

CETOACIDOSE DIABÉTICA COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE DIABETES TIPO 1 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO NO SUL DO BRASIL

Diabetic ketoacidosis as the initial presentation of type 1 diabetes in children and adolescents: epidemiological study in southern Brazil

Leonardo Calil Vicente Franco de Souza^{a,*} , Gabriela de Carvalho Kraemer^a ,
Adriana Koliski^a , José Eduardo Carreiro^a , Mônica Nunes Lima Cat^a ,
Luiz De Lacerda^a , Suzana Nesi França^a 

RESUMO

Objetivo: Avaliar as variáveis associadas ao diagnóstico de diabetes melito tipo 1 (DM1) na vigência de cetoacidose diabética e seu impacto na evolução da doença.

Métodos: Foram avaliadas 274 crianças e adolescentes com idade até 15 anos acompanhados em um ambulatório de endocrinologia pediátrica de um hospital universitário de Curitiba, Paraná, cuja primeira consulta ocorreu entre janeiro de 2005 e abril de 2015.

Resultados: A maioria dos pacientes teve diagnóstico de DM1 na vigência de cetoacidose diabética. Os fatores associados foram: menor idade e maior número de consultas prévias ao diagnóstico; a cetoacidose diabética foi menos frequente quando havia um irmão com DM1 e quando o diagnóstico foi feito na primeira consulta médica. Náuseas ou vômitos, dor abdominal, taquidispneia e alteração do nível de consciência foram mais frequentes no grupo com cetoacidose diabética ao diagnóstico. Não se observou associação com nível socioeconômico, tempo de sintomas antes do diagnóstico e duração do período de lua de mel.

Conclusões: São necessários estudos prospectivos para definir melhor o impacto desses fatores no diagnóstico e no controle da doença. Campanhas de conscientização dos profissionais de saúde e da população são necessárias para que haja diagnóstico precoce e tratamento adequado do diabetes melito em crianças e adolescentes.

Palavras-chave: Diabetes melito; Diabetes melito tipo 1; Cetoacidose diabética.

ABSTRACT

Objective: To analyze the variables associated with the presence of diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes mellitus (T1DM) diagnosis and its impact on the progression of the disease.

Methods: We reviewed the records of 274 children and adolescents under 15 years, followed in a Pediatric Endocrinology clinic of a university hospital in Curitiba-PR. They had their first appointment between January 2005 and April 2015.

Results: Most patients received their T1DM diagnosis during a diabetic ketoacidosis episode. The associated factors were: lower age and greater number of visits to a physician's office prior to diagnosis; diabetic ketoacidosis was less frequent in patients who had siblings with T1DM and those diagnosed at the first appointment. Nausea and vomiting, abdominal pain, tachypnea, and altered level of consciousness were more common in the diabetic ketoacidosis group. There was no association with socioeconomic status, duration of symptoms before diagnosis, and length of the honeymoon period.

Conclusions: Prospective studies are necessary to better define the impact of these factors on diagnosis and disease control. Campaigns to raise awareness among health professionals and the general population are essential to promote early diagnosis and proper treatment of diabetes mellitus in children and adolescents.

Keywords: Diabetes mellitus; Diabetes mellitus, type 1; Diabetic ketoacidosis.

*Autor correspondente. E-mail: leonardo_souza@msn.com (L.C.V.F. Souza).

^aUniversidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

Recebido em 22 de junho de 2018; aprovado em 27 de outubro de 2018; disponível on-line em 08 de novembro de 2019.

