

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Gestão em dias de doença em crianças e adolescentes com diabetes

Helen Phelan¹ | Ragnar Hanas² | Sabine E. Hofer³ |
Steven James⁴ | Alanna Landry⁵ | Warren Lee⁶ |
Jamie R. Wood⁷ | Ethel Codner⁸

¹ John Hunter Children's Hospital, Newcastle, New South Wales, Australia

² Department of Pediatrics, NU Hospital Group, Uddevalla Hospital, Uddevalla, and Sahlgrenska Academy, Institute of Clinical Sciences, University of Gothenburg

³ Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck, Austria

⁴ University of the Sunshine Coast, Petrie, Queensland, Australia

⁵ Department of Paediatrics, Oak Valley Health, Markham, Ontario, Canada

⁶ Dr Warren Lee's Paediatrics, Growth & Diabetes Centre, and KK Hospital, Singapore

⁷ University Hospitals Rainbow Babies and Children's Hospital, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, United States

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

Autora correspondente: Ethel Codner, MD, Institute of Maternal and Child Research (IDIMI), School of Medicine, University of Chile. Santa Rosa 1234, Postal Code: 8360160, Santiago, Chile. Email: ecodner@med.uchile.cl. Telephone: 562-29770855. Fax: 562-24248240.

Palavras-chave: diabetes tipo 1, pediatria, gestão em dias de doença, cetonas, CAD

1. O QUE É NOVO NA GESTÃO EM DIAS DE DOENÇA

- Esta nova versão das orientações para os dias de doença coloca maior ênfase sobre o modo como gerir a diabetes para a prevenção da cetose e a gestão com novas tecnologias.
- Infecções como a COVID-19, e mesmo as vacinas para a COVID-19, podem precipitar aumentos persistentes nas necessidades de insulina durante dias ou semanas.
- As orientações antecipatórias para lidar com padrões previsíveis de aumentos nas necessidades de insulina como doenças crônicas que requeiram terapêutica com esteroides ou hiperglicemia associada aos períodos menstruais, irão reduzir a ansiedade e a morbidade desnecessárias.
- O uso de plataformas de partilha de dados por via eletrônica vai ajudar as famílias e as equipas de cuidados de saúde a prestarem apoio na gestão em dias de doença.
- As tecnologias de circuito fechado, que combinam bombas e sensores, e a sua regulação interativa através de sistemas de inteligência artificial (sistemas de circuito fechado híbrido, administração de insulina automatizada ou os sistemas de AIA) podem ser úteis para manter os níveis de glicose no intervalo-

alvo durante os dias de doença; particularmente os sistemas que incorporam alvos de glicose personalizáveis e modos ativados pelo utilizador para reduzir ou intensificar a administração de insulina em situações especiais.

2. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

2.1 Preparação para os dias de doença

As pessoas com diabetes, as suas famílias e/ou cuidadores

- Devem receber educação e devem ser-lhes dadas orientações para se prepararem para a gestão da diabetes durante uma doença. Esta educação deve ser prestada na altura do diagnóstico, nas consultas de acompanhamento pelo menos anualmente, e oportunisticamente. **C**
- Devem ser ensinados a ajustar proactivamente a terapêutica da diabetes, de modo a prevenir hiperglicemia descontrolada ou sintomática, desidratação, cetose hiperglicêmica, cetoacidose, cetose hipo- ou normoglicêmica e/ou hipoglicemia grave. **E**

2.2 Gestão para a prevenção da cetose

- Nunca parar completamente a insulina! Substituir a recarga e a

agulha da caneta de insulina, ou a recarga, a sonda e o cateter da bomba, de modo a assegurar a administração adequada de insulina. **B**

- Monitorizar os níveis de glicose e de cetonas, pelo menos a cada 1 ou 2 horas. **E**
- É preferível monitorizar as cetonas no sangue do que na urina.
- A monitorização das cetonas no sangue durante a doença pode reduzir as idas à Urgência e as hospitalizações. **B**
- Ter por objetivo níveis de glicose entre 3,9 e 10 mmol/l (70 a 180 mg/dl) e cetonas no sangue abaixo dos 0,6 mmol/l. **E**
- Ajustar a dose de insulina em resposta à glicose sanguínea e aos níveis de cetonas no sangue. **E**
- As doses de insulina podem precisar de ser aumentadas consideravelmente durante a doença em crianças que se encontram na fase de remissão parcial ou de “lua-de-mel”, em que as doses são relativamente baixas. **E**
- Manter a hidratação e procurar aconselhamento médico urgente se a criança não for capaz de beber:
 - Devem ser dados líquidos por via oral que contenham hidratos de carbono se o nível de glicose estiver abaixo dos 14 mmol/l (250 mg/dl); os líquidos sem hidratos de carbono devem ser dados quando a glicose se encontra acima dos 14 mmol/l (250 mg/dl).
 - Considerar o início atempado da administração de fluidos por via intravenosa, se a criança não for capaz de beber. **E**
- As doenças menos graves geridas de modo eficaz em casa irão reduzir o impacto e os custos para os serviços de saúde e para a família. **E**
- Os cuidadores devem ser encorajados a procurar uma reavaliação médica e tratamento se [E para todos os itens abaixo]:
 - a doença da criança se deteriorar
 - a doença subjacente for pouco clara
 - a febre persistir
 - a compreensão/problemas de linguagem dos cuidadores dificultarem a comunicação com a família
 - a família não tiver os recursos para gerir a doença em casa
 - existirem doenças comórbidas (p. ex. síndrome de Down, comportamentos característicos das perturbações alimentares, doença mental, epilepsia, doença inflamatória do intestino, malária, infeções por parasitas)
 - a criança for muito jovem (menos de 5 anos)
 - os pais não conseguirem manter os níveis de glicose acima dos 3,9 mmol/l (70 mg/dl)

2.3 Gestão na presença de vômitos e/ou doença gastrointestinal

- Considerar as náuseas e/ou vômitos um sinal de deficiência de insulina e cetose, até prova em contrário. **E**
- A hipoglicemia com hipercetonemia, que pode ocorrer em contexto de doença gastrointestinal ou fome, requer a administração de insulina juntamente com a ingestão de hidratos de carbono. **E**
- As doenças gastrointestinais, especialmente gastroenterite viral, são a causa mais frequente de hipoglicemia durante os dias de doença e podem requerer uma diminuição das doses de insulina. **E**

- Procurar uma reavaliação médica URGENTE por um especialista em contexto de Urgência, se (E para todos os itens abaixo):
 - a perda de peso sugestiva de um agravamento da desidratação continuar e houver um potencial compromisso circulatório
 - o vômito persistir além de duas horas (particularmente nas crianças mais pequenas)
 - não conseguir manter o nível de glicose > 3,9 mmol/l (70 mg/dl)
 - a hipoglicemia não puder ser corrigida, passar aos fluidos de administração intravenosa com dextrose juntamente com a continuação da monitorização.

2.4 Gestão com suspeita ou confirmação de cetose

- Administrar pequenas quantidades de líquidos que contenham água e eletrólitos a cada 5 a 10 minutos, líquidos que contenham hidratos de carbono se o nível de glicose estiver abaixo dos 14 mmol/l (250 mg/dl). Ter como objetivo 4 a 6 ml/kg/hora.
- Administrar doses adicionais frequentes de insulina de ação ultra-rápida, rápida ou curta para tratar a cetose e prevenir a progressão para cetoacidose e hospitalização.
- Procurar uma reavaliação médica URGENTE por um especialista em contexto de Urgência, se (E para todos os itens abaixo):
 - os níveis de glicose continuarem a subir, apesar das doses extra de insulina
 - for detetado um hálito com odor frutado (cetonas) ou se estiver a piorar
 - as cetonas no sangue continuarem elevadas (>1,5 mmol/l) ou as cetonas na urina continuarem a ser em grande número apesar da insulina extra e da hidratação
 - a criança ou adolescente estiver a ficar exausta, confusa, a hiperventilar (respiração de Kussmaul) ou tiver dor abdominal forte
 - houver uma alteração do estado neurológico, confusão mental, perda de consciência, convulsões ou progressão da confusão, de modo a evitar o potencial de edema cerebral e/ou lesão cerebral.
- Deve ser organizado transporte logo que possível, de acordo com as circunstâncias locais.
- A equipa da diabetes deve contactar o pessoal médico local, de modo a assegurar que os sistemas estão a postos para a monitorização inicial da glicose e eletrólitos, juntamente com a administração de fluidos e insulina por via intravenosa.

2.5 Aconselhamento específico relativamente à gestão em dias de doença quando é usada tecnologia da diabetes (bomba de insulina, sistemas de circuito fechado híbrido, sensores de glicose)

- Se houver disponibilidade, os dispositivos de monitorização contínua da glicose (MCG) ou os dispositivos de monitorização de glicose de registo intermitente (MCGri) podem ser usados preferencialmente para suplementar a monitorização da glicose sanguínea. **E**
- O uso das bombas de insulina, incluindo tanto os modelos de

circuito fechado como os híbridos, podem continuar a ser usadas no hospital sempre que as equipas de cuidados de saúde estejam familiarizadas com a tecnologia, que haja acesso a consumíveis adequados para as bombas de insulina e/ou quando a pessoa e/ou o seu cuidador conseguirem continuar a operar a bomba de modo seguro.

- Na presença de níveis de glicose elevados e vômitos e/ou cetonemia, deve parar-se o circuito fechado e a bomba deve ser operada em circuito aberto ou modo manual, seguindo as regras para a gestão em dias de doença.

