

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DANIELLE SAAD NEMER BOU GHOSN

Avaliação da injúria renal aguda e de parâmetros bioquímicos em crianças e adolescentes com cetoacidose diabética tratados com fluidoterapia inicial mais agressiva

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Sylvia Costa Lima Farhat

**São Paulo
2023**



DANIELLE SAAD NEMER BOU GHOSN

**Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Bibiloteca FMUSP**

**Avaliação da injúria renal aguda e de parâmetros bioquímicos em crianças
e adolescentes com cetoacidose diabética tratados com fluidoterapia inicial
mais agressiva**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do título
de Doutora em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Sylvia Costa Lima Farhat

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bou Ghosn, Danielle Saad Nemer
Avaliação da injúria renal aguda e de parâmetros
bioquímicos em crianças e adolescentes com
cetoacidose diabetica tratados com fluidoterapia
inicial mais agressiva / Danielle Saad Nemer Bou
Ghosn. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientadora: Sylvia Costa Lima Farhat.

Descritores: 1.Cetoacidose diabética 2.Injúria
renal aguda 3.Hidratação 4.Cloro 5.Diabetes mellitus
tipo 1 6.Criança 7.Adolescente

USP/FM/DBD-458/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Ao meu marido Nagilton, que sempre me incentiva, que está a meu lado em todos os momentos e me motiva a dar sempre o meu melhor.

A minha mãe Márcia, que me ensinou a combater as adversidades, a ser resiliente e a nunca desistir. Obrigada por tudo!

AGRADECIMENTOS

Às minhas irmãs Aline e Gabriella, por sempre me apoiarem e por estarem sempre ao meu lado.

Ao meu pai Elie e a minha avó Rosa, que estão sempre no meu coração.

A minha tia Marcela, que deu todo o suporte para que eu pudesse crescer e aprender cada vez mais.

Aos meus sogros Roseli e Boutros, por serem meus segundos pais e por apoiarem sempre a caçulinha.

Aos meus cunhados Rodrigo, Stefan e Guilherme, por serem como irmãos.

A minha cito e meu jido, por terem coragem de atravessar o mundo pra podermos construir nossa vida.

A minha orientadora maravilhosa Sylvia, que adota todos os seus filhos scuteiros e nos incentiva a fazer sempre nosso melhor e que está sempre lá para nos levantar.

Ao Prof. Dr. Claudio Schvartsman, que me incentiva sempre a me desenvolver e que dá todo o apoio para que isso seja possível.

A minha família SCUT com a qual divido meus dias há tantos anos e que me ensinam muito! Vocês são minha inspiração. Em especial, a meus preceptores Thomaz e Fê Sá, foi com vocês que aprendi a alegria em fazer parte desse time.

Aos meus amigos de panela, de vida, de risos, de viagens: Carla, Malu, Mila, Ernesto, Michele, Cesar, Mari, Arthur, Hugo e Victor.

Ao meu grande amigo Jota, com quem dividi tantos plantões e tantas risadas.

E, em especial, aos pacientes e aos residentes do ICR, sem vocês esse projeto não seria possível. Aprendo muito com vocês todos os dias.

*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende.”*

Leonardo da Vinci

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Bou Ghosn DSN. Avaliação da injúria renal aguda e de parâmetros bioquímicos em crianças e adolescentes com cetoacidose diabética tratados com fluidoterapia inicial mais agressiva [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Objetivo: A cetoacidose diabética (CAD) é um distúrbio metabólico agudo grave e o mais frequente em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. O tratamento adequado é essencial para sua resolução, sendo a injúria renal aguda (IRA) uma complicação frequente nesses quadros. O objetivo do presente estudo foi avaliar o grau de IRA, aspectos clínicos e laboratoriais de crianças e adolescentes com CAD tratados apenas com NaCl 0,9%, com volumes iniciais maiores do que os preconizados pelas diretrizes internacionais. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva de paciente de até 18 anos atendidos por CAD no departamento de emergência do ICr-HCFMUSP de janeiro de 2008 a dezembro de 2017. Pacientes tratados conforme protocolo local receberam hidratação com NaCl 0,9% com volume inicial maior do que o recomendado pelas diretrizes internacionais. Foi realizada revisão de prontuário com enfoque na avaliação clínica, prescrição e dados laboratoriais dos pacientes durante 72 horas após a admissão. Foi analisada a prevalência e gravidade da IRA de acordo com critérios definidos pelo grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, evolução dos resultados gasométricos e eletrólíticos, bem como, tempo para resolução da IRA e CAD. Foram empregados modelos de regressão linear com efeitos aleatórios para avaliar o efeito do grau de IRA e gravidade da CAD ao longo do tempo sobre: Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap. Foi realizada análise de trajetórias (*group-based trajectory model*) para identificação de padrões de similaridade do comportamento do cloro dos pacientes ao longo das 72 horas; além de análise de sobrevivência do tempo da resolução da IRA e da CAD utilizando modelo de Kaplan-Meier e comparação com o teste de Log Rank (Mantel-Cox). Foi adotado nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram incluídos 68 episódios de CAD: 33,8% leves, 30,9% moderados e 35,3% graves. Avaliada função renal em 61 episódios, com 75% destes apresentando IRA: 63% grau 1, 37% grau 2 e nenhum paciente com IRA grau 3. Pacientes receberam em média $35 \pm (16,0)$ mL/kg nas primeiras 2 horas de tratamento e $54 \pm (21,7)$ mL/kg nas primeiras 4 horas. A média de tempo para resolução de IRA, no total dos episódios, foi de $10,4 (\pm 15,0)$ horas. O tempo médio para resolução de IRA grau 1 foi de $8,1 (\pm 9,0)$ horas enquanto nos episódios com grau 2 foi de $24,9 (\pm 20,1)$ horas ($p=0,001$). Episódios de CAD graves foram associados à IRA grau 1 em 31% e grau 2 em 65% ($p=0,003$). O grau de IRA inicial e a gravidade da CAD influenciaram no tempo para normalização da função renal. Não foi encontrada associação entre cloremia e desenvolvimento de IRA, nem com tempo para resolução da IRA e da CAD. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que, apesar da prevalência alta de IRA, a utilização de tratamento com volumes maiores na etapa inicial de hidratação de pacientes com CAD pode ser benéfica para o desfecho renal desses pacientes.

Descritores: Cetoacidose diabética; Injúria renal aguda; Hidratação; Cloro; Diabetes mellitus tipo 1; Criança; Adolescente.

ABSTRACT

Bou Ghosn DSN. Evaluation of acute kidney injury and biochemical analysis of children and adolescents with diabetic ketoacidosis managed with a more aggressive initial volume resuscitation [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Objective: Diabetic Ketoacidosis (DKA) is the most common metabolic disturbance in patients with type 1 diabetes mellitus. Adequate treatment is determinant to its outcome, and acute kidney injury (AKI) is a common complication of these patients. The aim of the present study is to evaluate AKI severity, clinical and laboratory aspects of pediatric patients with DKA who were managed with NaCl 0.9% boluses in larger initial volumes than recommended by current international guidelines. **Methods:** Retrospective cohort of patients younger than 18 years old who presented to the emergency department of ICr-HCFMUSP with DKA between January 2008 and December 2017. Patients were treated according to local protocol with larger initial NaCl 0.9% boluses than recommended by international guidelines. Data were reviewed, focusing on clinical evaluation, prescription and laboratory analysis in the first 72 hours after admission. Prevalence and severity of AKI was assessed according to *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) criteria, as well as progression of gasometric and electrolytic unbalances and time to DKA and AKI resolution. Statistical analysis involved linear regression models with random effects to evaluate the impact of AKI and DKA severity through time on: corrected sodium, chloride, phosphorus, potassium, pH, bicarbonate and anion gap. *Group-based trajectory model* was performed to identify patterns in serum chloride variations. Survival analysis of time to DKA and AKI resolution was performed using Kaplan-Meier model and a comparison with Log Rank (Mantel-Cox) test. A significance level of 5% was adopted. **Results:** Sixty-eight DKA episodes were included: 33.8% mild, 30.9% moderate and 35.3% severe. Kidney function was evaluated in 61 episodes, with an AKI prevalence of 75%: 63% stage 1, 37% stage 2. No patients developed stage 3 AKI. Patients received an average of $35 \pm (16.0)$ mL/kg NaCl 0.9% bolus in the first 2 hours of treatment and $54 \pm (21.7)$ mL/kg in the first 4 hours. The mean time to AKI resolution was $10.4 (\pm 15.0)$ hours. Mean time to stage 1 AKI resolution was $8.1 (\pm 9.0)$ hours and in stage 2, $24.9 (\pm 20.1)$ hours ($p=0.001$). Thirty-one percent of severe DKA episodes were associated to stage 1 AKI and 65% to stage 2 ($p=0.003$). Severity of AKI at admission and DKA severity were associated with longer time to AKI resolution. We found no association between serum chloride levels and neither AKI or time to AKI and DKA resolution. **Conclusion:** The present study showed that although there is a high prevalence of AKI in DKA patients, greater initial fluid boluses can be beneficial to renal outcome of DKA patients.

Descriptors: Diabetic ketoacidosis; Acute kidney injury; Fluid therapy; Chlorine; Type 1 diabetes mellitus; Child. Adolescent.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fisiopatologia da Cetoacidose Diabética e seus efeitos nos diferentes órgãos.....	15
Figura 2 -	Sinais e sintomas da Cetoacidose Diabética	17
Figura 3 -	Fluxograma de inclusão e exclusão de casos	34
Figura 4 -	Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, Bicarbonato e Ânion gap por momento de avaliação.....	39
Figura 5 -	Média de Na corrigido (mEq/L) por grau de IRA ao longo do tempo	45
Figura 6 -	Média de Cl (mEq/L) por grau de IRA ao longo do tempo	45
Figura 7 -	Média de P (mg/dl) por grau de IRA ao longo do tempo	45
Figura 8 -	Média de K (mEq/L) por grau de IRA ao longo do tempo.....	46
Figura 9 -	Média de pH por grau de IRA ao longo do tempo.....	46
Figura 10 -	Média de bicarbonato (mmol/L) por grau de IRA ao longo do tempo	46
Figura 11 -	Média de ânion gap por grau de IRA ao longo do tempo.....	47
Figura 12 -	Média de Na corrigido (mEq/L) por gravidade ao longo do tempo	52
Figura 13 -	Média de Cl (mEq/L) por gravidade ao longo do tempo.....	52
Figura 14 -	Média de P (mg/dl) por gravidade ao longo do tempo	52
Figura 15 -	Média de K (mEq/L) por gravidade ao longo do tempo.....	53
Figura 16 -	Média de pH por gravidade ao longo do tempo.....	53
Figura 17 -	Média de bicarbonato (mmol/L) por gravidade ao longo do tempo	53
Figura 18 -	Média de ânion gap por gravidade ao longo do tempo.....	54
Figura 19 -	Médias de cloro ao longo das avaliações por grupo	54
Figura 20 -	Resultados da análise de sobrevivência para resolução de IRA de acordo com grau de IRA (esquerda) e gravidade da CAD (direita)	57
Figura 21 -	Resultados da análise de sobrevivência para resolução da CAD de acordo com a gravidade	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Protocolos de infusão de volume do ensaio clínico FLUID do grupo PECARN.....	18
Tabela 2 -	Classificação da Injúria Renal Aguda de acordo com o KDIGO	30
Tabela 3 -	Características de 61 episódios de CAD, agrupadas pelo maior grau de IRA durante o seguimento	35
Tabela 4 -	Características dos 68 episódios de CAD, agrupadas por gravidade do episódio	37
Tabela 5 -	Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e grau de injúria renal aguda.....	41
Tabela 6 -	Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e gravidade	48
Tabela 7 -	Resultados da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para resolução da IRA por total, grau de IRA, grupo de evolução do cloro e gravidade da CAD.....	56
Tabela 8 -	Resultados da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para resolução da CAD por total, por grupo de evolução do cloro e gravidade	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ANOVA	Análise de Variância
Bic	Bicarbonato
CAD	Cetoacidose Diabética
CID-10	10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CIERP	Centro Integrado de Emergência Referenciada Pediátrica
Cl	Cloro Sérico
DM1	Diabetes Mellitus do Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus do Tipo 2
FLUID	<i>Fluid Therapies Under Investigation in DKA</i>
ICr-HCFMUSP	Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IRA	Injúria renal aguda
ISPAD	<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
K	Potássio Sérico
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
Na corrigido	Sódio Corrigido
NaCl 0,9%	Cloreto de Sódio a 0,9%
P	Fósforo Sérico
PECARN	<i>Pediatric Emergency Care Applied Research Network</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Fisiopatologia da cetoacidose diabética	14
1.2	Manifestações clínicas da cetoacidose diabética	16
1.3	Diagnóstico de cetoacidose diabética	17
1.4	Manejo de cetoacidose diabética	17
1.5	Resolução da cetoacidose diabética	20
1.6	Injúria renal aguda na cetoacidose diabética.....	20
2	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	23
3	HIPÓTESE	25
4	OBJETIVOS	27
4.1	Objetivo geral.....	27
4.2	Objetivos específicos	27
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	29
5.1	Desenho do estudo e participantes	29
5.2	Protocolo de tratamento de cetoacidose diabética do serviço.....	30
5.3	Análise estatística	31
6	RESULTADOS	34
7	DISCUSSÃO	60
7.1	Considerações sobre o estudo e perspectivas	66
8	CONCLUSÕES.....	69
	REFERÊNCIAS	71

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é um distúrbio metabólico agudo grave e o mais frequente em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Em crianças, normalmente, é a ocorrência de CAD que leva ao diagnóstico de diabetes, com incidência variando de 13 a 80% em diferentes populações¹⁻³.

A CAD é decorrente da combinação de deficiência absoluta ou relativa de insulina e alta concentração de hormônios contrarreguladores da insulina levando à combinação de hiperglicemia, acidose metabólica e cetose, geralmente acompanhada de depleção de volume circulatório. Apesar de mais comum em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), também pode acontecer em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) com controle inadequado e tendência à cetose. Pode ser desencadeada por situações de estresse, sendo má adesão ao tratamento e infecções os principais desencadeantes⁴.

O diagnóstico precoce e tratamento adequados da CAD são essenciais para definir desfecho, sendo que a mortalidade pode chegar a 1% em países desenvolvidos^{5,6} e 3 a 13% em países em desenvolvimento⁷. Edema cerebral é a principal causa de morte em crianças com CAD⁸. Entre os pacientes com DM1, a CAD é a principal causa de morte em pacientes de até 58 anos, sendo que, entre as crianças diabéticas, chega a corresponder a 50% das mortes⁹.

A maior incidência de CAD bem como a maior mortalidade em países em desenvolvimento podem estar relacionadas a limitações de recursos para tratamento adequado da CAD, atrasos na procura do serviço de saúde pelos pacientes, falta de informação da população quanto aos sintomas de diabetes e sobrecarga dos serviços de saúde. Dessa forma, protocolos de tratamento alternativos que facilitem a adesão, reduzam a necessidade de recursos e o tempo de internação podem ser cruciais para mudança de desfecho nesse cenário.

Dentre os fatores de risco para desenvolvimento de CAD em crianças, destaca-se a dificuldade de reconhecimento de sintomas de diabetes em crianças pequenas¹⁰, uma vez que esses podem ser sutis, fazendo com que o diagnóstico de DM1 só seja feito no momento da descompensação metabólica grave. Dentre os pacientes com diagnóstico prévio de DM1, a má adesão a insulino terapia é o principal desencadeante, seguido pelas infecções (em especial, gastroenterites)¹¹. Outros fatores como controle inadequado do diabetes, episódios prévios de CAD, falta de suporte familiar adequado, faixa etária adolescente, distúrbios psiquiátricos (incluindo distúrbios alimentares), acesso limitado a serviço de saúde e uso de bomba de insulina também são considerados fatores de risco¹².

1.1 Fisiopatologia da cetoacidose diabética

No paciente diabético, a CAD pode acontecer em situações de deficiência absoluta ou relativa de insulina, bem como, em situações de doenças agudas, com aumento de hormônios contrarreguladores como glucagon, cortisol, hormônio de crescimento (GH) e catecolaminas. As alterações hormonais em conjunto com a resposta inflamatória são a base para os mecanismos fisiopatológicos de aumento da produção ou da disponibilidade de glicose, de aumento da lipólise e da produção de cetonas¹³.