INTRODUÇÃO

O diabetes melito tipo 1 (DM1) é uma das doenças endócrino-metabólicas crônicas mais comuns na infância e adolescência, com distribuição desigual entre regiões.¹ A incidência mundial em crianças com 15 anos ou menos é de aproximadamente 79.100 casos anualmente. No Brasil, a incidência relatada é de 10,4 casos de DM1 por 100.000 habitantes.^{1,2}

O diagnóstico se baseia nos critérios estabelecidos pela Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A presença de autoanticorpos associados à destruição de células beta-pancreáticas — anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti-tirosina fosfatase (anti-IA2), anti-insulina (anti-IAA), anti-células da ilhota (anti-ICA) e anti-transportador de zinco 8 (anti-ZnT8) — pode confirmar o diagnóstico, principalmente quando há alguma dúvida.²

Após o início do tratamento com insulina exógena, pode haver uma fase transitória, conhecida como lua de mel, quando a necessidade de insulina é menor (abaixo de 0,5 UI/kg/dia) e os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) ficam abaixo de 7%. Nesse período, que pode durar semanas a anos e se apresentar em até 80% das crianças e adolescentes com diabetes, pode ocorrer recuperação parcial da função das células beta-pancreáticas, levando ao aumento da secreção de insulina e maior sensibilidade periférica.²

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação do DM1, causada pela deficiência de insulina, e a principal causa de morbimortalidade em crianças.¹ A Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrica e Adolescente (*International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD) definiu os seguintes critérios diagnósticos para CAD: glicemia acima de 200 mg/dL, acidose metabólica (pH venoso abaixo de 7,30 ou bicarbonato sérico abaixo de 15 mEq/L) e cetose (cetonemia ou cetonúria). A CAD é classificada, de acordo com o pH venoso, como leve (abaixo de 7,30), moderada (abaixo de 7,20) ou severa (abaixo de 7,10).² Muitas vezes, o diagnóstico de DM1 é feito durante um episódio de CAD, predizendo um controle metabólico pior, com chances mais baixas de um período de lua de mel, ou de um período mais curto, quando existente.²⁻⁴

A CAD presente no momento do diagnóstico do DM1 pode ser mais frequente nas formas mais agressivas de DM1, com início súbito; ou talvez familiares e profissionais de saúde não identifiquem sinais e sintomas antes da CAD.⁵⁻⁷ Assim, é crucial analisar essa condição, avaliando possíveis fatores de risco para CAD no diagnóstico do DM1 e identificando atrasos no processo de diagnóstico.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência de CAD no diagnóstico de DM1, identificar fatores associados ao diagnóstico do DM1 durante um episódio de CAD e avaliar o impacto da CAD no início do DM1 no controle da doença.

MÉTODO

Trata-se de estudo transversal, feito a partir da revisão de prontuários de pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição aprovou o projeto.

A lista de pacientes foi obtida nas bases de dados do departamento de informática do HC-UFPR e da Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP). Foram analisados os prontuários de pacientes cuja primeira consulta ou primeira internação ocorreu entre janeiro de 2005 e abril de 2015. Foram coletados dados sociodemográficos, de diagnóstico, de progressão da doença e de seguimento na UEP.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a apresentação inicial do DM1. Os pacientes de um dos grupos foram diagnosticados durante um episódio de CAD, enquanto os do outro tiveram o diagnóstico sem CAD. O DM1 e a CAD foram definidos e classificados de acordo com critérios estabelecidos pelo ISPAD.² Os pacientes diagnosticados que iniciaram o tratamento em outras unidades de saúde foram classificados de acordo com as informações que constavam no prontuário.

Foram excluídos pacientes com outro tipo de diabetes, que tinham diabetes secundária a alguma outra condição (por exemplo, fibrose cística ou quimioterapia), e que tinha diagnóstico incerto de DM1. Os prontuários desses indivíduos não foram revisados.

Entre os 314 pacientes da lista, 40 foram erroneamente incluídos pelo departamento de informática, pois não tinham diagnóstico de DM1. Portanto, foram revisados 274 prontuários médicos. O tamanho da amostra foi calculado considerando-se erro-padrão de 5%, erro tipo II de 10%, intervalo de confiança de 95%, diferença média amostral mínima de 10 e proporção amostral de 15, dando ao teste poder de 95%.

