

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar

Nicole Glaser¹ | Maria Fritsch² | Leena Priyambada³ | Arleta Rewers⁴ |

Valentino Cherubini⁵ | Sylvia Estrada⁶ | Joseph I. Wolfsdorf⁷ | Ethel Codner⁸

¹ Department of Pediatrics, Section of Endocrinology, University of California, Davis School of Medicine, Sacramento, California, USA

² Department of Paediatric and Adolescent Medicine, Division of General Paediatrics, Medical University of Graz, Austria Medical University of Graz

³ Division of Pediatric Endocrinology, Rainbow Children's Hospital, Hyderabad, India

⁴ Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Colorado, Aurora, CO, USA

⁵ Department of Women's and Children's Health, G. Salesi Hospital, Ancona, Italy

⁶ Department of Pediatrics, Division of Endocrinology and Metabolism, University of the Philippines-College of Medicine, Manila, Philippines

⁷ Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁸ Institute of Maternal and Child Research, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Autora correspondente: Nicole Glaser, MD, Division of Endocrinology, University of California, Davis, School of Medicine, Sacramento, California USA, Email: nsglaser@ucdavis.edu, Telephone +1 916-734-7098, Fax: +1 916-734-7070

1. SUMÁRIO DO QUE É NOVO DIFERENTE

As alterações às recomendações anteriores incluem:

- Os critérios bioquímicos para diagnosticar a cetoacidose diabética (CAD) incluem bicarbonato sérico <18 mmol/l.
- Infusão de bólus inicial(is) de fluído(s) ao longo de 20 a 30 minutos.
- A promoção de uma subida nas concentrações de sódio séricas durante o tratamento da CAD já não é considerada necessária.
- Aumento da ênfase sobre as diferenças nas recomendações de tratamento do EHH e da apresentação mista da CAD e do EHH (CAD hiperosmolar) comparativamente ao tratamento padrão da CAD.

2. SUMÁRIO EXECUTIVO

Os **critérios bioquímicos** para o diagnóstico da CAD são:

- Hiperglicemia (glicose sanguínea >11 mmol/l [»200 mg/dl])
- pH venoso <7,3 ou bicarbonato sérico <18 mmol/l. **C**
- Cetonémia (beta-hidroxiburato no sangue ≥3 mmol/l) **C** ou cetonúria moderada a significativa.

Nem todas as crianças ou cuidadores apresentam sintomas clássicos de diabetes (poliúria, polidipsia) na altura do diagnóstico de CAD, e outros sintomas de CAD são não-específicos. Portanto, as determinações de glicose capilar devem ser consideradas em todas as crianças que apresentem respiração ofegante ou vômitos e dor abdominal sem diarreia.

As seguintes recomendações são baseadas na evidência atualmente disponível e pretendem constituir um guia geral para a gestão da CAD. Devido ao facto de existir uma variabilidade individual considerável na apresentação da CAD (indo de ligeira a grave e com risco de vida), algumas crianças podem requerer tratamento específico que, no entender do médico assistente, pode ocasionalmente estar fora do leque de opções apresentadas aqui. Deve ser feita uma avaliação clínica para determinar o tratamento ótimo para cada criança individualmente, e os ajustes atempados ao tratamento devem ser baseados na monitorização clínica e bioquímica continuada da resposta ao tratamento.

A avaliação de emergência deve seguir as orientações gerais do sistema de SAVP (suporte avançado de vida pediátrico) e inclui: a determinação imediata da glicose sanguínea, cetonas no sangue ou na urina, eletrólitos séricos e gases do sangue, e avaliação do nível de consciência. **E** Devem ser inseridos dois cateteres periféricos intravenosos (i.v.). **E**

A gestão deve ser conduzida num centro com experiência no tratamento de CAD em crianças e em que os sinais vitais, o estado neurológico e os resultados laboratoriais possam ser monitorizados frequentemente. **E** Nos casos em que os constrangimentos geográficos requeiram que a gestão seja iniciada num centro com menos experiência, deve haver apoio telefónico ou por videoconferência por um médico com experiência em CAD. **E**

É necessária a **monitorização meticulosa** da resposta clínica e bioquímica ao tratamento, de modo que possam ser feitos ajustes atempados ao tratamento quando indicado pelos dados clínicos ou

laboratoriais. **E**

Os **objetivos da terapêutica** são corrigir a desidratação, corrigir a acidose e reverter a cetose, restaurar gradualmente a hiperosmolaridade e a concentração de glicose sanguínea para níveis perto do normal, monitorizar as complicações agudas, e identificar e tratar qualquer evento desencadeante.

A reposição de líquidos deve começar antes de se iniciar a terapêutica com insulina. Expandir o volume usando um ou mais bólus de soro a 0,9% infundidos ao longo de 20 a 30 minutos para restaurar a circulação periférica. **E** Calcular a taxa subsequente de administração de líquidos (0,45 a 0,9% de soro), incluindo a provisão das necessidades de líquidos de manutenção, com o objetivo de substituir o déficit de líquidos estimado ao longo de 24 a 48 horas. **A**

Terapêutica com insulina: Iniciar com 0,05 a 0,1 U/kg/h (pode considerar-se 0,05 U/kg/h com um pH >7,15) pelo menos 1 hora APÓS começar a terapêutica de reposição de líquidos. **B**

Potássio: Se a criança apresentar hipercalemia (potássio >5,5 mmol/l), *deferir* a terapêutica de reposição do potássio até a eliminação da urina ser documentada. Começar o tratamento com líquidos intravenosos com líquidos sem potássio e determinar o potássio de hora a hora. Iniciar a infusão de potássio quando este for <5,5 mmol/l. Nas raras crianças que apresentarem hipocaliemia (potássio <3,0 mmol/l), *deferir* o tratamento com insulina e administrar um bólus de potássio (no máximo 0,5 mEq/kg/h), juntamente com a monitorização cardíaca. Caso contrário, iniciar com 40 mmol de potássio/l. **E**

A administração de **bicarbonato** não é recomendada exceto para o tratamento de hipercalemia com perigo de vida ou acidose grave (pH venoso <6,9) *com evidência de compromisso da contractilidade cardíaca.* **C**

Os sinais de alarme e os sintomas de lesão cerebral incluem: Dor de cabeça ou vômitos com início após começo do tratamento ou com agravamento progressivo ou dor de cabeça grave, abrandamento do ritmo cardíaco não relacionado com o sono ou com a melhoria do volume intravascular, alterações do estado neurológico (irritabilidade, letargia, confusão, incontinência), sinais neurológicos específicos (p. ex. paralisias dos nervos cranianos), diminuição da saturação de oxigénio. **C** É comum ocorrer hipertensão em crianças com CAD e este facto não deve ser considerado um sinal de alarme de lesão cerebral, na ausência de outros indícios.

Nas crianças com múltiplos fatores de risco de lesão cerebral (concentração elevada de nitrogénio ureico sérico (>20 mg/dl), acidose grave (pH <7,1), hipocapnia grave (pCO₂ <21 mmHg), idade <5 anos), ter manitol ou uma solução salina hipertónica à cabeceira e a dose calculada. **E** Se o estado neurológico se deteriorar de modo agudo, a terapêutica hiperosmolar com manitol ou a solução salina hipertónica deve ser administrada imediatamente. **C**

Prevenção: A gestão da CAD não se encontra completa até que tenha sido feita uma tentativa de identificar e tratar a sua causa. A CAD sem uma doença prévia numa criança com diabetes conhecida é quase sempre o resultado de uma falha na administração apropriada das injeções de insulina ou na interrupção da administração de insulina, mais frequentemente como resultado de uma avaria no conjunto de infusão da bomba de insulina. Na diabetes de novo, a causa da CAD é frequentemente consequência de um atraso no diagnóstico. **E**

Os critérios para o **estado hiperglicémico hiperosmolar (HHS)** incluem todos os seguintes:

- Concentração de glicose plasmática >33,3 mmol/l (600 mg/dl)
- pH venoso >7,25; pH arterial >7,30
- Bicarbonato sérico >15 mmol/l
- Cetonúria discreta, cetonemia ausente a ligeira
- Osmolalidade sérica efetiva >320 mOsm/kg.

No EHH, os objetivos da terapêutica inicial com líquidos são expandir o volume intra e extravascular, restaurar a perfusão renal normal e promover um declínio gradual na concentração de sódio sérico corrigida e da osmolalidade sérica. As diferenças na estratégia de tratamento utilizada no EHH e na CAD incluem o volume de líquidos administrados, o horário de administração da insulina, e a monitorização do declínio da concentração de sódio sérico corrigida.

No EHH, deve iniciar-se a **administração de insulina** com uma dose de 0,025 a 0,05 U/kg/h, uma vez que a glicose plasmática diminui menos de 3 mmol/l (50 mg/dl) por hora apenas com líquidos. **C** As taxas de administração de líquidos, tanto sob a forma de bólus inicial de líquidos para restaurar a circulação como na reposição contínua do déficit, são substancialmente superiores às da CAD.

3. PATOFISIOLOGIA

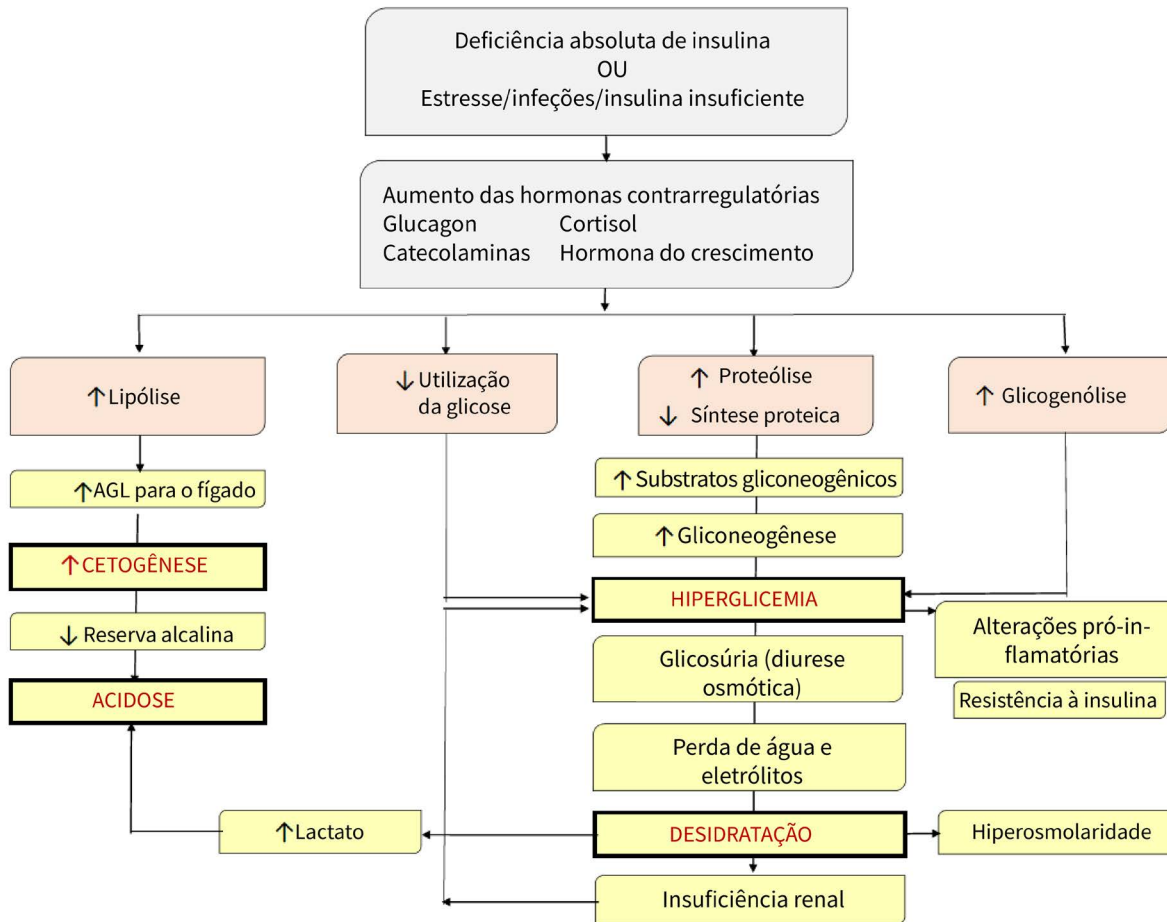
A CAD resulta de uma deficiência na insulina em circulação e de níveis aumentados das hormonas contrarregulatórias: glucagon, catecolaminas, cortisol e hormona do crescimento.¹⁻³ Na maioria dos casos, a CAD é causada por diabetes de novo, omissão de injeções de insulina, interrupção da administração de insulina em crianças a usarem uma bomba de insulina, ou uma gestão inadequada de uma infeção. Uma deficiência grave de insulina ocorre num DM1 não diagnosticada previamente, e quando os doentes deliberada ou inadvertidamente não injetam insulina, especialmente o componente de ação prolongada de um regime basal-bólus, ou quando reduzem acentuadamente as doses de insulina, p. ex., durante uma doença intercorrente como gastroenterite. As crianças que usam bomba de insulina podem desenvolver CAD rapidamente, quando a administração de insulina falha por alguma razão.⁴ Ocorre uma deficiência relativa de insulina quando as concentrações das hormonas contrarregulatórias aumentam de modo acentuado em doenças como sépsis, trauma ou doenças febris, que sobrecarregam os mecanismos homeostáticos e levam a uma descompensação metabólica, apesar de o doente injetar a dose habitual recomendada de insulina.

A combinação da deficiência de insulina absoluta ou relativa com elevadas concentrações de hormonas contrarregulatórias causa um estado catabólico acelerado, com um aumento da produção de glicose pelo fígado e o rim (através da glicogenólise e da gliconeogénese) e uma deficiente utilização da glicose periférica, que resulta em hiperglicemia e hiperosmolaridade. A deficiência de insulina e as concentrações elevadas de hormonas contrarregulatórias também aumentam a lipólise e a cetogénese e causam cetonémia e acidose metabólica. A hiperglicemia que excede o limite renal habitual de aproximadamente 10 mmol/l (180 mg/dl) juntamente com hipercetonémia causam diurese osmótica e uma perda obrigatória de eletrólitos (sódio, potássio, fosfato, magnésio) conduzindo a desidratação, frequentemente agravada

por vômitos associados a cetose grave. Estas alterações estimulam ainda mais a produção de hormonas do estresse, que induzem uma resistência mais grave à insulina e um agravamento da hiperglicemia e da hiperketonemia. A acidose láctica da hipoperfusão pode contribuir para a acidose.^{5,6} A hiperglicemia também causa um estado

hiperinflamatório, que aumenta a resistência à insulina e está envolvido na fisiologia de várias complicações da CAD. Se este ciclo não for interrompido pela insulina exógena juntamente com uma terapêutica com fluídos e eletrólitos, seguem-se uma desidratação fatal e acidose metabólica (Figura 1).

Figura 1. Patofisiologia da cetoacidose diabética. © 2006 American Diabetes Association. Adaptado de “Diabetes Care, Vol. 29, 2006:1150-1159”. Reimpressão autorizada pela American Diabetes Association.



A CAD é caracterizada por um esgotamento grave de fluídos e eletrólitos nos depósitos de fluídos intracelulares e extracelulares;⁵ o intervalo típico das perdas apresenta-se na Tabela 1.

