

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

RODRIGO PINHEIRO NEIVA JORDÃO

CETOACIDOSE DIABÉTICA: atualização clínica sobre a epidemiologia
e o manejo dessa complicação aguda do diabetes mellitus

Paracatu

2022

RODRIGO PINHEIRO NEIVA JORDÃO

CETOACIDOSE DIABÉTICA: atualização clínica sobre a epidemiologia e o manejo
dessa complicação aguda do diabetes mellitus

Monografia apresentada ao curso de
Medicina do Centro Universitário Atenas
como requisito parcial para obtenção do
título de especialista em Clínica Médica.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientadora: Prof^ª. Ma. Dayane Quintino
Vasconcelos

Paracatu

2022

J82c Jordão, Rodrigo Pinheiro Neiva.

Cetoacidose diabética: atualização clínica sobre a epidemiologia e o manejo dessa complicação aguda do diabetes mellitus. / Rodrigo Pinheiro Neiva Jordão. –

Paracatu: [s.n.], 2022.

30 f.: il.

Orientador: Prof^ª. Msc. Dayane Quintino Vasconcelos.

Trabalho de conclusão de curso (residência médica)

UniAtenas.

1. Diabetes mellitus. 2. Cetoacidose diabética. 3. Hiperglicemia. 4. Complicações agudas. I. Jordão, Rodrigo Pinheiro Neiva. II. UniAtenas. III. Título.

CDU: 61

RODRIGO PINHEIRO NEIVA JORDÃO

CETOACIDOSE DIABÉTICA: atualização clínica sobre a epidemiologia e o manejo
dessa complicação aguda do diabetes mellitus

Monografia apresentada ao curso de
Medicina do Centro Universitário Atenas
como requisito parcial para obtenção do
título de especialista em Clínica Médica.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientadora: Prof^ª. Ma. Dayane Quintino
Vasconcelos

Banca Examinadora:

Paracatu – MG, 24 de março de 2022.

Prof^ª. Ma. Dayane Quintino Vasconcelos
Centro Universitário Atenas

Prof. Me. Marcos Antônio Buzinaro
Centro Universitário Atenas

Prof. Gabriel Leite Botelho
Centro Universitário Atenas

RESUMO

A cetoacidose é uma das mais temíveis complicações aguda do diabetes mellitus apresentando uma incidência ainda considerável e alta mortalidade, mesmo em grandes centros. Embora haja imprecisão nos dados, estima-se que ainda se apresente como primeira manifestação de um terço dos pacientes com diabetes mellitus do tipo 1. Correlaciona-se ao atraso e inadequação no estabelecimento de insulino-terapia. É causada por um déficit parcial ou total de insulina juntamente a elevação dos hormônios contrarreguladores caracterizada por hiperglicemia, desidratação e acidose metabólica. Embora, em alguns casos, a hiperglicemia possa ser ausente. Seu diagnóstico se dá através da glicemia > 200 mg/dL juntamente a pH venoso < 7,3 ou bicarbonato sérico < 15 mmol/L na presença de cetonemia e cetonúria. Já o seu tratamento, é baseado em reidratação venosa, insulino-terapia e correção da hipocalemia. O diagnóstico e o tratamento oportuno são essenciais para se evitar as complicações e a alta mortalidade associada a esse quadro.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Cetoacidose diabética. Hiperglicemia. Complicações agudas.

ABSTRACT

Ketoacidosis is one of the most feared acute complications of diabetes mellitus, with a still considerable incidence and high mortality, even in large centers. Although there is imprecision in the data, it is estimated that it still presents as the first manifestation of one third of patients with type 1 diabetes mellitus. It is correlated with delay and inadequacy in the establishment of insulin therapy. It is caused by a partial or total deficit of insulin together with the elevation of counterregulators. It is characterized by hyperglycemia, dehydration and metabolic acidosis. Although, in some cases, hyperglycemia may be absent. Its diagnosis is based on blood glucose > 200 mg/dL, together with venous pH < 7.3 or serum bicarbonate < 15 mmol/L, in the presence of ketonemia and ketonuria. Its treatment is based on venous rehydration, insulin therapy and correction of hypokalemia. Timely diagnosis and treatment are essential to avoid complications and high mortality associated with this condition.

Keywords: *Diabetes mellitus. Diabetic ketoacidosis. Hyperglycemia. Acute complications.*

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FISIOPATOLOGIA DA CETOACIDOSE

19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 PROBLEMA DE PESQUISA	9
1.2 OBJETIVOS	10
1.2.1 OBJETIVO GERAL	10
1.2.2 OBJETIVOS ESPECIFICICOS	10
1.3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	10
1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO	11
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO	11
2 EPIDEMIOLOGIA DA CETOACIDOSE	13
2.1 INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO NO DIABETES MELLITUS DO TIPO 1	13
2.2 INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO NO DIABETES MELLITUS DO TIPO 2	15
2.3 MORTALIDADE HOSPITALAR NA CETOACIDOSE E SEUS FATORES DE RISCO	15
3 MECANISMOS E FISIOPATOLOGIA	17
3.1 GLICONEOGENESE E HIPERGLICEMIA	17
3.2 LIPOLISE E CETOGENESE	17
3.3 DIURESE OSMOTICA	18
3.4 DISTÚRBO ELETROLÍTICO	19
3.5 ESTADO INFLAMATÓRIO	19
4 MANIFESTAÇÕES E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA CETOACIDOSE	21
4.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	21
4.2 DIAGNÓSTICO DA CETOACIDOSE	21
5 MANEJO DA CETOACIDOSE	23
5.1 REIDRATAÇÃO	23
5.2 INSULINOTERAPIA	24
5.3 CORREÇÃO DE DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS	25
5.4 CUIDADOS APÓS A CORREÇÃO DA CETOACIDOSE	26
5.5 COMPLICAÇÕES	26
5.6 PREVENÇÃO DA CETOACIDOSE	27
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29

1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) trata-se de uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica ocasionada por defeito parcial ou completo na produção do hormônio insulina pelas células beta das ilhotas pancreáticas, a quais cabe o papel de ativar receptores para a externalização do GLUT-4, um transportador de glicose presente em músculos esqueléticos, cardíacos e adipócitos, ou resistência à sinalização produzida por esse hormônio, respectivamente tipos 1 (DM1) e 2 (DM2) da doença que ainda engloba a diabetes *mellitus* gestacional e outros tipos (KHARROUB; DARWISH, 2015).