As seguintes variáveis foram avaliadas: presença e gravidade da CAD no diagnóstico do DM1, sexo e idade, características socioeconômicas (origem, renda familiar, escolaridade dos pais e composição familiar), frequência e duração dos sintomas do DM1, número de consultas médicas antes do diagnóstico, histórico familiar, exames laboratoriais (glicemia, potássio sérico, glicosúria, cetonúria e autoanticorpos), necessidade de cuidados intensivos, frequência e duração do período da lua de mel, frequência de episódios e hospitalizações subsequentes por CAD e comorbidades. O desfecho primário do estudo foi a frequência da CAD, enquanto os secundários foram evolução da doença e complicações.

Os resultados foram analisados no software Statistica®. Os grupos foram comparados por meio dos testes qui-quadrado de Pearson/Yates para variáveis categóricas, e os testes t de Student, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. Durante a análise de cada variável, consideramos apenas informações existentes, excluindo-se, portanto, dados

ausentes em cada análise. Valor de p até 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Dos 274 pacientes, 161 (58,8%) foram diagnosticados com DM1 durante um episódio de CAD e 95 (34,7%) sem CAD; 18 (6,6%) prontuários não tinham informações quanto à presença ou ausência de CAD no momento do diagnóstico do DM1. Foi possível classificar 83 de 161 eventos de CAD no início do DM1 — 34 (41,0%) leves, 20 (24,1%) moderados e 29 (34,9%) graves.

A Tabela 1 lista as características gerais da amostra. A idade do paciente no diagnóstico variou entre 0,8 e 14,6 anos, com mediana de 7,8 anos e diferença entre pacientes com e sem CAD (idade mediana de 7,0 e 8,3 anos, respectivamente, $p < 0,01$). No grupo com CAD, 34,2% dos pacientes tinham menos de 5 anos, e no outro grupo, 17,9% ($p < 0,01$).

A renda domiciliar per capita variou de 0,07 a 1,97 vez o salário-mínimo, com mediana de 0,5. A renda dos grupos com ou sem CAD não teve diferença significativa ($p = 0,19$). A maioria dos pais dos pacientes não havia completado o ensino fundamental (35,9% dos pais, 30,1% das mães) ou havia completado apenas o ensino médio (35,9% dos pais, 37,5% das mães), e apenas uma pequena parte tinha ensino superior. A maioria dos pacientes (71,4%) morava com ambos os pais no momento da primeira consulta. A escolaridade dos pais e a estrutura familiar não diferiram entre os grupos.

A Tabela 2 resume a frequência de sinais e sintomas no momento do diagnóstico. A mediana do tempo desde o início da

sintomatologia até o diagnóstico do DM1 foi semelhante ($p = 0,90$): 15 e 14 dias, respectivamente, nos grupos com e sem CAD.

O grupo CAD teve um número maior de consultas médicas antes do diagnóstico ($p < 0,001$). Dos 75 pacientes cujos prontuários tinham alguma informação sobre diagnósticos prévios, 38 haviam sido diagnosticados corretamente com DM1 na primeira consulta; esse achado foi mais comum entre pacientes que não apresentavam CAD no início do DM1 ($p < 0,001$). A Tabela 3 lista outros diagnósticos firmados nas consultas. Um paciente pode ter recebido mais de um diagnóstico antes do de DM1.

Nessa amostra, o percentual de parentes com DM1 foi: 1,8% dos pais, 1,1% das mães, 4,4% dos irmãos. Ter um irmão com diagnóstico prévio de DM1 foi mais comum no grupo sem CAD do que com CAD no diagnóstico de DM1 (10,5 e 1,2%, respectivamente; $p = 0,02$).

Exames laboratoriais também foram analisados. O grupo com CAD apresentou níveis glicêmicos mais altos em comparação ao grupo diagnosticado antes da CAD (mediana 448,0 e 350,5 mg/dL, respectivamente; $p < 0,001$). Não houve diferença estatística no que diz respeito ao potássio sérico e a frequência de glicosúria e cetonúria.