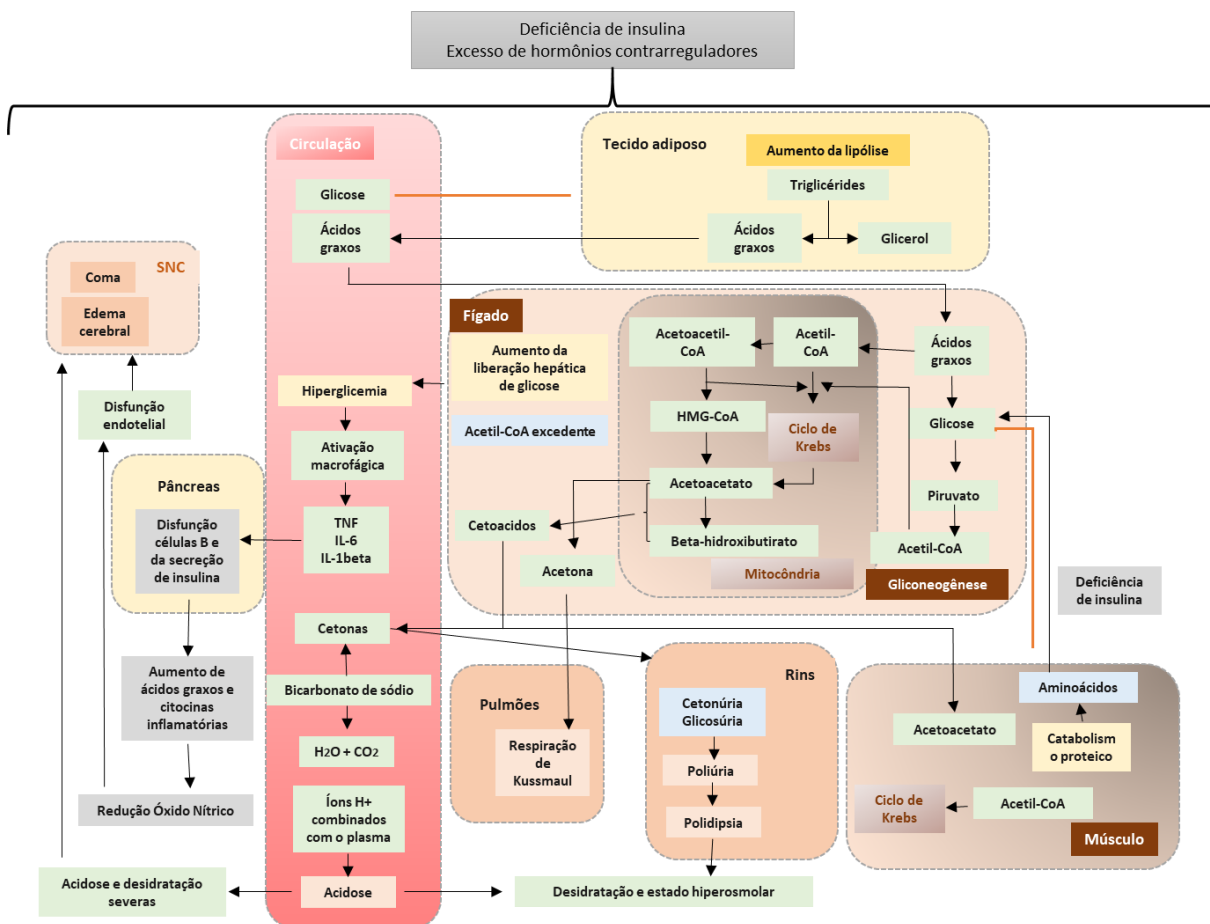
Na CAD, o estado de catabolismo leva ao aumento da produção de glicose pelo fígado, e ao prejuízo da captação periférica de glicose, gerando hiperglicemia e hiperosmolalidade. Isso também leva à lipólise e à cetogênese, causando cetonemia e acidose metabólica. A hiperglicemia associada à cetonemia causa diurese osmótica, desidratação e perdas eletrolíticas, que podem ser agravadas pelos vômitos decorrentes da cetose grave⁴.

A hiperglicemia associada à cetoacidose desencadeia uma resposta inflamatória mediada por macrófagos no sangue com liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-6 e IL-1beta) e aumento da produção da proteína C reativa hepática, o que causa prejuízo na capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas¹⁴. Esse estado hiperglicêmico parece estar envolvido com a redução do óxido nítrico endotelial, que, por sua vez, leva à disfunção endotelial, que, associada à acidose e à desidratação graves, acarreta comprometimento cerebral (coma/edema)¹⁵.

Essas mudanças estimulam ainda mais a produção de hormônios de estresse, agravando a resistência insulínica e estimulando ainda mais a hiperglicemia e a hipercetonemia¹⁴. Há, ainda, o acúmulo de ácido lático decorrente de hipoperfusão tecidual ou sepse que pode contribuir para a acidose⁴. Caso esse ciclo não seja interrompido pela administração de insulina exógena, fluidoterapia e reposição de eletrólitos, pode-se instalar desidratação grave, choque hipovolêmico e acidose metabólica fatais⁴.

A Figura 1, adaptada de Dhatariya et al.⁴, resume o processo fisiopatológico envolvido na CAD.

Figura 1 - Fisiopatologia da Cetoacidose Diabética e seus efeitos nos diferentes órgãos



Fonte: De autoria própria (adaptada de Dhatariya et al.⁴).

A CAD é caracterizada por depleção severa de água e de eletrólitos dos compartimentos intra e extracelulares. Apesar da desidratação, pacientes tendem a manter pressão arterial normal ou aumentada, possivelmente, devido ao aumento da concentração de catecolaminas plasmáticas, ao aumento da liberação de hormônio antidiurético em resposta à hiperosmolalidade e ao aumento da pressão osmótica pela hiperglicemia importante¹³. O débito urinário é mantido pela glicosúria até que a depleção extrema de volume leve à redução do fluxo renal e do ritmo de filtração glomerular⁴. A hipovolemia leva ao aumento adicional de hormônios contrarreguladores, agravando, ainda mais, a hiperglicemia¹⁷. O volume circulatório baixo leva à hipoperfusão tecidual e à produção de ácido láctico, agravando mais a acidemia⁴.

A redução da perfusão renal leva à insuficiência renal aguda pré-renal e prejudica a excreção de sulfato, fosfato e ureia, aumentando o ânion gap e agravando a acidemia⁴.

A insulina é responsável por manter o influxo celular de potássio e sua deficiência associada à acidemia leva ao deslocamento desse cátion para o espaço intravascular⁴.

Na CAD, com a progressão da acidemia e a queda do pH plasmático, a compensação do pH pelo bicarbonato é saturada e há uma queda nos níveis plasmáticos de bicarbonato. Com isso, a troca de cátion de hidrogênio dos cetoácidos do extracelular pelo potássio intracelular é necessária para manter o balanço ácido-base, aumentando, ainda, o deslocamento de potássio para o espaço extracelular¹⁸.

A hipertonicidade do espaço extracelular leva, então, à saída de água das células e, com ela, há transporte de potássio.

A diurese osmótica causa a liberação de aldosterona em resposta à hipovolemia. Esse hormônio, por sua vez, leva ao aumento da excreção renal de potássio, agravando a perda corporal desse eletrólito⁴.

Assim, pode haver elevação do potássio plasmático, apesar da redução do corporal. Com isso, apesar dos exames, a maioria dos pacientes requer reposição de potássio para balancear essa depleção.

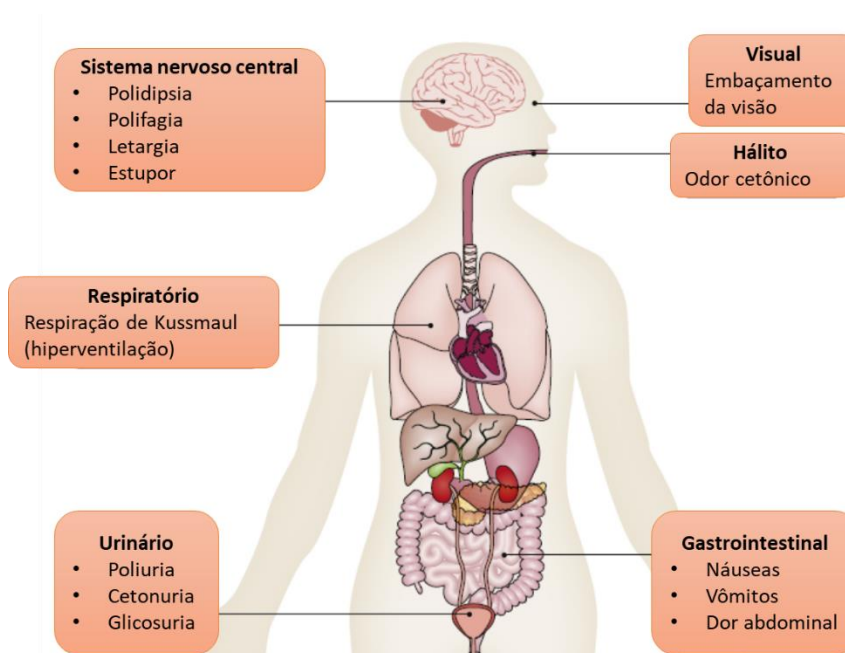
1.2 Manifestações clínicas da cetoacidose diabética

O paciente com CAD pode apresentar sintomas decorrentes da hiperglicemia e sintomas decorrentes da acidose e cetose. A Figura 2, adaptada de Dhatariya et al.⁴, resume o quadro clínico da CAD.

Os sintomas típicos de diabetes mellitus são poliúria, polidipsia e polifagia e perda ponderal. Náuseas, vômitos e dor abdominal estão presentes em mais de 60% dos pacientes com CAD¹⁹. A dor abdominal costuma se resolver nas primeiras 24 horas de tratamento e, se persistente, deve ser investigada.

Sinais decorrentes da depleção circulatória, como mucosas secas e taquicardia, também são comuns nesses pacientes, apesar da hipotensão ser rara em crianças¹⁶. Distúrbios de consciência e coma ocorrem em, aproximadamente, 10% dos casos^{20,21}.

A acidemia leva à compensação respiratória parcial da acidose metabólica, ocasionando o padrão respiratório de Kussmaul (respiração lenta e profunda). O hálito cetônico, geralmente, também está presente.

Figura 2 - Sinais e sintomas da Cetoacidose Diabética

Fonte: De autoria própria (adaptada de Dhatariya et al.⁴).

1.3 Diagnóstico de cetoacidose diabética

Os critérios diagnósticos para CAD em crianças variam dos utilizados para adultos. Em Pediatria, considerando o consenso da *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) de 2018, os critérios bioquímicos para diagnóstico de CAD são²²:

- Hiperglicemia (glicemia sérica acima de 200mg/dL);
- pH venoso < 7,3 ou bicarbonato < 15 mmol/L;
- Cetonemia (β -hidroxibutirato sérico ≥ 3) ou cetonúria moderada ou intensa.

De acordo com os resultados laboratoriais, podemos classificar a CAD em²²:

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

1.4 Manejo de cetoacidose diabética

Os pilares do tratamento da CAD são: insulinoaterapia, reposição volêmica e de eletrólitos.

A administração de insulina exógena é essencial para a interrupção do processo fisiopatológico da CAD e resolução da acidose. Esta deve ser iniciada na segunda hora de tratamento, após hidratação inicial, uma vez que o início precoce de insulinoterapia pode estar associado ao desenvolvimento de edema cerebral²⁵. A recomendação atual da ISPAD é que a insulinoterapia seja endovenosa, contínua, em baixas doses (0,05 a 0,1 UI/kg/h), por ser uma forma segura de administração de insulina, com possibilidade de controlar a queda da glicemia^{26,27}. Em casos de CAD não complicada, é possível, ainda, a administração de insulina ultrarrápida subcutânea a cada 2 horas²⁸⁻³¹.

A administração de fluidos segue como a maior controvérsia em relação ao tratamento da CAD. Pacientes que se apresentem com sinais de choque devem receber ressuscitação volêmica inicial. Para os demais, as diretrizes recomendam que a hidratação seja cautelosa e que, após uma fase inicial, a hidratação ocorra ao longo de 24 a 48 horas.

Em 2018, o grupo PECARN (*Pediatric Emergency Care Applied Research Network*) publicou um ensaio clínico randomizado multicêntrico chamado de FLUID (*Fluid Therapies Under Investigation in DKA*) em que foram avaliados 1389 episódios de CAD em crianças, com o objetivo de comparar o uso de solução hipotônica e isotônica para hidratação na CAD, bem como, a velocidade de infusão desses fluidos³³. Os protocolos utilizados nesse estudo estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Protocolos de infusão de volume do ensaio clínico FLUID do grupo PECARN

Fluído utilizado para reposição	Rápido	Lento
	NaCl 0,45% NaCl 0,9%	NaCl 0,45% NaCl 0,9%
Bólus inicial de NaCl 0,9%	20 ml/kg	10 ml/kg
Déficit volêmico presumido	10% do peso corporal	5% do peso corporal
Reposição do déficit	Metade do déficit nas primeiras 12 horas, restante ao longo das 24 horas subsequentes + manutenção	Déficit + manutenção ao longo de 48 horas

Nesse estudo, não foi encontrada diferença entre os grupos em relação ao desenvolvimento de sintomas neurológicos, bem como, tempo de resolução de CAD. A partir desses dados, a crença anterior de que hidratação mais rápida na CAD poderia estar associada ao desenvolvimento de edema cerebral foi enfraquecida. No entanto, os grupos que receberam solução isotônica e aqueles que receberam a hidratação mais rápida apresentaram maior taxa de acidose hiperclorêmica.

Baseada no estudo FLUID, a recomendação atual da ISPAD para pacientes que não apresentam sinais de choque circulatório, mas que tenham comprometimento da perfusão periférica, é que seja administrado bôlus inicial de 10 a 20 mL/kg de solução isotônica (NaCl 0,9%) em 30 a 60 minutos para restauração da perfusão periférica. Depois, a reposição de fluidos pode acontecer com NaCl 0,9%, NaCl 0,45% ou solução balanceada. Essa reposição deve ser calculada baseada em um déficit volêmico estimado em 5 a 10%, a depender do grau de desidratação do paciente, e deve ser realizada ao longo de 24 a 48 horas, junto com a administração de soro de manutenção³³. Caso seja administrado bôlus acima de 20ml/kg na fase inicial, recomenda-se que esse volume seja subtraído do volume de correção de desidratação calculado³⁴.

Entretanto, ao seguir essa recomendação, o paciente permanece de 24 a 48 horas recebendo hidratação endovenosa, o que leva à necessidade de recursos hospitalares para tal, o que pode dificultar o tratamento em cenários de escassez destes.

Com o intuito de diminuir tempo de internação e facilitar o manejo de pacientes com CAD fora do ambiente de terapia intensiva de maneira segura, foi desenvolvido um protocolo alternativo de tratamento no Instituto da Criança e Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP)³², em que, além de se utilizar a insulina subcutânea em substituição à endovenosa, a reposição volêmica é feita de maneira mais agressiva nas primeiras horas de tratamento com solução isotônica (NaCl 0,9%), com transição para hidratação por via oral assim que tolerado pelo paciente, diminuindo, desta forma, o tempo de administração de fluidoterapia endovenosa.

Além da discussão em relação ao volume utilizado, alguns estudos tanto em adultos quanto crianças sugerem o uso de soluções balanceadas para evitar possíveis consequências de hiperclôremia durante o tratamento da CAD, como retardo da resolução da CAD e aumento do risco de injúria renal aguda encontrados em estudo realizado em adultos³⁵.

Estudos comparando a utilização de NaCl 0,9% com Ringer Lactato^{36,37} não encontraram diferença em relação ao tempo de resolução da CAD. Estudos em população acima de 18 anos, com a utilização de Plasmalyte, sugeriram: a) prevenção de hiperclôremia sem avaliação do seu impacto sobre a CAD³⁸ e b) diminuição do tempo para resolução da CAD em número pequeno de pacientes³⁹. Entretanto, os dados são insuficientes e a recomendação atual da ISPAD é a de não superioridade de uma solução em relação a outra.

Em relação aos eletrólitos, o potássio é o que costuma ter o maior déficit nos pacientes com CAD, mesmo quando o potássio sérico está normal. Em situações de hipercalemia, é importante que o paciente tenha diurese para poder receber reposição e, em casos de potássio

sérico abaixo de 2,5 mEq/L, é necessário interromper a infusão de insulina para antes adequar o eletrólito. A reposição pode ser feita com soluções contendo 20 a 40 mEq/L de potássio, sob a forma de cloreto ou fosfato de potássio, sendo que poucos estudos avaliam o uso do último.

Além do potássio, o fósforo é um eletrólito que pode estar depletado nos quadros de CAD, porém o benefício de sua reposição ainda não foi elucidado⁴⁰⁻⁴⁵.

O uso de bicarbonato para correção da acidemia na CAD não mostrou benefício em ensaios clínicos, uma vez que pode levar à acidose paroxística ou hipocalcemia⁴⁶⁻⁴⁹. Somente em casos de acidose grave ($\text{pH} < 6,9$) com comprometimento de contratilidade cardíaca ou hipercalcemia, o uso de bicarbonato pode trazer benefícios⁵⁰.

1.5 Resolução da cetoacidose diabética

Podem ser utilizados para definir resolução da CAD os seguintes parâmetros: pH venoso, bicarbonato sérico, ânion gap e cetonemia. Os critérios utilizados para essa definição variam de acordo com a sociedade consultada. Pela ISPAD, recomenda-se utilizar os critérios: $\text{pH} > 7,3$, bicarbonato $> 15\text{mmol/L}$, cetonemia $< 1\text{mmol/L}$ ou normalização do ânion gap (22). Já a *American Diabetes Association* (ADA) sugere para pacientes adultos: glicemia $< 200\text{mg/dL}$, e, pelo menos, dois dos seguintes: bicarbonato $> 15\text{mmol/L}$, $\text{pH} > 7,3$ ou ânion gap $< 12\text{mmol/L}$ ⁵¹.

Em 2018, foi publicado estudo retrospectivo desenvolvido no *Boston Children Hospital* que avaliou os diferentes critérios para resolução de CAD⁵². Nele, bicarbonato $> 15\text{mmol/L}$ mostrou melhor correlação com $\text{pH} > 7,3$, sendo que ânion gap normalizava mais rápido que os demais e glicemia mais lentamente.

1.6 Injúria renal aguda na cetoacidose diabética

Apesar do mecanismo fisiopatológico envolvido na CAD causar hipovolemia e diminuição do ritmo de filtração glomerular levando à insuficiência renal aguda pré-renal, podendo evoluir para necrose tubular aguda, essa complicação da CAD e suas repercussões ainda são pouco compreendidas⁵³.

A falta de definições consensuais de injúria renal aguda (IRA) dificultou, durante muito tempo, a obtenção de uma avaliação mais precisa da problemática nos estudos. Durante a última década, melhores definições de IRA foram desenvolvidas facilitando a identificação de pacientes com alto risco⁵⁴.

Levando em consideração a necessidade de hidratação para melhorar perfusão renal e o conservadorismo das diretrizes internacionais em relação à reposição volêmica na CAD, é preciso entendermos mais sobre o assunto para guiar a terapêutica, sem trazer prejuízos ao paciente.

A prevalência de IRA durante a CAD em crianças é díspar nos estudos, variando de 14%⁵⁵ a 80%⁵⁶ a depender da casuística.

Chen et al.⁵⁷ publicaram, em 2020, um estudo realizado em adultos em que a presença de IRA durante episódio de CAD foi associada a maior declínio da função renal do paciente ao longo do tempo, sendo que análise multivariada mostrou a IRA como variável independente para determinar prognóstico renal de pacientes com CAD. Nesse estudo, entre outros fatores, foi encontrada associação entre desenvolvimento de IRA e idade, sendo risco maior em pacientes mais velhos. Esses dados levam ao questionamento de como seria, então, o comportamento em pacientes na faixa etária pediátrica.