3. O EFEITO DA DOENÇA SOBRE A DIABETES

As crianças e jovens com uma gestão ótima da diabetes não devem ter mais doenças ou infeções do que os seus pares sem diabetes. No entanto, mesmo as doenças infantis de rotina complicam a gestão da diabetes e aumentam o risco de cetoacidose diabética (CAD) ou hipoglicemia (especialmente a gastroenterite). Ao mesmo tempo que existem muito poucos estudos acerca de doenças intercorrentes na diabetes tipo 1 (DM1), um estudo conduzido em adultos com DM1 reportou um risco mais elevado de infeções do trato urinário, infeções bacterianas da pele, ou infeções das membranas mucosas, apesar de as infeções do trato respiratório superior não terem sido mais frequentes em adultos com DM1 do que nos grupos de controle.¹ Existe alguma evidência de défice da função leucocitária associado a um controle metabólico diminuído e as crianças com uma gestão subótima da diabetes podem ter a função imunitária alterada, aumentando a suscetibilidade às infeções e atrasando a sua recuperação.² Um estudo pediátrico observou baixas concentrações de IgG e uma redução dos níveis da variante B da proteína C4 (C4B) do sistema complemento, relacionadas com um controle metabólico diminuído.³ A maioria das doenças, particularmente quando existe febre, aumentam os níveis de glicose sanguínea devido aos níveis mais elevados de hormonas do estresse (contra-regulatórias) em circulação, que promovem a glicogenólise, a gliconeogénese e a resistência à insulina.⁴ É frequente a doença aumentar a produção de corpos de cetonas devido aos níveis de insulina inadequados e à res-posta das hormonas contra-regulatórias. Em contraste, a doença associada a vômitos e diarreia (p. ex. gastroenterite viral) pode reduzir os níveis de glicose, aumentando a possibilidade de hipoglicemia em vez de hiperglicemia. A redução da ingestão de alimentos, o atraso no esvaziamento gástrico, a má absorção intestinal e/ou uma diarreia ostensiva, com um tempo de trânsito mais rápido devido a gastroenterite, podem contribuir para o risco de hipoglicemia. As necessidades de insulina podem aumentar durante o período de incubação de uma infeção durante alguns dias antes do início dos sintomas. Do mesmo modo, o aumento da necessidade de insulina pode persistir por alguns dias após os sintomas terem desaparecido. No entanto, as necessidades de insulina variam muito de pessoa para pessoa e de uma doença para a seguinte. No entanto, durante uma “epidemia” viral típica, podem ocorrer padrões que facilitem as generalizações para ajudar a aconselhar as pessoas/famílias seguintes.

Infeções como a COVID-19, e mesmo as vacinas para a COVID-19, podem precipitar aumentos persistentes nas necessidades de insulina durante dias ou semanas. Podem ser necessárias doses de insulina de até 2,2 unidades/kg/dia para manter a normoglicemia durante o pico de resposta inflamatória, mas pode ser necessária uma redução rápida das doses durante a recuperação. No caso da COVID-19, pode ser sensato perguntar às famílias se existem sintomas res-piratórios no contexto de uma hiperglicemia inexplicada numa pessoa com diabetes previamente estável.⁵⁻⁸

Algumas doenças estão associadas à resistência à insulina: crianças com doenças crónicas que requerem terapêutica com esteróides irão por vezes experimentar padrões previsíveis de aumento das necessidades de insulina.⁹ De modo semelhante, algumas mulheres irão experimentar hiperglicemia como rotina imediatamente antes e durante o seu período menstrual. Um estudo reportou que 67% das mulheres experimentaram alterações nos níveis de glicose sanguínea ou glicosúria pré-menstruais e 70% durante a fase menstrual.¹⁰ Uma pessoa com doença celíaca que seja exposta a uma refeição com glúten pode entrar num período de hiperglicemia prolongada com ou sem dor abdominal e com fezes soltas, e esta possibilidade deve ser considerada em caso de história de episódios recorrentes semelhantes. A hiperglicemia pode continuar durante a noite e requerer doses de insulina específicas para “dias de doença”.¹¹⁻¹⁴

4. PRINCÍPIOS DE GESTÃO DA DIABETES EM DIAS DE DOENÇA

4.1 Devem ser dadas orientações relativamente aos dias de doença logo após o diagnóstico e devem ser revistas pelo menos anualmente. Ver abaixo a secção “5. Preparação para os dias de doença”

4.2 Monitorização frequente dos níveis de glicose

A monitorização frequente da glicose facilita uma gestão ótima durante a doença (com supervisão do adulto, mesmo em adolescentes). A glicose sanguínea deve ser monitorizada a cada 1 a 2 horas. Os ajustes na insulina devem ser orientados pelos resultados da monitorização continua-da da glicose e das cetonas.

O uso de MCG em crianças, adolescentes e jovens adultos aumentou tremendamente nos últimos anos, nos países com recursos.¹⁵ O rigor e a conveniência da tecnologia de MCG melhorou significativamente e os MCG são agora usados com mais frequência, sem monitorização confirmatória da glicose sanguínea. Os dispositivos de MCG são mais eficazes na deteção das tendências para hiperglicemia e hipoglicemia,^{16,17} o que parece ser de grande utilidade na gestão em dias de doença, uma vez que o dispositivo de MCG pode sinalizar se a glicose continua a subir, se está a cair, ou se permanece estável. No entanto, é necessário estarmos conscientes das limitações e possível interferência dos medicamentos usados na gestão em dias de doença (p. ex. acetaminofeno, ácido ascórbico, ácido salicílico) e do dispositivo específico de MCG usado.¹⁸ Neste caso, as determinações de glicose sanguínea continuam a ser necessárias, acompanhadas pelas determinações de cetonas

na urina e/ou no sangue. Adicionalmente, a hipoperfusão da desidratação também pode diminuir a precisão do MCG. Pais e adolescentes devem continuar a estar atentos às tendências da glicose, assegurando-se que a equipa de cuidados na diabetes tem acesso aos dados partilhados sempre que possível, e que os pais continuam a acompanhar os padrões de glicose do seu filho/adolescente, se possível.

4.3 Monitorização das cetonas, idealmente através do teste de picada no dedo

As cetonas são produzidas pelo fígado a partir de ácidos gordos livres, que são mobilizados como fonte de energia alternativa, quando existe falta de glicose para o metabolismo intracelular, seja devido a ingestão inadequada de glicose ou a uma incapacidade para a utilização da mesma, em contexto de deficiência de insulina. A cetose por fome ocorre quando a quantidade de hidratos de carbono da dieta é insuficiente.

Existem três tipos de cetonas: o acetoacetato, a acetona e o beta-hidroxibutirato. As fitas para a determinação de cetonas na urina medem os níveis de acetoacetato (AcAc) e de acetonas (se a tira contiver glicina), enquanto os laboratórios e as fitas para a determinação de cetonas no sangue medem o beta-hidroxibutirato (BOHB), e cetona predominante na CAD. A determinação das concentrações de BOHB no sangue em crianças e adolescentes no domicílio permite uma identificação e tratamento mais precoces da cetose, comparativamente aos testes às cetonas na urina e diminui as idas ao hospital relacionadas com a diabetes (tanto as idas à Urgência como as hospitalizações).¹⁹⁻²¹ As famílias devem ser encorajadas a ter em casa um medidor de cetonas no sangue e tiras de teste. No entanto, as tiras de teste para as cetonas no sangue podem não estar à altura do poder de compra de muitas famílias, podem não estar abrangidas pelas apólices de seguro, ou podem não estar disponíveis. Nestas circunstâncias, podem ser usadas as tiras para a determinação de cetonas na urina para a gestão em dias de doença. Nos países em que a diabetes é pouco comum, ou tem baixa prioridade, as pessoas/famílias devem ser encorajadas a trazer tiras para a determinação de cetonas no sangue com o seu medidor, ou trazer tiras para a determinação de cetonas na urina para o hospital no caso de a criança precisar de ficar internada, no hospital não ter a dispor de instalações para testar as cetonas.

- Estudos em adultos demonstraram que o intervalo de tempo após a paragem de uma bomba de insulina até ser diagnosticada a cetose é significativamente mais prolongado no caso de cetonúria do que de cetonémia plasmática²² e que os testes às cetonas na urina podem continuar a estar positivos mais de 24 horas após a resolução da cetose na maioria das pessoas.²³
- Pode haver uma dissociação entre as cetonas na urina (AcAc) e as concentrações de BOHB no sangue, de modo que os testes às cetonas na urina podem continuar a estar negativos ou apresentarem apenas vestígios de níveis baixos de cetonas quando a concentração de BOHB no sangue já se encontra alta, indicando a necessidade de tratamento.^{19,24}
- Após a resolução da CAD, a dissociação entre os valores das cetonas na urina e das cetonas no sangue continua, uma

vez que os níveis de cetonas na urina continuam elevados, e podem conduzir a administração excessiva de insulina e risco de hipoglicemia se o tratamento for baseado no valor de cetonas na urina, em vez do nível de cetonas no sangue.

As tiras para a determinação de cetonas na urina são baratas, mas podem deteriorar-se em cerca de um mês após a abertura do frasco, pelo que pode ser necessário cuidado para assegurar que tem um novo frasco disponível se o frasco anterior tiver sido aberto há mais de um mês. Recomendam-se as tiras embaladas individualmente em folha metálica, se estiverem disponíveis.

A monitorização de BOHB no sangue pode ser especialmente útil em crianças muito pequenas, que não consigam urinar a pedido, ou em outras em que seja difícil a colheita de amostras de urina. A determinação contínua das cetonas conjuntamente com a determinação contínua da glicose está em investigação, e ainda não se encontra clinicamente disponível.

4.4 Monitorização e manutenção da hidratação com um equilíbrio adequado de sal e água

A hiperglicemia, febre, glicosúria excessiva, e cetonúria, todas contribuem para um aumento das perdas de líquidos. A prevenção da desidratação deve ser uma prioridade durante os dias de doença.

4.5 Não parar a insulina

Recordar a família de que a DM1 é uma doença causada pela falta de insulina e não pelo excesso de glicose. A dose de insulina pode precisar de ser aumentada ou diminuída, mas nunca deve ser parada. O erro mais comum cometido pelas equipas de cuidados de saúde e cuidadores que não estão familiarizados com a diabetes, é recomendar a omissão completa da insulina porque “a criança está doente e não está a comer” ou “a glicémia está baixa”, aumentando assim o risco de desenvolver CAD.^{4,24-26} Mesmo em estado de jejum, a insulina é precisa para as necessidades metabólicas basais, que podem aumentar durante uma doença aguda, quando os níveis de hormonas contra-regulatórias ou do estresse estão elevados.