Autoanticorpos foram investigados em 113 pacientes. A frequência de resultados positivos foi: 56,8% para anti-GAD, 44,8% para anti-IA2, 43,7% para anti-ICA e 26,3% para anti-IAA. Não foi encontrada relação entre autoanticorpos e CAD como primeira manifestação do DM1.

No momento do diagnóstico, 51,0% dos pacientes foram transferidos para uma unidade de terapia intensiva (UTI), alguns devido à gravidade do quadro clínico, outros para seguir os protocolos de manejo. Analisando o grupo CAD, durante a permanência

Tabela 1 Características gerais da amostra.

	TOTAL (n=274)*	CAD (n=161)	Sem CAD (n=95)	p-valor
Gênero (%)				
Masculino	49,3	50,3	47,4	0,740
Feminino	50,7	49,7	52,6	
Origem (%)				
Curitiba	34,2	32,3	38,4	0,480
Região metropolitana	39,4	41,6	37,4	
Interior do Paraná (área urbana)	17,9	18,0	16,5	
Interior do Paraná (área rural)	7,4	6,8	6,6	
Outros estados brasileiros	1,1	1,3	1,1	
Idade no diagnóstico (anos)				
Mínima	0,8	0,8	1,0	<0,001
Máxima	14,6	14,6	14,1	
Mediana	7,8	7,0	8,3	

*n=274 para gênero; n=269 para origem; n=273 para idade no diagnóstico. CAD: Cetoacidose diabética.

na UTI 27,3% necessitaram de ventilação mecânica e 59,1% não necessitaram; 13,6% não foram transferidos para a UTI. No grupo sem CAD, 7,8% foram internados em UTI sem ventilação mecânica e 92,2% não necessitaram de cuidados intensivos ($p < 0,001$).

Sete pacientes desenvolveram complicações causadas pela CAD no momento do diagnóstico do DM1: edema cerebral (2 pacientes), acidente vascular cerebral isquêmico (1 paciente), parada cardiorrespiratória (1 paciente), arritmia cardíaca (1 paciente), disfunção miocárdica (1 paciente) e diabetes *insipidus* devido a trombose do seio e infarto cerebral (1 paciente).

Em 95 casos, foi possível definir o início do período de lua de mel, sendo que 9 pacientes estavam nessa fase quando seus prontuários foram revisados. Desde o momento do diagnóstico até o início da lua de mel, a mediana foi de 7,4 semanas, sem diferença estatística entre os grupos ($p = 1,00$). Dentre os pacientes cujo período de lua de mel terminou, a duração mediana foi de 6,1 meses, também sem diferença entre os grupos ($p = 0,29$).

Dos 274 pacientes estudados, 62 tiveram novos episódios de CAD após o início da insulino-terapia, totalizando 106 internações. Entre eles, 27 pacientes foram responsáveis por 71 internações, e 1 foi internado mais 10 vezes com CAD após o início do tratamento. O número de hospitalizações para eventos subsequentes de CAD variou de 0 a 4 no grupo com diagnóstico de DM1 sem CAD e de 0 a 10 no grupo com CAD ao diagnóstico, mas a diferença entre os grupos não foi significativa. Outras hospitalizações após o diagnóstico do DM1 incluíram: 29 pacientes internados por hiperglicemia sem CAD e 14 por hipoglicemia. Outras causas de internação foram: infecção do trato urinário, pneumonia, gastroenterite aguda, convulsão

sem hipoglicemia, crise aguda de asma, meningite, realização de procedimento cirúrgico, entre outros. A incidência de hospitalização por essas causas foi a mesma em ambos os grupos.

Durante o acompanhamento ambulatorial, foram detectadas doenças autoimunes – hipotireoidismo (12,8%), doença celíaca

Tabela 3 Diagnóstico diferencial de diabetes melito tipo 1 em consultas anteriores.