Tabela 1. Perdas de fluídos e eletrólitos na cetoacidose diabética e requisitos de manutenção em crianças saudáveis.

	Perdas médias (intervalo) por kg	Requisitos de manutenção nas primeiras 24 horas
Água	70 ml (30-100)	* ≤10 kg 100 ml/kg/24 h 11-20 kg 1.000 ml + 50 ml/kg/24 h por cada kg entre 11 e 20 >20 kg 1.500 ml + 20 ml/kg/24 h por cada kg >20
Sódio	6 mmol (5-13)	2-4 mmol†

Potássio	5 mmol (3-6)	2-3 mmol
Cloreto	4 mmol (3-9)	2-3 mmol
Fosfato	0,5-2,5 mmol	1-2 mmol

Os dados foram obtidos a partir de determinações em apenas algumas crianças e adolescentes.¹²⁵⁻¹²⁹ Em qualquer doente individual, as perdas reais podem ser inferiores ou superiores às dos intervalos apresentados.

* É comum serem usados três métodos para a determinação da manutenção dos requisitos de líquidos em crianças: A fórmula Holliday-Segar²⁷⁴ (Tabela 1), uma fórmula simplificada de Holliday-Segar (ver abaixo) e uma fórmula baseada na área da superfície corporal para as crianças que pesam mais de 10 kg (1.500 ml/m²/24 h).²⁷⁵

† A necessidades de manutenção de eletrólitos em crianças são por cada 100 ml de fluídos i.v. de manutenção.^{275,276}

O método simplificado baseado na fórmula Holliday-Segar: <10 kg – 4 ml/kg/h; de 11 a 20 kg – 40 + 2 ml/kg/h por cada kg entre 11 e 20 kg; >20 kg – 60 + 1 ml/kg/h por cada kg >20.

Apesar da desidratação substancial, as crianças continuam geralmente a manter uma tensão arterial normal ou mesmo a apresentar uma tensão arterial elevada,^{7,8} possivelmente devido às concentrações elevadas de catecolaminas plasmáticas, ao aumento da libertação da hormona antidiurética (HAD) em resposta à hiperosmolalidade (que aumenta a tensão arterial através dos recetores da vasopressina 2), aumento da pressão osmótica devido à hiperglicemia acentuada, ou outros fatores.^{7,8} A eliminação considerável de urina persiste devido à glicosúria até que um esgotamento extremo do volume conduza a uma diminuição crítica no fluxo sanguíneo renal e na filtração glomerular. Quando se apresentam, os défices específicos de uma criança individual variam dependendo da duração e gravidade da doença, o ponto até ao qual a criança conseguiu manter a ingestão de fluídos e eletrólitos, e o teor dos alimentos e fluídos consumidos antes de chamar a atenção dos médicos. O consumo de fluídos como elevado teor de carboidratos (sumos de fruta ou refrigerantes açucarados) pode exacerbar a hiperglicemia.⁹

Manifestações clínicas da cetoacidose diabética

- Desidratação
- Taquipneia, respiração com suspiros profundos (de Kussmaul)
- Náuseas, vômitos e dor abdominal que podem mimetizar uma doença abdominal aguda
- Confusão, sonolência

4. DEFINIÇÃO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA (CAD)

O diagnóstico da CAD baseia-se na tríade de hiperglicemia, cetose e acidose metabólica; no entanto, os critérios bioquímicos específicos usados para definir a CAD variam nas diferentes partes do mundo e entre diferentes estudos de investigação.³ São necessários os três critérios bioquímicos para o diagnóstico da CAD:¹⁰

- Hiperglicemia (glicose sanguínea >11 mmol/l [200 mg/dl])
- pH venoso <7,3 ou bicarbonato sérico <18 mmol/l
- Cetonemia* ou cetonúria.

*Apesar de não se encontrar disponível universalmente, a concentração de beta-hidroxiacetato (BOHB) no sangue deve ser determinada sempre que possível. Um BOHB ≥ 3 mmol/l constitui um indicador sensível de CAD¹¹ mas não é tão específico como um valor de $\geq 5,3$ mmol/l, que apresenta um rigor ideal (~91%) na predição de CAD em crianças que aparecem no serviço de Urgência com hiperglicemia.¹² As cetonas na urina são tipicamente $\geq 2+$ (“moderadas ou abundantes”). O teste às cetonas na urina deteta o acetoacetato e a acetona, mas não o BOHB, a principal cetona presente na CAD.¹³ Por conseguinte, confiar apenas nos testes de urina pode subestimar a gravidade da cetonemia. Vários medicamentos do grupo sulfidril (captopril, N-acetilcisteína, mesna, penicilamina) e ácido valpróico, que é parcialmente eliminado como um metabolito que contém cetonas,¹⁴ dão falsos positivos nos testes de urina.^{15,16} As tiras de

teste de urina com o prazo expirado ou armazenadas de modo inadequado podem dar falsos resultados negativos.¹⁷

As crianças parcialmente tratadas e as que consumiram poucos ou nenhuns carboidratos podem apresentar apenas elevações modestas nas concentrações de glicose sanguínea, referenciadas como cetoacidose euglicêmica.^{18,19} Isto pode ser causado por fome/jejum, uma dieta com reduzido teor de carboidratos e elevado teor de gorduras, ou a utilização de inibidores do SGLT2 fora das indicações aprovadas.²⁰⁻²³ A gestão da cetoacidose euglicêmica deve seguir as orientações padrão para a CAD exceto no que diz respeito aos fluídos com dextrose, que devem ser iniciados mais cedo, imediatamente após a expansão inicial do volume. A concentração de bicarbonato sérico isoladamente pode substituir o pH venoso no diagnóstico da CAD e classificar a gravidade em crianças com diabetes mellitus recém diagnosticado, e constitui uma alternativa ao pH venoso nas circunstâncias em que a determinação do pH não estiver disponível.²⁴

A frequência da diabetes tipo 2 nas faixas etárias pediátricas está a aumentar em todo o mundo.²⁵⁻²⁸ De um modo geral, 5 a 25% das crianças com diabetes tipo 2 apresentam CAD na altura do diagnóstico.^{29,30} No estudo *SEARCH for Diabetes in Youth* conduzido nos EUA, ocorreu CAD em quase 6% dos jovens com diabetes tipo 2.^{31,32}

A **gravidade da CAD** é categorizada pelo grau de acidose:^{10,33}

- Ligeira: pH venoso <7,3 ou bicarbonato sérico <18 mmol/l²⁴
- Moderada: pH <7,2 ou bicarbonato sérico <10 mmol/l
- Grave: pH <7,1 ou bicarbonato sérico <5 mmol/l.

A CAD deve ser distinguida do EHH, que se caracteriza por hiperglicemia grave e um aumento acentuado da osmolalidade sérica sem cetose e acidose substanciais. O EHH pode ocorrer em crianças com diabetes tipo 2,^{30,34-36} diabetes tipo 1,³⁷ fibrose cística³⁵ e em bebés, especialmente nos portadores de diabetes neonatal.^{38,39} Os medicamentos como corticosteróides⁴⁰ e antipsicóticos atípicos⁴¹ podem precipitar o EHH. Apesar de as definições variarem ligeiramente,³ uma comissão da *Pediatric Endocrine Society* propôs os seguintes **critérios para o EHH** nas faixas etárias pediátricas:⁴²

- Concentração de glicose plasmática >33,3 mmol/l (600 mg/dl).
- pH arterial >7,30; pH venoso >7,25
- Bicarbonato sérico >15 mmol/l
- Cetonúria discreta, cetonemia ausente a discreta^{#1}
- Osmolalidade sérica efetiva >320 mOsm/kg
- Entorpecimento, combatividade ou convulsões (em aproximadamente 50%).

Os aspetos que caracterizam o EHH e a CAD podem sobrepor-se, em algumas crianças com EHH, especialmente nas que apresentam uma desidratação grave, podem apresentar acidose ligeira ou moderada, principalmente devida à hipoperfusão e à acidose láctica. Pelo contrário, algumas crianças com CAD podem apresentar aspetos de EHH (hiperglicemia grave).⁹ A terapêutica deve ser modificada de modo apropriado para se adequar à patofisiologia e às perturbações bioquímicas particulares de cada criança individualmente (ver abaixo).

^{#1}Método de reação ao nitroprussiato.

5. FREQUÊNCIA E CAUSAS DA CAD

É frequente as crianças apresentarem CAD quando é diagnosticada a diabetes tipo 1 (DM1). As frequências situam-se entre aproximadamente entre 15 e 70% na Europa e na América do Norte.^{32,43-51} Vários países reportaram aumentos recentes na frequência de CAD na altura do diagnóstico de DM1.⁵¹⁻⁵³ Crianças muito pequenas e crianças de grupos étnicos com pouco acesso a serviços têm um risco aumentado de apresentarem CAD.^{54,55} O diagnóstico tardio da diabetes constitui um importante fator no aumento do risco de CAD e esta associação tornou-se particularmente evidente durante a pandemia de SARS-CoV2.⁵⁶⁻⁵⁹ Campanhas de prevenção direcionadas à consciencialização dos sintomas da diabetes obtiveram sucesso na redução da frequência de CAD.⁶⁰ Nas crianças com diabetes estabelecido, o risco de recorrência de CAD é de 1 a 10% por doente-ano.^{4,61-66} A maioria dos casos de CAD em crianças com diabetes estabelecida são devidos à omissão de insulina ou à interrupção da administração de insulina em crianças a usarem bombas de insulina.^{63,64} Uma minoria dos casos de CAD em crianças é causada por infeções (principalmente gastroenterite).

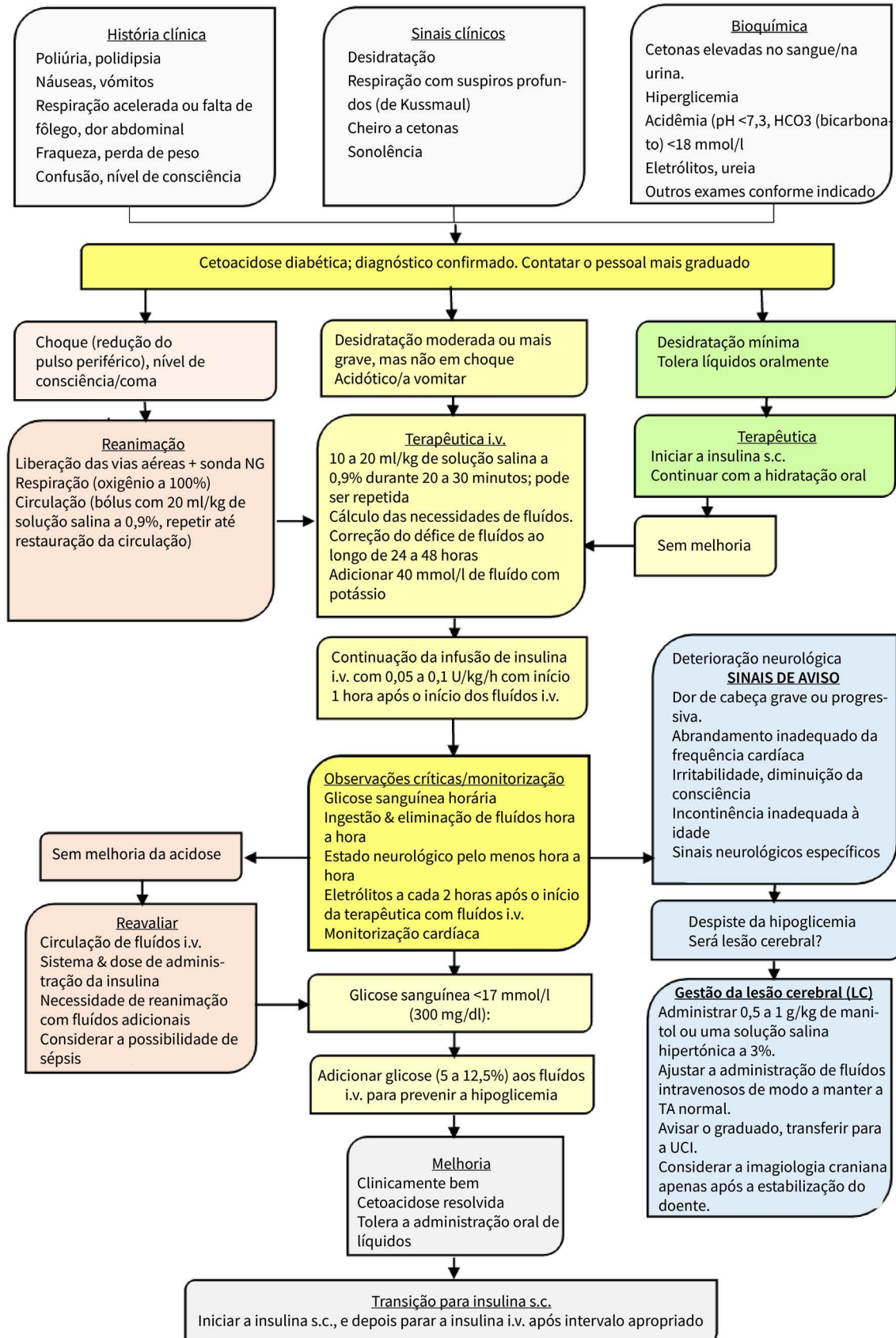
6. GESTÃO DA CAD

6.1 Avaliação de emergência

A gestão aguda (Figura 2) deve seguir as orientações gerais do SAVP,^{67,68} com particular atenção aos seguintes pontos:

- Obtenção dos sinais vitais e determinação do peso. Para os cálculos deve ser usado o peso atual e não um peso determinado numa consulta anterior. Se for usada a área da superfície corporal para os cálculos da terapêutica com fluídos, medir a altura para determinar a área da superfície corporal. De notar que, apesar da desidratação grave, a hipertensão ocorre em 12% das crianças com CAD quando se apresentam, e desenvolve-se durante o tratamento em mais 16% das crianças.⁷
- Inserir uma sonda intravenosa periférica, colher sangue para as avaliações laboratoriais e iniciar a terapêutica com fluídos intravenosos seguindo as orientações (ver a secção 6.3).
- Medir de imediato os níveis de glicose sanguínea e de BOHB no sangue com glucómetros ou as concentrações de ácido acetoacético na urina com tiras de teste de urina se não for possível determinar as cetonas no sangue através de um analisador. A determinação da concentração de BOHB no sangue com um medidor manual, se disponível, é muito útil para confirmar a cetoacidose (≥ 3 mmol/l em crianças)¹¹ e para monitorizar a resposta ao tratamento.^{12,69-75}
- Medir o pH venoso, o pCO_2 , a glicose, os eletrólitos (incluindo o bicarbonato sérico), o nitrogénio ureico e a creatinina séricos.
- Recolher uma história detalhada e proceder a um exame físico, com particular atenção ao estado mental e qualquer fonte de infeção possível.
- **Gravidade da desidratação**
 - A estimativa do grau de desidratação na CAD é imprecisa e apenas reúne um consenso ligeiro a moderado entre os examinadores.⁷⁶⁻⁷⁸ Os sinais clínicos mais úteis para a previsão da desidratação são:
 - Tempo prolongado de re-preenchimento capilar (normal: ≤ 2 segundos), turgor cutâneo anormal (“pele tensa” ou sem elasticidade), membranas mucosas secas, olhos afundados, ausência de lágrima, pulsações fracas, extremidades frias.⁷⁹
 - Concluiu-se que as determinações laboratoriais eram melhores fatores de previsão da gravidade da desidratação do que os sinais clínicos.⁸⁰ Incluem:
 - Nitrogénio ureico sérico mais elevado (>20 mg/dl)
 - pH mais baixo ($<7,1$).
 - É sugerida uma desidratação $\geq 10\%$ na presença de pulsações periféricas fracas ou sem palpação, hipotensão ou oligúria.
- **Avaliar o nível de consciência** (escala de coma de Glasgow [ECG] – ver Tabela 2).^{81,82}
- Nas crianças inconscientes ou gravemente entorpecidas **sem os reflexos normais protetores das vias aéreas, assegurar a abertura das vias aéreas** através de uma sequência rápida de intubação.
 - Inserir uma sonda nasogástrica com sucção contínua para prevenir a aspiração pulmonar.
 - A intubação deve ser evitada, se possível; um aumento do pCO_2 durante ou após a intubação acima do nível que o doente vinha a manter pode causar uma diminuição no pH do líquido cefalorraquidiano (LCR) e contribuir para o agravamento da lesão cerebral.^{83,84}
- Administrar **oxigénio** aos doentes com défice circulatório ou choque.
- Deve ser usado um **monitor cardíaco** contínuo para avaliar o grau de taquicardia, monitorizar arritmias e avaliar as ondas-T quanto à evidência de hiper ou hipocalémia.^{85,86}
- Deve ser colocado um segundo **cateter intravenoso (i.v.) periférico** para a colheita de amostras sanguíneas repetitivas de modo conveniente e sem dor. Raramente, pode ser necessário um **cateter arterial** em algumas crianças criticamente doentes geridas numa unidade de cuidados intensivos.
 - A não ser que seja absolutamente necessário, **evitar colocar um cateter venoso central** devido ao elevado risco de trombose. Se tiver sido inserido um cateter central, o cateter deve ser removido logo que o estado clínico da criança o permita.^{87,88} A profilaxia mecânica e farmacológica (heparina de baixo peso molecular) deve ser considerada nas crianças com cateter venoso central, especialmente em crianças com idade >12 anos.
 - Não deve ser administrada insulina através de uma sonda central, a não ser que seja a única opção disponível, uma vez que a sua infusão pode ser interrompida quando outros fluídos forem administrados através da mesma sonda.
- Podem ser necessários **antibióticos** no caso das **crianças com evidência de infeção**, após a obtenção das culturas apropriadas, como sangue, urina, líquido cefalorraquidiano, aspirados da garganta ou traqueia, conforme indicado.
- Não é comum ser necessário algaliar, mas este procedimento deve ser considerado se a criança estiver inconsciente ou gravemente doente.

Figura 2. Algoritmo para a gestão da CAD.
 Adaptado de Pinhas-Hamiel and Sperling.²⁷³
 NG: nasogástrica; s.c.: subcutânea.



- **Determinações laboratoriais adicionais** incluem:
 - Hemoglobina/ hematócrito
 - Concentrações de albumina, cálcio, fosfato e magnésio
 - A hemoglobina A1c pode ser útil para confirmar o diagnóstico de diabetes (p. ex. numa criança com hiperglicemia que se suspeite ser devida a uma resposta ao estresse e acidose metabólica causada por desidratação) ou como indicador da duração da hiperglicemia
 - O hemograma completo apresenta frequentemente um aumento da contagem de leucócitos e um aumento da produção de neutrófilos em crianças com CAD, mesmo sem infecção. A avaliação da infecção deve ser baseada no cenário clínico e não na contagem de glóbulos brancos.
- Se a determinação laboratorial do potássio sérico estiver atrasada, efetuar um **eletrocardiograma** (ECG) para fazer uma avaliação inicial do estado do potássio.^{85,86}

6.2 Onde é que a criança com CAD deve ser gerida?

Após o suporte de vida inicial, a criança deve receber cuidados numa unidade que tenha:

- Enfermeiros experientes e pessoal médico treinado na gestão da CAD pediátrica que estejam disponíveis para efetuar uma monitorização meticulosa até que a CAD tenha desaparecido.
- Políticas e procedimentos de cuidados baseados em orientações para a prática clínica. O pessoal deve ter acesso a orientações para a prática clínica por escrito ou em formato eletrónico.
- Acesso a um laboratório que possa fornecer determinações frequentes e atempadas das variáveis bioquímicas.

Sempre que possível, deve ser um especialista/consultor pediátrico com treino e experiência na gestão da CAD a dirigir a gestão do internamento. Se isto não for possível devido a constrangimentos geográficos ou de recursos, deve ser organizado o acesso a apoio telefónico ou por videoconferência por um médico com experiência em gestão de CAD. As crianças com CAD grave (sintomas de longa duração, circulação comprometida ou nível de consciência deprimido) ou nas que apresentam risco aumentado de edema cerebral (p. ex. <5 anos de idade, pH <7,1, pCO₂ <21 mmHg, nitrogénio ureico no sangue >20 mg/dl) devem ser consideradas para tratamento imediato numa unidade de cuidados intensivos (pediátrica, se possível) ou numa unidade que tenha recursos e supervisão equivalentes, como uma ala hospitalar para crianças especializada em cuidados na diabetes. As equipas de transporte devem ter conhecimentos acerca da gestão da CAD ou acesso a um médico de controle com experiência adequada e ter medicamentos de SOS disponíveis durante o transporte, incluindo soluções de dextrose i.v. de elevada concentração e manitol ou uma solução salina hipertónica a 3%.

Nas crianças com **diabetes estabelecida**, cujos pais tenham sido treinados na gestão de dias de doença, hiperglicemia e cetose sem vômitos ou desidratação grave, podem ser geridas em casa utilizando insulina subcutânea, ou numa unidade de cuidados de saúde de ambulatório (p. ex. uma ala de urgência) com a supervisão de uma equipa de diabetes experiente.^{33,89,90}

Objetivos da terapêutica

- Corrigir a acidose e reverter a cetose.
- Corrigir a desidratação.
- Restaurar a glicose sanguínea para perto do normal.
- Monitorizar as complicações da CAD e o seu tratamento.
- Identificar e tratar qualquer evento desencadeador.

6.3 Reposição de fluidos e eletrólitos

6.3.1 Princípios da terapêutica com fluidos e eletrólitos

As crianças com CAD apresentam um défice no volume do fluido extracelular (FEC) que é tipicamente de cerca de 7% do seu peso.^{76,78,80} O choque com compromisso hemodinâmico é raro na CAD pediátrica. As estimativas clínicas do défice de volume com base no exame físico e nos sinais vitais são pouco precisas,^{76,78,80} por conseguinte, assumimos 5% de desidratação na CAD ligeira, 7% na CAD moderada e 10% na CAD grave. O aumento do nitrogénio ureico sérico e o hiato aniónico plasmático na apresentação são as medidas mais fortemente correlacionadas com o défice de volume.⁸⁰ A concentração de sódio sérico é uma medida pouco fiável do grau de contração do FEC porque a glicose, em grande parte restrita ao espaço extracelular, causa um movimento osmótico da água para o espaço extracelular, levando assim a uma hiponatremia de diluição.⁹¹ É útil calcular a concentração de sódio corrigida para ajudar a avaliar os défices relativos de sódio e água (a fórmula para o sódio corrigido pode ser encontrada na secção acerca de Monitorização).^{5,92} O sódio “corrigido” representa a concentração de sódio sérico esperada na ausência de hiperglicemia. À medida que a concentração de glicose plasmática diminui após a administração de fluidos e insulina, a concentração de sódio sérico determinada deverá aumentar e a concentração de sódio corrigido relativamente à glicose deve diminuir lentamente ou manter-se num nível normal.

Os objetivos da terapêutica de reposição de fluidos e eletrólitos são:

- Restaurar o volume circulante.
- Substituir os défices de sódio e água.
- Melhorar a filtração glomerular e a eliminação da glicose e das cetonas do sangue.

As controvérsias em redor dos regimes ideais de tratamento com fluidos em crianças com CAD têm-se focado largamente no papel dos fluidos intravenosos como causadores ou contribuintes para o risco de edema e lesão cerebral.⁹³⁻⁹⁵ Apesar da patogénese da lesão cerebral relacionada com a CAD continuar a não estar completamente compreendida, evidências recentes sugerem que anomalias na perfusão cerebral e o estado hiperinflamatório causado pela CAD desempenham importantes papéis, e que as variações no tratamento com fluidos têm provavelmente efeitos mínimos.⁹⁵⁻⁹⁹ Um grande ensaio clínico, randomizado, prospetivo (o *PECARN FLUID Trial*) comparou resultados neurológicos agudos e de longo prazo em 1.389 crianças com CAD tratadas com uma administração de fluidos mais lenta vs. uma administração mais rápida, usando uma solução salina a 0,45% ou a 0,9%.⁹⁶ O *PECARN FLUID Trial* não apresentou diferenças significativas na frequência de estados mentais alterados ou de diagnósticos

clínicos de lesão cerebral em nenhum dos braços de tratamento, e os resultados neurocognitivos a longo prazo foram semelhantes em todos os grupos. Estimativas pontuais sugeriram menor frequência de estados mentais alterados nas crianças reidratadas mais rapidamente, com a solução salina a 0,45%, mas estas diferenças não atingiram uma significância estatística.⁹⁶ Os resultados deste estudo sugerem que pode ser usado com segurança um vasto leque de protocolos com fluidos para tratar a CAD em crianças, e que os clínicos não devem restringir a administração de fluidos se não for necessário se os sinais clínicos sugerirem a necessidade de uma expansão do volume circulatório. Uma vez que os protocolos que não fizeram parte dos estudos no *PECARN FLUID Trial* não foram investigados de modo aprofundado, recomendamos que o tratamento com fluidos se mantenha dentro das variações usadas neste ensaio. Estas variações incluem défices de fluidos assumidos entre 5 e 10% do peso corporal, reposição dos défices ao longo de 24 a 48 horas⁹², a provisão de fluidos de manutenção, e utilização de fluidos com um teor de sódio entre 0,45% e 0,9% de NaCl.

Apesar de estudos retrospectivos prévios terem encontrado associações entre os declínios nas concentrações de sódio sérico durante o tratamento da CAD e a lesão cerebral relacionada com a CAD,^{100,101} um grande estudo prospetivo recente não encontrou essa associação.¹⁰² Nesse estudo, os declínios nas concentrações de sódio corrigido relativamente à glicose

não foram associados a estados mentais alterados ou lesões cerebrais clinicamente aparentes. As tendências do sódio sérico durante o tratamento da CAD refletiram largamente o equilíbrio das perdas de sódio e água na apresentação, sendo que os indivíduos que apresentavam concentrações de sódio iniciais mais elevadas (maiores perdas de água livre) normalizaram as concentrações de sódio durante o tratamento. O estudo também concluiu que o teor de sódio dos fluidos intravenosos influenciou de modo significativo as concentrações de sódio durante o tratamento, mas a taxa de infusão dos fluidos intravenosos teve efeitos mínimos. Estas conclusões sugerem que a promoção de um aumento nas concentrações de sódio sérico não precisa de ser um foco de rotina no tratamento da CAD. Na eventualidade de serem necessárias alterações nas concentrações de sódio sérico, o teor de sódio dos fluidos intravenosos deve ser ajustado, mas não a taxa de infusão.

Os princípios descritos abaixo são baseados nas declarações de consenso de painéis de peritos médicos representantes da *Pediatric Endocrine Society* (PES), da *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) e da *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD)^{10,103-105} e incorporam as recomendações do *PECARN FLUID Trial*⁹⁶ e outros dados recentes. De notar que os fluidos i.v. administrados noutra unidade antes da avaliação devem ser contabilizados nos cálculos dos volumes de défice e reposição.

6.3.2 Os fluidos na reanimação

Nas crianças que apresentam uma redução do volume, mas não se

⁹⁶ No *PECARN FLUID Trial*, as taxas do braço com infusão rápida de fluidos foram calculadas para substituir ½ do défice de fluidos estimado ao longo de 12 horas e o restante défice ao longo das 24 horas subsequentes. Uma vez que a CAD tipicamente desaparece em 12 horas na maioria das crianças, estas taxas são equivalentes às calculadas para substituir o défice completo ao longo de 24 horas na sua maioria. Portanto, para ser mais simples, recomendamos um intervalo de 24 a 48 horas para a reposição do défice.

encontram em choque, a expansão do volume (reanimação) deve ser iniciada imediatamente com 10 a 20 ml/kg de solução salina a 0,9% infundida ao longo de 20 a 30 minutos, de modo a restaurar a circulação periférica. Se a perfusão dos tecidos for baixa, o volume do bólus inicial de fluidos deve ser de 20 ml/kg.

- Nas raras crianças com CAD que se encontram em choque, restaurar rapidamente o volume circulatório com um bólus de 20 ml/kg de uma solução salina a 0,9% infundida tão rapidamente quanto possível através de uma agulha hipodérmica de alto débito, com reavaliação do estado circulatório após cada bólus.
- Usar cristalóides não-colóides. Não existem dados que apoiem o uso preferencial de colóides sobre os cristalóides no tratamento da CAD.