4.6 Tratar qualquer doença subjacente precipitadora

Uma doença subjacente deve ser tratada conforme recomendado para qualquer criança ou adolescente sem diabetes (antibióticos em caso de infeções bacterianas, etc.). A febre, mal-estar e dores de cabeça podem ser tratados com antipiréticos ou analgésicos, como o acetaminofeno ou o ibuprofeno, a não ser que a criança seja alérgica a estes medicamentos. As famílias podem ser aconselhadas a incluir supositórios de acetaminofeno no seu estojo para os dias de doença para utilizarem quando a injeção entérica estiver dificultada, como em caso de gastroenterite. O acetaminofeno, ou os medicamentos para os resfriados que contenham acetaminofeno, podem causar interferência com alguns dispositivos de MCG;^{27,28} no entanto, alguns sensores dos MCG de nova geração não são suscetíveis à interferência do acetaminofeno.^{18,29}

5. PREPARAÇÃO PARA OS DIAS DA DOENÇA (FIGURA 1)

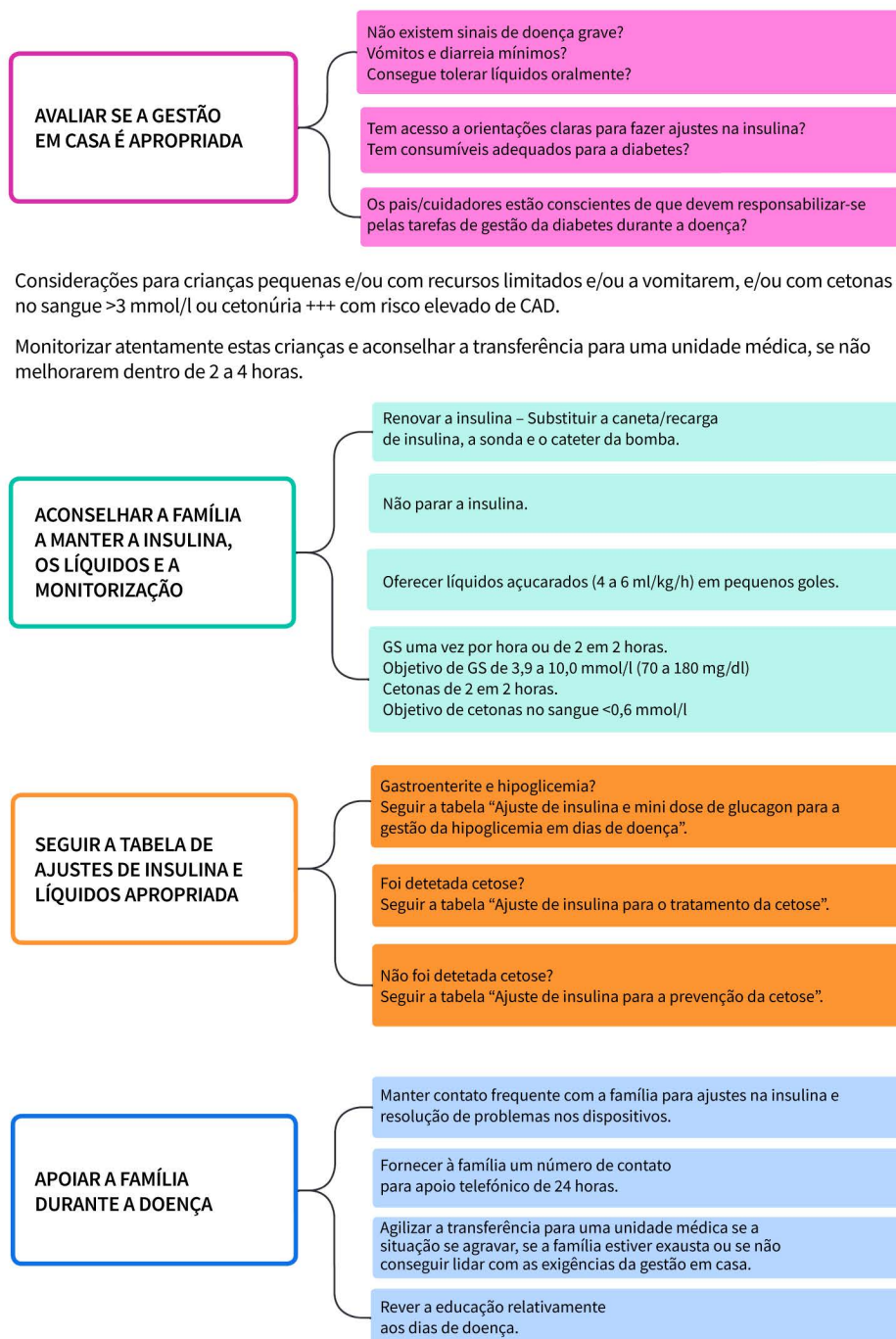
5.1 Educação para os dias de doença

Todas as famílias devem receber educação acerca da gestão em dias de doença e ter acesso a orientações (em papel ou por via eletrônica) acerca da sua gestão. Na altura do diagnóstico da diabetes, as famílias podem sentir-se assoberbadas com a nova informação e acharem difícil reter informação acerca da gestão em dias de doença.³⁰ Por esta razão, a informação na altura do diagnóstico deve ser simples, focada na importância da monitorização frequente e de não parar a insulina

durante uma doença, e ir no sentido de contactarem as equipas de cuidados de saúde logo no início, para receberem aconselhamento. À medida que as famílias se tornam mais com-petentes nos seus cuidados com a diabetes, a educação sobre a gestão em dias de doença deve ser repetida, pelo menos anualmente. O treino intensivo nas regras para os dias de doença de-monstrou diminuir a incidência de CAD.³¹

A equipa de cuidados de saúde deve desenhar a educação de modo adequado à idade da criança/adolescente e ao seu estadio de desenvolvimento.³² No caso das crianças muito pequenas, as famílias devem receber aconselhamento apropriado acerca da gestão de uma

Figura 1. Plano de ação com orientações da ispad para a gestão de dias de doença



gastroenterite e da necessidade de uma intervenção precoce e da possibilidade de usarem uma mini dose de gluca-gon (Tabela 2).³³ No caso dos adolescentes mais velhos, estes devem receber a educação acerca da gestão em dias de doença no formato que lhes seja mais apropriado à medida que se tornam mais independentes na sua autogestão da diabetes, apesar de as famílias deverem receber aconselhamento acerca da gestão das tarefas relacionadas com a diabetes durante uma doença independentemente da idade, uma vez que a gestão de qualquer doença intercorrente é desafiadora sem apoio e orientação.

5.2 Abastecimentos para os dias de doença

As pessoas devem manter em casa um abastecimento de tiras para a monitorização de glicose e de cetonas, insulina, e um kit de emergência de glucagon/abastecimento de glucagon nasal, e terem um plano de gestão em dias de doença, em formato eletrónico ou em papel, com orientações claras acerca de:

- objetivos de glicose e ajustes de insulina
- necessidades de líquidos/hidratação, incluindo que tipo de líquido oferecer, com que frequência devem ser oferecidos os líquidos e os alimentos, e que quantidade deve ser consumida
- a frequência da monitorização da glicose e das cetonas, e como responder à presença de cetonas
- resolução de problemas nos dispositivos de administração de insulina e recomendações acerca das dosagens na eventualidade de uma falha da bomba de insulina
- instruções para a administração de uma mini dose de glucagon.
- vômitos e quando procurar aconselhamento médico
- informação acerca de quando e de que modo recorrer aos membros da equipa de cuidados de saúde.

5.3 Comunicação com a equipa de cuidados de saúde

A disponibilidade da equipa de cuidados de saúde pelo telefone facilita a comunicação, permite um aconselhamento mais precoce e a instituição de orientações para dias de doença, e diminui ou minimiza a descompensação clínica e evita as idas à Urgência e a hospitalização.³⁴⁻³⁶

5.4 As imunizações e a gripe

Durante a época das gripes, os profissionais de saúde devem avaliar os conhecimentos das famílias acerca da gestão em dias de doença e reverem os planos de gestão em dias de doença.³⁷ As famílias devem ter conhecimento das recomendações locais relativamente à gripe e à vacinação contra a COVID. Nos locais em que as imunizações contra a gripe e a gripe pneu-mocócica se encontram disponíveis e são recomendadas, p. ex. nos Estados Unidos da América, durante a época das gripes, os profissionais de cuidados de saúde devem enfatizar a importância destas imunizações para as pessoas que vivem com a diabetes.³⁷ Nos países em que estão disponíveis múltiplas imunizações e em que estas são recomendadas nas faixas etárias pediátricas, os profissionais de saúde devem encorajar as famílias a imunizarem as suas crianças e abordarem quaisquer barreiras expressas por estas à toma das imunizações, incluindo as pre-ocupações que possam ter relativamente à gestão de efeitos adversos ligeiros.

6. GESTÃO DA DIABETES EM SITUAÇÕES DE DOENÇA LIGEIRA E PRE-VENÇÃO DA CETOSE (FIGURA 2)

6.1 Armazenamento da insulina

A cadeia de frio deve ser passada em revista. Se a cadeia de frio não for mantida até ao ponto de venda (p. ex. a farmácia pode fazer o armazenamento em frigorífico, mas a insulina pode ter estado exposta anteriormente a temperaturas elevadas, a nível do armazém), ou se o transporte e armazenamento não forem os ideais (p. ex. no transporte da insulina para casa após a compra ou incluir a insulina na bagagem de porão durante um voo; a insulina irá congelar e em seguida descongelar), e a potência da insulina pode ser afetada, conduzindo a uma redução na ação da insulina.³⁸

6.2 Ajustes na dose de insulina

As doenças, especialmente quando existe febre, elevam os níveis de glicose e requerem um aumento das doses de insulina. É comum um aumento da insulina basal e prandial ser necessário para contrariar o efeito da resistência à insulina observado nas doenças agudas, para prevenir a cetose. As seguintes orientações gerais podem ser úteis para estes casos:

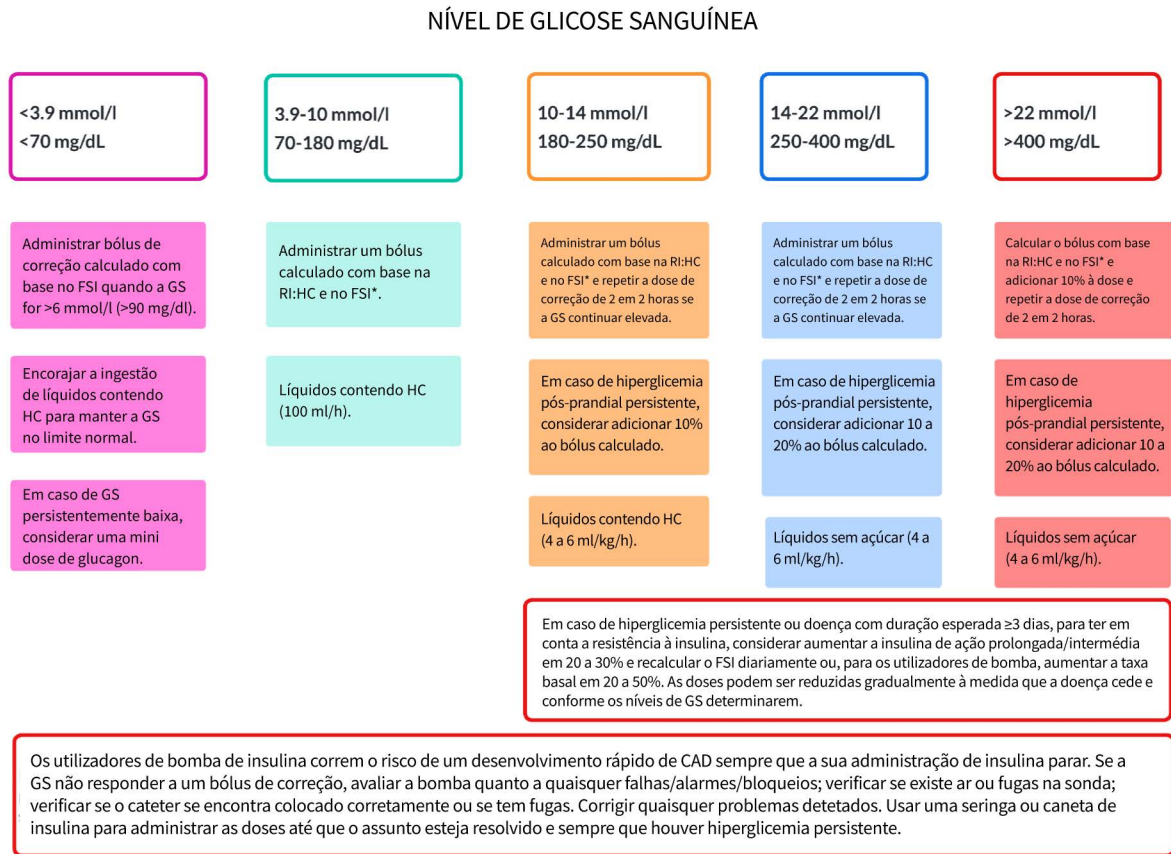
- Se houver hiperglicemia sem hipercetonemia ou apenas uma cetonúria discreta, as recomendações habituais são administrar uma injeção adicional suplementar ou um bólus de insulina de ação rápida ou ação curta. Iniciar por administrar a dose normal para cobrir os hidratos de carbono ingeridos e fazer a correção. Se necessário, repetir a dose de correção após 2 horas.
- As doses de insulina basal, quer sejam administradas sob a forma de análogos de insulina de ação prolongada ou de insulina de ação intermédia em terapêutica baseada em injeções, ou como uma taxa basal ao usar uma bomba de insulina, podem precisar de ser aumentadas em 20 a 30%, dependendo da grandeza da hiperglicemia.
- Podem ser necessárias doses de insulina prandial mais elevadas, seja de insulina de ação ultra-rápida, de ação rápida ou de ação curta. Para as elevações ligeiras dos níveis de glicose pós-prandial, aumentar o bólus calculado em 10%; enquanto nos casos em que houver uma elevação pós-prandial moderada a substancial pode ser necessário um aumento de 20% no bólus de insulina.

6.3 A administração de insulina e a técnica de injeção

É importante verificar as causas possíveis da interrupção inadvertida da administração de insulina. É essencial que, durante a doença, os profissionais de saúde informem os pais e cuidadores para verificarem se estão a fazer uma administração adequada da insulina. No caso dos utilizadores de caneta de insulina, terem verificarem:

- a colocação correta da agulha na caneta, de como fazer uma prega na pele e injeções cutâneas
- um contentor de recargas de insulina partido
- excesso de ar na recarga de insulina
- contadores das unidades da dose que não se movimentem ou que se movimentam de modo incorreto, e insulina que não é administrada quando o botão da dose é premido.

Figura 2. Insulina e líquidos para a prevenção da cetose



VERIFICAR AS CETONAS A CADA 2 A 4 HORAS

A verificação da administração adequada da insulina é particularmente importante nos utilizadores de bomba de insulina, uma vez que podem desenvolver cetose dentro de algumas horas se houver um kit de infusão que esteja bloqueado ou dobrado. (Ver a secção 9 acerca de aconselhamento específico relativamente à gestão em dias de doença em crianças e adolescentes a usarem apoios na diabetes (bombas de insulina, sistemas de circuito fechado híbrido, sensores de glicose).

6.4 Monitorização da glicose e das cetonas em doenças ligeiras para prevenção da CAD

Conforme explicado nos “Princípios de gestão da diabetes em dias de doença”, a glicose deve ser monitorizada a cada 1 a 2 horas e as cetonas a cada 2 a 4 horas. A glicose na urina e as cetonas na urina podem ser determinadas se o equipamento de monitorização da glicose sanguínea e/ou das cetonas no sangue não estiver disponível.^{24,25} Os ajustes na insulina são orientados pelos níveis de glicose e de cetonas. Quando é usado um MCG, os pais e os adolescentes devem ter em mente que as determinações de glicose capilar são desejáveis quando ocorrem dias de doença, e quando a pessoa não se está a sentir bem.

Quando a monitorização das cetonas no sangue não é possível, os testes de cetonas no sangue ou os testes de cetonas na urina ajudam a orientar a gestão num dia de doença:

- Uma concentração de BOHB $\geq 0,6$ mmol/l no sangue é anormal em crianças com diabetes.^{39,40}
- As determinações da concentração de BOHB no sangue podem ser

especialmente valiosas para prevenir a CAD em pessoas que usam uma bomba de insulina, uma vez que apenas a insulina de ação curta, rápida ou ultra-rápida é usada neste tipo de terapêutica. As elevações na concentração de BOHB no sangue podem preceder elevações de cetonas na urina devido a uma interrupção na administração da insulina⁴¹ (p. ex. podem ser observados níveis residuais de cetonas relacionados com o jejum; estes baixos níveis devem ser tratados com uma refeição e uma dose de insulina).

- Durante a resolução da cetose, a concentração de BOHB no sangue normaliza mais cedo do que as cetonas na urina.^{24,25}

6.5 Monitorizar e manter a hidratação com sal e água

A prevenção da desidratação deve ser uma prioridade durante os dias de doença. Se a criança estiver a vomitar, aconselha-se a toma de pequenos goles de líquidos frescos, que são mais bem tolerados do que os líquidos quentes. A hidratação pode ser apoiada com sorvetes gelados ou barras de sumo congelado (sem açúcar em contexto de hiperglicemia, ou com açúcar quando a glicose está <14 mmol/l, ~ 250 mg/dl).

Se houver pouco apetite, a substituição das refeições por alimentos de fácil digestão (p. ex. caldos de arroz e lentilhas, papas de arroz e líquidos açucarados) que forneçam energia (hidratos de carbono) podem ajudar a prevenir a cetose por fome, desde que seja administrada insulina. Pode ser útil remover o excesso de carbono (gás) de alguns refrigerantes. As bebidas gaseificadas podem alterar a distribuição dos alimentos dentro do estômago e podem contribuir para o inchaço

em algumas pessoas.⁴² As famílias devem ser aconselhadas a manter algumas reservas para usarem na prevenção da desidratação durante a doença:

- Comprimidos de glicose, biscoitos ou doces como gomas ou chupas, bem como frutas cristalizadas, para prevenir a hipoglicemia.
- Água limpa (fervida/purificada, se necessário) para hidratar.
- Líquidos açucarados e eletrólitos como bebidas desportivas, limonada caseira com açúcar e sal, saquetas de eletrólitos, ou refrigerantes açucarados ou gasosas para hidratar e fornecer glicose e sais.
- Hidratos de carbono de fácil digestão como bolachas de água e sal, massas, arroz, papas de arroz ou iogurtes.

Durante as doenças gastrointestinais, é razoável aconselhar a substituição das refeições por pe-quenos volumes de bebidas açucaradas para obter calorias, assegurando a sua cobertura apropriada com insulina, juntamente com líquidos que contenham eletrólitos, conforme mencionado acima. Pode ser reintroduzida uma dieta simples que pode incluir arroz, bolachas de água e sal, sumo de maçã, bananas, chá, pão, iogurte e batatas, por exemplo, dependendo da disponibilidade e dos costumes locais.

- Incluir as bebidas açucaradas com uma cobertura de insulina.
- Dar líquidos suficientes para manter a hidratação, registando a quantidade que a criança bebeu.
- Prestar atenção à quantidade de urina expelida e acompanhar o peso, se houver essa possibilidade em casa, a cada 4 a 6 horas. Um peso mantido sugere uma hidratação e reposição de líquidos adequadas, enquanto uma perda de peso continuada normalmente requer um contato com a equipa de cuidados de saúde para avaliar a necessidade de examinação em contexto de urgência ou hospitalização para tratamento com fluidos intravenosos.

7. GESTÃO EM DIAS DE DOENÇA COM VÔMITOS E/OU GASTROENTERITE

7.1 Vômitos

As náuseas e/ou vômitos devem ser considerados um sinal de deficiência de insulina até prova em contrário. As náuseas e vômitos podem ser causados por:

- uma deficiência de insulina que resulte em hiperglicemia e cetose e risco de CAD
- uma doença em si mesma (p. ex. gastroenterite, intoxicação alimentar, uma doença cirúrgica como apendicite, outra doença)
- hipoglicemia grave.

Numa pessoa com hiperglicemia e quando existe cetose deve ser administrada insulina extra, mesmo quando há náuseas e vômitos. De facto, o vômito pode parar após a administração de insulina extra devido à gestão da cetose.

Se o vômito persistir além de 2 horas, especialmente em crianças abaixo dos 5 anos, ou se a hipoglicemia não puder ser corrigida, direccionar para a administração de fluidos intravenosos com dextrose, juntamente com a monitorização continuada, conforme expresso

na Orientação para a gestão da hipoglicemia (ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 11, Avaliação e gestão da hipoglicemia em crianças e adolescentes com diabetes).