	Número de pacientes (n=37)
Gastroenterite	11
Infecção do trato urinário	7
Amigdalite bacteriana	5
Resfriado comum	4
Broncopneumonia	4
Paratuberculose intestinal	2
Candidíase oral ou perineal	2
Crise de asma aguda	2
Transtornos psicossomáticos.	1
Perda de peso intencional	1
Apendicite aguda	1
Transtorno gástrico não especificado	1
Gripe H1N1	1
Rinosinusite aguda	1

Nota: alguns pacientes tiveram mais de um diagnóstico antes de ser diagnosticado o diabetes melito 1.

Tabela 2 Sintomas antes do diagnóstico.

	Total (n=245)	CAD (n=161)	Sem CAD (n=95)	p-valor
Polidipsia (%)	92,7	91,4	94,5	0,53
Poliúria (%)	90,2	90,0	90,1	0,84
Perda ponderal ou ganho de peso inadequado (%)	73,2	74,3	71,4	0,74
Náuseas ou vômito (%)	29,7	43,6	9,9	<0,001
Polifagia (%)	24,8	24,3	23,1	0,95
Dor abdominal (%)	23,6	32,1	13,2	0,001
Noctúria ou enurese (%)	22,8	21,4	27,5	0,37
Astenia (%)	20,7	24,3	16,5	0,21
Taquipneia ou dispneia (%)	7,3	12,9	0,0	<0,001
Hiporexia (%)	5,7	8,6	2,2	0,88
Alteração de nível de consciência (%)	4,9	8,6	0,0	0,01
Outro (%)	20,3	26,4	13,2	0,26

CAD: Cetoacidose diabética.

(2,9%), vitiligo (1,1%), psoríase (0,4%) e alopecia areata (0,4%). Apenas dois pacientes evoluíram com complicação crônica do DM1 durante o seguimento: um com neuropatia e outro com nefropatia. Outros problemas associados foram: atopia (14,2%), dislipidemia (3,6%), obesidade ou sobrepeso (2,5%), epilepsia (2,5%), depressão (1,8%), cardiopatia congênita (1,5%), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, (1,1%) e hemangioma (0,7%); nesta avaliação, foram contabilizadas apenas condições apresentadas por mais de um paciente. Não houve diferença estatística entre os grupos no que tange a comorbidades.

O tempo médio de acompanhamento na UEP foi 3,4 anos. Dos 274 pacientes, 139 estavam em acompanhamento na UEP quando seus prontuários foram revisados, 63 tinham sido transferidos para um ambulatório de transição e 71 não haviam retornado ou estavam em tratamento em outro serviço de saúde. Um paciente veio a óbito durante o período de acompanhamento devido a um episódio de CAD que progrediu para edema cerebral, trombose do seio venoso e infarto venoso secundário, seguido de morte encefálica.

Utilizando regressão logística multivariada e considerando a presença de CAD no diagnóstico do DM1 como variável dependente, e idade no diagnóstico, renda familiar, histórico familiar e escolaridade dos pais como variáveis independentes, a idade ao diagnóstico aumentou em quase 3 vezes o risco de CAD como apresentação inicial (OR 2,82; IC95% 1,32–6,04), enquanto ter irmão com DM1 mostrou-se um fator de proteção (OR 0,11; IC95% 0,02–0,52).

DISCUSSÃO

A frequência de CAD no momento do diagnóstico varia de região para região, ocorrendo em 15–70% dos casos na Europa e na América do Norte.² Estudos brasileiros têm alta incidência de CAD como principal manifestação no momento do diagnóstico do DM1: 67% em São Paulo⁸ e 42,3% em estudo multicêntrico brasileiro.⁹ Este estudo mostra altas taxas de CAD no início do DM1. Embora esses dados sejam consistentes com a literatura brasileira, podem ser resultado de falhas no atendimento médico a pacientes com sintomas sugestivos de DM1.