6.3.3 Fluidos para reposição do défice

- A gestão de fluidos **subsequente** (reposição do défice) pode ser completada com uma solução salina a 0,45%-0,9% ou uma solução salina equilibrada (lactato de Ringer, solução de Hartmann ou Plasmalyte).^{96,102,106-115}
 - A terapêutica com fluidos deve iniciar-se com a reposição do défice mais a necessidade de fluidos de manutenção.
 - Todas as crianças irão experimentar uma diminuição do volume vascular quando as concentrações de glicose plasmática caírem durante o tratamento; pelo que, é essencial assegurar que recebem fluidos intravenosos suficientes para manter a perfusão adequada dos tecidos.
 - A reposição do défice deve ser feita como uma solução que tenha uma tonicidade de uma solução salina entre 0,45% a 0,9%, com a adição de cloreto de potássio, fosfato de potássio ou acetato de potássio (ver abaixo a informação sobre a reposição do potássio).^{96,102,106-108,110,111,114,116,117} As decisões acerca do uso de uma solução isotónica vs. uma solução hipotónica para a reposição do défice, devem depender da avaliação clínica baseada no estado de hidratação da criança, nas concentrações de sódio sérico e na osmolalidade.
 - Adicionalmente à manutenção diária usual das necessidades de fluidos, deve repor-se o défice de fluidos estimado (menos a quantidade do bólus de fluidos inicial) ao longo de 24 a 48 horas.⁹⁶ Apesar de a reidratação ser geralmente planeada para ocorrer ao longo de 24 horas ou mais, a CAD resolve-se tipicamente antes de decorridas 24 horas e os défices de fluido remanescentes são substituídos pela ingestão oral, após a transição para insulina subcutânea.
- A avaliação clínica do estado circulatório, o equilíbrio dos fluidos, e as tendências dos níveis de sódio sérico constituem orientações valiosas para a terapêutica com fluidos e eletrólitos. A concentração de sódio sérico tipicamente aumenta à medida que as concentrações de glicose sérica diminuem.
- Evitar declínios no volume intravascular é de particular importância nas crianças com desidratação ou comprometimento circulatório graves. Nestas situações, o teor de sódio do fluido deve ser aumentado se a concentração de sódio sérico avaliada for baixa e

não se elevar de modo apropriado à medida que as concentrações de glicose plasmática caem.^{102,113}

- As perdas urinárias não devem ser adicionadas por rotina ao cálculo dos fluidos de reposição, mas isto pode ser necessário em algumas circunstâncias, particularmente em crianças com uma apresentação mista de CAD e EHH (ver abaixo). A monitorização cuidadosa da ingestão e *eliminação* de líquidos é essencial para assegurar o equilíbrio positivo dos fluidos.
- O cálculo das taxas de infusão de fluidos nas crianças obesas deve ser semelhante ao das outras crianças. Não é necessário usar o peso ideal para o cálculo dos fluidos nestas crianças. Se os cálculos dos fluidos nas crianças obesas excederem os tipicamente usados nos protocolos para adultos, então podem ser usados os protocolos de fluidos para a CAD em adultos (p. ex. máximo de 1 litro por bólus e infusão de fluidos de 500 ml/h).
- A utilização de grandes quantidades de fluidos ricos em cloreto (combinadas com uma excreção renal preferencialmente de cetonas relativamente ao cloreto) é frequentemente associada ao desenvolvimento de acidose metabólica hiperclorêmica.¹¹⁷⁻¹²²
 - Quando se desenvolve hiperclorêmia, um déficit de base persistente ou uma baixa concentração de bicarbonato podem ser erradamente interpretados como sendo devidos à presença de cetose.¹²³
 - De modo a evitar esta má interpretação, a avaliação dos níveis de BOHB através de um dispositivo manual (ou do cálculo do hiato aniônico plasmático se não estiver disponível o cálculo de BOHB através de um dispositivo manual) devem ser usados para determinar a resolução da cetoadidose.
 - A acidose hiperclorêmica é geralmente assintomática e desaparece de modo espontâneo.
 - A carga de cloreto pode ser reduzida utilizando sais de potássio, que não sejam de cloreto de potássio, ou usando fluidos como lactato de Ringer ou Plasmalyte, em que uma porção do cloreto é substituída por lactato ou acetato, respetivamente.¹²⁴

6.3.4 Reposição do potássio

As crianças com CAD apresentam défices de potássio em todo o corpo na ordem dos 3 a 6 mmol/kg.¹²⁵⁻¹²⁹ A principal perda de potássio vem do meio intracelular. O potássio intracelular é esgotado devido às trocas transcelulares causadas pela hipertonicidade (o aumento da osmolalidade plasmática causa um arrastamento dos solventes em que a água e o potássio são arrastados para fora das células) e a acidose, bem como a glicogenólise e a proteólise secundárias à deficiência de insulina.⁵ O potássio é perdido do corpo através do vômito e da diurese osmótica. Adicionalmente, a diminuição do volume causa um hiperaldosteronismo secundário, que promove a excreção de potássio na urina. A incidência e a gravidade da hipocaliemia (potássio <3,5 mmol/l) pode ser superior nas crianças malnutridas.¹³⁰ Apesar da redução em todo o corpo, os níveis de potássio sérico podem estar normais, aumentados ou reduzidos na apresentação.¹³¹ A disfunção renal causada pela CAD aumenta a hiperglicemia e reduz a excreção de potássio, elevando

assim as concentrações de potássio sérico na apresentação.¹³¹ A administração da insulina e a correção da acidose conduzem o potássio de volta para as células, diminuindo os níveis de potássio sérico durante o tratamento da CAD.¹³² A insulina também tem um efeito semelhante ao da aldosterona, conduzindo a um aumento da excreção de potássio na urina. Doses elevadas administradas por via intravenosa durante um período prolongado podem contribuir para hipocaliemia, apesar da administração de potássio. A duração e a dose de insulina intravenosa devem ser minimizadas para diminuir o risco de hipocaliemia. A concentração de potássio sérico pode diminuir rapidamente durante o tratamento, predispondo a arritmias cardíacas. A hipocaliemia grave (<2,5 mmol/l) constitui um marcador independente dos baixos resultados do tratamento e da mortalidade.^{133,134}

A reposição do potássio é necessária, independentemente da concentração de potássio sérico, exceto se existir falência renal.^{126,135}

- Se a criança for hipocaliêmica, iniciar a reposição de potássio *na altura da* expansão de volume inicial e antes de iniciar a terapêutica com insulina. Para as raras crianças com níveis iniciais de potássio <3,5 mmol/l *deferir* o tratamento com insulina e administrar um bólus de potássio (sem exceder 0,5 mmol/kg/h, juntamente com a monitorização cardíaca).¹³⁶ Caso contrário, iniciar a reposição do potássio *após* a expansão do volume inicial e concorrentemente com o início da terapêutica com insulina. Se a criança estiver hipercaliêmica, *deferir* a terapêutica de reposição do potássio até que o *output* da urina tenha sido documentado. Iniciar a infusão com fluidos sem potássio, voltar a avaliar o potássio de hora a hora e iniciar a infusão de potássio quando o potássio sérico estiver abaixo dos 5,5 mmol/l.
- Se não for possível obter determinações imediatas do potássio sérico, um ECG pode ajudar a determinar se a criança tem hiper ou hipocaliemia.^{85,86} O prolongamento do intervalo PR, um achatamento e inversão das ondas T, uma depressão do segmento ST, ondas U proeminentes, intervalo QT aparentemente prolongado (devido à fusão das ondas T e das ondas U) indicam a hipocaliemia. Ondas T elevadas, com picos e simétricas, e um encurtamento do intervalo QT são sinais de hipercaliemia.
- A concentração inicial de potássio na solução de infusão deve ser de 40 mmol/l.¹³⁷ A terapêutica de reposição do potássio subsequente deve ser baseada nas determinações de potássio sérico.
- Se houver hipocaliemia, a reposição do potássio deve ser iniciada concorrentemente com a expansão do volume inicial, usando uma infusão i.v. em separado.
- O fosfato de potássio pode ser usado juntamente com cloreto de potássio ou com acetato de potássio; p. ex. 20 mmol/l de cloreto de potássio e 20 mmol/l de fosfato de potássio, ou 20 mmol/l de fosfato de potássio e 20 mmol/l de acetato de potássio. A administração de potássio inteiramente com cloreto de potássio contribui para o risco de acidose metabólica hiperclorêmica, enquanto a administração apenas de fosfato de potássio pode resultar em hipocalcemia.
- A reposição do potássio deve continuar durante toda a terapêutica com fluidos intravenosos.
- A taxa máxima recomendada de reposição do potássio

intravenoso é usualmente de 0,5 mmol/kg/h.

- Se a hipocalcemia persistir apesar de uma taxa máxima de reposição do potássio, a taxa de infusão de insulina pode ser reduzida.

6.3.5 Fosfato

A diminuição do fosfato na CAD ocorre devido à diurese osmótica e a uma transição do fosfato intracelular para o depósito extracelular, como resultado da acidose metabólica.^{5,125-127,138,139} Os níveis de fosfato plasmático diminuem durante o tratamento devido à sua diluição através da reposição de fluidos e da entrada insulímediada do fosfato nas células.^{138,140-142} Durante o tratamento, 50 a 60% das crianças desenvolvem hipofosfatemia.⁹⁶ O grau de acidose metabólica é um dos principais determinantes.¹³⁹ Apesar de poder ocorrer hipofosfatemia grave em qualquer altura durante o tratamento da CAD, a continuação da terapêutica intravenosa sem o consumo de alimentos durante mais de 24 horas constitui um fator de risco para hipofosfatemia clinicamente significativa.¹²⁵⁻¹²⁷ Até à data, os estudos acerca da reposição de fosfato em crianças com CAD têm envolvido um reduzido número de crianças com poder estatístico limitado, pelo que há falta de dados para a elaboração de orientações baseadas na evidência.

- A hipofosfatemia grave é pouco comum, mas pode ter consequências graves. As manifestações clínicas são largamente devidas à diminuição do fosfato intracelular. A diminuição dos níveis intracelulares de adenosina trifosfato (ATP) reduzem o funcionamento das células que dependem de compostos de fosfato ricos em energia, e uma diminuição dos níveis de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) aumenta a afinidade da hemoglobina com o oxigénio e reduz a libertação de oxigénio nos tecidos.¹⁴³ Podem ser afetados muitos sistemas orgânicos. As manifestações de hipofosfatemia grave incluem encefalopatia metabólica, convulsões,¹⁴⁴ reduzida contractilidade do miocárdio, arritmia ventricular,¹⁴⁵ falência respiratória,¹³⁸ anemia hemolítica,¹⁴⁶ disfunção muscular com miopatia proximal, disfagia, fêeo e rabdomiólise.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰
- A hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl (0,32 mmol/l)) com ou sem sintomas associados deve ser tratada prontamente.^{144,151} Pode ser necessário reduzir a infusão de insulina ou suspendê-la temporariamente até que os níveis de fósforo aumentem.
- É aconselhável a reposição de fosfato de rotina para prevenir a hipofosfatemia nos locais em que este tratamento se encontre prontamente disponível, particularmente nas crianças com CAD grave.
- O fosfato de potássio pode ser combinado com cloreto de potássio ou acetato de potássio para a reposição de fosfato sem o risco substancial de hipocalcemia.
- Monitorizar cuidadosamente as concentrações séricas de cálcio e de magnésio durante a infusão de fosfato, para evitar hipocalcemia.^{152,153}

6.4. Terapêutica com insulina

A CAD é causada por uma diminuição do nível eficaz de insulina circulante associada a aumentos nas concentrações das hormonas contrarregulatórias. Apesar de a reidratação só por si causar frequentemente uma descida acentuada nas concentrações de glicose sanguínea,^{154,155} a terapêutica com insulina é essencial para restaurar o

metabolismo celular normal, para suprimir a lipólise e a cetogénese, e para normalizar as concentrações de glicose no sangue.¹⁵⁶

- Começar a infusão de insulina 1 hora após iniciar o tratamento com fluidos i.v..¹⁵⁷
- Correção da deficiência de insulina:
 - Dose: 0,05 a 0,1 U/kg/h de insulina regular (solúvel) (um método é diluir 50 unidades de insulina regular (solúvel) em 50 ml de solução salina a 0,9%, 1 unidade = 1 ml).¹⁵⁸⁻¹⁶⁵ Nas crianças com pH >7,15 pode ser considerada a dose mais baixa (0,05 U/kg/h).
 - Via de administração: Intravenosa (i.v.)
 - No início da terapêutica *não* deve ser usado um bólus de insulina i.v.; é desnecessário,^{164,166} pode precipitar o choque pela rápida diminuição da pressão osmótica, e pode exacerbar a hipocalcemia.
 - As sondas para a infusão devem ser percorridas com a solução de insulina antes da administração.
 - Se não for possível a inserção da agulha por via i.v. devido a desidratação grave, a insulina pode ser administrada por via i.m.
 - Não devem ser usados cateteres venosos centrais para a administração de insulina porque o elevado espaço morto pode causar uma administração errática da insulina.
- A dose de insulina deve usualmente manter-se nos 0,05 a 0,1 U/kg/h, pelo menos até à resolução da CAD (pH >7,3, bicarbonato sérico >18 mmol/l, BOHB <1 mmol/l, ou encerramento do hiato aniónico plasmático), que invariavelmente leva mais tempo do que a normalização das concentrações de glicose sanguínea.¹⁶⁷ Monitorizar o pH venoso (e a concentração de BOHB sérico sempre que possível) a cada 2 horas, de modo a assegurar uma melhoria mantida. Se o efeito da insulina for adequado, o BOHB sérico deve diminuir aproximadamente 0,5 mmol/l por hora.⁷⁰ Aumentar a dose de insulina se a taxa esperada de melhoria bioquímica não ocorrer.
- Se a criança apresentar uma marcada sensibilidade à insulina (p. ex. algumas crianças mais pequenas com CAD, crianças com EHH e algumas crianças mais velhas com diabetes estabelecida), a dose de insulina pode ser diminuída, desde que a acidose metabólica continue a melhorar.
- Na CAD menos grave (pH >7,15), 0,05 U/kg/h (0,03 U/kg/h em idades <5 anos com CAD ligeira) é normalmente suficiente para tratar a acidose. Estudos retrospectivos não controlados e pequenos ECRs reportaram eficácia e segurança comparáveis com o uso de 0,05 U/kg/h comparativamente a 0,1 U/kg/h,^{114,168-170} e alguns centros pediátricos usam esta dose como rotina para o tratamento da CAD.
- Durante a expansão inicial do volume, a concentração de glicose plasmática cai abruptamente.¹⁵⁴ Por conseguinte, e após o começo da terapêutica com insulina, a concentração de glicose plasmática tipicamente diminui a uma taxa de 2 a 5 mmol/l por hora.^{158-161,164,171}
- De modo a prevenir uma descida rápida indevida da concentração de glicose plasmática e hipoglicemia, deve ser adicionada ao fluido i.v. dextrose a 5% quando a glicose plasmática cair para

aproximadamente 14 a 17 mmol/l (250 a 300 mg/dl), ou mais cedo se a taxa de queda for acentuada (>5 mmol/l/h após a expansão inicial de fluídos).

- Pode ser necessário usar dextrose a 10% ou mesmo a 12,5% de modo a prevenir hipoglicemia, e continuar a infundir insulina para corrigir a acidose metabólica.
- Se os parâmetros bioquímicos da CAD (pH venoso, hiato aniônico plasmático, concentração de BOHB) não melhorarem, reavaliar a criança, rever a terapêutica com insulina, e considerar outras causas possíveis para a diminuição da resposta à insulina; p. ex. infecção, erros na preparação da insulina ou a via de administração.
 - Nas circunstâncias em que a administração i.v. contínua não é possível e em crianças com CAD ligeira a moderada sem complicações, a administração de um análogo de insulina de ação rápida (insulina lispro ou insulina aspártica) por via subcutânea (s.c.) hora a hora ou a cada 2 horas é segura, e pode ser tão eficaz como a infusão de insulina regular por via i.v.¹⁷¹⁻¹⁷⁵ Este método não deve ser usado nas crianças em cuja circulação periférica se encontra diminuída. Dose s.c.: 0,15 U/kg a cada 2 horas (iniciada 1 hora após o início da reposição de fluídos). A dose pode ser reduzida para 0,1 U/kg a cada 2 horas se a GS continuar a diminuir em >5 mmol/l (90 mg/dl) mesmo após a adição de dextrose.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸
 - A administração subcutânea de insulina de ação curta (regular) a cada 4 horas é outra alternativa na CAD ligeira quando a infusão i.v. ou os análogos de insulina de ação rápida não estão disponíveis.¹⁷⁹ A dose inicial sugerida é de 0,13 a 0,17 U/kg/dose de insulina regular a cada 4 horas (0,8 a 1 U/kg/dia em doses divididas). As doses são aumentadas ou diminuídas em 10 a 20% com base no nível de glicose sanguínea antes da injeção de insulina seguinte.¹⁷⁹ A frequência da administração pode ser aumentada para cada 2 ou 3 horas se a acidose não estiver a melhorar.