O manejo do DM envolve tratamento com medicações anti-hiperglicemiantes, controle alimentar, prática regular de exercícios físicos e, em alguns casos, diferentes esquemas de insulina exógena. Quando há falha no tratamento, o DM poderá resultar em complicações agudas, como a cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperglicêmico hiperosmolar, e complicações crônicas, como neuropatias e vasculopatias periféricas (KHARROUB; DARWISH, 2015).

A CAD é uma complicação aguda que se caracteriza por hiperglicemia, acidose e cetonemia, sendo uma complicação mais bem observada no diabetes *mellitus* do tipo 1, embora ocorra também em pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 2, os quais já correspondem a cerca de um terço dos casos (FAYFMAN; PASQUEL; UMPIERREZ, 2017). Está relacionada, principalmente, a atraso diagnóstico do diabetes *mellitus* ou da falha em iniciar oportunamente a reposição insulínica adequada, refletindo, portanto, uma incapacidade do reconhecimento de sintomas dessa doença (PENG *et al.*, 2021). E, embora, seja uma condição quase totalmente evitável, trata-se de uma emergência hospitalar comum, potencialmente fatal, com taxas de mortalidade significativas, mesmo em grandes centros (EVANS, 2019).

A incidência varia consideravelmente entre os diferentes países, podendo chegar a 56 casos por 1.000 habitantes/ano, associando-se, principalmente, a baixa adesão ao tratamento, infecção e primeira manifestação. Entre adultos, as maiores taxas são encontradas na Suécia e na Finlândia. Os piores prognósticos relacionam-se aos extremos de idade, pacientes com coma, hipotensos e com comorbidades graves (LIZZO; GOYAL; GUPTA, 2021).

1.1 Problema de pesquisa

Qual as atuais diretrizes para o manejo da cetoacidose diabética e o perfil dos pacientes que apresentam essa complicação?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Abordar os aspectos fundamentais da cetoacidose diabética, como epidemiologia, critérios diagnósticos, diretrizes de tratamento e particularidades do manejo desta doença.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) identificar os fatores que contribuem para o desenvolvimento de cetoacidose diabética nas diferentes faixas etárias;
- b) elucidar as particularidades de manejo da cetoacidose diabética em diferentes pacientes;
- c) discorrer sobre os elementos fundamentais da cetoacidose na prática médica.

1.3 Justificativa do estudo

Atualmente, com os hábitos de vida gerados pela urbanização e pela industrialização, que favorecem o sedentarismo e outras práticas de vida pouco adequadas em termos sanitários, o DM já é concebido como uma epidemia moderna, atingindo cerca de meio bilhão de pessoas no mundo (KHARROUB; DARWISH, 2015).

Com o aumento da doença, espera-se, outrossim, também aumento das complicações agudas capazes de gerar inúmeros prejuízos à saúde e grande morbidade e mortalidade.

Dessa maneira, faz-se necessário conhecer o atual perfil dos pacientes com cetoacidose diabetes e as práticas mais atuais no manejo dessa condição, de forma que se possa obter menor mortalidade.

1.5 Metodologia do estudo

A pesquisa bibliográfica realiza-se através da busca em material já elaborado, como livros e artigos científicos, sendo um elemento comum a quase todas as pesquisas. É um tipo de pesquisa que permite uma ampla cobertura de fenômenos além dos que se poderia investigar diretamente, sendo um método adequado a problemas de pesquisas dispersos pelo espaço, como informações epidemiológicas (GIL, 2008).

A revisão de literatura, tipo de estudo que se delinea exclusivamente da pesquisa bibliográfica, trata-se da análise e síntese de informações disponível em estudos relevantes publicados sobre um dado tema, isto é, visa compendiar o corpo de conhecimentos existente dado um problema delimitado (MANCINI; SAMPAIO, 2006).

A revisão crítica da literatura, também chamada de revisão passiva, visto que se foca em sintetizar os estudos sobre o tema, é tida como um estudo que resume, analisa e sintetiza informação, sendo exigido menor rigor metodológico e menor delimitação, permitindo assim uma maior exploração do tema de interesse (MANCINI; SAMPAIO, 2006).

Este trabalho, enquadra-se como uma revisão crítica da literatura que se dá por meio das bases de buscas Google Acadêmico, Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde e Medline/Pubmed. Para tanto, pesquisou os termos: cetoacidose diabética, complicação aguda do diabetes mellitus, fatores prognósticos, falha terapêutica, diabetes mellitus, epidemiologia do diabetes mellitus.

Nesta pesquisa, incluíram-se artigos originais e revisionais, em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, publicados entre 2011 e 2021, disponíveis de forma integral, pertinentes ao tema. Foram excluídos relatos de caso, notas breves, editoriais, resumos publicados em anais, trabalhos publicados em outras línguas ou em datas não incluídas nos critérios de inclusão.

1.6 Estrutura do trabalho

A estrutura desta monografia consiste em seis capítulos, sendo o primeiro capítulo composto pela introdução, problema de pesquisa, objetivos, justificativas e

embasamento metodológico do estudo. No segundo capítulo, discute-se a epidemiologia da cetoacidose, investigando-se a sua incidência, prevalência e mortalidade na DM1 e DM2, em diferentes faixas etárias. O capítulo subsequente investiga os mecanismos e fisiopatologia do quadro, detalhando os diferentes mecanismos que resultam no quadro de descompensação. No quarto capítulo são evidenciadas as principais manifestações e suas frequências, assim como os critérios diagnósticos. O quinto capítulo apresenta os pilares do manejo da cetoacidose e as principais diretrizes estabelecidas. Por fim, o sexto capítulo apresenta as considerações finais.

2 EPIDEMIOLOGIA DA CETOACIDOSE

2.1 Incidência, prevalência e fatores de risco no diabetes mellitus do tipo 1

Os dados epidemiológicos sobre a CAD são bastantes limitados, mesmo nos países que apresentam alta prevalência de diabetes no início da juventude, faixa etária na qual essa complicação aguda é mais frequente. Um amplo estudo que utilizou dados de bancos de dados dos Estados Unidos da América (EUA) e Índia que registram pacientes jovens com DM1 e DM2, evidenciou que cerca de um terço das crianças e adolescentes apresentavam CAD no momento do diagnóstico para ambos os países, ressaltando, porém, que em outros estudos houve uma frequência que variou entre 12,8% a 80% (PRAVEEN *et al.*, 2021).