Os fatores associados à CAD no início do DM1 são: idade inferior a cinco anos (especialmente menos de dois anos), nível socioeconômico baixo, diagnóstico tardio do DM1 e residência em países com baixa prevalência de DM1. Uma prevalência mais alta de DM1 levaria a uma maior conscientização dos familiares e profissionais de saúde da região, antecipando o diagnóstico e o início do tratamento. Por outro lado, histórico familiar de DM1 é considerado um fator de proteção para CAD no momento do diagnóstico.^{2,5,10,11}

Estudos anteriores apontam como possíveis fatores de risco para o diagnóstico do DM1 realizado com CAD: renda familiar

baixa e escolaridade baixa dos pais. Esses fatores podem resultar em não entendimento dos sintomas e acesso limitado aos serviços de saúde. O atraso na procura de assistência médica e, conseqüentemente, do diagnóstico de DM1 e início do tratamento com insulina, permitiria o desenvolvimento de CAD.^{2,10,12,13} Os pacientes acompanhados na UEP são usuários do sistema público de saúde brasileiro, conhecido como Sistema Único de Saúde (SUS), e a maioria deles possui renda e escolaridade baixas. Isso pode explicar a falta de associação entre renda familiar e escolaridade dos pais com CAD no momento do diagnóstico.

Crianças com menos de 5 anos, particularmente menores de 2-3 anos, correm mais risco de serem diagnosticadas com DM1 na presença de CAD, uma vez que sintomas como poliúria, polidipsia e polifagia são mais difíceis de identificar em pacientes que usam fraldas e estão em amamentação. Neste estudo, o grupo com CAD no momento do diagnóstico teve mediana de idade menor em comparação ao outro grupo; no entanto, ambos os grupos tiveram medianas acima de cinco anos, o que deveria permitir um diagnóstico mais precoce.^{2,5,6,8,10,12-16}

Os sintomas clássicos do DM1 incluem polidipsia e perda de peso progressiva, entre 2 e 6 semanas. Esses foram os sintomas mais comuns nos pacientes analisados. Aqueles que tiveram CAD tinham, em maior frequência, náuseas e vômitos, dor abdominal, taquipneia ou dispnéia, e alteração no nível de consciência, o que era esperado, já que se tratam de algumas das manifestações clínicas da CAD.^{2,17}

Antes do diagnóstico do DM1, o grupo com CAD tinha um número maior de consultas médicas, o que poderia ser uma indicação de que a CAD é resultado do atraso no diagnóstico e do início da terapia com insulina. No entanto, o intervalo entre os sintomas e o diagnóstico foi o mesmo em ambos os grupos, o que pode corroborar a hipótese de que a CAD seja resultado de uma forma mais agressiva do DM1, com progressão mais rápida.

Teoricamente, ter um membro da família com DM1 ajudaria os pais a reconhecerem os sintomas nas crianças, e isso levaria ao diagnóstico precoce e seria um fator de proteção para a CAD.^{2,15,16} No entanto, neste estudo, o histórico familiar só foi um fator protetivo quando um ou mais irmãos apresentavam DM1. É possível que pais que já tiveram o diagnóstico de DM1 de um filho reconheçam suas manifestações mais facilmente, embora nem sempre se lembrem da experiência do próprio diagnóstico, que poderia ter acontecido na infância.

Eram esperadas diferenças no pH do sangue e bicarbonato sérico, com significância estatística entre os dois grupos, uma vez que pH e bicarbonato baixos não são apenas parte da fisiopatologia da CAD, mas também critérios diagnósticos para a condição. Nos casos de DM1, o potássio sérico pode diminuir pela diurese osmótica e ser ainda menor na CAD, devido ao hiperaldosteronismo secundário causado pela desidratação.¹⁸

Os dados sobre autoanticorpos no DM1 são limitados, uma vez que esses exames têm sido utilizados com maior frequência apenas em casos recentes de DM1. Estudo realizado na Finlândia revelou frequência mais baixa de CAD no início do DM1 em indivíduos que tinham anti-ZnT8,¹⁹ mas este exame não está disponível no hospital onde esta pesquisa foi realizada.