6.5 Acidose

A reposição de fluídos e insulina reverte a acidose. A insulina suspende a produção de cetóácidos permitindo que estes sejam metabolizados, o que gera bicarbonato. O tratamento da hipovolemia melhora a perfusão dos tecidos e a função renal, aumentando assim a excreção de ácidos orgânicos. Um grande estudo recente conduzido em crianças com CAD evidenciou que uma administração mais rápida dos fluídos comparativamente a uma administração mais lenta, causou uma normalização mais precoce do hiato aniônico plasmático; no entanto, o pH não normalizou mais rapidamente com uma infusão mais rápida dos fluídos, provavelmente devido ao aumento da frequência da acidose hiperclorêmica.¹¹⁸

A causa mais frequente da falta de resolução da acidose é o desenvolvimento de acidose hiperclorêmica. Esta é geralmente uma doença benigna e não deve atrasar a transição para a insulina subcutânea. As causas raras de acidose persistente incluem a administração insuficiente de fluídos, infecção/sépsis e a preparação incorreta da infusão de insulina intravenosa.

Ensaio controlados não encontraram benefício clínico na administração de bicarbonato.¹⁸⁰⁻¹⁸³ A terapêutica com bicarbonato pode causar acidose paradoxal do CNS^{184,185} e uma rápida correção da acidose com bicarbonato causa hipocaliemia.^{184,186,187} A administração de bicarbonato pode ser benéfica nas raras crianças com hipercalemia com perigo de vida ou acidose grave fora do comum (pH venoso <6,9) com contratilidade cardíaca comprometida.¹⁸⁸

6.6 A introdução de fluídos por via oral e a transição para injeções s.c. de insulina

- Apenas devem ser introduzidos os fluídos por via oral após ocorrer uma melhoria clínica substancial (acidose/cetose ligeira podem continuar presentes).

Tabela 2. Escala de coma de Glasgow (ECG).

Melhor resposta ocular	Melhor resposta verbal	Melhor resposta verbal (crianças sem expressão verbal)	Melhor resposta motora
1. Sem abrir os olhos.	1. Sem resposta verbal.	1. Sem resposta.	1. Sem resposta motora.
2. Abre os olhos com dor.	2. Sem palavras, apenas sons incompreensíveis; gemidos.	2. Inconsolável, irritável, inquieto, chora.	2. Extensão com dor (postura descerebrada).
3. Abre os olhos com comandos verbais.	3. Palavras, mas incoerentes.*	3. Inconsistentemente consolável e geme; produz sons vocais.	3. Flexão com dor (postura descorticada).
4. Abre os olhos espontaneamente.	4. Conversa confusa, desorientada.†	4. Consolável quando chora e interage de modo pouco apropriado.	4. Foge da dor.
	5. Conversa orientada, normal.	5. Sorri, orientado para o som, segue objetos e interage.	5. Localiza a dor.
			6. Obedece a comandos.

A ECG consiste em três parâmetros e é pontuada entre 3 e 15; 3 sendo o pior e 15 o melhor.⁸¹ Um dos componentes da ECG é a melhor resposta verbal, que não pode ser avaliada em crianças muito pequenas sem expressão verbal. Foi criada uma modificação da ECG para ser usada nas crianças demasiado pequenas para falarem.

* Palavras pouco apropriadas, discurso articulado aleatório ou exclamatório, mas sem uma interação conversacional mantida.

- A determinação das cetonas na urina com as tiras de teste baseia-se na reação ao nitroprussiato, que mede o acetoacetato e a acetona. A cetonúria persistente continua caracteristicamente ao longo de várias horas depois de os níveis séricos de BOHB terem voltado ao normal.^{70,71}
- A ausência de cetonúria *não* deve ser considerada um resultado que determina a resolução da CAD.
- Quando a cetoacidose tiver desaparecido, a ingestão oral for tolerada, e a transição para a insulina s.c. tiver sido planeada, deve ser administrada uma dose de insulina basal (de ação prolongada) adicionalmente à insulina de ação rápida ou curta. A altura mais conveniente para mudar para a insulina s.c. é imediatamente antes da hora de uma refeição. Alternativamente, pode ser administrada insulina basal enquanto a criança continua a receber a infusão de insulina intravenosa. Este método é seguro e pode ajudar a facilitar a transição para um regime subcutâneo.^{189,190}
- Para prevenir a hiperglicemia de *rebound*, a primeira injeção subcutânea deve ser administrada (com insulina de ação rápida) 15 a 30 minutos antes de a infusão de insulina ser suspensa, de modo a permitir tempo suficiente para que a insulina seja absorvida. Com a insulina de ação prolongada, a sobreposição deve ser mais prolongada, e a taxa de administração da insulina i.v. deve ser gradualmente reduzida. Por exemplo, nas crianças que estão a seguir um regime de insulina basal-bólus, a primeira dose de insulina basal pode ser administrada à noite e a infusão de insulina i.v. é suspensa na manhã seguinte.
- O regime, a dose e o tipo de insulina s.c. devem estar de acordo com as preferências e circunstâncias locais.
- Após a transição para a insulina s.c., é necessária a monitorização frequente da glicose sanguínea para evitar hiperglicemia e hipoglicemia acentuadas.

7. MONITORIZAÇÃO CLÍNICA E BIOQUÍMICA

A gestão de sucesso da CAD e do EHH requer uma **monitorização meticulosa** e o registo das respostas clínica e bioquímica ao tratamento, de modo que possam ser feitos ajustes atempados ao tratamento quando indicado pelos dados clínicos ou laboratoriais. Deve ser feita a documentação das observações clínicas, medicamentos, fluídos e resultados dos testes laboratoriais hora a hora, num **fluxograma**. A monitorização durante o tratamento inicial da CAD deve incluir os seguintes aspetos:

- Hora a hora (ou mais frequentemente, conforme indicado):
 - **Sinais vitais** (ritmo cardíaco, frequência respiratória, tensão arterial)
 - **Avaliação neurológica** (escala de coma de Glasgow ou avaliações semelhantes; Tabela 2) quanto a sinais e sintomas de aviso de lesão cerebral (ver secção 8.2).
 - quantidade de insulina administrada
 - **Ingestão e eliminação de fluídos** rigorosas (incluindo todos os fluídos por via oral)
 - A concentração de **glicemia capilar** deve ser determinada de hora a hora (mas deve ser feita a verificação cruzada com

a glicose venosa determinada em laboratório, uma vez que os métodos capilares podem ser pouco rigorosos nos casos em que existe má circulação periférica e quando os níveis de glicose plasmática são extremamente elevados). A utilidade da monitorização contínua da glicose intersticial durante a gestão da CAD está atualmente a ser avaliada.¹⁹¹

- **Determinações na admissão, e em seguida a cada 2 a 4 horas**, ou mais frequentemente, conforme clinicamente indicado:
 - Eletrólitos séricos, glicose, nitrogénio ureico no sangue, cálcio, magnésio, fosfato e gases do sangue
 - As concentrações de BOHB no sangue, se disponíveis, são úteis para rastrear a resolução da CAD.^{11,12,69-71,73,75} As determinações de BOHB através de um dispositivo manual correlacionam-se bem com um método de referência até 3 mmol/l, mas não são rigorosas acima dos 5 mmol/l.^{73,192}
- Observações laboratoriais:
 - O soro pode ser lipémico, o que em casos extremos pode interferir com o rigor da determinação dos eletrólitos em alguns laboratórios.¹⁹³
 - Se o laboratório não conseguir fornecer resultados atempados, um analisador bioquímico portátil que meça os eletrólitos séricos e os gases do sangue a partir de amostras de sangue colhidas por picada no dedo manualmente é um complemento útil às determinações efetuadas em laboratório. A glicose sanguínea e as concentrações de cetonas no sangue ou na urina também podem ser determinadas através de dispositivos manuais, enquanto se aguardam os resultados do laboratório.
- Pesar todas as manhãs.
- **Cálculos:**
 - Hiato aniónico plasmático = $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$: normal é 12 ± 2 mmol/l
 - Na CAD, o hiato aniónico plasmático é tipicamente de 20 a 30 mmol/l; um hiato aniónico plasmático >35 mmol/l sugere uma acidose láctica concomitante.^{194,195}
 - Sódio corrigido = $\text{Na determinado} + 1,6([\text{glicose plasmática} - 5,6]/5,6)$ mmol/l ou $\text{Na determinado} + 1,6([\text{glicose plasmática} - 100]/100)$ mg/dl^{91,92,196}
 - Osmolalidade efetiva (mOsm/kg) = $2 \times (\text{Na plasmático}) + \text{glicose plasmática em mmol/l}$; o intervalo normal é de 275 a 295 mOsm/kg.

8. COMPLICAÇÕES

8.1 Morbilidade e mortalidade

A CAD está associada a um vasto leque de complicações, que incluem:

- **Mortalidade**, principalmente devido a lesão cerebral. Nos países desenvolvidos, a taxa de morte devida a CAD é $<1\%$, enquanto nos países em desenvolvimento é muito superior, chegando aos 3 a 13%.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ A taxa de mortalidade reportada por EHH é superior; no entanto, há falta de dados fiáveis nas populações pediátricas.
- As **sequelas neurológicas graves permanentes** resultantes de lesões cerebrais relacionadas com CAD são pouco frequentes. No

entanto, podem resultar alterações na memória, na atenção, no quociente de inteligência verbal e na microestrutura do cérebro, de episódios de CAD aparentemente pouco complicados. Mesmo um único episódio de CAD está associado a declínios subtis da memória pouco após um diagnóstico de DM1.^{201,202}

- **A necrose tubular aguda (NTA) do rim e a lesão renal aguda (LRA)**²⁰³⁻²⁰⁵ ocorrem numa proporção elevada (43% a 64%) em crianças hospitalizadas devido a CAD e são mais comuns entre crianças com acidose mais grave e déficit no volume do fluido extracelular.²⁰⁴⁻²⁰⁵ A LRA está definida pelos critérios de creatinina sérica do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO); LRA de estadio 1,2 ou 3 definida por uma creatinina sérica 1,5, 2 ou 3 vezes superior à creatinina inicial estimada.²⁰⁶ A NTA e a LRA são geridas através da restauração dos fluidos, dos eletrólitos e do equilíbrio glicémico.

Outras complicações incluem:

- Hipocaliemia*
- Hipoglicemia
- Hipocalcemia, hipomagnesémia¹⁵²
- Hipofosfatemia grave^{139,144,146,150*}
- Acidose hiperclorémica¹¹⁸
- Alcalose hipoclorémica²⁰⁷
- Outras complicações do sistema nervoso central, incluindo trombose venosa cerebral, trombose arterial basilar, hemorragia intracraniana, enfarte cerebral²⁰⁸⁻²¹⁰
- Trombose venosa profunda^{87,88,211 *}
- Embolismo pulmonar^{212*}
- Mucormicose rinocerebral ou pulmonar^{213,214}
- Pneumonia de aspiração*
- Edema pulmonar^{215,216*}
- Síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA)²¹⁷
- Intervalo QTc prolongado^{218,219}
- Pneumotórax, pneumomediastino e enfisema subcutâneo^{220,221}
- Rabdomiólise^{222*}
- Necrose por isquemia mesentérica²²³
- Insuficiência renal*
- Pancreatite aguda.^{224*}

* Estas complicações, frequentemente fatais, têm sido mais frequentes no EHH.²²⁵ A patofisiologia e a gestão do EHH são discutidas nas outras secções destas orientações.

8.2 Lesão cerebral

A incidência de lesões cerebrais clinicamente evidentes relacionadas com a CAD é de 0,5 a 0,9% e a taxa de mortalidade é de 21 a 24%.^{101,226,227} As anomalias do estado mental (pontuações <14 na ECG) ocorrem em aproximadamente 4 a 15% das crianças com CAD tratada e são frequentemente associadas a edema cerebral ligeiro detetado através de imagiologia neurológica.^{228,229} Estudos de imagiologia neurológica levaram à conclusão que o edema cerebral não é um fenómeno raro em crianças com CAD, mas ocorre frequentemente e com gravidade variável.^{228,230,231} Uma lesão cerebral clinicamente evidente representa a manifestação mais grave de um fenómeno comum.²³²

A causa das lesões cerebrais relacionadas com a CAD é um tópico que é alvo de contínua investigação. Inicialmente pensava-se que a causa era a administração rápida de fluidos, que resultava em alterações na osmolalidade sérica, no entanto, evidências mais recentes sugerem que a hipoperfusão cerebral e o estado hiperinflamatório causados pela CAD desempenham papéis centrais.^{98,233-237} É digno de nota dizer-se que o grau de edema cerebral que se desenvolve durante a CAD se correlaciona com o grau de desidratação e hiperventilação na apresentação, mas não com a osmolalidade ou as alterações osmóticas iniciais durante o tratamento.²²⁹ Foi demonstrada a evidência de neuroinflamação em modelos animais de CAD, incluindo concentrações elevadas de citocinas e quimioquinas no tecido cerebral, ativação da microglia cerebral e astrogliose reativa.^{98,99,238-241} Também foi encontrada na CAD uma perturbação da barreira hematoencefálica, particularmente nos casos de lesão cerebral fatal.^{237,242,243}

As lesões cerebrais ocorrem com mais frequência nas crianças mais pequenas,²⁴⁴ nas com diabetes recém diagnosticado,^{199,244} e nas com maior duração dos sintomas.²⁴⁵ As associações destes riscos podem refletir a maior probabilidade de CAD grave nestas crianças. Estudos epidemiológicos identificaram vários fatores de risco bioquímicos na altura do diagnóstico, incluindo:

- Maior hipocapnia na apresentação, após o ajuste do grau de acidose^{101,229,246}
- Aumento do nitrogénio ureico sérico na apresentação^{101,229}
- Acidose mais grave na apresentação.^{157,247,248}

O tratamento com bicarbonato para a correção da acidose também foi associado a um aumento do risco de lesão cerebral. Foi concluído que esta associação persistia após o ajuste da gravidade da CAD.^{101,249}

Uma lesão cerebral clinicamente significativa desenvolve-se normalmente dentro das primeiras 12 horas após iniciar o tratamento, mas pode ocorrer antes de o tratamento ter começado^{101,226,250-252} ou, raramente, pode desenvolver-se até às 24 a 48 horas após o início do tratamento.^{101,244,253} Os sintomas e sinais são variáveis. Dor de cabeça ligeira a moderada na apresentação não é incomum nas crianças com CAD; no entanto, o desenvolvimento de dor de cabeça, ou um agravamento substancial da dor de cabeça após começar o tratamento é preocupante. Abaixo apresenta-se um método de diagnóstico clínico baseado em avaliações manuais do estado neurológico.²⁵⁴ Um critério de diagnóstico, dois critérios principais, ou um critério principal e dois critérios menores, têm uma sensibilidade de 92% e uma taxa de falsos positivos de apenas 4%. Os sinais que ocorram antes do tratamento não devem ser considerados no diagnóstico. A imagiologia neurológica não é necessária para o diagnóstico de lesão cerebral.

Critérios de diagnóstico

- Resposta motora ou verbal anormal à dor
- Postura desarranjada ou descerebrada
- Paralisia dos nervos cranianos (especialmente de grau III, IV e VI)
- Padrão respiratório neurogénico anormal (e.g. grunhidos, taquipneia, respiração de Cheyne-Stokes, respiração apnéustica).

Critérios principais

- Conciliação alterada, confusão, nível flutuante de consciência

- Desaceleração do ritmo cardíaco mantida (redução de mais de 20 batimentos por minuto) não atribuível a uma melhoria do volume intravascular ou ao estado do sono
- Incontinência não apropriada à idade.