Nesse mesmo sentido, um dos maiores acompanhamentos da cetoacidose do mundo, o estudo SEARCH, conduzido nos EUA, que acompanhou 7.743 pacientes com idade inferior a 20 anos, evidenciou um aumento da prevalência no intervalo entre 2010 a 2016, sendo observado que 38,5% dos pacientes apresentaram CAD no diagnóstico de DM1 ou até um mês após, sendo a maior prevalência entre a faixa etária de 0 a 4 anos, chegando a 46,7%. O estudo também mostrou que houve tendência de aumento de casos no parâmetro estudado, passando de 35,3% em 2010 para 40,6% em 2016, um aumento de cerca de 2% ao ano (JENSEN *et al.*, 2021).

Na Alemanha, um amplo estudo que avaliou casos entre 2000 e 2019 encontrou CAD como manifestação de DM1 em 19,8% dos pacientes, isto é, crianças e adolescentes menores de 18 anos, com leve aumento a partir de 2017 (SEGERER *et al.*, 2021).

Um outro estudo também conduzido nos EUA que se ocupou de identificar os fatores associados a essa complicação, que incluiu 13.487 pacientes com DM1, com idades entre 2 e 26 anos, identificou como fatores que favorecem a ocorrência de CAD a etnia não branca, o sexo feminino, a ausência de plano de saúde privado, menor renda familiar, maior hemoglobina glicada e a aplicação de insulina em múltiplas injeções diária em detrimento a bombas de infusão contínua, sendo esses achados significativos ($p < 0,001$). Nesse estudo, em doze meses, ocorreu ao menos um evento de CAD em 9,9% dos pacientes, sendo mais frequente na faixa etária entre 13 e 18 anos (CENGIZ *et al.*, 2013).

No Brasil, por sua vez, foi conduzida uma revisão de prontuário de 274 pacientes menores de 15 anos, acompanhados por um ambulatório de Endocrinologia Pediátrica. O levantamento encontrou associação entre cetoacidose e menor faixa etária e maior número de visitas ao consultório médico antes do diagnóstico. Também encontraram como fatores de menor frequência a presença de irmãos com DM1 e diagnóstico de DM1 na primeira consulta (SOUZA *et al.*, 2020).

Já em adultos, Farsani *et al.* (2017) realizaram um dos mais amplos estudos sobre a incidência e prevalência da CAD em DM1, utilizando dados de outros 19 estudos, em sua revisão sistemática da literatura. Neste, evidenciou-se que há valores muito discrepantes entre os diferentes países e regiões geográficas. Na América do Norte, relata-se, ao contrário do inicialmente esperado, visto o crescente aumento da incidência e prevalência de DM, redução da incidência da CAD. Duas grandes coortes que começaram com cerca de 20 a 30 casos por 1000 habitantes-anos, em acompanhamento superior a 10 anos, relataram redução para < 10 casos por 1000 habitantes-ano. Outro estudo trazido na revisão, no entanto, demonstrou grande número de casos entre usuários de bomba de infusão subcutânea contínua de insulina, sendo a incidência cumulativa de cerca de 55 casos a cada 1000 usuários do equipamento. Na Europa, os dados trazidos foram semelhantes, trazendo uma taxa de incidência de cerca de 8 casos por habitantes-ano. Já na Ásia, a China notabilizou-se por uma alta incidência, sendo responsável por cerca de 260 casos por 1000 habitantes-ano.

Farsani *et al.* (2017) explicam a redução da incidência geral como oriunda das melhorias nas tecnologias de bombas de insulina e no monitoramento de glicose, e trazem que as discrepâncias podem ser atribuídas aos diferentes sistemas de saúde.

Zhong, Juhaeri e Davis (2018), em estudo que avaliou as tendências de hospitalização da CAD, observou que, na Inglaterra, houve aumento da incidência entre 1998 e o ano de 2013, em série histórica, sendo que a última taxa de incidência aferida foi de 35,84 casos a cada 1.000 pessoas-ano, com aumento de 14,10% ao ano, entre 2004 e 2007.

Entre os adultos, em estudo de hospitalização, foi observado que a CAD esteve associada a menor duração do diabetes, gastroparesia, transtorno psiquiátrico e maior hemoglobina glicada (BUTALIA *et al.*, 2013). Também são apontados como

fatores associados, por um levantamento em um grande centro, a descontinuação do tratamento e a associação com infecção (JOUINI *et al.*, 2019).

2.2 Incidência e prevalência no diabetes mellitus do tipo 2

Por ser um evento mais raro, os dados de incidência e prevalência de cetoacidoses em diabetes mellitus do tipo 2 são menos frequentes. Um estudo no Japão, no período de 2005 a 2013, com mais de 36 mil pacientes adultos, encontrou-se uma incidência estimada de 0,48 casos de CAD a cada 1000 pacientes-ano, sendo que a maior parte dos pacientes não tinha história passada ou recente de uso de hipoglicemiantes (TEKEUCHI *et al.*, 2018).

Na Inglaterra, em série de 1998 a 2013, encontrou-se aumento anual de 4,24% da incidência, sendo a mais recente de 0,85 casos por 1000 pessoas-ano. Entre adultos com DM2, houve aumento da incidência de internação por CAD de cerca de 4,2% anualmente (ZHONG; JUHAERI; DAVIS, 2018).

Um outro estudo que objetivava investigar o risco de CAD ao uso de inibidores de SGLT2 (iSGLT2), em comparação a outros agentes anti-hiperglicêmicos, identificou incidência de cerca de 1,7 casos por 1000 pacientes-ano, não identificando risco significativo ao uso de iSGLT2 (WANG *et al.*, 2017).

O estudo SEARCH também investigou a prevalência de CAD em pacientes com DM2, encontrando redução da prevalência de 11,7% para 5,7% entre 2002 e 2010 (DEBELEA *et al.*, 2014).

2.3 Mortalidade hospitalar na cetoacidose e seus fatores de risco

Com a identificação precoce da cetoacidose e melhoria no tratamento, a mortalidade hospitalar atualmente se reduziu, todavia ainda se apresenta em níveis elevados em alguns estudos. Em um estudo com aproximadamente 25 mil paciente com CAD, a mortalidade hospitalar foi de cerca de 3,3%, sendo os fatores de risco a presença de sepse, DM2, obesidade, sexo masculino, idade igual ou superior a 60 anos, alteração do estado de consciência, sedentarismo, necessidade de ambulância na internação, internação em hospital não universitário e índice de comorbidade de Charlson maior ou igual a quatro (SATO *et al.*, 2021).