O grande número de pacientes com CAD internados em UTI era esperado, pois o cuidado intensivo faz parte do protocolo no HC-UFPR, mesmo em casos leves. O risco de edema cerebral e comprometimento do nível de consciência na CAD, bem como a necessidade de preservar a via aérea pérvia, podem justificar a alta prevalência de intubação traqueal e ventilação mecânica nesses pacientes.²

Edema cerebral é uma possível complicação da CAD, e várias hipóteses podem explicar essa ocorrência: disfunção e edema neuronal, lesão endotelial seguida de elevação da pressão hidrostática durante a administração de fluidos e altos níveis de hormônio anti-diurético.¹⁸ Estudo anterior realizado na instituição descreveu oito casos de edema cerebral por CAD em um total de 327 internações, incluindo novos casos de DM1 e crianças e adolescentes já diagnosticados. Além disso, manifestações sutis e reversíveis foram consideradas como edema cerebral subclínico e observadas em 21 casos.¹⁸ Um estudo australiano investigou como a CAD no início do DM1 afetaria as funções cerebrais e reportou déficit de memória e atenção seis meses após a ocorrência da CAD.²⁰ A CAD no início do DM1 também foi associada a mudanças na estrutura cerebral²¹ e a funções cognitivas diminuídas²² em estudos recentes.

A CAD como apresentação inicial do DM1 é um preditor de pior controle glicêmico, incluindo menor período de lua de mel e maiores níveis de HbA1c, embora esse resultado não tenha sido encontrado na presente amostra.^{2-4,23}

Um pequeno grupo de pacientes contabilizou a maioria das internações após episódios de CAD, fato já demonstrado em estudos anteriores.^{2,18} Esse achado pode estar relacionado a diferentes tipos de doença, com maior suscetibilidade à CAD, ou a tratamentos mais irregulares.

Pacientes com DM1 estão predispostos a outras doenças autoimunes, apresentando maior prevalência em comparação à população geral: hipotireoidismo (3 a 8%), hipertireoidismo (3 a 6%), doença celíaca (1 a 10%), vitiligo (1 a 7%), e insuficiência adrenal primária (2%).^{2,24} O presente estudo mostrou prevalência um pouco mais alta de hipotireoidismo em relação ao que já foi descrito na literatura. Apenas dois pacientes tiveram complicações microvasculares típicas do DM1. No entanto, talvez o tempo de seguimento não tenha sido longo o suficiente para avaliá-las, pois os pacientes são geralmente transferidos para o ambulatório dos adultos aos 15 anos de idade.

Observou-se uma alta proporção de perda de seguimento, que pode ocorrer em vários ambulatórios de doenças crônicas;

por vezes devido à falta de informação dos pais ou a condições de vida inadequadas, ou porque os pacientes transferiram o atendimento para outro serviço sem notificação prévia. Vale ressaltar que, na UEP, o Serviço Social contata os pacientes com inúmeras ausências apenas em casos de diagnóstico recente.

Um estudo realizado na província italiana de Parma mostrou que, após uma campanha educativa para pais, professores e médicos, as taxas de CAD no diagnóstico de DM1 diminuíram de 78 para 12,5%. Oito anos depois, outro estudo foi publicado, mostrando que a campanha teve efeitos duradouros, sendo a CAD a primeira manifestação reconhecida do DM1 em 15,6% das crianças diabéticas de Parma.^{25,26} Seguindo esse exemplo, alguns outros centros realizaram intervenções semelhantes e reduziram a frequência de diagnóstico de DM1 durante um episódio de CAD.²⁷

A principal limitação deste estudo é o fato de ser baseado em dados registrados no passado, com algumas informações faltantes. No entanto, foi possível identificar fatores associados à CAD no momento do diagnóstico do DM1, sendo que alguns deles podem ser controlados, especialmente o número de visitas médicas antes da detecção do DM1.