Piani et al.⁵³ estudaram a presença de marcadores de lesão tubular (lipocaina associada à gelatinase neutrofílica, molécula de injúria renal 1 e interleucina 18) em crianças com CAD e encontraram associação entre IRA e a presença desses marcadores. Em exames de seguimento, perceberam desaparecimento destes em até 3 meses. Contudo, frente a esse resultado, levantou-se o questionamento se episódios repetidos de CAD com IRA poderiam ter impacto permanente nos túbulos renais.

Em 2021, Marzuillo et al.⁵⁸ publicaram um estudo com dados de avaliação de crianças recém-diagnosticadas com DM1. Nesse estudo, foi encontrada IRA não somente em associação à CAD (65,2%), mas também em pacientes com hiperglicemia sem acidose (21,1%). Esses dados sugerem que a hiperglicemia por si só pode desencadear lesão renal, sendo essa agravada na presença de CAD. Eles notaram, ainda, que 100% dos pacientes com CAD e IRA apresentavam lesão tubular renal, mas que apresentavam recuperação completa em até 60 dias. Esses dados corroboram os achados de Piani et al.⁵³. Marzuillo et al. encontraram, ainda, associação entre lesão tubular e variação do fósforo sérico, devido ao comprometimento da reabsorção tubular de fósforo⁵⁸.

Esses dados mostram a importância de se compreender melhor o mecanismo e os determinantes da IRA na CAD, bem como, a resposta ao tratamento, de forma a tentar prevenir evolução para doença renal crônica associada ao diabetes.

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Atualmente, a recomendação da ISPAD para o manejo da CAD é conservadora quanto à fase inicial de fluidoterapia, sendo que, para pacientes sem sinais de choque, não é recomendado que o volume de 40mL/kg seja ultrapassado nas primeiras horas de tratamento. Mesmo após a publicação do grupo PECARN³³, que validou um protocolo de hidratação considerado rápido, a taxa rápida de infusão consiste em 20ml/kg em 2 horas seguido por 100mL/kg em 24horas para restauração das perdas, além da manutenção.

Apesar dessa recomendação, não há estudos robustos na literatura que confirmem prejuízo com a realização de fluidoterapia mais agressiva na fase inicial do tratamento. Em estudo prévio realizado no departamento de emergência do ICr-HC FMUSP, o volume inicial utilizado foi maior e em menor tempo do que o relatado em literatura, sendo que não foi observada maior incidência de distúrbios hidroeletrólíticos ou edema cerebral³².

Além disso, estudos mais recentes têm focado na importância da injúria renal aguda em pacientes com CAD e até no risco de lesão renal permanente⁵³⁻⁵⁸. Por se tratar de insuficiência renal aguda pré-renal, a restauração da volemia está diretamente relacionada à reversão do quadro, o que poderia falar a favor de fluidoterapia mais agressiva na fase inicial.

Devido à existência dessas lacunas na literatura, surgiu o interesse no desenvolvimento dessa pesquisa para observarmos a prevalência de injúria renal aguda e alterações laboratoriais em uma população tratada com fluido isotônico em volumes iniciais acima de 40ml/kg, diferente do preconizado pelas diretrizes internacionais.

3 HIPÓTESE

3 HIPÓTESE

A utilização de volumes maiores do que os preconizados nas primeiras horas de tratamento da CAD influencia no tempo da resolução da injúria renal aguda, sem causar prejuízo aos pacientes.

4 OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o grau de injúria renal aguda e aspectos clínicos e laboratoriais de crianças e adolescentes com CAD tratados apenas com NaCl 0,9%, com volumes iniciais maiores do que os preconizados pelas diretrizes internacionais.

4.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a prevalência da injúria renal aguda numa população pediátrica com CAD tratada com volumes iniciais maiores que os propostos por diretrizes internacionais;
2. Avaliar as alterações eletrolíticas e acidobásicas durante as primeiras 72h de tratamento e suas associações com IRA e gravidade da CAD numa população pediátrica com CAD tratada com volumes iniciais maiores que os propostos por diretrizes internacionais;
3. Avaliar o tempo de resolução da injúria renal aguda e da CAD ao longo de 72h numa população pediátrica com CAD tratada com volumes iniciais maiores que os propostos por diretrizes internacionais.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo e participantes

Coorte observacional retrospectiva conduzida no Centro Integrado de Emergência Referenciada Pediátrica (CIERP) do Instituto da Criança e Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr- HCFMUSP).

Casos de CAD foram identificados utilizando a 10ª revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10). Foram resgatados pelo setor de registro de prontuários todos os atendimentos cujos códigos eram de diabetes (E10-14) no período de 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017.

Foram incluídos no estudo os pacientes de até 18 anos atendidos na unidade de emergência que apresentassem diagnóstico confirmado de CAD de acordo com os critérios da ISPAD (glicemia ≥ 200 mg/dL, pH $\leq 7,3$ ou bicarbonato ≤ 15 mEq/L, e elevação de cetonas séricas ou urinárias).

Foi realizada revisão dos prontuários, com registro de avaliação clínica e bioquímica incluindo avaliação de nível de consciência e sinais neurológicos, prescrição de insulina e fluidos em até 72 horas da admissão.

Atendimentos de pacientes com registros incompletos, com outras doenças de base que não DM 1 ou que receberam fluidos hipotônicos foram excluídos.

A gravidade foi avaliada de acordo com a classificação definida pela ISPAD:

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

Como critério para resolução de CAD, foi adotado pH $> 7,3$ e bicarbonato > 15 mmol/L.

Para avaliação de injúria renal aguda, foi considerada como creatinina basal a última dosagem antes do episódio de CAD, no período de até 1 ano. Para pacientes sem dosagem de creatinina disponível, utilizou-se a fórmula de Schwartz para estimar a creatinina basal, tendo como base taxa de filtração glomerular de $120 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Esse critério foi adotado baseado em estudos prévios de IRA em crianças⁵⁹⁻⁶².

O grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) define injúria renal aguda (IRA) como aumento da creatinina sérica $\geq 0,3\text{mg/dL}$ em 48 horas, ou aumento da creatinina sérica $\geq 1,5$ vezes a creatinina basal do paciente nos últimos 7 dias ou volume urinário abaixo de $0,5\text{mL/kg/h}$ por 6 horas⁶³. A IRA foi classificada em estágio 1, 2 ou 3, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação da Injúria Renal Aguda de acordo com o KDIGO

Estágio (KDIGO)	Creatinina sérica	Débito urinário
1	1,5 a 1,9 vezes a basal OU Aumento $\geq 0,3\text{mg/dL}$	$< 0,5\text{mL/kg/h}$ por 6 a 12 horas
2	2 a 2,9 vezes a basal	$< 0,5\text{mL/kg/h}$ por 12 ou mais horas
3	3 vezes a basal OU Aumento $\geq 4\text{mg/dL}$ OU Necessidade de terapia de substituição renal OU Queda do ritmo de filtração glomerular para $< 35\text{mL/min}$ por $1,73\text{m}^2$ em menores de 18 anos	$< 0,3\text{mL/kg/h}$ por 24 horas OU Anúria por mais de 12 horas

O estudo foi aprovado pela comissão de pesquisa e ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (n° 0757/07 em 26/06/2016) e foi isento da necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido.

5.2 Protocolo de tratamento de cetoacidose diabética do serviço

Em 2005, foi padronizado o tratamento dos pacientes admitidos ao serviço com diagnóstico de cetoacidose diabética, de acordo com protocolo posteriormente descrito por Savoldelli et al. em 2010³²:

- Fluidoterapia com NaCl 0,9%, no volume de 20 a 50 mL/kg por hora nas primeiras 1 a 2 horas de tratamento, a depender da estabilidade hemodinâmica do paciente. A seguir, administrado 20 ml/kg por hora de NaCl 0,9% até 4 a 6 horas de tratamento, a depender do grau de hidratação. Se necessário, após esse período, pode-se administrar 10mL/kg por hora de NaCl 0,9%, até atingir grau de hidratação clínica;

- Insulinoterapia subcutânea com insulina análoga de ação ultrarrápida (Lispro® ou Aspart®) iniciada na segunda hora de tratamento e mantida de 2 em 2 horas até resolução da acidose;
- Reposição de potássio de acordo com níveis séricos e diurese. Para reposição de potássio, os pacientes recebem cloreto de potássio ou fosfato de potássio a depender dos níveis de fósforo sérico;
- Todos os pacientes são submetidos à avaliação clínica rigorosa, com atenção para desenvolvimento de sintomas neurológicos, além de coleta de exames laboratoriais seriados (gasometria, glicemia, sódio, potássio, cloro e fósforo, colhidos nos tempos: 0, 2, 4, 6, 12, 24, 36, 48, 72h).

5.3 Análise estatística

Os dados foram analisados descritivamente. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas em médias e desvios padrões. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram apresentadas em mediana e variação de mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram descritas em número absoluto e porcentagem.

As médias ou medianas foram comparadas usando ANOVA ou Kruskal-Wallis-Dwass-Steel-Critchlow-Fligner aos pares, conforme aplicável. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher.

Foram empregados os modelos de regressão linear com efeitos aleatórios para avaliar os efeitos do grau de IRA e gravidade da CAD ao longo do tempo sobre cada uma das variáveis dependentes avaliadas (medidas repetidas) a seguir:

- Sódio corrigido (Na corrigido):
 $\text{Sódio dosado} + 1,6([\text{Glicemia sérica} - 100]/100) \text{ mEq/L};$
- Cloro (Cl) em mEq/L;
- Potássio (K) em mEq/L;
- Fósforo (P) em mg/dL
- pH;
- Bicarbonato (bic) em mmol/L;
- Ânion gap: Sódio – (Cloro + bicarbonato).

Uma vez verificada a existência de diferenças de médias, os grupos distintos de médias foram identificados por meio de múltiplas comparações com correção de Bonferroni. A normalidade nos dados foi verificada utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Foi utilizada a análise de trajetórias (*group-based trajectory model*) para identificação de padrões de similaridade do comportamento do cloro dos pacientes ao longo dos nove momentos de avaliação.

Posteriormente, foi realizada análise de sobrevivência que estudou o tempo para resolução da IRA, considerada como retorno à creatinina basal e para resolução da CAD considerando a ascensão dos parâmetros gasométricos a níveis normais para bicarbonato (acima de 15) e pH (acima de 7,3).

Inicialmente, as funções de sobrevivência foram analisadas separadamente para cada variável preditora (análise univariada). Foram estimadas as funções de sobrevivência para cada nível dessas variáveis via modelo de Kaplan-Meier e, em seguida, comparadas utilizando-se o teste de Log Rank (Mantel-Cox). Posteriormente, para se avaliar os efeitos das variáveis predictoras sobre o tempo de sobrevida, foram ajustados modelos de Cox. O modelo de Cox apresenta como pressuposto a existência de riscos proporcionais, o qual foi verificado via teste baseado em resíduos de Schoenfeld.

Para todos os testes estatísticos, foi adotado um nível de significância de 5%.

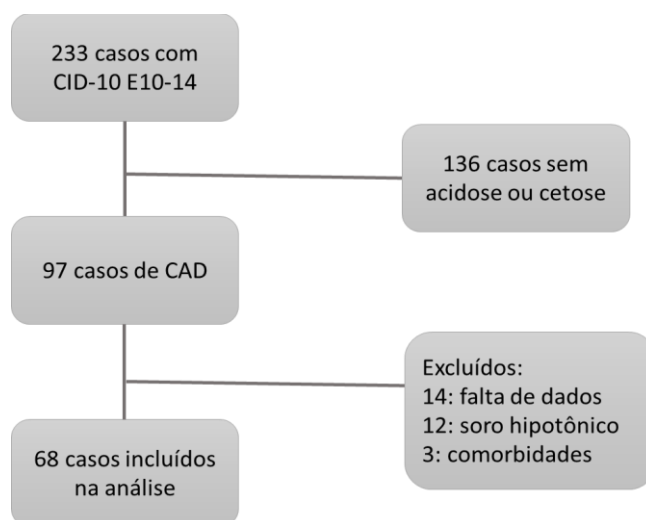
As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se SPSS 20.0 e STATA 17.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

De 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017, 233 crianças e adolescentes com diabetes mellitus foram atendidos no departamento de emergência do ICr-HC-FMUSP. Desses, 97 receberam o diagnóstico de CAD e preencheram critérios para análise. Outros vinte e nove casos foram excluídos devido à: documentação incompleta (n=14), utilização de fluidos hipotônicos (n=12) ou presença de outras comorbidades como leucemia (n=3). Sendo assim, 68 episódios de CAD foram incluídos na análise final (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma de inclusão e exclusão de casos



Fonte: De autoria própria.

Dos 68 episódios de CAD incluídos, 14 (20,5%) tratava-se de primodescompensação diabética. Doze pacientes (17,6%) apresentaram mais de um episódio de CAD, com, pelo menos, dois meses entre eles. Vinte e quatro (35%) episódios foram em pacientes do sexo masculino e 44 (65%) em pacientes do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 12 anos ($\pm 3,4$), com variação de 3 a 17 anos de idade.

Foi possível analisar a função renal em 61 episódios, uma vez que, nos outros sete, não havia registro de creatinina prévia nem estatura, impossibilitando o cálculo de creatinina ideal. A Tabela 3 resume os achados de acordo com o pior grau de IRA apresentada durante a evolução.

Injúria renal aguda estava presente na admissão em 42 episódios (69%), sendo que mais 4 pacientes apresentaram piora da creatinina em até 4 horas, totalizando 46 (75%) episódios de CAD com IRA em algum momento da evolução. De todos os pacientes com IRA, 29 (63%) apresentaram IRA grau 1 e 17 (37%) grau 2, nenhum paciente apresentou grau 3.

Em relação ao volume recebido, não houve diferença entre os grupos. Entretanto, os grupos apresentaram média de volume de 35 ($\pm 16,0$) mL/kg nas primeiras 2 horas e 54 ($\pm 21,7$) mL/kg nas primeiras 4 horas. Em relação à gravidade da CAD, nos pacientes com IRA grau 2, foi mais frequente CAD moderada ou grave do que CAD leve (16:1).

A média de tempo para resolução de IRA no total dos pacientes foi de 10,4 (± 15) horas. O tempo médio para resolução de IRA dos pacientes com IRA grau 1 foi de 8,1 (± 9) horas enquanto nos pacientes com grau 2 foi de 24,9 ($\pm 20,1$) horas ($p=0,001$).

A mediana do tempo para a resolução da IRA e da CAD foi maior no grupo com IRA grau 2, sendo de 24 (2-48) horas e de 14 (4-36) horas, respectivamente. Considerando-se os exames laboratoriais à admissão, os valores séricos de pH e bicarbonato foram menores nos pacientes com IRA grau 2 e tanto potássio quanto fósforo e ureia estavam mais elevados nesse grupo de pacientes.

Tabela 3 - Características de 61 episódios de CAD, agrupadas pelo maior grau de IRA durante o seguimento

Características	Sem IRA N = 15 (22%)	IRA grau 1 N = 29 (43%)	IRA grau 2 N = 17 (25%)	P
Características demográficas				
Idade	12,6 ($\pm 3,02$)	12,0 ($\pm 3,79$)	12,1 ($\pm 3,19$)	0,83
Homens: N (%)	5 (33)	10 (34)	7 (41)	
Primodesscompensação	2 (13)	6 (21)	3 (18)	0,91
IRA na admissão	0	25 (86)	17 (100)	0,001 ^s
Volume de fluidos (ml/kg)				
2h	35,0 ($\pm 14,0$)	33,0 ($\pm 17,0$)	36,0 ($\pm 17,0$)	0,82
4h	53,0 ($\pm 22,2$)	52,2 ($\pm 24,0$)	58,0 ($\pm 19,0$)	0,64
6h	58,0 ($\pm 22,0$)	61,0 ($\pm 26,0$)	63,0 ($\pm 16,0$)	0,53
12h	60,0 ($\pm 24,0$)	65,0 ($\pm 31,0$)	65,2 ($\pm 20,0$)	0,43
Reposição de potássio				
Cloreto de potássio	11 (73)	18 (62)	11 (65)	0,63
Fosfato de potássio	4 (27)	9 (31)	6 (35)	
Ambos	0	2 (7)	0	
Achados				
Gravidade CAD				0,003
Leve	6 (40)*	13 (45)#	1 (6)*#	
Moderada	8 (53)*	7 (24)#	5 (29)*#	
Grave	1 (7)*	9 (31)#	11 (65)*#	
Mod/grave	9 (60)*	16 (55)#	16 (94)*#	

continua

conclusão

Tabela 3 - Características de 61 episódios de CAD, agrupadas pelo maior grau de IRA durante o seguimento

Características	Sem IRA N = 15 (22%)	IRA grau 1 N = 29 (43%)	IRA grau 2 N = 17 (25%)	P
Tempo para resolução da IRA (horas)		4 (2-36)	24 (2-48)	0,003
Tempo para resolução da CAD (horas)	6 (2-36)	12 (4-24)#	14 (4-36)#	0,01
Exames laboratoriais iniciais				
pH	7,23 (7,11-7,31)*	7,20 (6,93-7,31)#	7,07 (6,90-7,27)*#	<0,001
Bicarbonato sérico (mEq/L)	10,9 (\pm 3,5)*	10,1 (\pm 3,9)#	6,8 (\pm 3,1)*#	0,002
Anion gap	34,2 (\pm 6,0)	38,4 (\pm 8,2)	40,5 (\pm 8,3)	0,05
Sódio corrigido (mEq/L)	138 (\pm 5,0)	139 (\pm 4,4)	138 (\pm 4,7)	0,81
Potássio sérico (mEq/L)	4,8 (3,9-6,2)*	5,25 (3,7-8,9)#	5,3 (4,5-7,6)*#	0,03
Cloreto sérico (mEq/L)	97,0 (\pm 3,1)	94 (\pm 6,0)	95 (\pm 8,1)	0,49
Fósforo sérico (mEq/L)	3,9 (2,2-6,2)*	5,2 (2,7-10,0)	6,2 (3,6-9,1)*	0,003
Creatinina sérica (mg/dL)	0,8 (\pm 0,2)*	0,9 (0,3)#	1,3 (\pm 0,2)*#	<0,001
Ureia sérica (mg/dL)	32,0 (\pm 11,0)*	35,5 (\pm 10,4)#	45,0 (\pm 12,4)*#	0,02

N (%); média (DP); mediana (mín-máx); IRA-lesão renal aguda; CAD- cetoacidose diabética

\$ Teste de Fisher; Média-ANOVA-Tukey; Mediana- Kruskal-Wallis-Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons

*grupos sem IRA e com IRA grau 2 # grupos IRA graus 1 e 2

Em relação à presença de sintomas neurológicos durante o tratamento, sete pacientes apresentaram algum sintoma: 2 apresentaram cefaleia e 5 sonolência. Desses sete, 2 não apresentavam IRA, 3 apresentavam grau 1 e 2 apresentavam grau 2. Nenhum paciente apresentou evolução compatível com edema cerebral nem precisou de nenhuma intervenção neurológica. Não foi feita avaliação cognitiva no seguimento desses pacientes.