Crítérios menores

- Vômitos
- Dor de cabeça
- Letargia ou de difícil excitação
- Tensão arterial diastólica >90 mmHg
- Idade <5 anos.

8.2.1 Tratamento de lesões cerebrais

- Iniciar o tratamento logo que haja suspeita da doença.
- Ajustar a taxa de administração de fluídos conforme necessário para manter a pressão arterial normal, ao mesmo tempo que evitando a administração excessiva de fluídos, que podem aumentar a possibilidade de formação de edema cerebral. Evitar diligentemente a hipotensão que pode comprometer a pressão da perfusão cerebral.
- Os agentes hiperosmolares devem estar prontamente disponíveis à cabeceira.
- Administrar 0,5 a 1 g/kg de manitol i.v. ao longo de 10 a 15 minutos.²⁵⁵⁻²⁵⁷ O efeito do manitol deve ser aparente após ~15 minutos e espera-se que dure cerca de 120 minutos. Se necessário, a dose pode ser repetida após 30 minutos.
- Uma solução salina hipertônica a 3%, numa dose sugerida de 2,5 ml/kg administrada ao longo de 10 a 15 minutos pode ser usada como alternativa ao manitol, ou adicionalmente ao manitol se não tiver havido resposta ao manitol no espaço de 15 a 30 minutos.^{258,259}
- 2,5 ml/kg de solução salina hipertônica a 3% são equimolares a 0,5 g/kg de manitol. A intubação pode ser necessária no doente com falência respiratória iminente devido ao grave compromisso neurológico. Para os doentes intubados, o nível de pCO₂ deve estar aproximado ao previsto para o nível da acidose metabólica. A hipocapnia além deste nível deve ser evitada, exceto quando é necessário tratar clinicamente uma pressão intracraniana elevada clara.²⁶⁰
- Após o tratamento hiperosmolar ter começado, pode considerar-se a imagiologia craniana. No entanto, o tratamento do doente clinicamente sintomático não deve ser atrasado pela obtenção dos exames de imagiologia. A preocupação principal que a imagiologia neurológica poderá confirmar é se o doente tiver uma lesão que requeira uma neurocirurgia de urgência (p. ex. hemorragia intracraniana) ou uma lesão que possa necessitar de anticoagulantes (p. ex. uma trombose cerebrovascular), conforme sugerido pelas evidências clínicas, particularmente pelos défices neurológicos focais.^{208,262,263}

9. PREVENÇÃO DE CAD RECORRENTE

A maioria dos episódios de CAD em crianças com diabetes previamente diagnosticada são resultado da omissão de insulina, seja inadvertidamente ou de modo deliberado. As famílias de crianças com

episódios recorrentes de CAD devem trabalhar com um profissional da diabetes de modo a assegurar uma compreensão apropriada dos procedimentos para a gestão dos dias de doença e para resolver as falhas na bomba de insulina. Devem ser consultadas uma assistente social ou uma psicóloga clínica de modo a identificar as razões psicossociais que contribuem para os episódios de CAD quando há suspeita de uma omissão de insulina deliberada.

10. EHH

Esta síndrome é caracterizada por concentrações de glicose sérica extremamente elevadas e hiperosmolalidade sem cetose significativa. As taxas de complicações do tratamento e mortalidade são substancialmente superiores às observadas na CAD.⁴² A incidência do EHH em crianças e adolescentes está a aumentar³⁵ com até 2% das crianças a apresentarem EHH no início da diabetes tipo 2.³⁰ O EHH manifesta-se através de poliúria e polidipsia de aumento gradual, que podem continuar sem serem reconhecidas, resultando numa desidratação profunda e perda de eletrólitos na altura da apresentação. Frequentemente é acompanhado de letargia, fraqueza, confusão, tonturas e alterações do comportamento.^{35,264} A obesidade e a hiperosmolalidade podem tornar a avaliação clínica da desidratação desafiadora. Apesar da grave redução no volume do fluído extracelular e das perdas de eletrólitos, a hipertonicidade preserva o volume intravascular e os sinais de desidratação podem ser menos evidentes.

Durante a terapêutica, a diminuição da osmolalidade sérica resulta na movimentação de água para fora do espaço intravascular, resultando numa diminuição do volume intravascular. Adicionalmente, uma diurese osmótica pronunciada pode continuar durante muitas horas em crianças com concentrações de glicose plasmática extremamente aumentadas. Na fase inicial do tratamento, as perdas de urina podem ser consideráveis. Dado o facto de o volume intravascular poder diminuir rapidamente durante o tratamento em crianças com EHH, é necessária uma reposição mais agressiva do volume intravascular (comparativamente ao tratamento das crianças com CAD), de modo a evitar o colapso vascular.

10.1 Tratamento do EHH

Não existem dados prospetivos para orientar o tratamento de crianças e adolescentes com EHH. As seguintes recomendações são baseadas na extensa experiência em adultos² e uma apreciação das diferenças patofisiológicas entre o EHH e a CAD²²⁵ (Figura 3).

As crianças devem dar entrada numa unidade de cuidados intensivos ou numa unidade comparável em que estejam disponíveis médicos, enfermeiros e serviços de laboratório especializados.

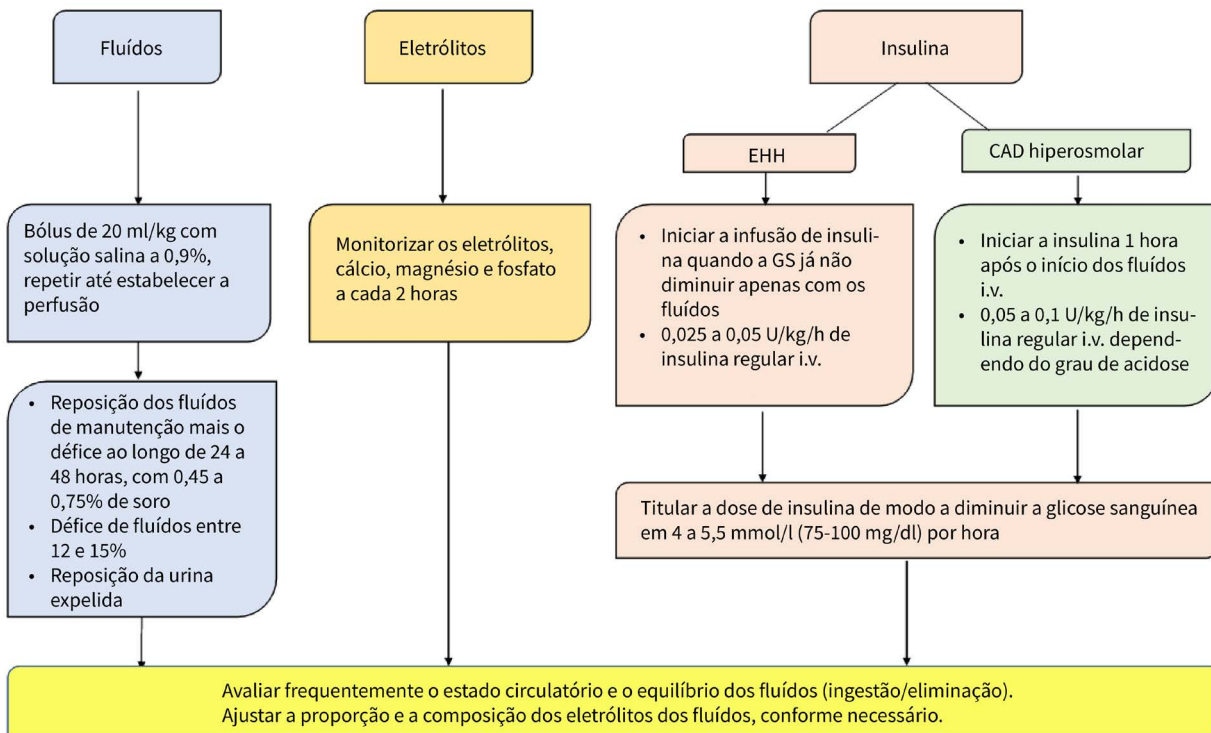
[Insert Figure 3 here - Inserir aqui a Figura 3]

10.1.1. Terapêutica com fluídos no EHH

O objetivo da terapêutica inicial com fluídos é expandir o volume intra e extravascular e restaurar a perfusão renal normal. A taxa de reposição de fluídos deve ser mais rápida do que a recomendada na CAD.

- O bólus inicial deve ser ≥20 ml/kg de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) e deve ser assumido um défice de fluídos de

Figura 3. Tratamento do estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH).²²⁵



aproximadamente 12 a 15% do peso. Se necessário, devem ser administrados rapidamente bólus de fluídos adicionais para restaurar a perfusão periférica.

- Por conseguinte, deve ser administrado 0,45% a 0,75% de NaCl para substituir o déficit, ao longo de 24 a 48 horas.
- Uma vez que os fluídos isotônicos são mais eficazes na manutenção do volume circulatório, deve ser reiniciada a solução salina isotônica se a perfusão e o estado hemodinâmico parecerem desadequados à medida que a osmolalidade sérica declina.
- As concentrações de sódio sérico devem ser medidas frequentemente e a concentração de sódio nos fluídos deve ser ajustada de modo a promover um declínio gradual da concentração do sódio sérico corrigido e da osmolalidade.
 - Apesar de não existirem dados que indiquem uma taxa ótima de declínio na concentração de sódio sérico, foram recomendados 0,5 mmol/l por hora na desidratação hipernatrêmica.²⁶⁵ Só com a reidratação adequada (isto é, antes de começar a terapêutica com insulina) as concentrações de glicose sérica devem diminuir 4,1 a 5,5 mmol/l (75 a 100 mg/dl) por hora.^{266,267}
 - A mortalidade foi associada a uma incapacidade de a concentração sódio sérico corrigido declinar com o tratamento.³⁵
 - Uma taxa mais rápida de declínio da concentração de glicose sérica é típica durante as primeiras horas de tratamento devido à expansão do volume intravascular, conduzindo a uma melhoria da perfusão renal. Se houver uma queda rápida continuada na glicose sérica (>5,5 mmol/l, 100 mg/dl por hora) após as primeiras horas, considerar a adição

de glicose a 2,5% ou 5% ao fluído de reidratação. A falha da diminuição esperada na concentração de glicose plasmática deve desencadear uma reavaliação e uma avaliação da função renal.

- Ao contrário do que acontece no tratamento da CAD, é recomendada a reposição das perdas urinárias.¹⁶⁵ A concentração típica de sódio na urina durante uma diurese osmótica aproxima-se de uma solução salina a 0,45%; no entanto, quando existe uma preocupação acerca da adequabilidade do volume em circulação, as perdas urinárias podem ser substituídas por um fluído contendo uma concentração mais elevada de sódio.

10.1.2. Terapêutica com insulina no EHH

A administração precoce de insulina não é necessária no EHH uma vez que a cetose é normalmente mínima e a administração de fluídos isoladamente causa um marcado declínio na concentração de glicose sérica. A pressão osmótica exercida pela glicose dentro do espaço vascular contribui para a manutenção do volume sanguíneo. Uma queda rápida na concentração de glicose sérica e na osmolalidade após a administração de insulina podem conduzir a compromisso circulatório e trombose venosa, a não ser que a reposição de fluídos seja adequada. As crianças com EHH também apresentam défices de potássio extremos; uma transição rápida do potássio para o espaço intracelular induzida pela insulina pode desencadear uma arritmia.

- A administração de insulina deve ser iniciada quando a concentração de glicose sérica já não estiver em queda a uma taxa de pelo menos 3 mmol/l (~50 mg/dl) por hora apenas com a administração de fluídos.

- No entanto, nas crianças com cetose e acidose mais graves (apresentação mista de CAD e EHH – ver mais tarde) a administração de insulina deve ser iniciada mais cedo.
- A administração contínua de insulina a uma taxa de 0,025 a 0,05 U/kg/h, pode ser usada inicialmente, com a dose titulada para atingir um declínio na concentração de glicose sérica de 3 a 4 mmol/l (~50 a 75 mg/dl) por hora.
- Os bólus de insulina não são recomendados.

10.1.3. Eletrólitos no EHH

De um modo geral, os défices de potássio, fosfato e magnésio são superiores no EHH do que na CAD.

- A reposição do potássio (40 mmol/l de um fluido de reposição) deve iniciar-se logo que a concentração de potássio sérico esteja dentro do intervalo normal e a função renal adequada tenha sido retomada.
 - Podem ser necessárias taxas elevadas de administração de potássio, particularmente após o início de uma infusão de insulina.
 - As concentrações do potássio sérico devem ser monitorizadas a cada 2 a 3 horas, juntamente com a monitorização cardíaca.
 - Podem ser necessárias determinações de potássio de hora a hora se a criança tiver hipocaliemia.
- A terapêutica com bicarbonato é contraindicada; aumenta o risco de hipocaliemia e pode afetar adversamente o aporte de oxigénio para os tecidos.
- Em crianças com hipofosfatemia, uma solução intravenosa que contenha uma mistura de 50:50 de fosfato de potássio e cloreto de potássio ou acetato de potássio permite geralmente a reposição adequada do fosfato, ao mesmo tempo que evita uma hipocalcemia clinicamente significativa.
 - As concentrações de fósforo sérico devem ser determinadas a cada 3 a 4 horas.
- A reposição do magnésio deve ser considerada em doentes ocasionais que tenham hipomagnesemia e hipocalcemia graves durante a terapêutica. A dose recomendada é de 25 a 50 mg/kg por dose, para 3 a 4 doses administradas a cada 4 a 6 horas, com uma taxa máxima de infusão de 150 mg/minuto e 2 g/h.

10.2 Complicações do EHH

- Devem ser consideradas a profilaxia mecânica e a farmacológica (heparina de baixo peso molecular) para prevenir a trombose venosa, especialmente em crianças >12 anos.²²⁵
- Pode ocorrer rabdomiólise em crianças com EHH resultando em insuficiência renal aguda, hipercalcemia grave, hipocalcemia e inchaço dos músculos causadores de síndrome compartimental.^{222,264,268,269} A tríade clássica de sintomas da rabdomiólise inclui mialgia, fraqueza e urina escura. É recomendada a monitorização das concentrações de creatina quinase a cada 2 a 3 horas para uma deteção precoce.
- Por razões desconhecidas, várias crianças com EHH tiveram manifestações clínicas consistentes com hipertermia maligna, que está associada a uma elevada taxa de mortalidade.^{270,271} As crianças que tiveram febre associada a um aumento das concentrações de

creatina quinase podem ser tratadas com dantroleno, que reduz a libertação do cálcio do retículo sarcoplasmático e estabiliza o metabolismo do cálcio dentro das células musculares; no entanto, as taxas de mortalidade são elevadas, mesmo com tratamento.^{270,271}

- Nos adultos em que a osmolalidade sérica excede os 330 mOsm/kg, é comum um estado mental alterado; no entanto, o edema cerebral é raro.³⁵ Entre 96 casos de EHH reportados na literatura até 2010, incluindo 32 mortes, houve apenas um caso de edema cerebral,³⁵ e não houve mais reportes de edema cerebral em crianças com EHH até à data. Um declínio do estado mental após uma melhoria da hiperosmolaridade com o tratamento é pouco usual e deve ser prontamente investigado.