Um outro estudo que comparou pacientes com menos de 65 anos com um grupo de pacientes com ou mais de 65 anos encontrou mortalidade de 1,6% no primeiro grupo e de 16,7% no segundo grupo. Encontrou-se que idade igual ou superior a 65 anos, índice de comorbidade de Charlson maior que 6 e lesão de órgão-alvo estiveram correlacionadas com maior gravidade e mortalidade (SCHWARZFUCHS *et al.*, 2020).

Um estudo em um centro especializado no manejo da CAD, encontrou mortalidade de 10% (SETH; KAUR; KAUR, 2015). Outro levantamento, também em centro terciário, encontrou mortalidade de 23,6%, demonstrando que essa complicação ainda apresenta uma mortalidade muito variável e elevada (AHUJA *et al.*, 2019).

3 MECANISMOS E FISIOPATOLOGIA

Em uma análise geral, a CAD é resultante de uma deficiência absoluta ou relativa de insulina, juntamente a aumento de hormônios e outras substâncias contrarreguladores, como o cortisol, hormônio do crescimento, glucagon e as catecolaminas. Há ainda uma resposta inflamatória, que em conjunto a alteração hormonal, modifica a produção e eliminação de glicose, produção de corpos cetônicos e a lipólise. Ademais, diversas doenças podem estar na origem desse processo, levando a produção de hormônios contrarreguladores e um estado pró-inflamatório capaz de precipitar a CAD (DHATARIYA *et al.*, 2020).

3.1 Gliconeogênese e hiperglicemia

A redução de insulina, juntamente a elevação de hormônios e substâncias contrarreguladores, resulta no aumento da produção hepática de glicose ao mesmo passo em que há redução da captação de glicose pelos tecidos periféricos, tendo como consequência uma hiperglicemia. Além disso, os rins apresentam uma produção aumentada da glicose renal, algo provavelmente causado pela acidose (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA *et al.*, 2020).

A gliconeogênese hepática aumentada eleva, por consequência, a disponibilidade de diversos precursores gliconeogênicos, como glicerol, alanina, glicina, serina e lactado (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA *et al.*, 2020).

Há, ademais, catabolismo de proteínas musculares, liberando aminoácidos tanto gliconeogênicos quanto cetogênicos, como tirosina, isoleucina, fenilalanina, leucina e lisina. O catabolismo do aminoácido isoleucina, assim como da lisina e do triptofano levam à formação de acetil coenzima A (acetil-CoA), enquanto a fenilalanina e tirosina são base para a produção de acetoacetato e a leucina à produção de β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Esses produtos vão alimentar a produção de corpos cetônicos (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA *et al.*, 2020).

3.2 Lipólise e cetogênese

Um dos resultados do aumento de contrarreguladores é a ativação da lipase hormônio-sensível no tecido adiposo, levando a lipólise de triglicerídeos endógenos em ácidos graxos livres e glicerol. Os ácidos graxos livres são oxidados em corpos cetônicos, em um processo que ocorre diante de altas concentrações de glucagon, o qual reduz as concentrações hepáticas de malonil-CoA, um inibidor da oxidação dos ácidos graxos e da enzima carnitina palmitoiltransferase 1, responsável por regular a captação de ácidos graxos livres para a beta-oxidação (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA et al., 2020).

A beta-oxidação mitocondrial leva a acúmulo de acetil-CoA, que se combina em conjuntos de duas moléculas, formando o acetoacetil-CoA, que pode ainda se condensar a outra molécula de acetil-CoA e formar o HMG-CoA, em um processo altamente estimulado pelo glucagon. O HMG-CoA é convertido em acetoacetado que pode se degradar espontaneamente em acetona ou ser metabolizado em beta-hidroxibutirato (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA et al., 2020).

A acetona, acetoacetato e beta-hidroxibutirato são os três corpos cetônicos sintetizados pelo fígado. Essas substâncias apresentam pKa próximo de 4, gerando tamponamento de prótons e provocando a acidose. Juntamente a esse processo, há diminuição da concentração sérica de bicarbonato, gerando um hiato aniônico alto (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA et al., 2020).

3.3 Diurese osmótica

Uma das grandes consequências da elevação da glicemia e das altas concentrações de corpos cetônicos é uma diurese osmótica e, por consequência, um estado de hipovolemia, com contração do volume sanguíneo arterial. Igualmente a diminuição da filtração glomerular e os rins tem reduzida a sua capacidade de excretar glicose, o que poderia atuar como um mecanismo compensatório (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA et al., 2020).

A hipovolemia, por sua vez, leva a aumento adicional dos contrarreguladores, agravando o estado de hiperglicemia, causa hipoperfusão generalizada e aumento nos níveis de ácido láctico, que piora a acidose (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA et al., 2020).

A baixa perfusão pode resultar em insuficiência pré-renal e incapacidade de excretar ácidos como sulfato, fosfato e urato, piorando o estado de acidose com hiato aniônico elevado (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA *et al.*, 2020).

Por fim, a diurese osmótica, vômitos associados e a incapacidade de ingerir líquidos por via oral podem levar a agravamento da desidratação marcante nesses indivíduos (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2012; DHATARIYA *et al.*, 2020).

3.4 Distúrbio eletrolítico

A insulina apresenta importante papel na regulação de concentração do potássio no espaço intracelular. Na sua ausência, portanto, esse cátion se move para o espaço extracelular. Ademais, o bicarbonato, conforme o pH plasmático é reduzido, vai atuando como tampão, reduzindo a sua concentração. De forma que se torna necessário o tamponamento tecidual adicional, com isso, as células iniciam um processo de troca de hidrogênio por potássio intracelular (LIAMIS *et al.*, 2014).

Outros processos potencializam a concentração do potássio no espaço extracelular, como a hipertonicidade extracelular e o movimento de água do espaço intra para o extracelular. O resultado é uma hipercalemia. Eventualmente, o baixo volume leva a aumento da aldosterona circulante e aumenta a excreção de potássio, de forma que o íon sérico pode estar em faixas próximas da normalidade, mas com estoques substancialmente esgotados (LIAMIS *et al.*, 2014).