A Tabela 4 resume os principais achados de acordo com a gravidade do episódio de CAD. Dos 68 episódios, 23 (34%) tratava-se de CAD leve (pH>7,2), 21 (31%) moderada (pH 7,1 – 7,2) e 24 (35%) grave (pH<7,1). Em relação ao volume recebido, não houve diferença entre os grupos nas primeiras 4 horas de tratamento, sendo que a média de volume no total foi de 56 (\pm 21,9) mL/kg e não houve diferença estatisticamente significativa na média de volume recebido pelos grupos nas primeiras 4 horas. Considerando o volume recebido em 6 e 12 horas, estes foram maiores no grupo que apresentava CAD grave, com significância estatística. Não houve diferença entre o tipo de solução de potássio recebida entre os grupos.

A média de tempo para a resolução da CAD, no geral, foi de 11,9 \pm 7,2 horas, sendo observado que o tempo para resolução tanto da IRA quanto da CAD foi maior no grupo com CAD grave. Noventa e um por cento dos episódios de CAD grave apresentaram IRA grau 2 na

admissão. Considerando os resultados de exames laboratoriais iniciais, houve diferença tanto nos resultados da gasometria (pH e bicarbonato) quanto nos eletrólitos (potássio e fósforo) e na função renal.

Tabela 4 - Características dos 68 episódios de CAD, agrupadas por gravidade do episódio

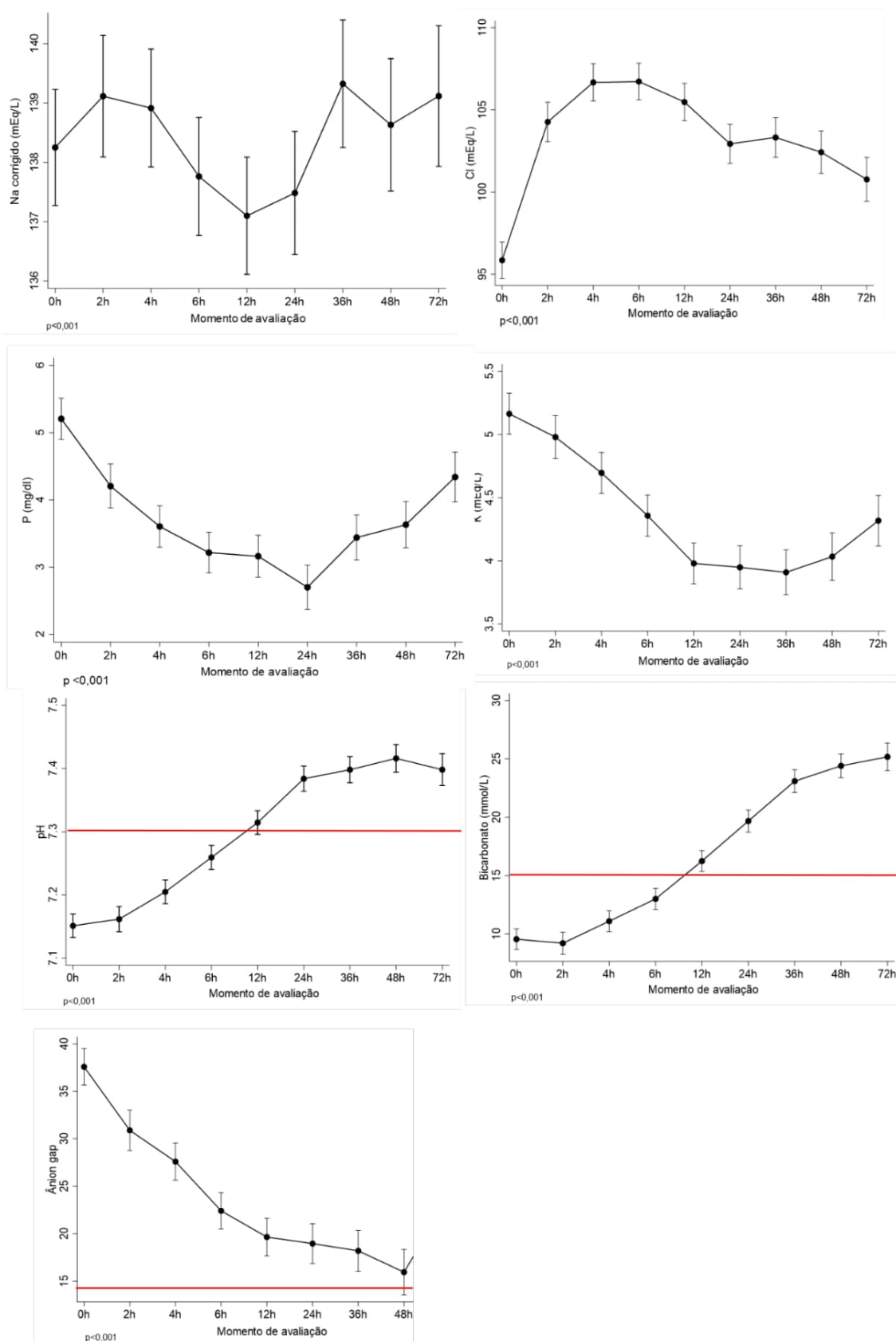
Características	CAD leve N = 23 (34%)	CAD moderada N = 21 (31%)	CAD grave N = 24 (35%)	P
Características demográficas				
Idade	11,4 (±3,4)	12,5 (±3,4)	12,1 (±3,5)	0,56
Primodescompensação	8 (35)	2 (10)	4 (17)	0,10
Volume de fluidos (ml/kg)				
2h	30,4 (±10,6)	36,3 (±12,1)	39,1 (±22,74)	0,12
4h	48,2 (±16,8)	56,6 (±17,0)	62,7 (±29,1)	0,08
6h	53,2 (±18,1)*	62,4 (±19,2)	73,4 (±26,0)*	0,01
12h	56,1 (±20,5)*	62,9 (±19,7)#	80,4 (±31,2)*#	0,01
Reposição de potássio				
Cloreto de potássio	14 (61)	14 (67)	18 (75)	0,61
Fosfato de potássio	8 (35)	7 (33)	5 (21)	
Ambos	1 (4)	0	1 (4)	
Achados				
IRA na admissão	12/20 (60)	11/20 (55)#	19/21 (91)#	0,03
<i>Máximo grau de IRA</i>				
Sem IRA	6/20 (30)*	8/20 (40)#	1/21 (5)*#	0,002
IRA grau 1	13/20 (65)*	7/20 (35)#	9/21 (43)*#	
IRA grau 2	1/20 (5)*	5/20 (25)#	11/21 (52)*#	
Tempo para resolução da IRA (horas)	4 (2-12)*	15 (2-48)	12 (2-48)*	0,04
Tempo para resolução da CAD (horas)	6 (2-24)*	12 (4-24)#	16 (10-36)*#	<0,001
pH ≥7.3 e bic ≥15 (horas)				
Exames laboratoriais iniciais				
pH	7,26 (7,21-7,31)*\$	7,17 (7,10-7,25)\$#	7,03 (6,90-7,11)*#	<0,001
Bicarbonato sérico (mEq/L)	13,8 (±1,6)*\$	9,3 (±2,0)\$#	5,6 (±2,1)*#	<0,001
Ânion gap	32 (±5,9) *\$	37,2 (±6,1) \$#	43,2 (±7,0) *#	<0,001
Sódio corrigido (mEq/L)	138,1 (±4,6)	137,2 (±3,1)	139,3 (±5,4)	0,253
Osmolalidade (mOsm/kg)	740 (±125)	715 (±107)	786 (±177)	0,267
Potássio sérico (mEq/L)	4,7 (3,7-5,5)*	5,1 (4,0-6,2)#	5,6 (4,5-8,9)*#	<0,001
Cloreto sérico (mEq/L)	96,4 (±4,8)	95,3 (±5,3)	95,8 (±7,7)	0,775
Fósforo sérico (mEq/L)	4,4 (2,7-7,5)*	5,4 (2,2-8,0)	5,9 (3,5-10,0)*	0,001
Creatinina sérica (mg/dL)	0,82 (±0,21)*	0,93 (±0,23)#	1,17 (±0,31)*#	<0,001
Ureia sérica (mg/dL)	31,0 (±8,7)*	36,0 (±9,4)	43,5 (±13,1)*	0,002

N (%); média (DP); mediana (mín-máx); IRA-lesão renal aguda; CAD- cetoacidose diabética & Teste de Fisher; Média- ANOVA-Tukey; Mediana- Kruskal-Wallis -Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons

*grupos CAD leve e grave # grupos CAD moderada e grave \$ grupos CAD leve e moderada

Considerando-se a evolução dos exames laboratoriais dos 68 episódios ao longo do tempo, foi feita uma análise para avaliar o comportamento do pH, bicarbonato, ânion gap, sódio corrigido, cloro, fósforo e potássio, representada na Figura 4. A análise do ânion gap só foi possível até 48 horas, pois dados laboratoriais incompletos em 72 horas dificultaram seu cálculo e sua análise.

Figura 4 - Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, Bicarbonato e Ânion gap por momento de avaliação



Fonte: De autoria própria.

O sódio corrigido foi o que apresentou menor variação, com suas maiores médias em 2, 4 e 48 horas e a menor com 12 horas de tratamento. O cloro apresentou um aumento abrupto nas 2 primeiras horas de tratamento, atingindo seu maior valor entre 4 e 12 horas, e, depois, voltou a cair, porém mantendo-se sempre acima dos valores iniciais.

O fósforo apresentou uma evolução em formato de “U”, alcançando a menor média com 24 horas de tratamento. Já o potássio apresentou queda gradativa até 6 horas e, depois, estabilizou. Os resultados gasométricos variaram conforme o esperado para resolução da acidose: ascensão de pH e bicarbonato até normalização.

Após avaliada a tendência bioquímica em todos os episódios, optou-se por aprofundar a análise separando os resultados por grau de IRA apresentada pelos pacientes, resultando na Tabela 5 e figuras 5 a 11. A Tabela 5 mostra a variação dos parâmetros ao longo do tempo em cada grupo (sem IRA, IRA grau 1 e IRA grau 2), com análise do comportamento em relação ao tempo, grupo e interação do grupo ao longo do tempo.

Apesar das diferenças relatadas na Tabela 3 em relação aos exames iniciais dos pacientes a depender do grau de IRA, percebemos que o comportamento das variáveis ao longo do tempo foi semelhante nos diferentes grupos, apesar das alterações ocorrerem em diferentes velocidades. O sódio corrigido (Figura 5) não apresentou variação estatisticamente significativa nem com o tempo ($p=0,641$) nem em relação ao grau de IRA ($p=0,742$). Já o cloro (Figura 6) variou ao longo do tempo ($p<0,001$), mas de maneira semelhante nos pacientes sem IRA, com IRA grau 1 ou grau 2 ($p=0,547$).

Ao considerarmos os níveis séricos de fósforo (Figura 7), potássio (Figura 8), pH (Figura 9), bicarbonato (Figura 10) e ânion gap (Figura 11), podemos notar que houve diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo e entre os grupos ($p<0,05$ na Tabela 5). No caso do fósforo e do potássio, podemos notar uma velocidade de queda mais pronunciada associada ao grau de IRA (queda IRA grau 2 mais acentuada do que quando IRA grau 1 ou sem IRA). Avaliando pH, bicarbonato e ânion gap, observa-se que os pacientes com IRA apresentam níveis de pH menores, níveis de bicarbonato sérico menores e níveis de ânion gap maiores comparados aos pacientes sem IRA. As curvas tendem para níveis normais mais rapidamente nos grupos de maior gravidade de IRA, com todos apresentando resultados semelhantes a partir de 24 horas.

A análise do ânion gap só foi possível até 48 horas, pois dados laboratoriais incompletos em 72 horas dificultaram seu cálculo e análise.

Tabela 5 - Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e grau de injúria renal aguda

	Grau de injúria renal aguda						P		
	Sem IRA		IRA grau 1		IRA grau 2		Tempo	Grau IRA	Interação Tempo x IRA
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP			
Na corrigido (mEq/L)							0,641	0,742	0,542
0h	15	137,64 ± 4,96	29	138,61 ± 4,36	17	138,12 ± 4,70			
2h	12	136,37 ± 3,79	26	139,62 ± 5,92	14	140,44 ± 4,58			
4h	15	137,52 ± 3,63	27	139,66 ± 5,07	15	139,29 ± 5,66			
6h	13	136,63 ± 3,46	28	138,06 ± 5,11	16	138,53 ± 4,61			
12h	14	135,67 ± 2,64	28	137,20 ± 5,43	16	137,42 ± 3,03			
24h	13	136,31 ± 2,20	25	137,95 ± 2,16	13	138,18 ± 3,05			
36h	12	137,41 ± 2,07	21	140,00 ± 2,03	14	139,88 ± 2,33			
48h	11	136,84 ± 2,81	19	138,25 ± 4,14	13	141,32 ± 4,81			
72h	12	137,86 ± 2,21	12	139,24 ± 3,79	12	138,80 ± 3,02			
Cl (mEq/L)							<0,001	0,547	0,255
0h	14	96,86 ± 3,13	25	95,16 ± 5,96	17	95,53 ± 8,05			
2h	11	105,09 ± 3,73	21	103,71 ± 5,45	12	105,50 ± 6,02			
4h	15	105,87 ± 3,50	24	106,88 ± 3,81	14	107,00 ± 6,95			
6h	13	105,31 ± 3,45	26	106,42 ± 4,79	16	108,25 ± 4,16			
12h	14	104,29 ± 4,07	23	105,61 ± 5,13	15	105,87 ± 5,22			
24h	12	102,33 ± 2,81	21	103,05 ± 3,56	13	103,92 ± 3,80			
36h	11	103,27 ± 2,97	20	103,90 ± 2,47	13	103,77 ± 4,36			
48h	10	101,40 ± 3,50	15	101,60 ± 1,99	13	105,00 ± 3,76			
72h	12	100,75 ± 3,08	11	102,64 ± 2,91	11	100,18 ± 3,82			

continua

continuação

Tabela 5 - Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e grau de injúria renal aguda

	Grau de injúria renal aguda						P		
	Sem IRA		IRA grau 1		IRA grau 2		Tempo	Grau IRA	Interação Tempo x IRA
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP			
P (mg/dl)							0,023	<0,001	0,001
0h	13	4,15 ± 1,16 [†]	26	5,31 ± 1,62 [§]	14	6,27 ± 1,62 ¹			
2h	11	3,62 ± 1,11 [†]	21	4,59 ± 1,72 [§]	13	4,48 ± 1,21 [§]			
4h	15	3,33 ± 1,57	24	3,83 ± 1,75	13	3,62 ± 1,36			
6h	13	3,35 ± 1,38	27	3,36 ± 1,23	15	3,17 ± 1,18			
12h	13	3,18 ± 1,09	24	3,36 ± 1,02	14	2,97 ± 0,85			
24h	13	2,92 ± 1,04	18	2,82 ± 0,94	13	2,62 ± 0,87			
36h	10	3,35 ± 0,97	19	3,68 ± 1,20	14	3,11 ± 0,71			
48h	11	3,42 ± 1,11	18	3,62 ± 1,23	13	3,87 ± 0,77			
72h	12	4,00 ± 1,29	10	4,49 ± 0,70	12	4,78 ± 0,73			
K (mEq/L)							<0,001	0,007	0,001
0h	15	4,73 ± 0,71 [†]	28	5,28 ± 1,03 [§]	15	5,43 ± 0,73 [§]			
2h	12	4,48 ± 0,46 [†]	26	5,08 ± 0,84 [§]	14	5,14 ± 0,52 [§]			
4h	15	4,35 ± 0,46 [†]	27	4,84 ± 1,01 [§]	15	4,74 ± 0,61			
6h	13	4,14 ± 0,51	28	4,40 ± 0,60	16	4,54 ± 0,65			
12h	14	3,95 ± 0,44	28	3,96 ± 0,49	16	4,18 ± 0,51			
24h	13	4,18 ± 0,32	25	3,94 ± 0,58	13	3,75 ± 0,50			
36h	12	3,78 ± 0,43	21	3,87 ± 0,53	14	3,94 ± 0,40			
48h	11	4,23 ± 0,33 [†]	19	4,12 ± 0,90	12	3,50 ± 0,70 [§]			
72h	12	4,44 ± 0,29	12	4,08 ± 0,53	12	4,26 ± 0,51			

continua

continuação

Tabela 5 - Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e grau de injúria renal aguda