No caso de vômitos associados a gastroenterite, considerar o tratamento com medicamentos anti-náuseas se disponíveis, e se não houver alergias conhecidas ou outra contra-indicação médica para esse tratamento. Os medicamentos anti-náuseas podem incluir injetáveis ou supositórios retais de anti-eméticos (p. ex. ondansetron, prometazina), uma vez que a ingestão oral de tais medicamentos pode ser difícil com a emese continuada. Algumas crianças/famílias obtiveram sucesso com os anti-eméticos orais, como o ondansetron, quando administrados no início do decurso da doença, ou imediatamente após um surto de vômitos. Estes medicamentos estão contraindicados em caso de quaisquer alterações do estado mental. Estes medicamentos também devem ser usados com precaução em caso de intoxicação alimentar, em que podem ser contra-indicados. Adicionalmente, se as náuseas e vômitos forem devidas a CAD, devem ser tratados de acordo com a Orientação da ISPAD para o tratamento da CAD (ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 13, Cetoacidose diabética e o estado hiperglicémico hiperosmolar) uma vez que os anti-eméticos estão contraindicados.

7.2 Infecções do trato gastrointestinal (GI) associadas à hipoglicemia (Tabela 1)

As infecções do trato GI, especialmente a gastroenterite viral, causam frequentemente hipoglicemia. Ocasionalmente, as pessoas com diabetes e as suas famílias podem reportar uma hipoglicemia inexplicada como prelúdio de uma gastroenterite viral, antes mesmo do primeiro surto de emese. Adicionalmente, a hipoglicemia pode continuar além do estadió sintomático das náuseas e vômitos, uma vez que a má absorção pode persistir durante alguns dias, à medida que o intestino recupera. Uma monitorização frequente da glicose pode dar orientações relativamente a reduções temporárias na dose de insulina; no entanto, a insulina nunca deve ser totalmente pausada.^{24,26,43,44}

Reduzir a dose diária total de insulina em 20 a 50% durante as doenças GI associadas à hipoglicemia (Tabela 1), começando geralmente com uma redução de 20% das insulinas basal ou de ação intermédia e uma redução de 50% da dose de bólus, que pode ser administrada depois de comer para assegurar a ingestão da bebida e/ou dos alimentos preparados. A monitorização frequente contínua é necessária uma vez que uma redução excessiva da dose pode levar a uma deficiência de insulina e a um risco de cetose e cetoacidose.

Verificar as cetonas juntamente com os níveis de glicose como orientação para determinar se está a ocorrer cetose por fome. Estas cetonas associadas à hipoglicemia refletem um aporte de energia inadequado e indicam uma necessidade de aumentar a ingestão de hidratos de carbono com insulina.

7.3 Considerar uma mini dose de glucagon na hipoglicemia persistente (Tabela 2)

Se a hipoglicemia persistir com níveis de glicose sanguínea <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) acompanhada de náuseas, vômitos, anorexia ou recusa dos alimentos, e estiver disponível uma dose de glucagon modificada, mais pequena do que o normal, chamada “mini dose de glucagon”, esta

Tabela 1. Normoglicemia/hipoglicemia

CETONAS (fome)		GLICOSE SANGUÍNEA	
SANGUE	URINA	<5,0 mmol/l <90 mg/dl	5,0 a 10 mmol/l 90 a 180 mg/dl
< 0.6 mmol/L	Negativo/ Vestígios	<ul style="list-style-type: none"> Sem insulina extra Reduzir a DDT de insulina em 20% Líquidos açucarados oralmente, e HC extra* Se a GS for <70 mg/dl (3,9 mmol/l) → Correção da hipo (considere uma mini dose de glucagon) 	<ul style="list-style-type: none"> Sem insulina extra
0.6 – 0.9 mmol/L	Vestígios/poucas	<ul style="list-style-type: none"> Reduzir a DDT de insulina em 15% Administrar bólus normal Líquidos açucarados oralmente HC extra* 	<ul style="list-style-type: none"> Líquidos açucarados oralmente HC extra*
1 – 1.4 mmol/L	Poucas/moderadas	<ul style="list-style-type: none"> Líquidos açucarados oralmente HC extra* <small>• Administrar bólus de correção de acordo com o FSI quando a glicose sanguínea estiver acima dos 5 a 6 mmol/l (90 a 110 mg/dl)</small>	<ul style="list-style-type: none"> Administrar bólus normal Líquidos açucarados oralmente HC extra*
1.5 – 2.9 mmol/L	Moderadas/muitas	<ul style="list-style-type: none"> Não reduzir a DDT de insulina Líquidos açucarados oralmente HC extra* <small>• Administrar bólus de correção de acordo com o FSI quando a glicose sanguínea estiver acima dos 5 a 6 mmol/l (90 a 110 mg/dl)</small>	<ul style="list-style-type: none"> Adicionar +5% da DDT ou 0,05 U/kg ao bólus normal Líquidos açucarados oralmente HC extra*
≥ 3 mmol/L	Muitas	<ul style="list-style-type: none"> Se vomitar, não conseguir comer ou beber, considerar a infusão i.v. de uma solução de soro e glicose a 5% 	<ul style="list-style-type: none"> Adicionar +5% da DDT ou 0,05 U/kg ao bólus normal
Risco de cetoacidose			
VERIFICAR A GS E AS CETONAS A CADA 2 HORAS			

* Hidratos de carbono extra se tolerados; **GS** – glicose sanguínea; **DDT** – dose diária total; **HC** – hidratos de carbono; Bólus normal = insulina de correção habitual e/ou para cobertura dos hidratos de carbono.

- Para calcular a DDT adicione toda a insulina administrada num dia habitual (isto é, de ação curta/rápida e prolongada/intermédia) ou adicionar as quantidades basais e do bólus diárias numa bomba.
- Incluir bólus adicionais administrados para correção da hiperglicemia.
- Recalcular o FCI (fator de correção da insulina) todos os dias durante a doença, para fazer face ao aumento da resistência à insulina causado pela doença.
- Em crianças e adolescentes com necessidades de insulina normalmente baixas (<0,7 U/kg/dia) ou normalmente elevadas (>1 U/kg/dia), considerar utilizar os cálculos percentuais (%) em vez dos empíricos 0,05-0,1-0,2 U/kg de dose suplementar.
- A GS e as cetonas elevadas indicam falta de insulina.
- As cetonas no sangue provocadas por fome situam-se normalmente <3,0 mmol/L.
- Quando a criança se está a sentir doente ou a vomitar e os níveis de cetonas estão negativos ou baixos (vestígios ou poucas) com uma GS <10 a 14 mmol/l (<180 a 250 mg/dl), a criança deve tentar beber líquidos açucarados em pequenas quantidades (pelo menos 100 ml/h) para manter a GS elevada.
- Quando os níveis de cetonas estão elevados, a prioridade é administrar insulina extra. Se a GS estiver simultaneamente baixa, pode ser necessária a administração i.v. de uma solução de soro e dextrose a 5%.
- As doses adicionais de insulina são sempre de ação curta ou rápida. A insulina de ação curta pode ser administrada intramuscularmente para acelerar a absorção.
- O nível de cetonas pode aumentar ligeiramente (10 a 20%) dentro da primeira hora após a administração de insulina extra, mas em seguida deve descer.
- As cetonas no sangue (BHOB) normalizam antes das cetonas na urina.
- Se os níveis de glicose da criança estiverem persistentemente elevados, ou seja expectável que a doença venha a durar ≥3 dias, considerar um aumento da insulina de ação prolongada ou intermédia ou das percentagens basais administradas através de bomba em 10 a 20% (mesmo mais, até 50% pela bomba, por vezes, se necessário) durante os dias de doença expectáveis, e reduzir gradualmente à medida que a doença cede. **E**

pode ser administrada. A mini dose de glucagon pode aumentar o nível de glicose de regresso a um intervalo seguro desde que haja reservas adequadas de glicogénio no fígado; no entanto, o glicogénio hepático pode ser deficiente após um período prolongado a vomitar ou de jejum. Ainda assim, é seguro experimentar a mini dose de glucagon em tais circunstâncias.^{33,45} A mini dose é administrada usando uma seringa de insulina após a reconstituição de glucagon com o diluente fornecido no kit de glucagon. A dose inicia em 0,02 mg (igual a 2 unidades numa se-ninga de insulina de 100 U) em crianças até 2 anos de idade, aumentando depois em 0,01 mg (1 unidade de uma seringa de insulina) por ano de vida, até uma dose máxima de 0,15 mg (15 unidades de uma seringa de insulina). A mini dose pode ser repetida após 30 a 60 minutos,

se necessário. Se a hipoglicemia persistir e/ou não houver glucagon disponível, será necessário re-correr aos serviços de Urgência para a administração intravenosa de fluídos com dextrose.

Os medicamentos orais para o alívio sintomático da gastroenterite não têm eficácia comprovada e, portanto, não são normalmente recomendados. As doenças com diarreia infecciosa são mais bem geridas a nível local, sendo que as equipas de cuidados de saúde locais devem estar conscientes dos medicamentos apropriados, e se algum é indicado. As medicinas alternativas desco-nhecidas ou incertas devem ser evitadas. Os esforços educacionais relativamente aos dias de doença devem incluir a discussão de esforços de gestão seguros e não seguros, com uma revisão de todos os medicamentos.

Tabela 2. Dose recomendada de mini dose de glucagon.

Idade (anos)	Quantidade			
	microgramas	mg	cc (1 mg/cc)	unidades na seringa de insulina
<2	20	0,02	0,02	2
2 a 15	10 por ano de idade	0,01 por ano de idade	0,01 por ano de idade	1 por ano de idade
>15	150	0,15	0,15	15

De notar que as doses recomendadas acima são bastante diferentes (inferiores) às doses de emergência administradas em caso de hipoglicemia grave.