3.5 Estado inflamatório

A hiperglicemia grave juntamente a acidose desencadeiam um estado pró-inflamatório com elevação de marcadores de estresse oxidativo e de inflamação, sendo o aumento da proteína C reativa um parâmetro relacionado a pior desfecho, e aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias, gerando disfunção orgânica. As citocinas produzidas são capazes de influenciar a liberação de insulina e reduzir sua ação, exacerbando a cetoacidose. Entre as principais citocinas envolvidas no processo, estão as interleucinas 6 e 1 beta e o fator de necrose tumoral (DHATARIYA *et al.*, 2020; POPOVIC *et al.*, 2019).

O estresse oxidativo gerado pela inflamação causa rompimento de capilares e dano em proteínas, lipídeos celulares e membranas, além de poderem afetar o próprio material genético, causando morte celular (DHATARIYA *et al.*, 2020; POPOVIC *et al.*, 2019).

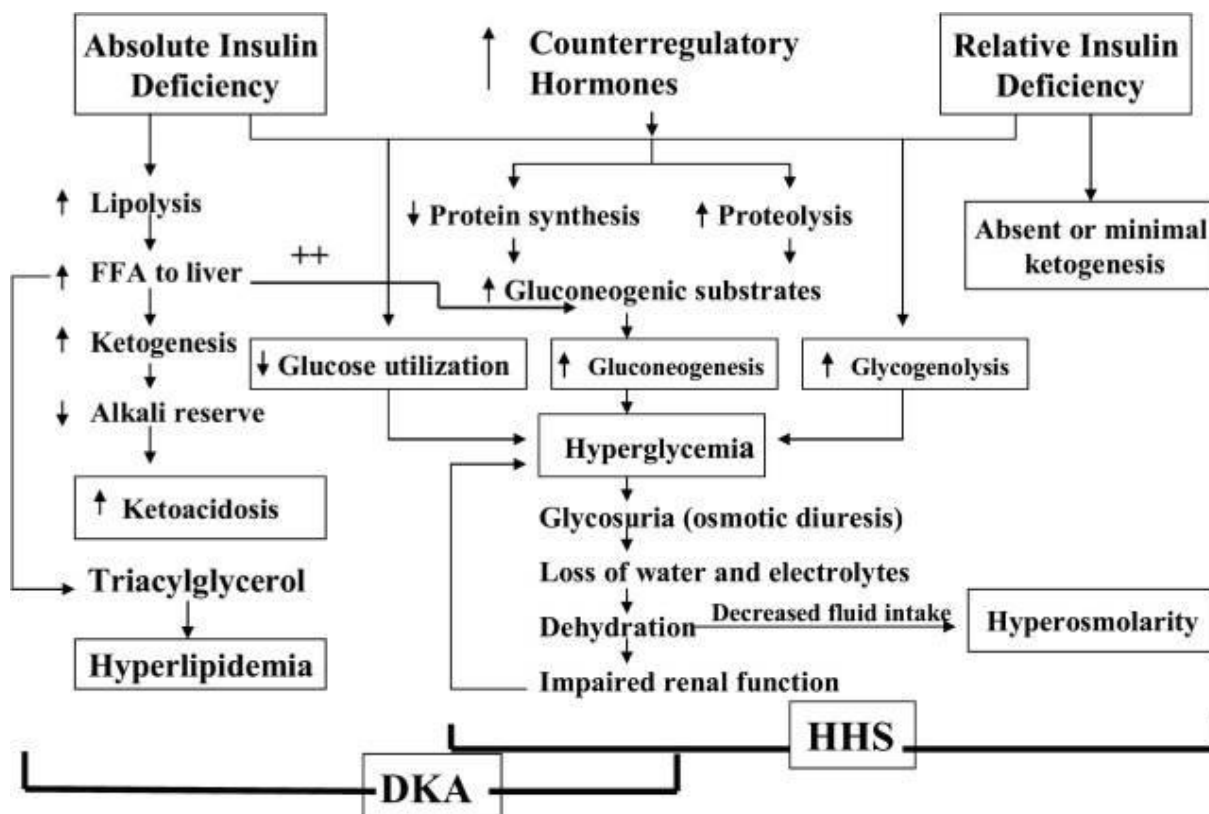


Figura 1 – Fisiopatologia da cetoacidose.

Legenda: DKA, cetoacidose; HHS, estado de hiperglicemia hiperosmolar.

Fonte: Seth; Kaur; Kaur, 2015.

4 MANIFESTAÇÕES E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA CETOACIDOSE

4.1 Manifestações clínicas

A CAD é uma complicação aguda, com sintomas que se desenvolvem em poucas horas. Incluem-se manifestações clássicas da hiperglicemia, como poliúria, polidipsia e polifagia, sintoma mais raro em adultos. Há queixas de náuseas, vômitos e dor abdominal em todos os quadrantes, podendo até mesmo simular um abdome agudo (AHUJA *et al.*, 2019; DHATARIYA *et al.*, 2020; SETH; KAUR; KAUR, 2015).

Há sinais de desidratação, retardo do enchimento capilar, taquicardia, estado mental que varia de normal, a estupor, a letargia e mesmo coma. Pode haver respiração de Kussmaul, como consequência de uma tentativa de excretar dióxido de carbono e reduzir a acidose. Hipotensão, hipotermia e hipertensão podem também ser encontrados (AHUJA *et al.*, 2019; DHATARIYA *et al.*, 2020; SETH; KAUR; KAUR, 2015).

Um estudo de Ahuja *et al.* (2019) que teve como maioria participantes pacientes adultos, apresentou como sintomas mais comuns os vômitos intensos (32,2%), a dor abdominal (27,9%), o estado comatoso (26,8%), a febre (8,6%) e a poliúria/polidipsia (4,3%). O estudo de Shahid *et al.* (2020) encontrou dados semelhantes, as náuseas e vômitos foram as manifestações mais frequentes, porém com aumento da frequência, sendo relatadas por 57,7% dos pacientes, sendo seguidos por dor abdominal em 42,2%, desidratação, com também 42,2%, poliúria e polidipsia com 28,1% e alteração sensorial em 25,3%. Achados semelhantes também foram relatados por Seth, Kaur e Kaur (2015).

4.2 Diagnóstico da cetoacidose

Embora seja consensual que o diagnóstico da CAD seja baseado em hiperglicemia, cetose e acidose metabólica, há diferentes critérios entre as sociedades médicas no estabelecimento de diagnóstico, levando em conta a elevação da concentração de corpos cetônicos, a glicose sérica e os níveis de bicarbonato. E mesmo esses critérios parecem subestimar quadros que possuem glicose normal ou

levemente aumentada, a chamada CAD euglicêmica, associada principalmente aos iSGLT2, que apresentam uso crescente pelo mundo (BARKSI *et al.*, 2019).