	Grau de injúria renal aguda						P		
	Sem IRA		IRA grau 1		IRA grau 2		Tempo	Grau IRA	Interação Tempo x IRA
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP			
pH							<0,001	<0,001	<0,001
0h	15	7,22 ± 0,06 [†]	29	7,16 ± 0,11 [§]	17	7,07 ± 0,09 [†]			
2h	12	7,25 ± 0,09 [†]	24	7,14 ± 0,11 [§]	13	7,13 ± 0,08 [§]			
4h	15	7,26 ± 0,09 [†]	28	7,21 ± 0,10	16	7,17 ± 0,10 [§]			
6h	13	7,30 ± 0,06 [†]	28	7,26 ± 0,06	16	7,23 ± 0,09 [§]			
12h	15	7,32 ± 0,05	28	7,32 ± 0,05	16	7,30 ± 0,06			
24h	13	7,37 ± 0,05	24	7,38 ± 0,03	13	7,40 ± 0,05			
36h	11	7,38 ± 0,04	21	7,41 ± 0,05	14	7,40 ± 0,05			
48h	12	7,42 ± 0,07	15	7,40 ± 0,06	13	7,42 ± 0,04			
72h	9	7,40 ± 0,05	10	7,38 ± 0,04	9	7,41 ± 0,03			
Bicarbonato (mmol/L)							<0,001	0,002	<0,001
0h	15	10,89 ± 3,47 [†]	29	10,13 ± 3,85 [†]	17	6,84 ± 3,08 [§]			
2h	12	12,00 ± 3,98 [†]	24	8,82 ± 4,21	13	7,28 ± 3,11 [§]			
4h	15	13,02 ± 4,34 [†]	28	11,11 ± 4,23	16	9,02 ± 3,75 [§]			
6h	13	14,59 ± 4,36 [†]	28	13,25 ± 3,59	16	10,84 ± 3,88 [§]			
12h	15	16,67 ± 4,27	28	16,48 ± 3,24	16	14,71 ± 2,77			
24h	13	19,30 ± 4,23	24	19,55 ± 2,75	13	18,80 ± 2,73			
36h	11	22,29 ± 2,30	21	22,40 ± 2,63	14	24,21 ± 6,13			
48h	12	23,13 ± 1,53	16	23,18 ± 3,93	13	24,92 ± 2,47			
72h	9	24,56 ± 4,13	9	24,66 ± 3,07	9	24,57 ± 3,10			

continua

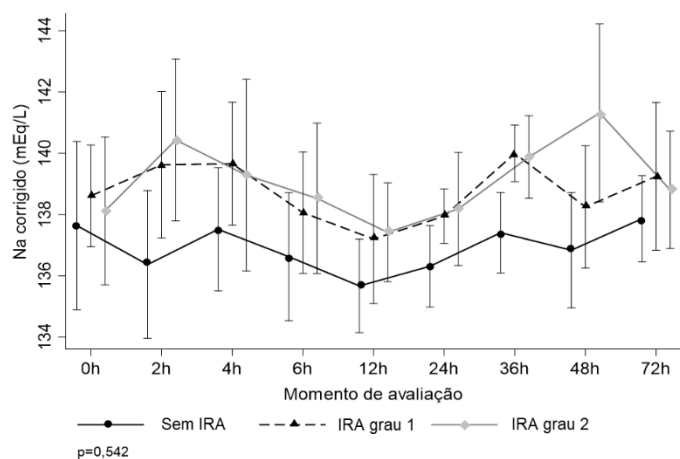
conclusão

Tabela 5 - Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e grau de injúria renal aguda

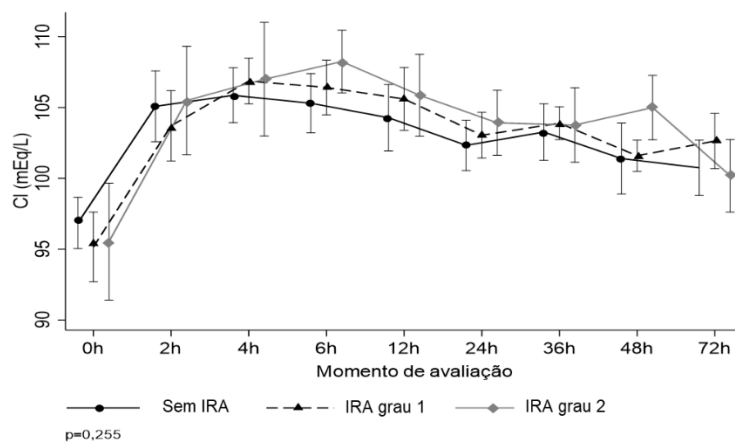
	Grau de injúria renal aguda						P		
	Sem IRA		IRA grau 1		IRA grau 2		Tempo	Grau IRA	Interação Tempo x IRA
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP			
Ânion gap							<0,001	0,013	0,132
0h	14	34,17 ± 5,97 [†]	25	38,36 ± 8,20	17	40,54 ± 8,34 [§]			
2h	11	24,33 ± 5,54 [†]	21	33,62 ± 7,86 [§]	12	31,88 ± 5,35 [§]			
4h	15	22,98 ± 5,30	24	26,80 ± 6,69	14	28,21 ± 4,84			
6h	13	20,86 ± 4,12	26	22,73 ± 4,89	16	23,98 ± 6,20			
12h	14	18,96 ± 3,76	22	19,91 ± 4,77	15	20,88 ± 4,39			
24h	12	19,29 ± 4,21	21	19,40 ± 3,58	13	19,21 ± 3,76			
36h	11	17,99 ± 6,50	20	18,71 ± 5,11	12	17,89 ± 3,33			
48h	10	16,32 ± 2,28	13	17,55 ± 4,75	13	14,63 ± 4,10			

p - nível descritivo para efeitos de tempo, grau de IRA e interação entre tempo e IRA.

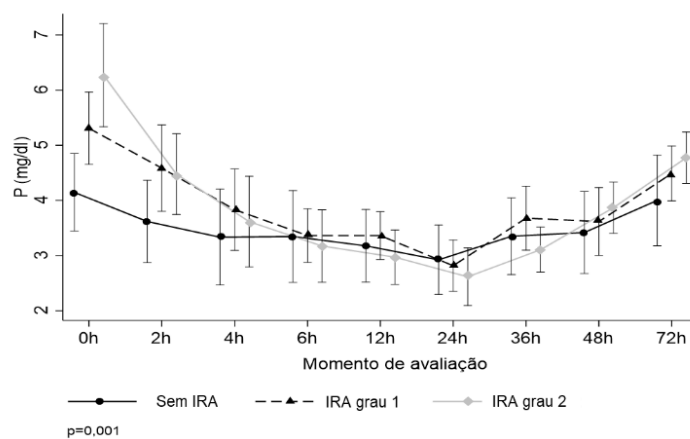
†, § e ¶ apresentam médias distintas entre grupos de IRA, segundo comparações múltiplas de Bonferroni.

Figura 5 - Média de Na corrigido (mEq/L) por grau de IRA ao longo do tempo

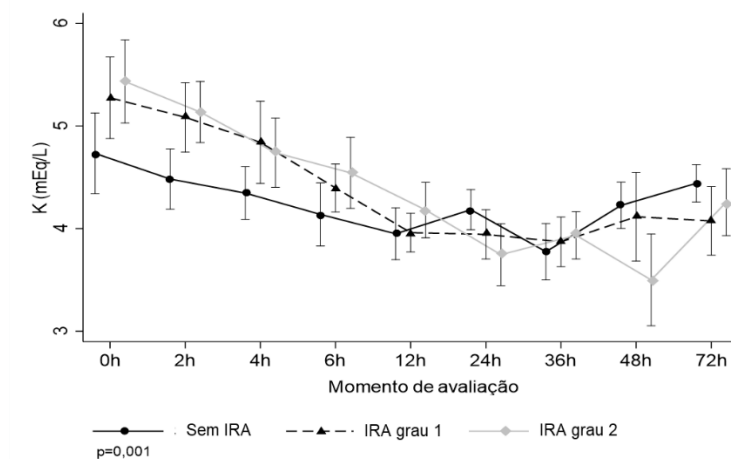
Fonte: De autoria própria.

Figura 6 - Média de Cl (mEq/L) por grau de IRA ao longo do tempo

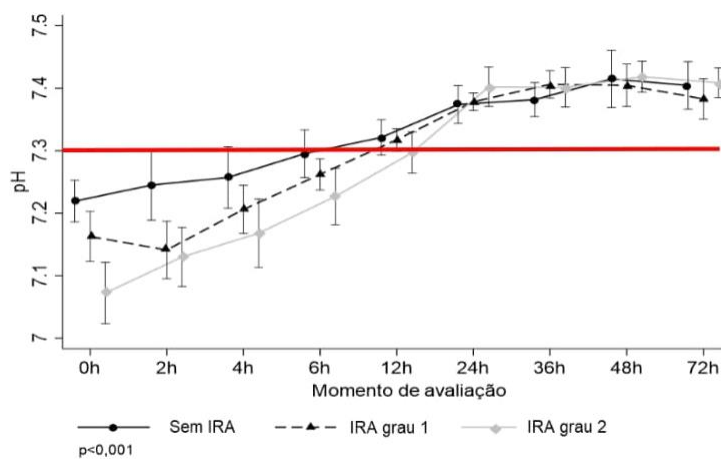
Fonte: De autoria própria.

Figura 7 - Média de P (mg/dl) por grau de IRA ao longo do tempo

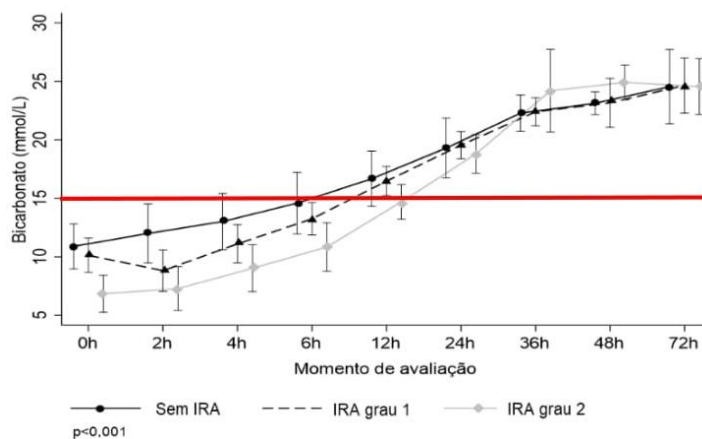
Fonte: De autoria própria.

Figura 8 - Média de K (mEq/L) por grau de IRA ao longo do tempo

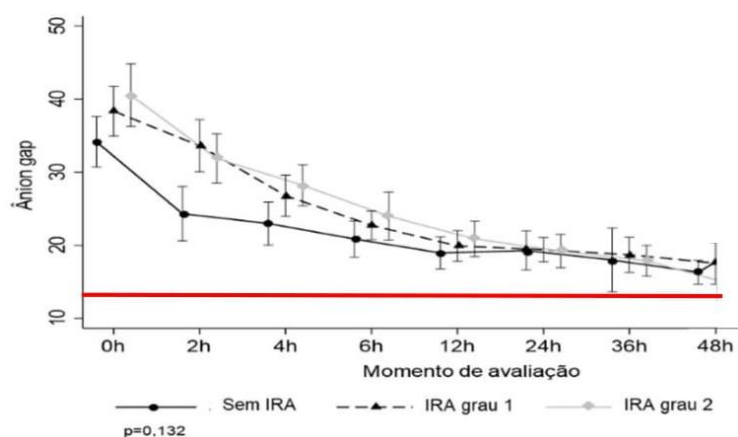
Fonte: De autoria própria.

Figura 9 - Média de pH por grau de IRA ao longo do tempo

Fonte: De autoria própria.

Figura 10 - Média de bicarbonato (mmol/L) por grau de IRA ao longo do tempo

Fonte: De autoria própria.

Figura 11 - Média de ânion gap por grau de IRA ao longo do tempo

Fonte: De autoria própria.

Foi realizada, então, a mesma análise separando os grupos por gravidade da CAD, sendo os resultados apresentados na Tabela 6 e Figuras 12 a 18. O comportamento das variáveis foi equivalente ao encontrado na análise de acordo com grau de IRA.

Considerando a avaliação por gravidade do episódio de CAD, sódio corrigido também não apresentou variação estatisticamente significativa nem com o tempo ($p=0,527$) nem em relação à gravidade ($p=0,185$). Já o cloro variou ao longo do tempo ($p<0,001$), mas de maneira semelhante nos pacientes com CAD leve, moderada e grave ($p=0,666$).

Ao considerarmos os níveis séricos de fósforo, potássio, pH, bicarbonato e ânion gap, podemos notar que houve diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo e entre os grupos ($p<0,05$ na Tabela 6), sendo que o grupo de maior gravidade de CAD se comportou como o grupo com maior gravidade de IRA, reforçando a relação entre grau de IRA e gravidade do episódio de CAD.

Tabela 6 - Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e gravidade

	Gravidade						p		
	Leve		Moderada		Grave		Tempo	gravidade	Interação Tempo x gravidade
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP			
Na corrigido (mEq/L)							0,527	0,185	0,059
0h	23	138,14 ± 4,62	21	137,15 ± 3,08	23	139,33 ± 5,43			
2h	21	137,52 ± 3,72	18	138,53 ± 5,09	20	141,39 ± 5,80			
4h	21	138,80 ± 3,61	21	137,79 ± 3,82	22	140,11 ± 6,22			
6h	21	137,90 ± 3,64	20	136,20 ± 3,46	23	139,08 ± 5,60			
12h	21	138,50 ± 2,94	20	135,02 ± 3,11	24	137,43 ± 5,37			
24h	19	137,54 ± 2,29	16	137,40 ± 2,22	22	137,87 ± 3,09			
36h	18	139,31 ± 2,33	14	139,11 ± 2,45	20	139,75 ± 2,36			
48h	14	137,09 ± 3,86	14	138,81 ± 3,34	19	140,34 ± 4,92			
72h	12	138,62 ± 3,48	14	138,67 ± 2,60	14	139,63 ± 3,81			
Cl (mEq/L)							<0,001	0,666	0,492
0h	20	96,40 ± 4,77	20	95,25 ± 5,29	23	95,83 ± 7,66			
2h	17	102,18 ± 3,13	14	105,00 ± 3,44	19	105,84 ± 6,99			
4h	18	105,17 ± 3,62	20	106,60 ± 3,32	21	108,19 ± 6,42			
6h	19	105,47 ± 3,94	20	106,40 ± 3,25	23	108,13 ± 5,36			
12h	19	105,05 ± 4,56	18	104,94 ± 3,23	22	106,59 ± 6,04			
24h	15	102,27 ± 3,84	16	102,50 ± 3,25	20	104,65 ± 3,33			
36h	16	103,88 ± 2,66	14	103,43 ± 4,07	19	104,00 ± 3,56			
48h	14	101,57 ± 2,56	11	103,82 ± 3,16	16	103,13 ± 3,93			
72h	12	101,33 ± 3,14	13	101,00 ± 3,29	13	102,15 ± 4,65			

continua

continuação

Tabela 6 - Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e gravidade

	Gravidade						p		
	Leve		Moderada		Grave		Tempo	gravidade	Interação Tempo x gravidade
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP			
P (mg/dl)							0,003	<0,001	<0,001
0h	21	4,56 ± 1,08 [†]	19	5,08 ± 1,48 [†]	20	6,15 ± 1,85 [§]			
2h	15	4,04 ± 0,92	16	4,08 ± 1,50	19	4,56 ± 1,70			
4h	19	3,79 ± 1,58	21	3,60 ± 1,50	18	3,34 ± 1,52			
6h	20	3,86 ± 1,29 [†]	20	3,18 ± 1,06	21	2,77 ± 0,95 [§]			
12h	19	3,85 ± 0,97 [†]	18	2,96 ± 0,84	20	2,76 ± 0,77 [§]			
24h	17	3,32 ± 0,90 [†]	13	2,75 ± 0,59	20	2,28 ± 0,82 [§]			
36h	16	4,13 ± 1,06 [†]	14	3,44 ± 0,67	18	2,93 ± 0,90 [§]			
48h	15	4,00 ± 1,20	13	3,72 ± 0,77	17	3,43 ± 1,11			
72h	12	4,48 ± 0,79	13	4,13 ± 1,02	12	4,68 ± 1,02			
K (mEq/L)							<0,001	<0,001	<0,001
0h	21	4,63 ± 0,54 [†]	20	5,07 ± 0,59 [†]	23	5,73 ± 1,03 [§]			
2h	20	4,67 ± 0,67 [†]	18	4,85 ± 0,51 [†]	20	5,40 ± 0,82 [§]			
4h	21	4,18 ± 0,60 [†]	21	4,83 ± 0,75 [§]	22	5,05 ± 0,90 [§]			
6h	21	4,14 ± 0,56 [†]	20	4,34 ± 0,55	23	4,60 ± 0,62 [§]			
12h	21	3,89 ± 0,42	20	3,98 ± 0,49	24	4,09 ± 0,50			
24h	19	3,88 ± 0,57	16	4,13 ± 0,31	22	3,85 ± 0,55			
36h	18	3,91 ± 0,44	14	3,77 ± 0,45	20	3,91 ± 0,51			
48h	14	4,19 ± 0,92	13	4,19 ± 0,45	19	3,68 ± 0,75			
72h	12	4,14 ± 0,46	14	4,33 ± 0,29	14	4,29 ± 0,58			

continua

continuação

Tabela 6 - Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e gravidade

	Gravidade						p		
	Leve		Moderada		Grave		Tempo	gravidade	Interação Tempo x gravidade
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP			
pH							<0,001	<0,001	<0,001
0h	23	7,26 ± 0,03 [†]	21	7,17 ± 0,04 [§]	24	7,03 ± 0,06 ¹			
2h	20	7,25 ± 0,05 [†]	16	7,18 ± 0,09 [§]	20	7,06 ± 0,06 ¹			
4h	22	7,28 ± 0,07 [†]	21	7,21 ± 0,09 [§]	23	7,12 ± 0,08 ¹			
6h	21	7,31 ± 0,05 [†]	20	7,28 ± 0,05 [†]	23	7,19 ± 0,06 [§]			
12h	22	7,34 ± 0,05 [†]	20	7,32 ± 0,04	24	7,28 ± 0,05 [§]			
24h	18	7,38 ± 0,03	16	7,39 ± 0,03	22	7,38 ± 0,05			
36h	19	7,40 ± 0,05	13	7,41 ± 0,05	19	7,40 ± 0,04			
48h	12	7,43 ± 0,07	14	7,43 ± 0,03	18	7,39 ± 0,06			
72h	10	7,37 ± 0,05	11	7,42 ± 0,03	10	7,40 ± 0,02			
Bicarbonato (mmol/L)							<0,001	<0,001	<0,001
0h	23	13,77 ± 1,59 [†]	21	9,29 ± 2,01 [§]	24	5,75 ± 2,05 ¹			
2h	20	13,25 ± 2,64 [†]	16	8,87 ± 2,85 [§]	20	5,53 ± 1,95 ¹			
4h	22	15,16 ± 2,79 [†]	21	11,22 ± 3,13 [§]	23	6,98 ± 2,10 ¹			
6h	21	16,99 ± 2,69 [†]	20	13,03 ± 2,29 [§]	23	9,01 ± 2,29 ¹			
12h	22	19,30 ± 2,68 [†]	20	15,69 ± 2,47 [§]	24	13,71 ± 2,46 ¹			
24h	18	20,98 ± 2,77 [†]	16	19,89 ± 2,68 [†]	22	18,07 ± 3,32 [§]			
36h	19	23,41 ± 2,56	13	22,55 ± 2,31	19	23,04 ± 5,55			
48h	13	24,20 ± 2,26	14	23,41 ± 1,97	18	24,03 ± 3,89			
72h	9	23,87 ± 4,57	11	25,33 ± 1,50	10	24,74 ± 3,25			

continua

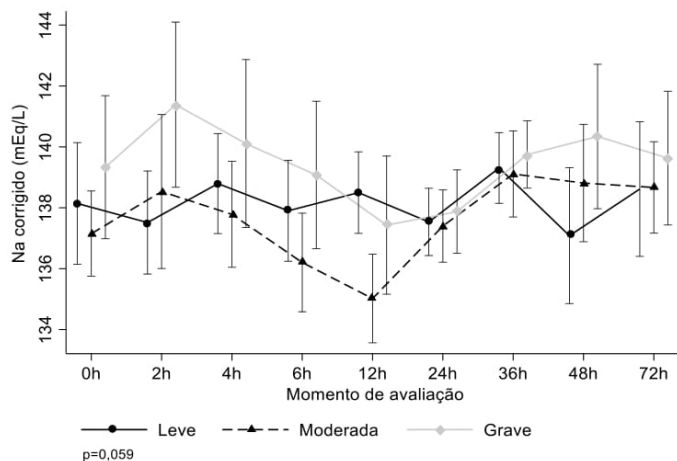
conclusão

Tabela 6 - Médias de Na corrigido, Cl, P, K, pH, bicarbonato e ânion gap por momento de avaliação e gravidade