8. TREATAMENTO DA CETOSE (FIGURA 3)

8.1 Monitorização das cetonas

Os níveis de BOHB no sangue orientam o tratamento uma vez que um aumento nos níveis do BOHB se correlacionam com uma diminuição dos níveis de pH e refletem a gravidade do estado clínico. Os níveis de cetonas no sangue descem em resposta à terapêutica com insulina.^{24,25,35,41} Deve ser tido cuidado ao tomar decisões de tratamento baseadas na cetonúria, uma vez que a cetonúria persistente pode ser devida a uma eliminação lenta do AcAc. Em resposta à terapêutica com insulina, os níveis de BOHB costumam diminuir muito antes dos níveis de AcAc. O teste de nitroprussido frequentemente utilizado apenas deteta o AcAc no sangue e na urina, pelo que a monitorização de rotina das cetonas na urina apresenta frequentemente uma cetonúria prolongada, mesmo quando uma cetoacidose e hiperketonémia significativas já responderam ao tratamento.⁴⁸

- Níveis de BOHB inferiores a 0,9 mmol/l ou vestígios de cetonas na urina podem corresponder a uma cetose por fome.
- Níveis de BOHB entre 1 e 2,9 mmol/l podem ser tratados em casa. De facto, as descidas dos níveis de BOHB irão tornar-se clinicamente evidentes mesmo antes das descidas dos níveis de glicose, em resposta aos análogos de insulina rápidos. O BOHB pode subir na primeira hora, mas terá quase sempre diminuído 2 horas após a administração de insulina extra.
- Os níveis de BOHB maiores ou iguais a 3 mmol/l ou uma cetonúria substancial sugerem uma possível cetoacidose. A criança deve ser transferida para um serviço de Urgência para avaliação, e, se necessário, para tratamento da CAD. Em alguns casos, a cetose por fome pode subir até >3 mmol/l e é necessária uma avaliação bioquímica adicional, incluindo uma

determinação do pH venoso, para distinguir entre CAD e cetose por fome.

8.2 Hidratação

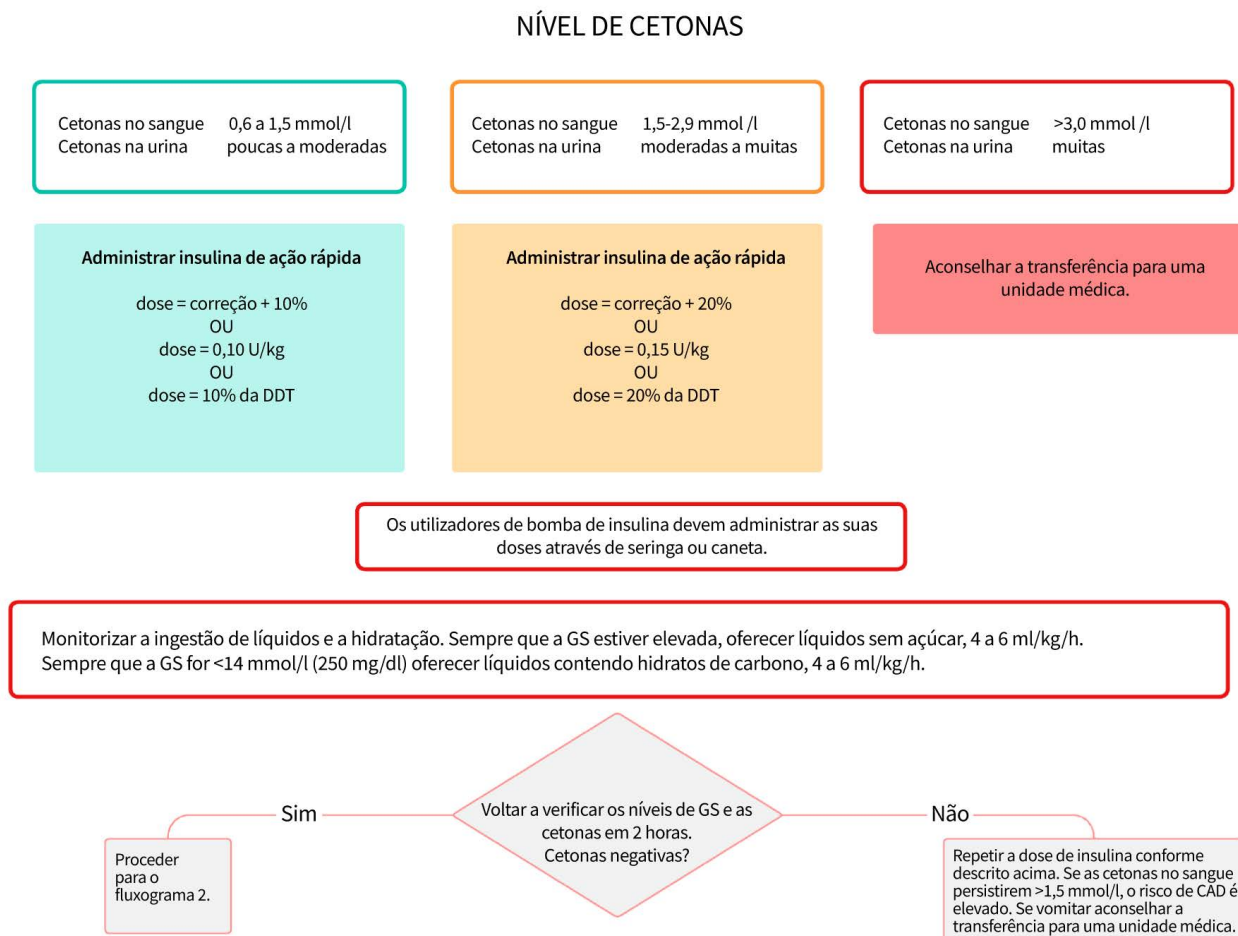
Na presença de cetose, a hidratação é um pilar do tratamento, de modo a evitar défices de água e eletrólitos que podem progredir para acidose e CAD.^{4,24-26,43,44,48} Devem ser dados pequenos goles frequentes de líquidos contendo água e eletrólitos a cada 5 a 10 minutos. O volume aproximado de líquidos sugerido pode ser de 4 a 6 ml/kg/h ou 100 ml/h. Nas crianças que apresentem níveis de glicose <14 mmol/l (~250 mg/dl), devem ser administrados líquidos que contêm glicose. Quando existe hiperglicemia acima dos 14 mmol/l (~250 mg/dl) e cetose, a hidratação oral deve conter sempre que possível sal, mas sem glicose.

8.3 Ajuste da insulina

Quando existe cetose, são necessárias doses adicionais frequentes de insulina de ação ultra-rápida, rápida ou curta, para parar a cetogénese, reduzir os níveis de glicose e prevenir a progressão para cetoacidose e hospitalização.^{24,25,48,49} São usados em todo o mundo vários métodos para o cálculo das doses de insulina suplementar. Todos estes métodos consideram que a dose e a frequência do bólus de insulina subcutânea irão depender da gravidade da cetose e do nível e duração da hiperglicemia.

As doses suplementares de análogos de insulina subcutânea de ação rápida (insulina lispro, insulina aspártica, insulina glulisina, insulina aspártica de ação rápida) devem ser repetidas a cada 1 a 2 horas se a cetose for grave, e a cada 2 a 4 horas se a cetose for ligeira. A insulina de ação curta (regular) repetida a cada 2 a 4 horas pode ser usada se não estiverem disponíveis análogos de insulina. Resultados da monitorização frequente da glicose e das cetonas

Figura 3. Insulina e líquidos para o tratamento da cetose em casa



irão orientar a frequência e a insulina extra que devem ser usadas nos doseamentos sucessivos de insulina. Os métodos usados com maior frequência para o tratamento de hiperglicemia e cetose baseiam-se no peso, no aumento das doses de correção em 10 a 20% e na definição das doses como uma percentagem da DDT (dose diária total) de insulina.

A. Método do peso

A utilização de um análogo de insulina de ação rápida (insulina lispro, aspártica ou glu-lisina) por via s.c., em intervalos de 1 a 2 horas, é segura para o tratamento da cetose.⁵⁰⁻⁵⁴ A insulina aspártica de ação rápida também pode ser usada.

- A dose de 0,1 a 0,15 unidades/kg é geralmente recomendada em crianças e adolescentes com necessidades padronizadas de insulina, de aproximadamente 0,7 a 1,0 unidade/kg/dia. No entanto, nas crianças ou adolescentes habitualmente com baixas necessidades diárias de insulina, ou naqueles com resistência à insulina e elevadas necessidades de insulina diárias, pode ser mais apropriado fazer os cálculos percentuais (ver abaixo) do que preparar a dose adicional baseada nas unidades/kg de modo empírico.
- Quando as crianças ou adolescentes se encontram na fase de remissão de “lua-de-mel” e as doses de insulina são relativamente pequenas, pode ser necessário aumentar as doses de insulina suplementar; deve considerar-se dar doses suplementares (~0,05 a 0,1 unidades/kg) e avaliar a resposta,

uma vez que a dose suplementar padronizada de 10 a 20% da DDT pode ser insuficiente para reduzir os níveis de glicose de modo atempado.

B. Método do aumento percentual

Nos casos em que a diabetes é gerida através de um regime de ajuste à glicose e às refeições, a dose adicional de insulina para a cetose pode ser calculada como um aumento percentual da dose calculada com base na sensibilidade à insulina/fator de correção. O cuidador calcula a dose usual para corrigir a hiperglicemia e aumenta a dose em 10% quando existe uma cetose ligeira e em 20% quando a cetose é moderada/grave. Se a cetose não melhorar, também se podem administrar 150 a 200% da dose de correção calculada, repetida a cada 2 a 4 horas, com base na resposta. Por exemplo, se uma criança tiver um nível de glicose que tipicamente requiera 5 unidades para ser corrigido, na presença de cetonas moderadas o cuidador deve aumentar a dose em 20% e administrar 6 unidades.

C. Método da dose diária total (DDT)

Com este método o cuidador deve calcular a DDT, definida como o total de insulinas de ação rápida ou curta e prolongada ou intermédia do dia (ou o total de insulina do bólus e basal administrada através de uma bomba). Este método baseia-se em administrar 10 a 20% da DDT para o tratamento da cetose.