A Sociedade Britânica para o Diabetes define como cetoacidose a glicemia > 200 mg/dL ou história prévia de diabetes, independente das concentrações de glicose, com presença de cetonas > 3,0 mmol/L ou > 2+, em casos de urianálise do tipo 1, pH < 7,3, bicarbonato sérico < 15. Já a Associação Americana de Diabetes define a glicemia > 250 mg/dL, com cetonúria ou cetose, PH < 7,3, bicabornato sérico igual ou inferior a 18 e aniôn gap > 10. Para essa última, são definidos os estágios leve, se pH entre 7,25 a 7,30 e bicabornato sérico entre 15 e 28, moderado se pH < 7,25 até 7,00, com bicabornato sérico < 15, e grave, se pH < 7,00 com bicabornato sérico < 10 (DHATARIYA; VELLANKI, 2017).

Os critérios da Sociedade Britânica para o Diabetes parecem mais adequados, tratando-se dos casos de CAD euglicêmica do que os estabelecidos pela equivalente americana (DHATARIYA; UMPIERREZ, 2017).

5 Manejo da cetoacidose

Na avaliação inicial da cetoacidose, deve-se avaliar o estado hemodinâmico e o nível de consciência. Recomenda-se gasometria venosa, urinálise do tipo 1, avaliação dos eletrólitos séricos (potássio, sódio, cloro e fosfato), hemograma completo e eletrocardiograma (DHATARIYA *et al.*, 2020). Recomenda-se ainda avaliação de glicose a cada duas horas, juntamente a perfil metabólico básico e pH venoso (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

O manejo do quadro vai incluir a reidratação intravenosa do paciente, administração contínua de insulina, reposição de eletrólitos e tratamento da causa precipitante (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

Pacientes com pH < 7,0, hipocalcemia na admissão, cetonas sanguíneas > 6 mmol/L ou bicarbonato < 5 mmol/L, escore < 12 na Escala de Coma de Glasgow, saturação de O₂ < 92% no ar ambiente, taquicardia ou bradicardia e pressão arterial sistólica < 90 mmHg devem ser manejados dentro de um ambiente controlado e intensivo (JOINT BRITISH DIABETES SOCIETIES FOR INPATIENT CARE, 2021).

5.1 Reidratação

A reidratação, na CAD, objetiva a expansão do volume intravascular, a melhora da perfusão renal e a redução dos níveis de contrarreguladores, resultando em menores níveis de glicose (NOBLE-BELL, COX; 2014; SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

A forma como será estabelecida depende de fatores como as funções renal e cardíaca, assim como os níveis de sódio. Para a maior parte dos pacientes, recomenda-se soro fisiológico a 0,9%, por via endovenosa, em taxa de 15 a 20 mL/Kg na primeira hora, sendo posteriormente determinada de acordo com a condição clínica do paciente (DHATARIYA *et al.*, 2020; NOBLE-BELL, COX; 2014; SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

Em pacientes com choque hipovolêmico, após a primeira hora, recomenda-se manter uma taxa de 1 a 2 L/h até a estabilidade do quadro. Já para quadros leves e moderados, uma taxa de 500 mL/h durante quatro horas parece ser o suficiente,

podendo ser posteriormente corrigida para infusão de 250 mL/h (NOBLE-BELL, COX; 2014; SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

Em caso de hipernatremia, recomenda-se que a reidratação se dê com cloreto de sódio a 0,45% (NOBLE-BELL, COX; 2014; SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

Para crianças, o déficit estabelecido de líquidos envolve entre 30 a 100 mL/Kg, sendo recomendado que inicialmente se faça 10 a 20 mL/kg em 30 a 60 minutos, sendo posteriormente corrigido de acordo com o estado hemodinâmico. Para casos de choque hipovolêmico, recomenda-se 20 mL/kg em 15 a 30 minutos (DHATARIYA et al., 2020).

Ainda há controvérsias se há vantagem em se empregar coloides em comparação ao soro fisiológico. Bergmann *et al.* (2021), em estudo com 49.737 crianças de um banco de dados, encontraram menor custo total e edema cerebral ao uso de ringer lactato. Uma subanálise de dois ensaios clínicos randomizados com 172 pacientes, também encontrou como resultado a resolução mais rápida da CAD (SELF *et al.*, 2020).

Boa parte dos estudos sobre o tema são limitados, e não há ainda revisões sistemáticas sobre o assunto, tendo Gershkovich *et al.* (2019) publicado protocolo buscando revisar essa controvérsia, porém ainda não há previsão da publicação do resultado desse estudo.

5.2 Insulinoterapia

A insulinoterapia é um dos pilares no manejo da CAD, apresentando papel na redução da gliconeogênese hepática, aumento da utilização periférica de glicose e inibição da lipólise, cetogênese e secreção de contrarreguladores. Reduz, portanto, a hiperglicemia e a produção de cetonas. Recomenda-se que se inicie com insulina regular na dose de 0,1 U/kg, em *bolus*, seguido por infusão contínua de 0,1 U/k/h, sendo contraindicada a infusão em *bolus* em crianças. Espera-se que essa terapia reduza a glicemia em cerca de 50 a 70 mg/dL/h, devendo-se otimizar o tratamento caso essa redução não seja observada, adotando-se o aumento de 1 unidade/h (ELEDRISI; ELZOUKI, 2020; SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

Com níveis de glicemia < 200 mg/dL, ajusta-se a infusão de insulina para 0,02 a 0,05 U/kg/U e estabelece-se como fluidoterapia a infusão de soro glicosado a

5%, objetivando-se evitar a hipoglicemia e garantir a infusão de insulina. Mantém-se a infusão até a resolução da cetoacidose, que é estabelecida como a correção dos parâmetros laboratoriais (ELEDRISI; ELZOUKI, 2020; SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

Para casos leves e moderados, pode-se infundir insulina regular por via subcutânea na inicial de 0,2 a 0,3 U/kg, seguindo-se por 0,1 a 0,2 U/kg a cada 1 a 2 horas e, posteriormente 0,05 U/kg a cada 1 hora ou 0,01 U/kg a cada 2 horas, até a resolução do quadro (ELEDRISI; ELZOUKI, 2020).

