão para a CAD.¹

REFERÊNCIAS

1. Piva JP, Czepielewski M, Garcia PC, Machado D. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5 supl):s119-27.
2. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling M, American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29:1150-9.
3. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, et al. Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8:28-42.
4. Chagas AJ, Silva IN. Cetoacidose diabética. In: Pires MTB, Starling SV, organizadores. *Erzo manual de urgências em pronto socorro*. 7ª ed. Belo Horizonte: Medsi; 2002. p.700-5.
5. Hanas R, Lindeblad B, Lindgren F. Predisposing conditions and insulin pump use in a 2-year population study of pediatric ketoacidosis in Sweden. *Diabetes*. 2005; 54(Suppl.1):A455.
6. Rewers A, Klingensmith G, Davis C. Diabetic ketoacidosis at onset of diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes*. 2005; 54(Suppl. 1):A63.
7. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev*. 1990; 11:297-304.
8. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004; 89:188-94.
9. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child*. 1988; 142:448-50.
10. Linares MY, Schunk JE, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care*. 1996; 12:347-51.
11. 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.
12. 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.