9. BOMBAS DE INSULINA E SISTEMAS DE CIRCUITO FECHADO HÍBRIDO

Os princípios-chave da gestão em dias de doença são os mesmos para a bomba de insulina e para os circuitos fechados híbridos como para as pessoas a receberem injeções de insulina.^{44,55,56} Alguns pontos a sublinhar aos utilizadores de bomba são:

9.1 A hiperglicemia e o risco de CAD

As pessoas a usarem uma bomba de insulina apenas utilizam insulina de ação rápida ou curta e não têm qualquer depósito injetado de insulina de ação prolongada, pelo que a CAD pode desenvolver-se rapidamente, seja com a interrupção da administração de insulina ou durante uma doença intercorrente. As determinações de BOHB no sangue podem ser especialmente valiosas para prevenir a CAD em pessoas que usam uma bomba de insulina. As elevações do BOHB no sangue podem preceder elevações nas cetonas na urina devido à interrupção na administração de insulina.⁴¹

Se o nível de glicose for de 14 mmol/l (~250 mg/dl) ou acima, verificar se existe algum problema na bomba de insulina ou no sistema de administração. Problemas comuns incluem dobras do cateter, ar na sonda de infusão, dentadas de gato que tenham causado um buraco na sonda, fugas nas ligações, cateteres desconectados, especialmente no local de inserção, e inflamação no local da inserção. Mudar a recarga de insulina e substituir a agulha, a sonda e o cateter. Devem ser administrados bólus extra para corrigir a hiperglicemia e a cetonemia (Figuras 2 e 3). Após a administração de insulina extra, o nível de cetonas no sangue pode aumentar temporariamente em 10 a 20% durante as primeiras uma ou duas horas, mas deve esperar-se que diminua a partir daí. Caso não tenha diminuído, repetir a dose com insulina de uma nova recarga/ampola. Não usar uma bomba de insulina para a administração de insulina extra nesta situação.

Usar aumentos temporários da taxa basal de 20 a 50% ou superiores, até que o nível de glicose melhore e os níveis de cetona voltem ao normal (BOHB <0,6 mmol/l ou negativas a raras cetonas na urina). De notar que pode ser necessário aumentar a taxa basal horária máxima que a bomba pode administrar ao usar aumentos temporários da taxa basal para a gestão em dias de doença.

Se o nível de cetonas no sangue for ≥ 3 mmol/l (ou se o nível de cetonas na urina continuar elevado) apesar da insulina extra e da hidratação, o risco de CAD é elevado e o doente deve ser referenciado para um serviço de Urgência, para avaliação e administração de fluídos intraveno-sos.

9.2 Doenças GI e a hipoglicemia

Os bólus de insulina às refeições podem precisar de ser reduzidos durante as doenças GI, conforme notado acima, quando a hipoglicemia constitui uma preocupação. As taxas de insulina basal também podem ser diminuídas em 20 a 50% quando a hipoglicemia constitui uma preocupação, sob a forma de uma redução temporária da taxa basal para 2 a 4 horas ou mais, conforme necessário, consoante a monitorização contínua da glicose e das cetonas. Se aparecerem cetonas, é porque a dose de insulina foi demasiado reduzida.

9.3 As tecnologias de circuito fechado

As tecnologias atuais de circuito fechado, que combinam bombas de insulina e sensores, e a sua regulação interativa através de sistemas de inteligência artificial (sistemas de circuito fechado híbrido, sistemas de AIA), são cada vez mais usados em todas as faixas etárias pediátricas, incluindo nas crianças a darem os primeiros passos.^{57,58} Têm o potencial para aumentar substancialmente o tempo no intervalo-alvo e melhorar o controle metabólico.^{59,60} Vários sistemas incorporam objetivos de glicose personalizáveis e modos ativados pelo utilizador para reduzir ou intensificar a administração de insulina em situações especiais.⁶¹ Estas ferramentas fazem com que os sistemas de circuito fechado sejam úteis na manutenção dos níveis de glicose dentro do intervalo-alvo durante os dias de doença. No entanto, em caso de dúvida, pode ser melhor correr um sistema de circuito fechado híbrido em modo manual durante a doença. Os bólus de correção subsequentes devem ser aumentados 10 a 20% durante o período de doença, de acordo com os resultados da glicose e das cetonas, e podem ser administrados através da bomba após a substituição do conjunto de infusão. Se os níveis de glicose estiverem elevados e houver vômitos ou doença, as determinações das cetonas são importantes. Se as cetonas forem de 0,6 mmol/l ou superiores, ou se ocorrerem vômitos, o circuito fechado deve ser parado e a gestão durante os dias de doença deve correr em circuito aberto ou em modo manual, seguindo as regras normais para os dias de doença, de modo a assegurar uma administração de insulina suplementar adequada.⁶²

9.4 Hospitalização

As pessoas hospitalizadas a fazerem tratamento com bomba de insulina devem ser aconselhadas quanto a poderem ou não continuar a usar a bomba durante a hospitalização. A conclusão depende da capacidade da pessoa para operar a bomba de modo seguro, da disponibilidade de consumíveis para a bomba de insulina e da familiaridade da equipa de cuidados de saúde com o tratamento com bomba. Os utilizadores experientes de bombas podem ser encorajados a continuar o seu tratamento com bomba durante a hospitalização, uma vez que alguns estudos apresentaram menos episódios de hiperglicemia e hipoglicemia graves e que a maioria das pessoas conseguiu usar a sua bomba em segurança em contexto de internamento. As razões para a descontinuação do tratamento com bomba durante a hospitalização podem ser a falta de consumíveis para a bomba, avaria da bomba, níveis alterados de consciência e ameaças de suicídio.⁶³ De modo semelhante à utilização da bomba, a utilização do circuito fechado em pessoas hospitalizadas pode ter sucesso, se as equipas de cuidados de saúde estiverem atualizadas e familiarizadas com estas novas tecnologias para a gestão da diabetes.⁶⁴

10. A TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR

Foi reportado que a utilização da associação combinada da nova classe de agentes orais inibidores do SGLT2 (ou SGLT1/2) aumentava o risco de CAD em pessoas com DM1 ou diabetes tipo 2. A maior preocupação advém do risco de CAD, que pode ocorrer sem uma hiperglicemia extrema (CAD euglicémica) especialmente em contexto

de dietas baixas em hidratos de carbono ou da ingestão de poucos hidratos de carbono, ou associado a desidratação.^{65,66} Qualquer pessoa a receber inibidores do SGLT1/2 deve receber educação rigorosa acerca da gestão em dias de doença, e devem ser discutidas estratégias para mitigar o risco de CAD, para evitar a pro-gressão para CAD. Isto inclui o treino acerca da monitorização de cetonas na urina e o aconselhamento dos doentes acerca do facto de que a CAD pode ocorrer sem uma hiperglicemia severa se estiverem a tomar inibidores do SGLT1/2. Os inibidores do SGLT1/2 devem ser suspensos sempre que a pessoa não se sintam bem, ou que apareçam cetonas.^{67,68}

11. DIETAS COM BAIXO TEOR DE HIDRATOS DE CARBONO

Recentemente, as dietas com baixo teor de hidratos de carbono têm vindo a ganhar uma popularidade crescente e, apesar de serem controversas, estão a ser usadas pelas crianças com diabetes. Estão a ser conduzidos ensaios clínicos para avaliar a sua segurança, eficácia e o impacto sobre a qualidade de vida específica da diabetes.^{69,70} O elevado risco de hipercetonémia é preocupante, especialmente em crianças doentes; as dietas com baixo teor de hidratos de carbono ou com muito baixo teor de hidratos de carbono podem conduzir a CAD. Além do seu potencial efeito adverso sobre o crescimento e de um perfil metabólico que coloca um risco cardiovascular aumentado, a ocorrência de CAD constitui um risco digno de nota, especialmente durante episódios de doença aguda.⁷¹ O risco aumentado de CAD pode ser mitigado através de uma monitorização das cetonas na urina mais frequente.⁷² No futuro, tecnologias mais atuais como os sensores de cetonas podem melhorar a monitorização das cetonas.⁷³⁻⁷⁵

Conflitos de interesses: JW recebeu apoios à investigação não relacionados com esta obra, das seguintes empresas: AstraZeneca, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim e MannKind.

SEH recebeu honorários como conferencista da Eli Lilly, Sanofi, Medtronic, Pfizer, Insulet e Vertex.

RH desenvolve atividades de consultoria não relacionadas com esta obra junto da Abbott, AstraZeneca e Novo Nordisk. Não há conflitos reportados por HP e AV.

WL foi consultor da Novo Nordisk no passado, e recebeu honorários como palestrante da Eli Lilly, Sanofi, Medtronic e Merck. Nenhuma destas atividades apresentou conflitos de interesses com esta obra.

Referências bibliográficas:

- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. [Increased risk of infection in patients with diabetes mellitus type 1 or 2]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. Mar 11 2006;150(10):549-53. Toegenomen risico op infecties bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2.
- Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*. Jan 1974;23(1):9-15. doi:10.2337/diab.23.1.9
- Liberatore RR, Jr, Barbosa SF, Alkimi M, et al. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. Dec 2005;6(4):206-12. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00136.x
- Walker M, Marshall SM, Alberti KG. Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Rev*. Dec 1989;5(8):651-63. doi:10.1002/dmr.5610050803
- Lee HJ, Sajan A, Tomer Y. Hyperglycemic Emergencies Associated With COVID-19 Vaccination: A Case Series and Discussion. *J Endocr Soc*. Nov 1 2021;5(11):bvab141. doi:10.1210/pendo/bvab141
- Wu L, Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Oct 2020;93(4):390-393. doi:10.1111/cen.14288
- Lockhart SM, Griffiths H, Petrisor B, et al. The excess insulin requirement in severe COVID-19 compared to non-COVID-19 viral pneumonitis is related to the severity of respiratory failure and pre-existing diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*. Jul 2021;4(3):e00228. doi:10.1002/edm2.228
- Alonso GT, Ebekozien O, Gallagher MP, et al. Diabetic ketoacidosis drives COVID-19 related hospitalizations in children with type 1 diabetes. *J Diabetes*. Aug 2021;13(8):681-687. doi:10.1111/1753-0407.13184
- Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. *J Clin Med*. May 16 2021;10(10)doi:10.3390/jcm10102154
- Cawood EH, Bancroft J, Steel JM. Perimenstrual symptoms in women with diabetes mellitus and the relationship to diabetic control. *Diabet Med*. Jun 1993;10(5):444-8. doi:10.1111/j.1464-5491.1993.tb00096.x
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Jun 2018;16(6):823-836.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037
- Yuan J, Zhou C, Gao J, et al. Prevalence of Celiac Disease Autoimmunity Among Adolescents and Young Adults in China. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oct 2017;15(10):1572-1579.e1. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.025
- Yap TW, Chan WK, Leow AH, et al. Prevalence of serum celiac antibodies in a multiracial Asian population—a first study in the young Asian adult population of Malaysia. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121908. doi:10.1371/journal.pone.0121908
- Hujoel IA, Jansson-Knodell CL, Hujoel PP, et al. Estimating the Impact of Verification Bias on Celiac Disease Testing. *J Clin Gastroenterol*. Apr 1 2021;55(4):327-334. doi:10.1097/mcg.0000000000001361
- Miller KM, Hermann J, Foster N, et al. Longitudinal Changes in Continuous Glucose Monitoring Use Among Individuals With Type 1 Diabetes: International Comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1D Exchange Registries. *Diabetes Care*. Jan 2020;43(1):e1-e2. doi:10.2337/dc19-1214
- Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. Jun 2017;19(S3):S25-s37. doi:10.1089/dia.2017.0035
- Spanakis EK, Levitt DL, Siddiqui T, et al. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Preventing Inpatient Hypoglycemia in General Wards: The Glucose Telemetry System. *J Diabetes Sci Technol*. Jan 2018;12(1):20-25. doi:10.1177/1932296817748964
- Calhoun P, Johnson TK, Hughes J, Price D, Balo AK. Resistance to Acetaminophen Interference in a Novel Continuous Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol*. Mar 2018;12(2):393-396. doi:10.1177/1932296817755797
- Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med*. Mar 2006;23(3):278-84. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01771.x
- Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood β -hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. Jul 2013;30(7):818-24. doi:10.1111/dme.12136
- 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 Nutr Metab*. Oct-Dec 2003;16(5-6):312-6.
- Guerci B, Benichou M, Floriot M, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. Apr 2003;26(4):1137-41. doi:10.2337/diacare.26.4.1137
- Umpierrez GE, Watts NB, Phillips LS. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. Jan 1995;18(1):137-8. doi:10.2337/diacare.18.1.137
- Laffel L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Dec 2000;29(4):707-23. doi:10.1016/s0889-8529(05)70160-2
- Choudhary A. Sick Day Management in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Ark Med Soc*. Jun 2016;112(14):284-6.
- Brink SJ LW, Pillay K, Kleinebreil L. *Diabetes in children and adolescents. Basic training manual for healthcare professionals in developing countries. Changing diabetes in children*. NovoNordisk; 2011.
- Basu A, Veetil S, Dyer R, Peyser T, Basu R. Direct Evidence of Acetaminophen Interference with Subcutaneous Glucose Sensing in Humans: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*. Feb 2016;18 Suppl 2(Suppl 2):S243-7. doi:10.1089/dia.2015.0410
- Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care*. Oct 2015;38(10):e158-9. doi:10.2337/dc15-1096
- Accessed April 30, 2018. <https://www.freestylelibre.us/cgm-reinvented>
- Soni A, Agwu JC, Wright NP, et al. Management of children with type 1 diabetes during illness: a national survey. *Postgrad Med J*. Aug 2016;92(1090):447-9. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133786
- Dye AM, Alemzadeh R, Wang J, Tolley EA, Lahoti A. Intensive sick day rules to prevent recurrent diabetic ketoacidosis—An intervention that exemplifies health disparities. *J Natl Med Assoc*. Feb 2022;114(1):30-37. doi:10.1016/j.jnma.2021.10.001
- Deeb A, Yousef H, Abdelrahman L, et al. Implementation of a Diabetes Educator Care Model to Reduce Paediatric Admission for Diabetic Ketoacidosis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:3917806. doi:10.1155/2016/3917806
- Haymond MW, Schreiner B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2001;24(4):643-5. doi:10.2337/diacare.24.4.643
- Golden MP, Herrold AJ, Orr DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediatr*. Aug 1985;107(2):195-200. doi:10.1016/s0022-3476(85)80124-4
- Alexander V on behalf of Diabet SU. Reducing DKA: a practical approach. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2002;15(22)
- Farrell K, Holmes-Walker DJ. Mobile phone support is associated with reduced ketoacidosis in young adults. *Diabet Med*. Aug 2011;28(8):1001-4. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03302.x
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Jul 2014;37(7):2034-54. doi:10.2337/dc14-1140
- Carter AW, Heinemann L. Insulin Concentration in Vials Randomly Purchased in Pharmacies in the United States: Considerable Loss in the Cold Supply Chain. *J Diabetes Sci Technol*. Jul 2018;12(4):839-841. doi:10.1177/1932296817747292
- Samuelsson U, Ludvigsson J. When should determination of ketonemia be recommended? *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(5):645-50. doi:10.1089/152091502320798286
- Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab*. Sep 2005;31(4 Pt 1):401-6. doi:10.1016/s1262-3636(07)70211-2
- Guerci B, Meyer L, Sallé A, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J*

- Clin Endocrinol Metab.* Aug 1999;84(8):2673-8. doi:10.1210/jcem.84.8.5912
42. Poudroux P, Friedman N, Shirazi P, Ringelstein JG, Keshavarzian A. Effect of carbonated water on gastric emptying and intragastric meal distribution. *Dig Dis Sci.* Jan 1997;42(1):34-9. doi:10.1023/a:1018820718313
 43. R H. *Type 1 diabetes in children, adolescents and young adults- How to become an expert on your own diabetes.* 3rd ed. Class Publishing; 2007.
 44. Chase HP MD. *Understanding diabetes.* 13th ed. Children's Diabetes Foundation; 2014.
 45. Hartley M, Thomsett MJ, Cotterill AM. Mini-dose glucagon rescue for mild hypoglycaemia in children with type 1 diabetes: the Brisbane experience. *J Paediatr Child Health.* Mar 2006;42(3):108-11. doi:10.1111/j.1440-1754.2006.00807.x
 46. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* Apr 2016;39(4):555-62. doi:10.2337/dc15-1606
 47. Battelino T, Tehranchi R, Bailey T, et al. Dasiglucagon, a next-generation ready-to-use glucagon analog, for treatment of severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: Results of a phase 3, randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes.* Aug 2021;22(5):734-741. doi:10.1111/pedi.13220
 48. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* Nov-Dec 1999;15(6):412-26. doi:10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8
 49. Ilkowitz JT, Choi S, Rinke ML, Vandervoot K, Heptulla RA. Pediatric Type 1 Diabetes: Reducing Admission Rates for Diabetes Ketoacidosis. *Qual Manag Health Care.* Oct/Dec 2016;25(4):231-237. doi:10.1097/qmh.0000000000000109
 50. Fisher JN SM, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med.* 1977;297:238-41.
 51. Sacks HS SM, 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.
 52. Umpierrez GE LK, 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.
 53. Umpierrez GE CR, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1873-8.
 54. 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.
 55. Walsh J RR. *Pumping Insulin: Everything you need for success on a smart insulin pump.* . 4th ed. Torrey Pines; 2006.
 56. FR K. *Insulin pumps and continuous glucose monitoring.* 1st ed. American Diabetes Association; 2012.
 57. Nevo-Shenker M, Phillip M, Nimri R, Shalitin S. Type 1 diabetes mellitus management in young children: implementation of current technologies. *Pediatr Res.* Mar 2020;87(4):624-629. doi:10.1038/s41390-019-0665-4
 58. Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care.* Apr 2019;42(4):594-600. doi:10.2337/dc18-1881
 59. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* Aug 27 2020;383(9):836-845. doi:10.1056/NEJMoa2004736
 60. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet.* Oct 13 2018;392(10155):1321-1329. doi:10.1016/s0140-6736(18)31947-0
 61. Fuchs J, Hovorka R. Benefits and Challenges of Current Closed-Loop Technologies in Children and Young People With Type 1 Diabetes. *Front Pediatr.* 2021;9:679484. doi:10.3389/fped.2021.679484
 62. <https://www.bdcpantherdiabetes.org/>.
 63. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Diabetes Care.* Aug 2018;41(8):1579-1589. doi:10.2337/dci18-0002
 64. Thabit H, Hovorka R. Bridging technology and clinical practice: innovating inpatient hyperglycaemia management in non-critical care settings. *Diabet Med.* Apr 2018;35(4):460-471. doi:10.1111/dme.13563
 65. Teng R, Kurian M, Close KL, Buse JB, Peters AL, Alexander CM. Comparison of Protocols to Reduce Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Prescribed a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. *Diabetes Spectr.* Jan 2021;34(1):42-51. doi:10.2337/ds20-0038
 66. Horii T, Oikawa Y, Atsuda K, Shimada A. On-label use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors might increase the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig.* Sep 2021;12(9):1586-1593. doi:10.1111/jdi.13506
 67. Biester T, Kordonouri O, Danne T. Beyond type 2 diabetes: sodium glucose co-transporter-inhibition in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* Apr 2019;21 Suppl 2:53-61. doi:10.1111/dom.13659
 68. Siebel S, Galderisi A, Patel NS, Carria LR, Tamborlane WV, Sherr JL. Reversal of Ketosis in Type 1 Diabetes Is Not Adversely Affected by SGLT2 Inhibitor Therapy. *Diabetes Technol Ther.* Mar 2019;21(3):101-104. doi:10.1089/dia.2018.0356
 69. Turton JL, Raab R, Rooney KB. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194987. doi:10.1371/journal.pone.0194987
 70. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* Apr 26 2019;11(5) doi:10.3390/nu11050962
 71. de Bock M, Lobley K, Anderson D, et al. Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: An illustrative case series. *Pediatr Diabetes.* Feb 2018;19(1):129-137. doi:10.1111/pedi.12527
 72. Vanelli M, Mastrorilli C, Fainardi V, et al. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate measurement in the management of physiological ketosis at home in children under 5. *Acta Biomed.* May 23 2019;90(2):215-220. doi:10.23750/abm.v90i2.8260
 73. Alva S, Castorino K, Cho H, Ou J. Feasibility of Continuous Ketone Monitoring in Subcutaneous Tissue Using a Ketone Sensor. *J Diabetes Sci Technol.* Jul 2021;15(4):768-774. doi:10.1177/19322968211008185
 74. Teymourian H, Moonla C, Tehrani F, et al. Microneedle-Based Detection of Ketone Bodies along with Glucose and Lactate: Toward Real-Time Continuous Interstitial Fluid Monitoring of Diabetic Ketosis and Ketoacidosis. *Anal Chem.* Jan 21 2020;92(2):2291-2300. doi:10.1021/acs.analchem.9b05109
 75. Lee MH, Paldus B, Krishnamurthy B, et al. The Clinical Case for the Integration of a Ketone Sensor as Part of a Closed Loop Insulin Pump System. *J Diabetes Sci Technol.* Sep 2019;13(5):967-973. doi:10.1177/1932296818822986