Adicionalmente, deve-se ter o cuidado de não realizar insulino terapia em pacientes com potássio inferior a 3,3 mEq/L, sendo necessário primeiramente se corrigir esse distúrbio eletrolítico (ELEDRISI; ELZOUKI, 2020).

5.3 Correção de distúrbios eletrolíticos

O potássio é um dos eletrólitos mais importantes a serem avaliados. Outros distúrbios, como do cloreto e do sódio, são corrigidos seguindo as diretrizes de fluidoterapia. Desse íon, o mesmo não acontece. Se os níveis de concentração sérica forem superiores a 5,2 mmol/L, não se faz necessária qualquer reposição (ELEDRISI; ELZOUKI, 2020).

Para níveis entre 3,3 e 5,2 mEq/L, deve-se repor 20 a 30 mEq de potássio a cada litro de fluido venoso. Se inferior a 3,3 mEq/L, a insulino terapia não deve ser iniciada, pois causar maior redução do nível sérico e levar a parada cardiorrespiratória, portanto deve-se repor 20 a 30 mEq/h até que o nível seja superior a 3,3 mmol/L, quando pode-se iniciar então a insulino terapia (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

Um dos elementos que foram estudados no passado é a correção da acidose com bicarbonato de sódio, contudo a prática não apresentou efeito clínico benéfico, pelo contrário, aumentou o risco de hipocalcemia e desenvolvimento de edema cerebral. A própria correção da CAD, com a melhora da função renal e da perfusão, aumenta a excreção de cetoácidos e geram a regeneração do bicarbonato (CHUA; SCHNEIDER; BELLOMO, 2011).

Também não é indicada a correção de hipofosfatemia de rotina, devido ao risco de hipocalcemia, e por não existirem evidências bastantes do impacto sobre o prognóstico, conforme demonstrou o estudo de recente de Vaart *et al.* (2021), que não

encontrou nenhum desfecho adverso do quadro de hipofosfatemia que esteve presente em 74% dos pacientes.

5.4 Cuidados após a correção da cetoacidose

Ainda dentro do ambiente hospitalar, deve-se, após resolução da CAD, manter-se uma avaliação constante da pressão arterial, pulso, hidratação, débito urinário e estado mental do paciente, com averiguação da glicemia a cada hora até que haja estabilidade e também de eletrólitos, ureia e creatinina a cada 2 a 4 hora, a depender da gravidade e da resposta clínica do paciente (ELEDRISI; ELZOUKI, 2020).

A partir do estabelecimento da alimentação por via oral, recomenda-se iniciar a insulinização subcutânea em dose que varia de 0,5 a 0,8 U/kg, estabelecendo-se esquemas com insulina de ação prolongada e insulina prandial, a primeira em única tomada, e a segunda dividida em três doses, buscando níveis de glicose em jejum inferiores a 130 mg/dL (ELEDRISI; ELZOUKI, 2020; SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

O paciente também necessita ser inserido em um sistema de monitoramento, sendo avaliado o uso de insulina nos primeiros dois meses a cada duas semanas, ajustando-se de acordo com o controle glicêmico. Recomenda-se ainda avaliar anticorpos GAD e a função de células beta, sendo que em indivíduos com anticorpos negativos e níveis de peptídeo C > 1,5 ng/dL, em jejum, pode-se descontinuar a insulino terapia e estabelecer o controle com anti-hiperglicemiantes. Já os pacientes com anticorpos positivos ou secreção inadequada de insulina devem ser mantidos em insulino terapia, devido ao risco aumentado de recorrência da CAD (SMILEY; CHANDRA; UMPIERREZ, 2011).

Uma coorte retrospectiva revelou que o abuso de álcool ou drogas ilícitas, níveis mais elevados de hemoglobina glicada e a não adesão à insulino terapia são fatores associados a recorrência, sendo que somente esse último fator foi estatisticamente significativo em uma análise multivariada (DEGAN *et al.*, 2019).

5.5 Complicações

No manejo da cetoacidose, pode-se gerar diversas complicações. Tem-se que a mais comum é a hipoglicemia, que pode ocorrer entre 5% a 25% dos pacientes, podendo, por sua vez, resultar em convulsões, arritmias e eventos cardiovasculares diversos. O monitoramento constante da glicemia reduz esse evento (ABBAS *et al.*, 2018; DHATARIYA *et al.*, 2020).

A hipocalemia também é bastante relatada, devendo-se manter um monitoramento constante do potássio. Também se relata hiperclorêmia, hipomagnesemia e hiponatremia (ABBAS *et al.*, 2018; DHATARIYA *et al.*, 2020).

Evento raro, uma das mais graves complicações no manejo é o edema cerebral. Esse evento se relaciona a acidose grave, baixos níveis de sódio, maiores níveis de glicose na apresentação e hidratação rápida (ABBAS *et al.*, 2018; DHATARIYA *et al.*, 2020).

5.6 Prevenção da cetoacidose

Programas de orientação sobre a gravidade da CAD, bem como a busca do diagnóstico oportuno e educação individual e estabelecimento de insulino-terapia são medidas apontadas como necessárias para a prevenção da CAD. Contudo, ressalta-se que há poucos estudos sobre o tema e as evidências, neste ponto, são limitadas (DHATARIYA *et al.*, 2020; GARRET *et al.*, 2019).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo traz um panorama complexo da cetoacidose. Demonstrou-se que essa é uma complicação que possui dados epidemiológicos conflitantes e até mesmo escassos, embora seja evidente que a mortalidade ainda é elevada mesmo em centros terciários. Torna-se, portanto, clarividente a necessidade de diagnóstico oportuno da DM e o estabelecimento correto de terapia a fim de se evitar essa e outras complicações.

Embora haja conflitos sobre os critérios diagnósticos, os parâmetros gerais são claros e adequados na maior parte dos casos, contudo, com o crescimento do uso de iSGLT2, é necessário se atentar para os casos euglicêmicos, sendo, nesse sentido, adequados os critérios britânicos de diagnóstico.

No manejo da cetoacidose, deve-se buscar a correção da volemia, juntamente a insulino terapia e, se necessário, a correção da hipocalcemia, sendo as outras medidas de caráter secundário.