10.3 EHH e CAD combinados

É frequentemente que uma apresentação mista de EHH e CAD não seja reconhecida e seja gerida de modo pouco apropriado, o que pode aumentar o risco de complicações.²⁷² As crianças com uma apresentação mista cumprem os critérios para o diagnóstico de CAD e apresentam hiperosmolalidade (concentração de glicose sanguínea >33,3 mmol/l (600 mg/dl) e osmolalidade efetiva >320 mOsm/kg). O tratamento deve contar com complicações potenciais tanto da CAD como do EHH. O estado mental deve ser cuidadosamente monitorizado, e é necessária uma reavaliação frequente do estado circulatório e do equilíbrio dos fluidos para orientar a terapêutica. De modo a manter um volume circulatório adequado, a taxa de administração de fluidos e eletrólitos normalmente excede o requerido para um caso típico de CAD. A insulina é necessária para tratar a cetose e parar a gliconeogénese hepática; no entanto, a infusão de insulina deve ser deferida até que a criança tenha recebido os bólus iniciais de fluidos e a circulação tenha sido estabilizada. Podem ocorrer hipocaliemia e hipofosfatemia graves, e as concentrações de potássio e fosfato devem ser cuidadosamente monitorizadas conforme descrito acima para o EHH.

Referências bibliográficas:

- Foster D, McGarry J. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1983;309:159-69.
- Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
- Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):40.
- Hanas R, Lindgren F, B L. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatric Diabetes*. 2009;10(1):33-7.
- Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2015;373(6):548-59.
- Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):132-37.
- DePiero A, Kuppermann N, Brown K, et al. Hypertension during Diabetic Ketoacidosis in Children. *J Pediatr*. 2020;223:156-63.
- Deeter K, Roberts J, Bradford H, et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab*. 2011;12:295-301.
- McDonnell C, Pedreira C, Vadamalayan B, Cameron F, Werther G. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolality and hypernatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diab*. 2005;6:90-4.
- Dunger D, Sperling M, Acerini C, et al. ESPE / LWPE consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2003;89:188-94.
- Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care*. 2008;31(4):643-7.
- Tremblay ES, Millington K, Monuteaux MC, Bachur RG, Wolfsdorf JI. Plasma beta-Hydroxybutyrate for the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(12):e1345-e1350. doi:10.1097/pec.0000000000002035
- Laffel L. Ketone bodies: a reiew of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:412-26.
- Lewis J. Valproic acid (Depakene). A new anticonvulsant agent. *JAMA*. 1978;240(20):2190-2.
- Csako G. False-positive results for ketone with the drug mesna and other free-sulfhydryl compounds. *Clin Chem*. 1987;33:289-92.
- Csako G, Elin R. Spurious ketonuria due to captopril and other free sulfhydryl drugs [letter]. *Diabetes Care*. 1996;19(6):673-4.
- Rosenbloom A, Malone J. Recognition of impending ketoacidosis delayed by ketone reagent strip failure. *JAMA*. 1978;240(22):2462-4.
- Burge M, Hardy K, Schade D. Short term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1192-98.
- Pinkney J, Bingley P, Sawtell P. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: A prospective population-based study. *Diabetologia*. 1994;37:70-74.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.
- Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654-64 e1.
- Misaghian-Xanthos N, Shariff Al, Mekala K, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis: A Case Series From Three Academic Institutions. *Diabetes Care*. 2017;40(6):e65-6.
- Danne T, Garg S, Peters A, Buse J, Mathieu C et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147-1154. doi:10.2337/dc18-2316
- von Oettingen J, Wolfsdorf J, Feldman HA, Rhodes ET. Use of Serum Bicarbonate to Substitute for Venous pH in New-Onset Diabetes. *Pediatrics*. 2015;136(2):e371-7.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-29.
- Ingelfinger JR, Jarcho JA. Increase in the Incidence of Diabetes and Its Implications. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1473-4.
- Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*. 2013;56(7):1471-88.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. (Consensus statement). *Diabetes Care*. 2000;23(3):381-9.
- Gungor N HT, Libman I, Bacha F, Arslanian S Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1579-609.
- Klingensmith G, Connor C, Ruedy K, et al. Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatr Diab*. 2016;17:266-73.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121:e1258-66.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford J, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-45.
- Chase H, Garg S, Jelley D. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev*. 1990;11:297-304.
- Morales A, Rosenbloom A. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2004;144:270-3.
- Rosenbloom A. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr*. 2010;156(2):180-4.
- Canarie M, Bogue C, Banasiak K, Weinzimer S, Tamborlane W. Decompensated hyperglycemic hyperosmolality without significant ketoacidosis in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:1115-24.
- Bagdure D, Rewers A, Campagna E, Sills MR. Epidemiology of hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children hospitalized in USA. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(1):18-24.
- Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2010;11(3):199-204.
- Chen T, Zhang D, Bai Z, et al. Successful Treatment of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Status in an Infant with KCNJ11-Related Neonatal Diabetes Mellitus via Continuous Renal Replacement Therapy. *Diabetes Ther*. 2018;(9):5.
- Roberts A, James J, Dhatariya K, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care Group. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2018;35(8):1011-7.
- Holt R. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):96.
- Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. Review. *The Journal of Pediatrics*. Jan 2011;158(1):9-14, 14 e1-2. doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.048
- Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia*. 2001;44(suppl 3):B75-80.
- Lévy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabetic Med*. 1992;9:279-84.
- Usher-Smith J, Thompson M, Ercole A, Walter F. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. 2012;55:2878-94.
- Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Frohlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis in Austrian Children: A Population-Based Analysis 1989-2011. *J Pediatr*. 2013;163(5):1484-8.
- Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(2):259-62.
- Hanas R, indgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden—a 2-year paediatric population study. *Diabet Med*. 2007;24(10):1080-5.
- Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child*. 1996;75(5):410-5.

50. Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, et al. High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep*. 2016;6:38844.
51. Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia*. 2020;63(8):1530-41.
52. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, 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*. 2021;44(7):1573-8. doi:10.2337/dc20-0389
53. Manuwald U, Schoffer O, Hegewald J, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern-Germany: A population based register study. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218807. doi:10.1371/journal.pone.0218807
54. Vicinanza A, Messaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes*. Aug 2019;20(5):584-593. doi:10.1111/pedi.12864
55. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. 2011;343:4092. doi:10.1136/bmj.d4092%JBMJ
56. Chao LC, Vidmar AP, Georgia S. Spike in Diabetic Ketoacidosis Rates in Pediatric Type 2 Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1451-3.
57. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2022;107(2):180-185. doi:10.1136/archdischild-2020-321220
58. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2021;38(1):e14417.
59. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(4):552-7.
60. Cherubini V, Marino M, Carle F, Zagaroli L, Bowers R, Gesuita R. Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108838.
61. Maahs D, Hermann J, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1876-82.
62. Cengiz E, Xing D, Wong J, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(6):447-54.
63. Rewers A, Chase H, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002;287:2511-8.
64. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet*. 1997;350(9090):1505-10.
65. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr*. 1998;87(5):537-41.
66. Rosilio M, Cotton J, Wieliczko M, et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care*. 1998;21:1146-53.
67. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1261-1318.
68. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. Nov 2010;126(5):e1361-99. doi:10.1542/peds.2010-2972D
69. Taboulet P, Haas L, Porcher R, et al. Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the emergency department setting. *Europ J Emerg Med*. 2004;11:251-8.
70. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(3):150-6.
71. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*. 2003;16:312-6.
72. Ham M, Okada P, White P. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatr Diab*. 2004;5:39-43.
73. Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(6):671-6.
74. Prisco F, Picardi A, Iafusco D, et al. Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatr Diabetes*. 2006;7(4):223-8.
75. Wiggam MI, O'Kane MJ, Harper R, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized controlled study. *Diabetes Care*. Sep 1997;20(9):1347-52. doi:10.2337/diacare.20.9.1347
76. Ugale J, Mata A, Meert K, Samaik A. Measured degree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:e103-7.
77. Sottosanti M, Morrison G, Singh R, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child*. 2012;97:96-100.
78. Koves I, Neutze J, Donath S, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diab Care*. 2004;27:2485-7.
79. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA*. 2004;291(22):2746-54.
80. Trainor J, Glaser N, DePiero A, et al. Clinical and Laboratory Predictors of Dehydration Severity in Children with Diabetic Ketoacidosis. (Personal Communication) 2021.
81. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.
82. Reilly P, Simpson D, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Child's Nerv Syst*. 1988;4:30-3.
83. Tasker R, Lutman D, Peters M. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:405-11.
84. Marcin J, Glaser N, Barnett P, et al. Clinical and therapeutic factors associated with adverse outcomes in children with DKA-related cerebral edema. *J Pediatr*. 2003;141:793-7. doi:10.1371/journal.pone.0218807
85. Malone J, Brodsky S. The value of electrocardiogram monitoring in diabetic ketoacidosis. *Diab Care*. 1980;3:543-7.
86. Soler NG, Bennett MA, Fitzgerald MG, Malins JM. Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1974;23(7):610-5.
87. Worly J, Fortenberry J, Hansen I, Chambliss C, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children With diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters *Pediatrics*. 2004;113:e57-60.
88. Gutierrez J, Bagatell R, Sampson M, Theodorou A, Berg R. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med*. 2003;31:80-3.
89. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child*. 1988;142(4):448-50.
90. Linares MY SJ, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care*. 1996;12(5):347-51.
91. Katz M. Hyperglycemia-induced hyponatremia - calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med*. 1973;289:843-4.
92. Oh G, Anderson S, Tancredi D, Kuppermann N, Glaser N. Hyponatremia in pediatric diabetic ketoacidosis: reevaluating the correction factor for hyperglycemia *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:771-2.
93. Harris G, Fiordalisi I, Finberg L. Safe management of diabetic ketoacidemia. *J Pediatr*. 1988;113:65-7.
94. Krane E. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 1989;114:166.
95. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic

- ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes*. Dec 2009;10(8):534-41. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00511.x
96. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2275-87.
 97. Glaser N, Gorges S, Marcin J, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2004;145:164-71.
 98. Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, Orgain M, Glaser N. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diab*. 2016;17:127-39.
 99. Glaser N, Chu S, Hung B, Fernandez L, Wulff H, Tancredi, D, O'Donnell, ME. Acute and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001793.
 100. Harris G, Fiordalisi I, Harris W, Mosovich L, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: A retrospective and prospective study. *J Pediatr*. 1990;117:22-31.
 101. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2001;344:264-9.
 102. Glaser NS, Stoner MJ, Garro A, et al. Serum Sodium Concentration and Mental Status in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics*. 2021;148(3)doi:10.1542/peds.2021-050243
 103. Sperling M, Dunger D, Acerini C, et al. ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;113:e133-40.
 104. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling M. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diab Care*. 2006;29:1150-9.
 105. Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, et al. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. *Pediatr Diab*. 2018;Suppl 27:155-77.
 106. Rother KI, WF S. Effect of rehydration fluid with 75 mmol/L of sodium on serum sodium concentration and serum osmolality in young patients with diabetic ketoacidosis. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(12):1149-53.
 107. White P, Dickson B. Low morbidity and mortality in children with diabetic ketoacidosis treated with isotonic fluids. *J Pediatr*. 2013;163(3):761-6.
 108. Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA*. Oct 20 1989;262(15):2108-13.
 109. Mel JM, Werther GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? *J Paediatr Child Health*. 1995;31(1):17-20.
 110. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr*. 1990;117:22-31.
 111. Harris GD, Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(10):1046-52.
 112. Wagner A, Risse A, Brill HL, et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care*. May 1999;22(5):674-7.
 113. Toledo JD, Modesto V, Peinador M, et al. Sodium Concentration in Rehydration Fluids for Children with Ketoacidotic Diabetes: Effect on Serum Sodium Concentration. *J Pediatr*. 2009;154:895-900.
 114. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2014;doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1211
 115. Yung M, Letton G, Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(1):12-17.
 116. Felner E, White P. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics*. 2001;108(3):735-40.
 117. Basnet S VP, Andoh J, Verhulst S, Koirala J. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med*. 2014;29(1):38-42.
 118. Rewers A, Kuppermann N, Stoner MJ, et al. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2061-2068. doi:10.2337/dc20-3113
 119. Adrogue HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int*. 1984;25(4):591-8.
 120. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron*. 1990;54:1-6.
 121. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med*. 1978;89(6):925-7.
 122. Oh M, Banerji M, Carroll H. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981;30:310-13.
 123. von Oettingen JE, Rhodes ET, Wolfsdorf JI. Resolution of ketoacidosis in children with new onset diabetes: Evaluation of various definitions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;135:76-84.
 124. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):138-45.
 125. Atchley D, Loeb R, Richards D J, Benedict E, Driscoll M. On diabetic ketoacidosis: A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest*. 1933;12:297-326.
 126. Nabarro J, Spencer A, Stowers J. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *QJ Med*. 1952;82:225-48.
 127. Butler A, Talbot N, Burnett C, Stanbury J, MacLachlan E. Metabolic studies in diabetic coma. *Trans Assoc Am Physicians*. 1947;60:102-9.
 128. Danowski T, Peters J, Rathbun J, Quashnock J, Greenman L. Studies in diabetic acidosis and coma, with particular emphasis on the retention of administered potassium. *J Clin Invest*. 1949;28:1-9.
 129. Darrow D, Pratt E. Retention of water and electrolyte during recovery in a patient with diabetic acidosis. *J Pediatr*. 1952;41:688-96.
 130. Moulik NR, Jayashree M, Singhi S, Bhalla AK, Attri S. Nutritional status and complications in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):e227-33.
 131. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(3):163-72.
 132. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol*. 1980;238(5):E421-427.
 133. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):349-57.
 134. Taye GM, Bacha AJ, Taye FA, Bule MH, Tefera GM. Diabetic Ketoacidosis Management and Treatment Outcome at Medical Ward of Shashemene Referral Hospital, Ethiopia: A Retrospective Study. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14:11795514211004957.
 135. Tattersall R. A paper which changed clinical practice (slowly). Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis (1946). *Diabet Med*. 1999;16(12):974-84.
 136. Davis SM, Maddux AB, Alonso GT, Okada CR, Mourani PM, Maahs DM. Profound hypokalemia associated with severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:61-65.
 137. Basnet S, Musaitif R, Khanal A, et al. Effect of Potassium Infusions on Serum Levels in Children during Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;9(2):113-8.
 138. Choi HS, Kwon A, Chae HW, Suh J, Kim DH, Kim HS. Respiratory failure in a diabetic ketoacidosis patient with severe hypophosphatemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(2):103-6.
 139. van der Vaart A WF, van Beek AP, et al. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9:e002018.
 140. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism*. 1979;28(3):191-4.
 141. Guest G RS. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc*. 1947;7:95-115.
 142. Guest G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child*. 1942;64:401-12.
 143. Clerbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A. Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med*. 1989;15(8):495-8.