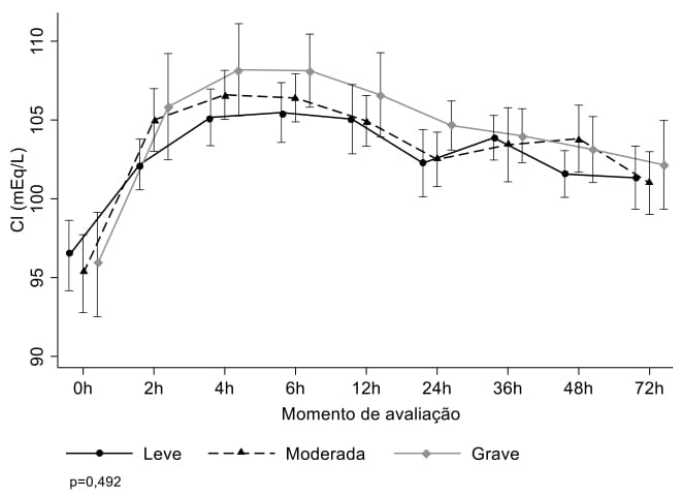
	Gravidade						p		
	Leve		Moderada		Grave		Tempo	gravidade	Interação Tempo x gravidade
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP			
Ânion gap							<0,001	<0,001	0,022
0h	20	31,94 ± 5,91 [†]	20	37,17 ± 6,07 [§]	22	43,18 ± 6,99 [‡]			
2h	17	26,75 ± 4,38 [†]	14	29,49 ± 7,20 [†]	19	35,84 ± 6,76 [§]			
4h	19	27,98 ± 23,58	20	24,67 ± 5,37 [†]	21	30,18 ± 5,57 [§]			
6h	19	19,17 ± 3,65 [†]	20	21,01 ± 3,54 [†]	23	26,53 ± 4,40 [§]			
12h	19	18,50 ± 4,22	17	18,87 ± 4,34	22	21,12 ± 4,07			
24h	15	18,82 ± 3,24	16	19,14 ± 3,75	20	19,19 ± 4,33			
36h	16	16,08 ± 3,00	14	18,52 ± 6,27	18	19,36 ± 5,18			
48h	12	15,35 ± 2,73	11	15,55 ± 3,61	16	16,65 ± 5,03			

p - nível descritivo para efeitos de tempo, grau de IRA e interação entre tempo e gravidade.

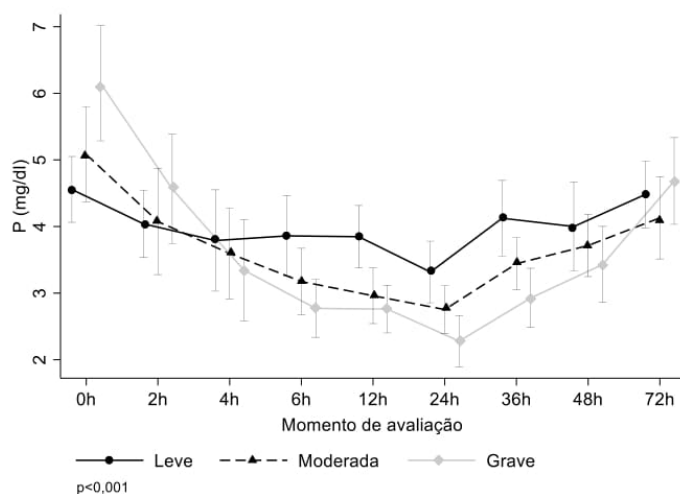
‡, § e † apresentam médias distintas entre grupos de IRA, segundo comparações múltiplas de Bonferroni.

Figura 12 - Média de Na corrigido (mEq/L) por gravidade ao longo do tempo

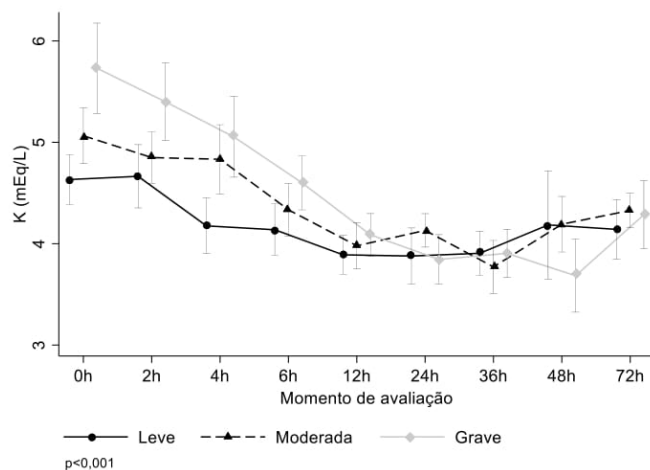
Fonte: De autoria própria.

Figura 13 - Média de Cl (mEq/L) por gravidade ao longo do tempo

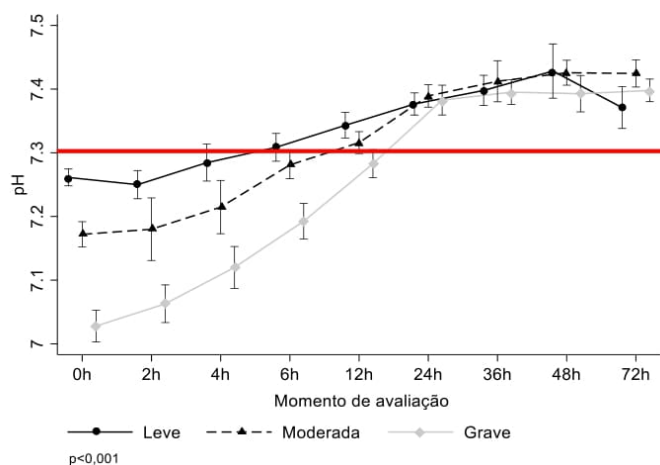
Fonte: De autoria própria.

Figura 14 - Média de P (mg/dl) por gravidade ao longo do tempo

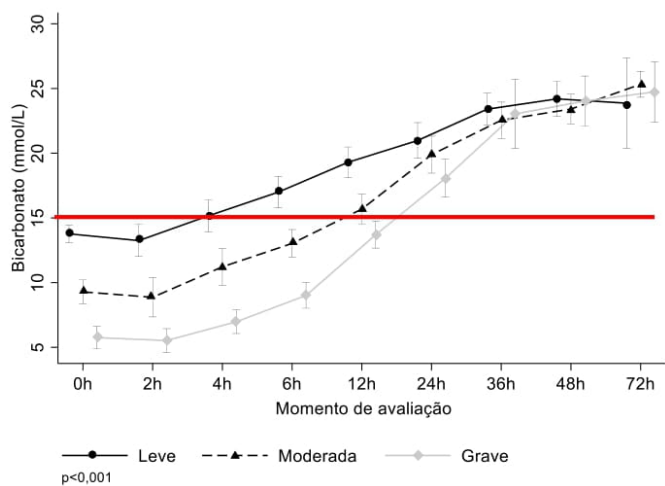
Fonte: De autoria própria.

Figura 15 - Média de K (mEq/L) por gravidade ao longo do tempo

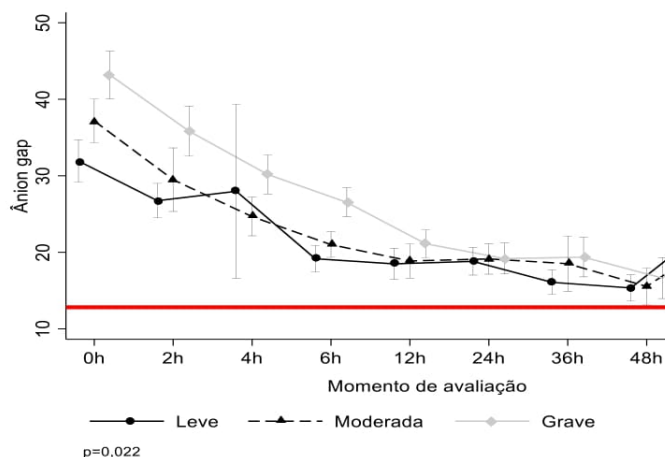
Fonte: De autoria própria.

Figura 16 - Média de pH por gravidade ao longo do tempo

Fonte: De autoria própria.

Figura 17 - Média de Bicarbonato (mmol/L) por gravidade ao longo do tempo

Fonte: De autoria própria.

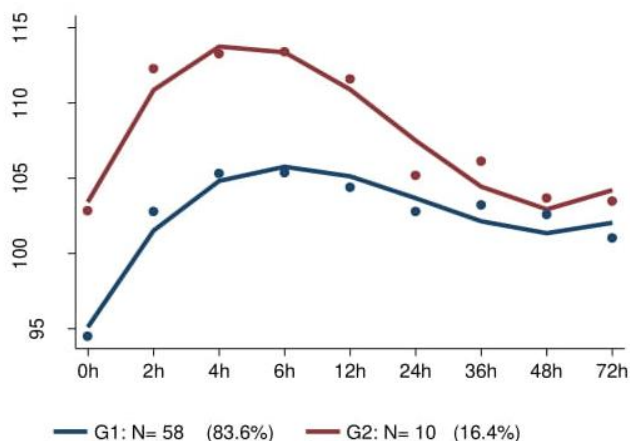
Figura 18 - Média de Ânion gap por gravidade ao longo do tempo

Fonte: De autoria própria.

A análise do ânion gap só foi possível até 48 horas, pois dados laboratoriais incompletos em 72 horas dificultaram seu cálculo e sua análise.

Considerando-se que o protocolo de tratamento utilizado no estudo contém grandes volumes de solução com alta concentração de cloreto e que existe uma preocupação de que isso pode levar à acidose hiperclorêmica e retardar a resolução da CAD, optou-se por analisar separadamente o comportamento desse eletrólito nos episódios.

Foi utilizada a análise de trajetórias (*group-based trajectory model*) para identificação de padrões de similaridades dos comportamentos do cloro ao longo dos nove momentos de avaliação, obtendo-se 2 grupos em relação à variação do cloro. Conforme Figura 19 abaixo, nota-se que o grupo formado por 83,6% dos pacientes (G1) apresentou médias menores de cloro entre 0h e 24h, passando a ter médias similares das 36h às 72h. Em ambos os grupos, as maiores médias foram observadas às 4h e 6h.

Figura 19 - Médias de cloro ao longo das avaliações por grupo

Fonte: De autoria própria.

Foi feita, então, análise de sobrevivência para determinar tempo para resolução da IRA e da CAD a partir de 3 variáveis: grau de IRA na admissão, gravidade do episódio de CAD e padrão de evolução do cloro (G1 ou G2).

A Tabela 7 mostra o resultado da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para a resolução da IRA. Não houve diferença entre os grupos de evolução de cloro. A Figura 20 mostra a representação gráfica dos outros grupos.

Tabela 7 - Resultados da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para resolução da IRA por total, grau de IRA, grupo de evolução do cloro e gravidade da CAD

	% Acumulada de sobrevida							P
	2h	4h	6h	12h	24h	36h	48h	
Total	69,2 ± 7,4	51,3 ± 8,0	38,5 ± 7,8	25,6 ± 7,0	18,0 ± 6,2	12,8 ± 5,4	0,00 (-)	-
Grau de IRA na admissão								0,006
IRA grau 1	56,0 ± 9,9	40,0 ± 9,8	28,0 ± 9,0	12,0 ± 6,5	4,0 ± 3,9	4,0 ± 3,9	0,00 (-)	
IRA grau 2	92,9 ± 6,9	71,4 ± 12,1	57,1 ± 13,2	50,0 ± 13,4	42,9 ± 13,2	28,6 ± 12,1	0,00 (-)	
Grupo de evolução do Cloro								0,885
G1	66,7 ± 8,2	48,5 ± 8,7	36,4 ± 8,4	27,3 ± 7,8	18,2 ± 6,7	15,2 ± 6,2	0,00 (-)	
G2	83,3 ± 15,2	66,7 ± 19,3	50,0 ± 20,4	16,7 ± 15,2	16,7 ± 15,2	0,00 (-)	(1)	
Gravidade da CAD								0,011
Leve ^A	50,0 ± 14,4	25,0 ± 12,5	16,7 ± 10,8	0,00 (-)	(1)	(1)	(1)	
Moderada ^B	72,7 ± 13,4	54,6 ± 15,0	45,5 ± 15,0	45,5 ± 15,0	45,5 ± 15,0	36,4 ± 14,5	0,00 (-)	
Grave ^B	81,3 ± 9,8	68,8 ± 11,6	50,0 ± 12,5	31,3 ± 11,6	12,5 ± 8,3	6,3 ± 6,1	0,00 (-)	

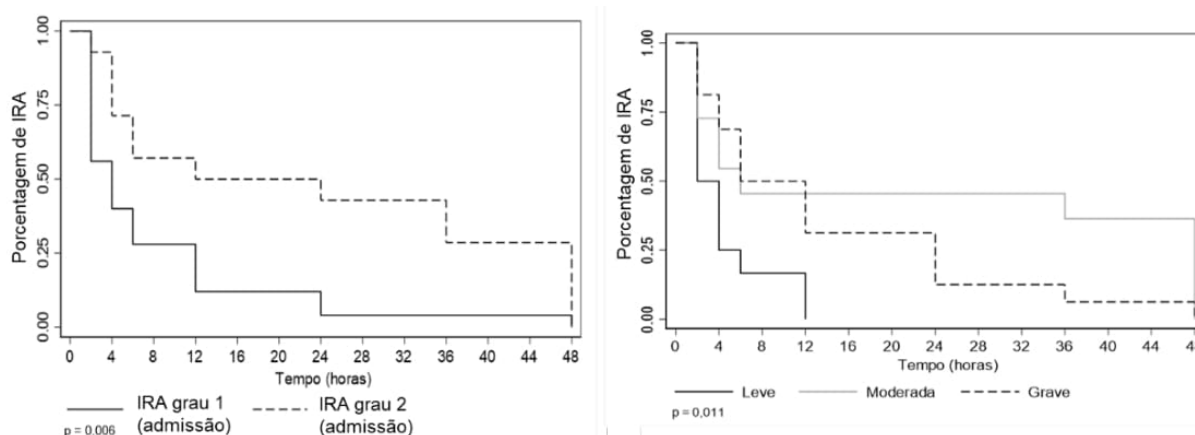
p - nível descritivo do teste de Log Rank

(-) sem precisão

(1) Ausência de casos.

(A) e (B) apresentam sobrevidas distintas segundo teste de Log-Rank com correção de Bonferroni.

Figura 20 - Resultados da análise de sobrevivência para resolução de IRA de acordo com grau de IRA (esquerda) e gravidade da CAD (direita)



Fonte: De autoria própria.

Tanto o grau de IRA quanto a gravidade da CAD influenciaram no tempo para normalização da função renal. Todos os episódios apresentaram retorno à creatinina basal em até 48 horas. Após 12 horas da admissão, apenas cerca de 12% dos episódios com grau 1 ainda mantinham IRA, enquanto cerca de 50% dos episódios com grau 2 permaneceram com disfunção renal. Após 24hs da admissão, cerca de 96% dos episódios com grau 1 apresentaram normalização da função renal, enquanto cerca de 57% dos com grau 2 atingiram essa meta. Trinta e seis horas após a admissão, 71% dos episódios com grau 2 apresentaram normalização da função renal. Nenhum paciente apresentou IRA grau 3 ou manteve algum grau de IRA até às 72 horas.

Em relação à gravidade, após 12 horas da admissão, todos os episódios com CAD leve apresentaram normalização da função renal, enquanto 46% com CAD moderada e 31% com CAD grave permaneceram com IRA. Após 36 horas da admissão, 36% dos episódios com CAD moderada e 6% dos com CAD grave mantinham disfunção renal com normalização da IRA de todos os episódios em 48h.