O correto e rápido manejo dos pacientes com cetoacidose conforme as diretrizes descritas neste trabalho contribui para melhora na sobrevida e diminuição da mortalidade dos pacientes com esta complicação.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Q, et al. **Spectrum of complications of severe DKA in children in pediatric Intensive Care Unit.** Pak J Med Sci., v. 34, n. 1, p. 106-9, 2018.
- AHUJA, W. et al. **Precipitating Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes.** Cureus. V. 11, n. 5. P. e4789, 2019.
- BARSKI, L. et al. **Euglycemic diabetic ketoacidosis.** Eur J Intern Med., v. 63, p. 9-14, 2019.
- BERGMANN, K. R. et al. **Resuscitation With Ringer's Lactate Compared With Normal Saline for Pediatric Diabetic Ketoacidosis.** Pediatr Emerg Care., v. 37, n. 5, p. e236-42, 2021.
- BUTALIA, S. et al. **Clinical and socio-demographic factors associated with diabetic ketoacidosis hospitalization in adults with Type 1 diabetes.** Diabet Med., v. 30, n. 5, p. 567-73, 2013.
- CENGIZ E. et al. **Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry.** Pediatr Diabetes., v. 14, n. 6, p. 447-54, 2013.
- CHUA, H. R.; SCHNEIDER, A.; BELLOMO, R. **Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review.** Ann Intensive Care., v. 1, n. 1, p. 23, 2011;1(1):23.
- DABELEA, D. et al. **Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study.** Pediatrics., v. 133, n. 4, p. e938-45, 2014.
- DEGAN, S. et al.. **Risk Factors for Recurrent Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 Diabetes.** Can J Diabetes., v. 43, n. 7, p. 472-6, 2019.
- DHATARIYA, K. K.; UMPIERREZ, G. E. **Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise?.** Lancet Diabetes Endocrinol., v. 5, n. 5, p. 321-3, 2017.
- DHATARIYA, K. K.; VELLANKI, P. **Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA).** Curr Diab Rep., v. 17, n. 5, p. 33, 2017.
- EVANS, K.. **“Diabetic ketoacidosis: update on management.”** Clinical medicine (London, England), v. 19, n. 5, p. 396-8, 2019.
- FARSANI, S. et al. **Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review.** BMJ Open., v. 7, n. 7, p. e016587, 2017.

FAYFMAN, M.; PASQUEL, F. J.; UMPIERREZ, G. E. **Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State.** The Medical clinics of North America, v. 101, n. 3, p. 587-606, 2017.

GERSHKOVICH, B. et al. **Choice of crystalloid fluid in the treatment of hyperglycemic emergencies: a systematic review protocol.** Syst Rev., n. 8, v. 1, p. 228, 2019.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social.** 6 ed. São Paulo: Editora Atlas S. A., 2008. p. 50-51.

JENSEN, E. T. et al. **Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study.** Diabetes Care., v. 44, n. 7, p. 1573-8, 2021.

JOINT BRITISH DIABETES SOCIETIES FOR IMPATIENT CARE. **The management of diabetic ketoacidosis in adults.** [s. l.]: Joint British Diabetes Societies for Impatient Care, 2021.

JOUINI, S. et al. **Profils épidémiologiques des acidocétoses diabétiques aux urgences** [Epidemiological profiles of diabetic ketoacidosis in the Emergency Department]. Pan Afr Med J., v. 33, p. 322, 2019.

KHARROUBI, A. T.; DARWISH, H. M. **Diabetes mellitus: The epidemic of the century.** World J Diabetes., v. 6, n. 6, p. 850-67, 2015.

LIAMIS, G. et al. **Diabetes mellitus and electrolyte disorders.** World J Clin Cases., v. 2, n. 10, p. 488-96, 2014.

LIZZO, J. M.; GOYAL, A.; GUPTA, V. **Adult Diabetic Ketoacidosis.** [Atualizado em 18 de julho de 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560723/>

MANCINI, M. C.; SAMPAIO, R. F. **Quando o objeto de estudo é a literatura: estudos de revisão.** Braz. J. Phys. Ther, v. 10, n. 4, 2006.

NOBLE-BELL, G.; COX, A. **Management of diabetic ketoacidosis in adults.** Nurs Times., v. 110, n. 10, p. 14-7, 2014.

PENG, WEI. et al. **“10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years From a Large Regional Center (Hangzhou, China).”** Frontiers in endocrinology, v. 12, 2021.

POPOVIC, D. et al. **The Inflammatory and Hemostatic Cardiovascular Risk Markers During Acute Hyperglycemic Crisis in Type 1 and Type 2 Diabetes.** J Med Biochem., v. 38, n. 2, p. 126-33, 2019.

PRAVEEN, P. A. et al. **Diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 and type 2 diabetes: Results from SEARCH (United States) and YDR (India) registries.** *Pediatr Diabetes.*, v. 22, n. 1, p. 40-6, 2021.

SATO, Y. et al. **Factors affecting in-hospital mortality of diabetic ketoacidosis patients: A retrospective cohort study.** *Diabetes Res Clin Pract.*, v. 171, 2021.

SCHWARZFUCHS, D. et al. **Clinical and Epidemiological Characteristics of Diabetic Ketoacidosis in Older Adults.** *J Am Geriatr Soc.*, v. 68, n. 6, p. 1256-61, 2020.

SEGERER, H. et al. **Diabetic Ketoacidosis at Manifestation of Type 1 Diabetes in Childhood and Adolescence—Incidence and Risk Factors.** *Dtsch Arztebl Int.*, v. 118, n. 22, p. 367-72, 2021.

SELF, W. H. et al. **Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials.** *JAMA Netw Open.*, n. 3, v. 11, 2020.

SETH, P.; KAUR, H.; KAUR, M. **Clinical Profile of Diabetic Ketoacidosis: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital.** *J Clin Diagn Res.*, v. 9, n. 6, p. OC01-OC4, 2015.

SHAHID, W. **Diabetic Ketoacidosis: Clinical Characteristics and Precipitating Factors.** *Cureus.*, v. 12, n. 10, p. e10792, 2020.

SMILEY, D.; CHANDRA, P.; UMPIERREZ, G. E. **Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis-prone Type 2 diabetes mellitus.** *Diabetes Manag (Lond).*, v. 1, n. 6, p. 589-600, 2011.

TAKEUCHI, M. et al. **Population-based incidence of diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes: medical claims data analysis in Japan.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, v. 27, n. 1, p. 123-6, 2018.

VAART, A. et al. **Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study.** *BMJ Open Diabetes Res Care.*, v. 9, n. 1, p. e002018, 2021.

WANG, Y. et al. **Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors and other antihyperglycemic agents.** *Diabetes Res Clin Pract.*, v. 128, p. 83-90, 2017.