144. de Oliveira Iglesias SB, Pons Leite H, de Carvalho WB. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(12):859-61.
145. Miszczuk K, Mroczek-Wacinska J, Piekarski R, Wysocka-Lukaszik B, Jawniak R, Ben-Skowronek I. Ventricular bigeminy and trigeminy caused by hypophosphatemia during diabetic ketoacidosis treatment: a case report. *Ital J Pediatr*. 2019;45:42.
146. Shilo S, Werner D, Hershko C. Acute hemolytic anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Acta haemat*. 1985;73:55-7.
147. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998;352(9125):391-6.
148. Knochel J. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med*. 1977;137(2):203-20.
149. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Medicine*. 1992;92(5):458-64.
150. Kutlu AO, Kara C, Cetinkaya S. Rhabdomyolysis without detectable myoglobinuria due to severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(6):537-8.
151. Bohannon N. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. *Arch Intern Med*. 1989;149(6):1423-5.
152. Zipf W, Bacon G, Spencer M, Kelch R, Hopwood N, Hawker C. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1979;2:265-8.
153. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Medicine*. 1979;67(5):897-900.
154. Waldhausl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes*. 1979;28:577-84.
155. Owen O, Licht J, Sapir D. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981;30:510-8.
156. Luzi L, Barrett E, Groop L, Ferrannini E, DeFronzo R. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1988;37:1470-7.
157. Edge J, Jakes R, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*. 2006;49:2002-9.
158. Martin MM, Martin AA. Continuous low-dose infusion of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr*. 1976;89(4):560-4.
159. Edwards GA, Kohaut EC, Wehring B, Hill LL. Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. A prospective comparative study. *J Pediatr*. 1977;91(5):701-5.
160. Drop SL, Duval-Arnould JM, Gober AE, Hersh JH, McEnery PT, Knowles HC. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. *Pediatrics*. 1977;59(5):733-8.
161. Lightner ES, Kappy MS, Revisin B. Low-dose intravenous insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: biochemical effects in children. *Pediatrics*. 1977;60(5):681-8.
162. Perkin RM, Marks JF. Low-dose continuous intravenous insulin infusion in childhood diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1979;540:545-8.
163. Kappy MS, Lightner ES. Low-dose intravenous insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child*. 1979;133(5):523-5.
164. Burghen G, Etteldorf J, Fisher J, Kitabchi A. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care*. 1980;3:15-20.
165. 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;93(5):1541-52.
166. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*. 1989;5(2):77-9.
167. Soler NG, Fitzgerald MG, Wright AD, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet*. 1975;2(7947):1221-4.
168. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, et al. 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;11:12-17.
169. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:137-40.
170. Rameshkumar R, Satheesh P, Jain P, et al. Low-Dose (0.05 Unit/kg/hour) vs Standard-Dose (0.1 Unit/kg/hour) Insulin in the Management of Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2021;58(7):617-23.
171. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med*. 1977;297:238-41.
172. Sacks HS, Shahshahani M, Kitabchi AE, Fisher JN, Young RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med*. 1979;90:36-42.
173. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Medicine*. 2004;117:291-6.
174. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1873-8.
175. Della Manna T, Steinmetz L, Campos P, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1856-61.
176. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;21(1):CD011281.
177. Priyambada L, Wolfsdorf JI, Brink SJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline: Diabetic ketoacidosis in the time of COVID-19 and resource-limited settings-role of subcutaneous insulin. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(8):1394-1402.
178. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*. 2018;61(2):267-74.
179. Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):290-6.
180. Morris L, Murphy M, Kitabchi A. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med*. 1986;105:836-40.
181. Okuda Y, Adrogue H, Field J, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:314-20.
182. Green S, Rothrock S, Ho J, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med*. 1998;31:41-48.
183. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Oct 20 1984;289(6451):1035-8.
184. Assal J, Aoki T, Manzano F, Kozak G. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1973;23:405-11.
185. Ohman J, Marliss E, Aoki T, Munichoodappa C, Khanna V, Kozak G. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1971;284:283-90.
186. Soler N, Bennet M, Dixon K, Fitzgerald M, Malins J. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet*. 1972;September 30:665-7.
187. Lever E, Jaspan J. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med*. 1983;75:263-68.
188. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med*. 1987;106(4):615-8.
189. Shankar V, Haque A, Churchwell KB, Russell W. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1173-8.
190. Harrison VS RS, Palladino AA, Ferrara C, Hawkes CP. Glargine co-administration with intravenous insulin in pediatric diabetic ketoacidosis is safe and facilitates transition to a subcutaneous regimen. *Pediatr Diabetes*. 2016;18:742-8.
191. Bichard L, Rushworth R, Torpy D. Flash Glucose Monitoring Compared to Capillary Glucose Levels in Patients With Diabetic Ketoacidosis: Potential Clinical Applications. *Endocr Pract*. 2021;27(8):813-8.
192. Yu HY, Agus M, Kellogg MD. Clinical utility of Abbott Precision Xceed Pro(R) ketone meter in diabetic patients. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(7):649-55.

193. Lutfi R, Huang J, Wong HR. Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis. *Pediatrics*. 2012;129(1):e195-8.
194. Narins RG, Rudnick MR, Bastl CP. The kidney in health and disease: XVIII: lactic acidosis and the elevated anion gap (II). *Hosp Pract*. 1980;15(6):91-8.
195. Figge J, Bellomo R, Egi M. Quantitative relationships among plasma lactate, inorganic phosphorus, albumin, unmeasured anions and the anion gap in lactic acidosis. *J Crit Care*. 2018;44:101-10.
196. Moran SM, Jamison RL. The variable hyponatremic response to hyperglycemia. *West J Med*. 1985;142(1):49-53.
197. Curtis J, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. *Diabetes Care*. 2002;25:1591-6.
198. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EWA, A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality - United States, 2000-2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:362-5.
199. Edge J, Ford-Adams M, Dunger D. Causes of death in children with insulin-dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child*. 1999;81:318-23.
200. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic ketoacidosis from developing countries. *World J Diabetes*. 2014;5:932-8.
201. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768-75.
202. Aye T, Mazaika P, Mauras N, et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care*. 2019;42:443-9.
203. Marzuillo P, Iafusco D, Zanfardino A, et al. Acute Kidney Injury and Renal Tubular Damage in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Onset. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2720-37.
204. Myers S, Glaser N, Trainor J, et al. Frequency and Risk Factors of Acute Kidney Injury During Diabetic Ketoacidosis in Children and Association With Neurocognitive Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020; Dec 1;3(12):e2025481.
205. Hursh B, Ronsley R, Islam N, Mammen C, Panagiotopoulos C. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):e170020.
206. KDIGO Acute Kidney Injury Working Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
207. Yasuda K, Hayashi M, Murayama M, Yamakita N. Acidosis-Induced Hypochloremic Alkalosis in Diabetic Ketoacidosis Confirmed by The Modified Base Excess Method. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2390-5.
208. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane M, Edge J. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2002;86:204-6.
209. Ho J MJ, Hill MD, Pacaud D. Pediatric stroke associated with new onset type 1 diabetes mellitus: case reports and review of the literature. *Pediatric diabetes*. 2006;7(2):116-121. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(2):116-21.
210. Cooper MR, Turner RA J, Hutaff L, Prichard R. Diabetic ketoacidosis complicated by disseminated intravascular coagulation. *Southern Medical Journal*. 1973;66(6):653-7.
211. Davis J, Surendran T, Thompson S, Corkey C. DKA, CVL and DVT. Increased risk of deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous lines. *Ir Med J*. 2007;100:344.
212. Quigley R, Curran R, Stagl R, Alexander J. Management of massive pulmonary thromboembolism complicating diabetic ketoacidosis. *Ann Thoracic Surg*. 1994;57(5):1322-4.
213. Khanna S, Soumekh B, Bradley J, et al. A case of fatal rhinocerebral mucormycosis with new onset diabetic ketoacidosis. *J Diab Comp*. 1998;12:224-7.
214. Dokmetas H, Canbay E, Yilmaz S, et al. Diabetic ketoacidosis and rhino-orbital mucormycosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;57:139-42.
215. Young M. Simultaneous acute cerebral and pulmonary edema complicating diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1995;18:1288-90.
216. Hoffman W, Locksmith J, Burton E, et al. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1998;12:314-20.
217. Breidbart S, Singer L, St.Louis Y, Saenger P. Adult respiratory distress syndrome in an adolescent with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 1987;111:736-7.
218. Kuppermann N, Park J, Glatter K, Marcin J, Glaser N. Prolonged QTc interval during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):544-9.
219. Perez MM, Medar S, Quigley L, Clark BC. QTc Prolongation in Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr*. 2021;228:235-39. doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.085.
220. Toomey FB, Chincock RF. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, and pneumothorax in diabetic ketoacidosis. *Radiology*. 1975;116:543-5.
221. Ersoy B, Polat M, Coşkun S. Diabetic ketoacidosis presenting with pneumomediastinum. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:67.
222. Mercer S, Hanks L, Ashraf A. Rhabdomyolysis in Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis or Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Case Series. *Glob Pediatr Health*. 2016;30(3):2333794X16671391.
223. Dimeglio L, Chaet M, Quigley C, Grosfeld J. Massive ischemic intestinal necrosis at the onset of diabetes mellitus with ketoacidosis in a three-year old girl. *J Pediatr Surg*. 2003;38:1537-9.
224. Slyper A, Wyatt D, Brown C. Clinical and/or biochemical pancreatitis in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol*. 1994;7:261-4.
225. Zeitler P, Haaq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: Pathophysiologic considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr*. 2010;in press
226. Lawrence S, Cummings E, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2005;146:688-92.
227. Edge J, Hawkins M, Winter D, Dunger D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2001;85:16-22.
228. Glaser N, Wooton-Gorges S, Buonocore M, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab*. 2006;7:75-80.
229. Glaser N, Marcin J, Wooton-Gorges S, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with DKA-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion weighted imaging *J Pediatr*. 2008;153:541-6.
230. Krane E, Rockoff M, Wallman J, Wolfsdorf J. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1985;312:1147-51.
231. Hoffman W, Steinhart C, El Gammal T, Steele S, Cuadrado A, Morse P. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *AJNR*. 1988;9:733-39.
232. Sperling M. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: an underestimated complication? *Pediatr Diabetes*. 2006;7(2):73-4.
233. Yuen N, Anderson S, Glaser N, O'Donnell M. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2008;57:2588-94.
234. Lam T, Anderson S, Glaser N, O'Donnell M. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2005;54:510-6.
235. Glaser N, Yuen N, Anderson S, Tancredi D, O'Donnell M. Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: Effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effects of bumetanide. *Diabetes*. 2010;59:702-9.
236. Hoffman W, Burek C, Waller J, Fisher L, Khichi M, Mellick L. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clin Immunol*. 2003;108:175-81.
237. Hoffman G, Stamatovic S, Andjelkovic A. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res*. 2009;1254:133-48.
238. Glaser N, Little C, Lo W, et al. Treatment with the KCa3.1 inhibitor TRAM-34 during diabetic ketoacidosis reduces inflammatory changes in the brain. *Pediatr Diab*. 2017;18(5):356-66.
239. Woo M, Patterson E, Cepinskas G, Clarson C, Omatsu T, Fraser D. Dynamic regulation of plasma matrix metalloproteinases in human diabetic ketoacidosis. *Pediatr Res*. 2016;79:295-300.
240. Omatsu T, Cepinskas G, Clarson C, et al. CXCL1/CXCL8 (GRO α /IL-8) in human diabetic ketoacidosis plasma facilitates leukocyte recruitment to cerebrovascular endothelium in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306:E1077-84.
241. Close T, Cepinskas G, Omatsu T, et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction. *Microcirculation*. 2013;20:534-43.
242. Hoffman W, Casanova M, Cudrici C, et al. Neuroinflammatory response of the choroid plexus epithelium in fatal diabetic ketoacidosis. *Exp Mol Pathol*. 2007;83:65-72.

243. Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS, et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(3):332-8.
244. Rosenbloom A. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1990;13:22-33.
245. Bello F, Sotos J. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet.* 1990;336(8706):64.
246. Mahoney C, Vlcek B, Del Aguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol.* 1999;21:721-27.
247. Durr J, Hoffman W, Sklar A, El Gammal T, Steinhart C. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes.* 1992;41:627-32.
248. Durward A, Ferguson LP, Taylor D, Murdoch IA, Tibby SM. The temporal relationship between glucose-corrected serum sodium and neurological status in severe diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* Oct 4 2011;96:50-57. doi:adc.2009.170530 [pii]10.1136/adc.2009.170530
249. Bureau M, Begin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr.* 1980;96:968-73.
250. Glasgow A. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy. *Diabetes Care.* 1991;14(1):77-8.
251. Couch R, Acott P, Wong G. Early onset of fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1991;14:78-9.
252. Deeb L. Development of fatal cerebral edema during outpatient therapy for diabetic ketoacidosis. *Pract Diab.* 1989;6:212-3.
253. Edge J. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16:316-24.
254. Muir A, Quisling R, Rosenbloom A. Early diagnosis of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 2000;49 Suppl.:A92-3.
255. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics.* 1982;69(87-90)
256. Roberts M, Slover R, Chase H. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes.* 2001;2:103-14.
257. Shabbir N, Oberfield SE, Corrales R, Kairam R, Levine LS. Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila).* 1992;31(9):570-3.
258. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia P. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:239-42.
259. Curtis J, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes.* 2001;2:191-4.
260. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr.* Dec 2002;141(6):793-7. doi:10.1067/mpd.2002.128888
261. Soto-Rivera CL, Asaro LA, Agus MS, DeCoursey DD. Suspected Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis: Is There Still a Role for Head CT in Treatment Decisions? *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(3):207-12.
262. Roe T, Crawford T, Huff K, Costin G, Kaufman F, Nelson M. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes and its Complications.* 1996;10(2):100-108.
263. Kanter R, Oliphant M, Zimmermann J, Stuart M. Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med.* 1987;15:175-6.
264. Price A, Losek J, Jackson B. Hyperglycaemic hyperosmolar syndrome in children: Patient characteristics, diagnostic delays and associated complications. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(1):80-4.
265. Kronan K, Normal ME. Renal and Electrolyte Emergencies. In: Fleisher GR LS, ed. *Textbook of Emergency Medicine, 4th Ed.* Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
266. Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am Family Physician.* 1999;60(5):1468-76.
267. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2000;29(4):683-705.
268. Shima S, Umino S, Kitamura M, Ushijima K, Yatsuga S. Severe Hyponatremia in Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Case Report of Two Japanese Children. *Cureus.* 2020;12(8):e9672.
269. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics.* 2006;118(5):2119-25.
270. Kilbane B, Mehta S, Backeljauw P, Shanley T, Crimmins N. Approach to management of malignant hyperthermia-like syndrome in pediatric diabetes mellitus. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:169-73.
271. Hollander A, Olney R, Blackett P, Marshall B. Fatal malignant hyperthermia-like syndrome with rhabdomyolysis complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males. *Pediatrics.* 2003;111:1447-52.
272. Agrawal S, Baird GL, Quintos JB, et al. Pediatric Diabetic Ketoacidosis With Hyperosmolarity: Clinical Characteristics and Outcomes. *Endocr Pract.* 2018;24(8):726-32.
273. Pinhas-Hamiel O, Sperling M. Diabetic ketoacidosis. In: Hochberg Z, ed. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, 3rd, revised edition.* Karger; 2017:112-3.
274. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957;19(5):823-32.
275. Friedman A. Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach. *Kidney Int.* 2005;67:380-88.
276. Collier S, Gura K, deLoid L, Dalton M. Parenteral Nutrition. In: Sonnevile K DC, ed. *Manual of Pediatric Nutrition 5th ed.* People's Medical Publishing House-USA; 2014:196-248.