A Tabela 8 mostra o resultado da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para a resolução da CAD. Não houve diferença entre os grupos de evolução de cloro. Somente a gravidade do episódio impactou no tempo para resolução, a Figura 21 mostra a representação gráfica desta análise. O tempo médio para resolução da CAD no presente estudo foi de $11,9 \pm 7,2$ horas.

Tabela 8 - Resultados da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para resolução da CAD por total, por grupo de evolução do cloro e gravidade

	% Acumulada de sobrevida						P
	2h	4h	6h	12h	24h	36h	
Total	97,1 ± 2,1	80,9 ± 4,8	66,2 ± 5,7	29,4 ± 5,5	2,9 ± 2,1	0,00 (-)	-
Grupo de evolução do Cloro							0,329
G1	96,6 ± 2,4	77,6 ± 5,5	62,1 ± 6,4	27,6 ± 5,9	3,5 ± 2,4	0,00 (-)	
G2	100,0 (-)	100,0 (-)	90,0 ± 9,5	40,0 ± 15,5	0,00 (-)	(1)	
Gravidade da CAD							<0,001
Leve ^A	91,3 ± 5,9	60,9 ± 10,2	30,4 ± 9,6	8,7 ± 5,9	0,00 (-)	(1)	
Moderada	100,0 (-)	81,0 ± 8,6	66,7 ± 10,3	19,1 ± 8,6	0,00 (-)	(1)	
Grave ^B	100,0 (-)	100,0 (-)	100,0 (-)	58,3 ± 10,1	8,3 ± 5,6	0,00	

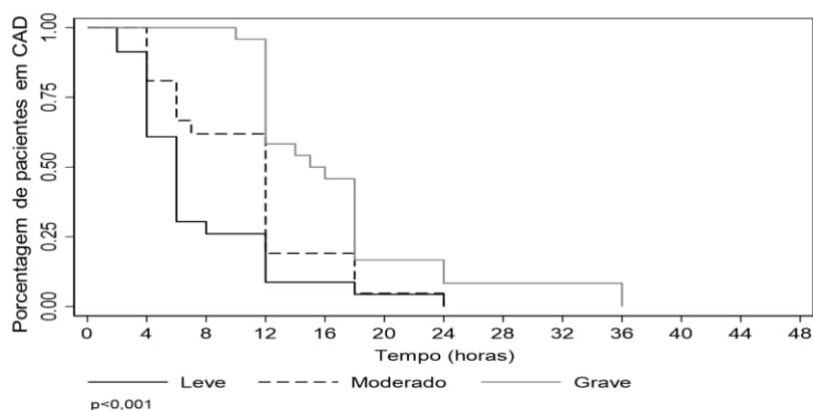
p - nível descritivo do teste de Log Rank

(-) sem precisão

(1) Ausência de casos.

(A) e (B) apresentam sobrevidas distintas segundo teste de Log-Rank com correção de Bonferroni.

Figura 21 - Resultados da análise de sobrevivência para resolução da CAD de acordo com a gravidade



Após 12 horas da admissão, apenas cerca de 9% dos episódios de CAD leves ainda apresentavam cetoacidose, enquanto cerca de 19% dos episódios com CAD moderada e 58% dos graves ainda estavam em cetoacidose. Após 24hs da admissão, 100% dos casos leves e moderados apresentaram resolução da cetoacidose, enquanto cerca de 8% dos graves não atingiram a meta. Com 36 horas de evolução, todos os pacientes haviam apresentado resolução da cetoacidose.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Nosso estudo é o primeiro no Brasil a estudar a IRA em pacientes pediátricos com CAD com tratamento fluidoterápico mais agressivo do que o preconizado pelas diretrizes internacionais. No presente estudo, encontramos uma taxa de prevalência de IRA de 75% em crianças e adolescentes com CAD, sendo que, em 42/46 (91%) episódios, a IRA já estava presente na admissão no departamento de emergência. Nenhum paciente apresentou IRA grau 3 e, em todos os episódios, a função renal retornou ao basal em até 48 horas (média de tempo de $10,4 \pm 15$ horas), sendo que nenhum paciente necessitou de diuréticos ou terapia de substituição renal. A cloremia não influenciou o tempo para normalização da função renal. Todos os pacientes receberam hidratação com NaCl 0,9% acima do recomendado atualmente pelas diretrizes internacionais (média de $54 \pm 21,7$ mL/kg) nas primeiras 4 horas de tratamento. No entanto, esse volume, mesmo associado com elevação da cloremia, não trouxe prejuízo para resolução da CAD, uma vez que o tempo médio de $11,9 \pm 7,2$ horas não foi maior do que encontrado em outros estudos que avaliaram IRA, que mostraram variação de 13,6 a 37,5 horas^{33,35,64-66}.

A publicação do estudo FLUID pelo grupo PECARN, em 2018³³, trouxe uma aceitação de que os dados anteriores que associavam hidratação rápida à pior evolução na CAD e desenvolvimento de edema cerebral estavam equivocados. Esse estudo foi o primeiro a trazer com rigor científico de um ensaio clínico randomizado multicêntrico o assunto para discussão e ajudou a diminuir as controvérsias em relação a fluidoterapia no tratamento da CAD.

Entretanto, como os próprios autores desse estudo ressaltaram em comentário publicado posteriormente, em 2019⁶⁷, alguns assuntos não haviam sido cobertos, como: associação entre acidose hiperclorêmica e atraso na resolução da CAD, uso de volumes maiores para hidratação, uso de soluções balanceadas, reposição de potássio com outras soluções que não cloreto de potássio e avaliação de pacientes com comprometimento mais grave do nível de consciência já na admissão. Além disso, o estudo FLUID focou na associação entre volume e sintomas neurológicos, não atentando para outras possíveis complicações da CAD como a injúria renal aguda.

Em relação aos sintomas neurológicos, nenhum paciente do nosso estudo apresentou evolução compatível com edema cerebral.

Nos últimos 5 anos, diversos estudos foram publicados com enfoque na injúria renal aguda em crianças e adolescentes com CAD, entretanto, em todos, foi utilizado o protocolo de volume recomendado pela ISPAD.

O primeiro deles, publicado em 2017 por Hursh et al.⁶⁸, foi um estudo retrospectivo, desenvolvido em um hospital terciário no Canadá. Nesse estudo, foram analisados 165 casos de CAD em crianças atendidas de 2008 a 2013. Foi encontrada prevalência de 64% de injúria renal aguda, taxa menor que a observada em nosso estudo, sendo que, diferentemente da nossa casuística, 99% desenvolveram IRA dentro das 24 horas de hospitalização com 19,8% de IRA grau 3. Hursh et al. observaram que 51% dos casos apresentaram resolução da IRA por volta das 72h e que 41,5% dos pacientes mantiveram IRA mesmo após a alta e necessitaram de acompanhamento com nefrologista. Já no nosso estudo, houve normalização em todos os episódios em até 48 horas.

No estudo canadense foi encontrada associação entre a gravidade da IRA e taquicardia, elevação do sódio corrigido e níveis mais baixos de pH e bicarbonato à admissão. Apesar de nossos achados corroborarem a associação entre IRA e gravidade da CAD (pH e bicarbonato), não encontramos diferença no sódio corrigido na admissão e durante a evolução. Já no nosso estudo, potássio e fósforo se mostraram mais associados à disfunção renal.

A principal diferença em manejo entre esse estudo canadense e o presente estudo está na fluidoterapia. Enquanto todos os nossos pacientes receberam volume médio de 35 (\pm 16,0) mL/kg nas primeiras 2 horas de tratamento, no estudo de Hursh et al., a maioria dos pacientes não recebeu nenhum bôlus de volume (48,3%) ou recebeu menos de 20mL/kg (41,7%). Esses resultados sugerem que a administração mais agressiva de bôlus de volume na fase inicial de tratamento da CAD pode estar relacionada à melhora da perfusão renal e resolução da IRA.

Weissbach et al.⁶⁹ publicaram, em 2019, casuística israelita da avaliação de 82 pacientes pediátricos com CAD internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Nesse estudo, foi encontrada 30% de IRA, sendo 75% IRA grau 1, 21% grau 2 e 4% grau 3. A única variável a mostrar associação com IRA nesse estudo foi sódio corrigido mais elevado. Os pacientes com IRA apresentaram ainda balanço hídrico mais positivo durante a internação em UTI reforçando a hipótese de maior déficit volêmico nesses pacientes. Dos 24 pacientes que apresentaram IRA nesse estudo, 4 mantinham algum comprometimento de função renal no momento da alta hospitalar, porém todos haviam normalizado na primeira reavaliação ambulatorial. Os autores sugerem, ainda nesse artigo, que a avaliação clínica de desidratação nos pacientes com CAD não foi confiável, uma vez que não encontraram diferença na impressão dos médicos em relação ao grau de desidratação dos pacientes com ou sem IRA. Esse dado reforça que a reposição de déficit volêmico por estimativa de perdas, conforme recomendado pela ISPAD, pode subestimar a desidratação dos pacientes com IRA e CAD. No nosso estudo, a prevalência observada foi maior, entretanto, a evolução da IRA foi melhor, possivelmente pelo uso de

hidratação inicial com maiores volumes. Mesmo assim, foi observado um tempo maior para resolução da IRA no grupo com CAD moderada do que naquele com CAD grave. Analisando esses grupos, foi observada uma diferença importante entre o volume recebido com 6 e 12 horas de tratamento. Enquanto o grupo com CAD moderada recebeu 62,4 ($\pm 19,2$) mL/kg com 6 horas e 62,9 ($\pm 19,7$) mL/kg com 12 horas, esses valores foram 73,4 ($\pm 26,0$) e 80,4 ($\pm 31,2$) mL/kg, respectivamente, no grupo com CAD grave ($p < 0,01$). Foi observado, ainda, que, entre 6 e 12 horas, o grupo com CAD moderada recebeu pouco volume adicional, uma vez que as médias pouco se alteraram. Esses dados sugerem que a desidratação no grupo moderado possa ter sido subestimada, explicando o maior tempo para resolução da IRA, conforme observado em outros estudos^{69,70}.

Em 2020, Huang et al.⁶⁴ publicaram os achados de análise retrospectiva de 558 episódios de CAD em crianças e adolescentes atendidos de 2000 a 2017 em um hospital em Taiwan. Nele, foi relatada presença de IRA em 56,5% dos casos na admissão, prevalência menor do que a observada em nosso estudo. Assim como no estudo canadense, a presença de taquicardia, níveis de sódio sérico corrigido elevado e pH e bicarbonato sérico mais baixos na admissão estavam relacionados à maior gravidade de IRA, bem como, a níveis mais altos de potássio e glicemia. Nosso estudo mostrou associação entre gravidade da IRA e níveis séricos baixos de pH e bicarbonato, como observado por Hursh et al.⁶⁸ e Huang et al., mas também observou associação com níveis elevados de potássio e fósforo séricos.

O estudo asiático não encontrou associação entre grau de IRA e tempo para resolução da CAD, com uma mediana de 14,8 (9,1-21,6) horas para resolução. Já no nosso estudo, a mediana de tempo para resolução da CAD foi de 12 (2-36) horas, sendo que pacientes com IRA grau 2 tiveram uma mediana de tempo maior para resolução da CAD que aqueles com IRA grau 1. Considerando que, no estudo de Huang et al., os pacientes receberam um bôlus de 20mL/kg de fluido seguido de reposição a 1,5 vezes a taxa de manutenção, levantamos a hipótese de que essa diferença de quase 3 horas na mediana de tempo para resolução da CAD pode ser decorrente da hidratação mais agressiva no momento inicial que adotamos em nosso serviço.

A associação entre IRA, taquicardia e menores níveis de pH e bicarbonato relatada em ambos os estudos^{64,68} sugere que desidratação e acidose graves podem ser determinantes para disfunção renal. Dessa forma, infere-se que reposição volêmica mais agressiva nas primeiras horas de tratamento pode ser benéfica para a função renal.

Apesar de nossos dados serem insuficientes para confirmar essas hipóteses, eles contradizem a suposição de que grandes volumes de solução com alta concentração de cloreto poderiam retardar a resolução da CAD devido à acidose hiperclorêmica. Apesar de termos

encontrado uma elevação do cloro ao longo do tempo, isso não impactou na resolução da CAD e da IRA.

Estudo publicado em 2022 por Ahmed et al.⁷¹ encontrou correlação entre hiperclôremia e IRA em crianças com CAD. Nesse estudo transversal egípcio em que foram analisados exames laboratoriais e desfecho de 70 crianças com CAD admitidas em UTI, foi encontrada uma alta taxa de hiperclôremia na admissão (65,7%) e em 24 horas (52,9%), sendo que 90% dos pacientes com IRA apresentavam hiperclôremia no início do tratamento. Se utilizarmos o mesmo critério adotado para definição de hiperclôremia (cloro sérico > 75% do nível de sódio), no nosso estudo, encontramos hiperclôremia em 10 (15,8%) pacientes (de 63 em que foi coletado cloro) na admissão e em 37 (72,5%) pacientes (de 51 que tinham resultado de cloro) na avaliação de 24 horas. Esses dados sugerem que, no nosso protocolo, a elevação do cloro em 24 horas de tratamento foi mais substancial, porém sem prejuízo no tempo de resolução da CAD e IRA. No estudo de Ahmed, um valor de corte de cloro de 112mEq/L em 24 horas foi associado à IRA, enquanto, no nosso estudo, nenhum paciente apresentou cloro acima de 111 mEq/L em 24 horas, mostrando que a diferença encontrada pode estar associada à definição adotada de hiperclôremia, que envolve também o valor de sódio sérico.

O uso de valor de corte para o cloro de 112mEq/L em 24 horas como fator de risco isolado para IRA em crianças com CAD foi inicialmente abordado por Baalaaji et al.⁶⁵, com uma sensibilidade de 73,3% e especificidade de 82,4%. Nesse estudo, foi visto também que pacientes com IRA apresentaram um maior tempo para resolução da acidose.

No nosso estudo, apesar dos pacientes receberem um volume inicial maior (média em 6 horas de 63±23mL/kg), com a liberação precoce da dieta e suspensão da hidratação endovenosa, o volume total recebido pelos pacientes em 24h de tratamento foi menor do que o total recomendado pela ISPAD, com média de 81,5 (±40) ml/kg e mediana de 80 (30,6 a 265) mL/kg. Dessa forma, o valor de cloro em 24 horas encontrado em nossa casuística não supera esse corte de 112mEq/L que mostrou associação com IRA em outros estudos^{65,71}.

Em ensaio clínico randomizado realizado na Índia comparando o uso de NaCl 0,9% e Plasma-Lyte para tratamento de crianças com CAD, foram encontradas taxas semelhantes de desenvolvimento de IRA em ambos os grupos, bem como, variação do cloro sérico e tempo para resolução da IRA e da CAD⁷². Esses dados falam contra a hipótese de que hidratação com fluidos com altas concentrações de cloreto poderiam ser prejudiciais para pacientes com CAD. Além disso, os autores ressaltaram que desidratação prolongada e administração inadequada de fluidos poderiam agravar o risco de IRA nesses pacientes, corroborando com a nossa hipótese

de que correção mais rápida da desidratação nesses pacientes pode representar melhor evolução da função renal.

Também em 2020, Myers et al.⁷³ publicaram uma análise secundária do estudo FLUID, focando em IRA e nas repercussões neurológicas. Nesse estudo, IRA estava presente em 43% dos pacientes, e era mais comum naqueles com diagnóstico prévio de diabetes mellitus. Esse estudo também mostrou associação entre IRA e níveis séricos mais baixos de pH e bicarbonato, sódio corrigido maior e taquicardia na admissão. Foram encontrados também níveis maiores de pCO₂ nos pacientes, apesar de taquipneia. Esse estudo do grupo PECARN mostrou que pacientes que apresentaram IRA durante os episódios de CAD apresentavam pior performance em testes cognitivos. O nosso estudo não focou na evolução neurológica dos pacientes e não foram realizados testes cognitivos.

Em 2021, foi publicada outra análise *post hoc* do estudo FLUID⁷⁴ focando na correção da acidose e alterações eletrolíticas durante o tratamento da CAD em crianças. Nesse estudo, foi relatado que os pacientes randomizados para a infusão mais lenta de fluidos precisaram receber mais fluidos além dos prescritos com maior frequência do que aqueles randomizados para a infusão mais rápida, sugerindo que o déficit volêmico pode ter sido subestimado nesses pacientes. Eles ressaltaram ainda que, apesar de acidose hiperclorêmica ter sido mais comum no grupo da infusão rápida, a resolução da acidose nesses pacientes foi mais rápida. O tempo médio para normalização do pH encontrado nesse estudo é semelhante ao que vimos no nosso estudo ao considerarmos somente os pacientes com CAD moderada a grave (14,3±7,4 horas), uma vez que Rewers et al. restringiram a análise a pacientes com CAD moderada e grave. Esse dado sugere superioridade do nosso tratamento em relação ao preconizado.

Raghunathan et al.⁶⁶ publicaram, em 2021, dados de pacientes pediátricos admitidos na UTI de um hospital terciário indiano com uso de fluidoterapia seguindo orientação da ISPAD. Nessa casuística, foi analisada não somente IRA, mas também edema cerebral nos pacientes com CAD. A média de tempo para resolução da CAD nesse estudo foi muito superior no grupo com IRA e no grupo com edema cerebral (33,7±17,8 e 37,5±19,4 horas, respectivamente), porém esses grupos também apresentavam maior gravidade (média de pH de 6,9 em ambos os grupos). Em nosso estudo, os pacientes com grau 2 de IRA apresentaram em 16/17 (94%) CAD moderada a grave com mediana de pH 7,07 (6,90-7,18) e o tempo médio de resolução da CAD nesse grupo foi de 14,3±7,4 horas.

Em 2022, por Huang et al.⁷⁵ publicaram um estudo retrospectivo, americano, realizado a partir dos dados de crianças e adolescentes com DM1 acompanhados em 2 centros. Esse estudo focou no desenvolvimento de microalbuminúria em pacientes com diabetes mellitus que apresentaram IRA ou não durante os episódios de CAD. A análise de função renal foi realizada em 1189 episódios de CAD, em que foi encontrada prevalência de injúria renal aguda de 47%. De acordo com a gravidade da IRA, esse estudo apresentou: 46% IRA grau 1, 43% grau 2 e 12% grau 3. Esse estudo traz, ainda, que, a cada novo episódio de CAD, o risco de injúria renal sustentada aumenta. No nosso estudo, entretanto, não foi o foco o seguimento dos pacientes para avaliação posterior da sustentação de lesão renal por meio da presença de microalbuminúria. Essa análise pode ser retomada em momento posterior.

Outros estudos publicados com enfoque na IRA em pacientes pediátricos com CAD trazem achados semelhantes em relação à prevalência de IRA, fatores de risco para seu desenvolvimento, comportamento dos achados clínicos e laboratoriais aos já discutidos em diferentes populações: Arábia Saudita, Canadá, Coreia do Sul, Egito, Estados Unidos, Índia, Israel, Polônia^{64-66,68,69,71-79}. Porém, o nosso é o primeiro no Brasil e com protocolo de tratamento distinto.

O presente estudo foi realizado em um único centro no Brasil e o tratamento da CAD se distingue do apresentado nos demais estudos não só por se basear em fluidoterapia mais agressiva, mas também pela utilização de insulina análoga de ação rápida. Além disso, a maior parte dos pacientes permanece no departamento de emergência até a resolução da CAD e não é transferida para unidade de terapia intensiva, devido à escassez de leitos.

Apesar de crescente preocupação com o risco de acidose hiperclorêmica associada ao uso de NaCl 0,9% em grandes volumes para ressuscitação de pacientes críticos^{78,79}, em pacientes com CAD, essa relação não está tão clara. Durante o tratamento da CAD, mesmo em protocolos com infusão mais rápida de volume como o nosso, a velocidade de infusão é bem mais lenta do que a preconizada para pacientes em choque. Além disso, os pacientes com CAD, com frequência, mantêm diurese a despeito da presença de IRA. Esses fatos podem explicar por que o comportamento dos pacientes com CAD em comparação com outros pacientes críticos é diferente em relação à acidose hiperclorêmica.

No nosso estudo, o volume endovenoso total recebido pelos pacientes, apesar de mais concentrado nas primeiras horas de tratamento, foi menor do que o preconizado pela ISPAD para as 24 a 48 horas de tratamento, com transição para ingesta por via oral assim que tolerada, o que pode justificar o fato de não encontrarmos hiperclorêmia nos pacientes na 24^a hora de tratamento. Diferente dos outros estudos, não encontramos diferença no sódio corrigido ao

longo do tempo, assim como não observamos relação deste com IRA, possivelmente devido a nosso protocolo de hidratação.

O nosso estudo é um dos poucos a avaliar o fósforo dos pacientes, além do uso de solução de fosfato de potássio para reposição de potássio.

Tanto o fósforo quanto o potássio seguem um padrão semelhante na análise: estão elevados na admissão, sofrem uma queda ao longo do tratamento e voltam a estabilizar. Em 2021, van der Vaart et al.⁸⁰ publicaram uma coorte retrospectiva que mostra o mesmo padrão em “U” do fósforo na evolução de crianças com CAD. No entanto, apesar de hipofosfatemia poder estar associada à rabdomiólise, uremia hemolítica, fraqueza muscular e paralisia, eles não relataram nenhuma repercussão decorrente da hipofosfatemia.

Os dados que sugerem que a manutenção dos níveis de fósforo sérico dentro da normalidade poderia impactar na disponibilidade de oxigênio para os tecidos devido à ação do fósforo na afinidade do oxigênio pela hemoglobina são escassos e não suportam a necessidade de uso rotineiro desse eletrólito^{40,45}.

Entretanto, a utilização de fosfato de potássio em substituição ao cloreto de potássio traz uma alternativa para redução do uso de soluções com cloreto diante dos riscos teóricos de acidose hiperclorêmica nos pacientes com CAD e do achado de elevação dos níveis de cloro ao longo do tratamento da CAD, embora nossos resultados tenham mostrado que a cloremia não foi associada a prejuízo no tempo da resolução da CAD e IRA. Também no nosso estudo, não encontramos diferença entre o grupo que recebeu fosfato de potássio e o que recebeu cloreto, porém somente 22 pacientes receberam a solução de fosfato. Sendo assim, como a reposição de potássio é um fator essencial do tratamento de pacientes com cetoacidose diabética, o uso de soluções alternativas deve ser considerado.

7.1 Considerações sobre o estudo e perspectivas

O presente estudo apresenta diversas limitações por ser feito em um único centro, ser retrospectivo e ter um número limitado de episódios de CAD analisados.

Com a melhoria do tratamento ambulatorial dos pacientes com diabetes mellitus e a conversão do departamento de emergência do ICr-HCFMUSP em serviço referenciado, percebemos uma redução no número de casos de CAD atendidos.

Por ser um estudo retrospectivo, dependemos de um registro adequado em prontuário para a realização das análises. Com isso, não foi possível a obtenção da creatinina basal de todos os pacientes e, em 22 episódios, foi preciso calcular uma estimativa utilizando a fórmula de

Schwartz. Além disso, houve perdas de coletas de amostras laboratoriais ao longo do tempo, não sendo possível avaliar os exames de todos os pacientes em todos os momentos.

Não obstante, trata-se do primeiro estudo que avalia IRA em pacientes com CAD utilizando um protocolo diferente de hidratação, além de avaliar o uso de fosfato de potássio para reposição eletrolítica.

Apesar de nossos resultados serem promissores, é importante ressaltar que esse protocolo alternativo de tratamento é utilizado em um hospital terciário, com equipe de emergência pediátrica qualificada. É preciso atenção na utilização de maiores volumes em situações nas quais especialistas não estão disponíveis para avaliação mais acurada dos pacientes e das complicações da CAD.

Ainda são necessários mais estudos para avaliar o uso de fosfato de potássio, para confirmar o papel da hipovolemia na IRA secundária à CAD e para avaliar se o tratamento de hidratação inicial mais agressivo pode ter impacto no desenvolvimento de lesão renal sustentada.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

A utilização de tratamento com NaCl 0,9% em volumes maiores do que os preconizados pelas diretrizes internacionais foi segura e benéfica para desfecho de injúria renal aguda. O tempo médio de resolução tanto da IRA quanto da CAD no nosso estudo foi menor que o relatado na literatura.

A prevalência encontrada IRA foi de 75%, sendo 91% dos episódios observados na admissão no pronto-socorro. Do total dos episódios de IRA, 63% foram de grau 1 e 37% de grau 2, não foi observado nenhum episódio com IRA de grau 3.

Os níveis séricos iniciais do potássio, bicarbonato e fósforo foram associados tanto aos graus de IRA como à gravidade da CAD. Apesar da alteração vista nos resultados de cloro sérico ao longo do tempo, essa não influenciou no tempo para resolução da IRA e da CAD, e nenhum paciente apresentou hipercloremia com cloro sérico acima de 112mEq/L com 24 horas de tratamento.

Tanto o grau de IRA quanto a gravidade da CAD influenciaram no tempo para normalização da função renal. Sendo que, nos episódios com IRA grau 1 e nos episódios com CAD leve, a normalização da função renal ocorreu mais precocemente. Os episódios com IRA grau 2 e os episódios de CAD moderada e grave apresentaram normalização da IRA de todos os episódios em 48h, sugerindo que a abordagem fluidoterápica inicial possa ter influenciado na resolução mais precoce do que observado na literatura.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, Imperatore G, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Pihoker C; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):e938-45.
2. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW; DPV Initiative and the German BMBF Competency Network for Diabetes Mellitus. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1647-8.
3. Limenis E, Shulman R, Daneman D. Is the frequency of ketoacidosis at onset of type 1 diabetes a child health indicator that is related to income inequality? *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):e5.
4. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 May 14;6(1):40.
5. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Mar 30;67(12):362-5.
6. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):1870-7.
7. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic keto acidosis from developing countries. *World J Diabetes*. 2014 Dec 15;5(6):932-8.
8. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child*. 1999 Oct;81(4):318-23.
9. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2016 Oct;59(10):2082-7.
10. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):472-7.
11. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2001 Jul;19(4):270-3.
12. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am*. 2017 May;101(3):587-6.
13. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):222-32.

14. Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J Diabetes Complications*. 2014 Sep-Oct;28(5):662-6.
15. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*. 2004 Aug;53(8):2079-86.
16. Deeter KH, Roberts JS, Bradford H, Richards T, Shaw D, Marro K, Chiu H, Pihoker C, Lynn A, Vavilala MS. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2011 Jun;12(4 Pt 1):295-301.
17. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):548-59.
18. Burnell JM, Scribner BH, Uyeno BT, Villamil MF. The effect in humans of extracellular pH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. *J Clin Invest*. 1956 Sep;35(9):935-9.
19. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care*. 2002 Mar;17(1):63-7.
20. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Dec;35(4):725-51.
21. Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Ther*. 2010 Dec;1(2):103-20.
22. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, Sperling MA, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:155-77.
23. Chase HP, Garg SK, Jolley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev*. 1990 Apr;11(10):297-304.
24. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, Murphy NP, Bergomi A, Widmer B, Dunger DB. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*. 2006 Sep;49(9):2002-9.
25. Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD; Critical Care Management Group. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes*. 2007 Jun;8(3):142-9.
26. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes Metab Rev*. 1989 Jun;5(4):337-63.
27. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med*. 1977 Aug 4;297(5):238-41.

28. 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 Jan;90(1):36-42.
29. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, Cuervo R, Park L, Freire AX, E Kitabchi A. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 2004 Sep 1;117(5):291-6.
30. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care.* 2004 Aug;27(8):1873-8.
31. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartsman C, Kuperman H, Setian N, Damiani D. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2005 Aug;28(8):1856-61.
32. Savoldelli RD, Farhat SC, Manna TD. Alternative management of diabetic ketoacidosis in a Brazilian pediatric emergency department. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:41.
33. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, Myers SR, Nigrovic LE, Garro A, Brown KM, Quayle KS, Trainor JL, Tzimenatos L, Bennett JE, DePiero AD, Kwok MY, Perry CS 3rd, Olsen CS, Casper TC, Dean JM, Glaser NS; PECARN DKA FLUID Study Group. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2275-87.
34. Ravikumar N, Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children-a narrative review. *Transl Pediatr.* 2021 Oct;10(10):2792-8.
35. Goad NT, Bakhru RN, Pirkle JL, Kenes MT. Association of Hyperchloremia With Unfavorable Clinical Outcomes in Adults With Diabetic Ketoacidosis. *J Intensive Care Med.* 2020 Nov;35(11):1307-13.
36. Yung M, Letton G, Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health.* 2017 Jan;53(1):12-7.
37. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM.* 2012 Apr;105(4):337-43.
38. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med.* 2011 Jul;29(6):670-4.
39. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, Kruger P, Bellomo R. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2012 Apr;27(2):138-45.
40. Gibby OM, Veale KE, Hayes TM, Jones JG, Wardrop CA. Oxygen availability from the blood and the effect of phosphate replacement on erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and haemoglobin-oxygen affinity in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* 1978 Nov;15(5):381-5.

41. Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes*. 1980 Feb;29(2):87-95.
42. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, Boyd AE 3rd, Eknayan G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med*. 1982 Mar;142(3):517-20.
43. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, Drash AL. Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis. Effects on calcium and phosphorus homeostasis. *Am J Dis Child*. 1983 Mar;137(3):241-6.
44. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Jul;57(1):177-80.
45. 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.
46. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Oct 20;289(6451):1035-8.
47. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med*. 1986 Dec;105(6):836-40.
48. Okuda Y, Adroge HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan;81(1):314-20.
49. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, Gallant RD, Borger R, Thomas TL, Zimmerman GJ. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med*. 1998 Jan;31(1):41-8.
50. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med*. 1987 Apr;106(4):615-8.
51. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335-43.
52. von Oettingen JE, Rhodes ET, Wolfsdorf JJ. Resolution of ketoacidosis in children with new onset diabetes: Evaluation of various definitions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Jan;135:76-84.
53. Piani F, Melena I, Severn C, Chung LT, Vinovskis C, Cherney D, Pyle L, Roncal-Jimenez CA, Lanaspa MA, Rewers A, van Raalte DH, Obeid W, Parikh C, Nelson RG, Pavkov ME, Nadeau KJ, Johnson RJ, Bjornstad P. Tubular injury in diabetic ketoacidosis: Results from the diabetic kidney alarm study. *Pediatr Diabetes*. 2021 Nov;22(7):1031-9.
54. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016 May;37(2):85-98.

55. Soltysiak J, Krzysko-Pieczka I, Gertig-Kolasa A, Mularz E, Skowrońska B, Ostalska-Nowicka D, Zachwieja J. Acute kidney injury and diabetic kidney disease in children with acute complications of diabetes. *Pediatr Nephrol*. 2022 Oct 13.
56. Al Khalifah R, Al-Eyadhy A, Musibeeh N, Alshalawi A, Alanazi N, Alhboob A, Hassan G, Temsah MH, Alhboob AAN, Raina R, Alhasan K. Risk factors, outcomes, and predictors of resolution of acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Nephrol*. 2022 May 18.
57. Chen J, Zeng H, Ouyang X, Zhu M, Huang Q, Yu W, Ling L, Lan HY, Xu A, Tang Y. The incidence, risk factors, and long-term outcomes of acute kidney injury in hospitalized diabetic ketoacidosis patients. *BMC Nephrol*. 2020 Feb 12;21(1):48.
58. Marzuillo P, Iafusco D, Zanfardino A, Guarino S, Piscopo A, Casaburo F, Capalbo D, Ventre M, Arienzo MR, Cirillo G, De Luca Picione C, Esposito T, Montaldo P, Di Sessa A, Miraglia Del Giudice E. Acute Kidney injury and renal tubular damage in children with type 1 Diabetes Mellitus onset. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jun 16;106(7):e2720-37.
59. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;4(11):1832-43.
60. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):948-54.
61. Basu RK, Kaddourah A, Terrell T, Mottes T, Arnold P, Jacobs J, Andringa J, Goldstein SL; Prospective Pediatric AKI Research Group (ppAKI). Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2015 Feb 26;16:24.
62. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007 May;71(10):1028-35.
63. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):204.
64. Huang SK, Huang CY, Lin CH, Cheng BW, Chiang YT, Lee YC, Yeh SN, Chan CI, Chua WK, Lee YJ, Ting WH. Acute kidney injury is a common complication in children and adolescents hospitalized for diabetic ketoacidosis. *PLoS One*. 2020 Oct 7;15(10):e0239160.
65. Baalaaji M, Jayashree M, Nallasamy K, Singhi S, Bansal A. Predictors and Outcome of Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian Pediatr*. 2018 Apr 15;55(4):311-4.
66. Raghunathan V, Jevalikar G, Dhaliwal M, Singh D, Sethi SK, Kaur P, Singhi SC. Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Dec;25(12):1446-51.

67. Glaser N, Kuppermann N. Fluid treatment for children with diabetic ketoacidosis: How do the results of the pediatric emergency care applied research network Fluid Therapies Under Investigation in Diabetic Ketoacidosis (FLUID) Trial change our perspective? *Pediatr Diabetes*. 2019 Feb;20(1):10-4.
68. Hursh BE, Ronsley R, Islam N, Mammen C, Panagiotopoulos C. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr*. 2017 May 1;171(5):e170020.
69. Weissbach A, Zur N, Kaplan E, Kadmon G, Gendler Y, Nahum E. Acute kidney injury in critically ill children admitted to the PICU for diabetic ketoacidosis. a retrospective study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Jan;20(1):e10-e14.
70. Koves IH, Neutze J, Donath S, Lee W, Werther GA, Barnett P, Cameron FJ. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2485-7.
71. Ahmed HM, Elnaby HRH, El Kareem RMA, Hodeib M. The relationship between hyperchloremia and acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis and its impact on clinical outcomes. *Pediatr Nephrol*. 2022 Jun;37(6):1407-13.
72. Williams V, Jayashree M, Nallasamy K, Dayal D, Rawat A. 0.9% saline versus Plasma-Lyte as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis (SPinK trial): a double-blind randomized controlled trial. *Crit Care*. 2020 Jan 2;24(1):1.
73. Myers SR, Glaser NS, Trainor JL, Nigrovic LE, Garro A, Tzimenatos L, Quayle KS, Kwok MY, Rewers A, Stoner MJ, Schunk JE, McManemy JK, Brown KM, DePiero AD, Olsen CS, Casper TC, Ghetti S, Kuppermann N; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. 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.
74. Rewers A, Kuppermann N, Stoner MJ, Garro A, Bennett JE, Quayle KS, Schunk JE, Myers SR, McManemy JK, Nigrovic LE, Trainor JL, Tzimenatos L, Kwok MY, Brown KM, Olsen CS, Casper TC, Ghetti S, Glaser NS; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) FLUID Study Group. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2021 Sep;44(9):2061-8.
75. Huang JX, Casper TC, Pitts C, Myers S, Loomba L, Ramesh J, Kuppermann N, Glaser N. Association of acute kidney injury during diabetic ketoacidosis with risk of microalbuminuria in children with type 1 Diabetes. *JAMA Pediatr*. 2022 Feb 1;176(2):169-75.
76. Hegab AM, Khalil FF, Abosedera MM. Incidence and factors associated with acute kidney injury among children with type 1 diabetes hospitalized with diabetic ketoacidosis: A prospective study. *Pediatr Diabetes*. 2022 Sep;23(6):783-91.
77. Yang EM, Lee HG, Oh KY, Kim CJ. Acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis. *Indian J Pediatr*. 2021 Jun;88(6):568-73.

78. Lira A, Pinsky MR. Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. *Ann Intensive Care*. 2014 Dec 4;4:38.
79. Lehr AR, Rached-d'Astous S, Barrowman N, Tsampalieros A, Parker M, McIntyre L, Sampson M, Menon K. Balanced versus unbalanced fluid in critically ill children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2022 Mar 1;23(3):181-191.
80. van der Vaart A, Waanders F, van Beek AP, Vriesendorp TM, Wolffenbutel BHR, van Dijk PR. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Feb;9(1):e002018.