Em conclusão, foram identificadas altas taxas de diagnóstico de DM1 na presença de CAD. O principal fator associado foi idade menor no início da doença. Embora os pacientes com CAD apresentassem sintomas mais intensos e procurassem atendimento médico com mais frequência, houve diagnóstico tardio. A CAD foi menos frequente nos pacientes diagnosticados na primeira consulta médica.

São necessários mais estudos prospectivos para definir com maior precisão o impacto desses fatores diagnósticos no controle da doença. Campanhas de conscientização direcionadas não apenas aos profissionais de saúde, mas também à população geral, devem ser feitas para que sejam estabelecidos diagnóstico precoce e tratamento adequado.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos Lilian Messias Sampaio Brito, aluna de doutorado do programa de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pela inestimável assistência com a análise estatística; à Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e à Unidade de Endocrinologia Pediátrica, nosso obrigado por cuidar de todos esses pacientes. E também agradecemos os pacientes e suas famílias.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Belgium: IDF; 2013.
- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatr Diabetes*; 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041509>
- Pecheur A, Barrea T, Vandooen V, Beauloye V, Robert A, Lysy PA. Characteristics and determinants of partial remission in children with type 1 diabetes using insulin-dose-adjusted A1C definition. *J Diabetes Res*. 2014;2014:1-7. <https://doi.org/10.1155/2014/851378>
- Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes*. 2006;7:101-7. <https://doi.org/10.1111/j.1399-543X.2006.00155.x>
- Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB, DIARY Group Baden-Wuerttemberg. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes*. 2003;4:77-81.
- Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at diabetes onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr*. 2010;156:472-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.001>
- Elding Larsson H, Vehik K, Gesualdo P, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, et al. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:118-26. <https://doi.org/10.1111/pedi.12066>
- Maruichi MD, Takamune DM, Noronha RM, Schechtman HP, Belhaus MS, Kochi C, et al. Characteristics of children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus at diagnosis. Comparison of two periods ten years apart in a University Hospital. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2012;57:55-8.
- Negrato CA, Cobas RA, Gomes MB, Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey. *Diabet Med*. 2012;29:1142-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03590.x>
- Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, Haller MJ, Silverstein J, Cengiz E, et al. Diabetic Ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr*. 2013;162:330-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.058>
- Marigliano M, Morandi A, Maschio M, Costantini S, Contreas G, D'Annunzio G, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis: role of Family history and class II HLA genotypes. *Eur J Endocrinol*. 2012;168:107-11. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0541>
- Rewers A, Dong F, Slover RH, Klingensmith GJ, Rewers M. Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth, 1998-2012. *JAMA*. 2015;313:1570-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1414>
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2014;133:e938-45. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2795>
- Matachowska B, Matachowska K, Pietrzyk J, Fendler W, Rzeznik D, Mlynarski W. Accessibility of the reference center as a protective factor against ketoacidosis at the onset of diabetes in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27:1137-43. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0067>
- de Vries L, Oren L, Lazar L, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabet Med*. 2013;30:1360-6. <https://doi.org/10.1111/dme.12252>
- Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, Elie C, Barat P, Bertrand AM, et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. *Diabetes Metab*. 2014;40:137-42. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.11.001>
- Silva V, Salgado M, Balona F, Vieira A, Teles A, Marques JS, et al. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus: 15-year review. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2011;2:15-20. <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2013.05.002>
- Zanchet AC. Cetoacidose diabética: complicações metabólicas e fatores de risco para edema cerebral [master's thesis]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2006.
- Salonen KM, Ryhänen S, Härkönen T, Ilonen J, Knip M, Finnish Pediatric Diabetes Register. Autoantibodies against zinc transporter 8 are related to age, metabolic state and HLA DR genotype in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:646-54. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2440>
- Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37:1554-62. <https://doi.org/10.2337/dc13-1904>
- Siller AF, Lugar H, Rutlin J, Koller JM, Semenkovich K, White NH, et al. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:686-95. <https://doi.org/10.1111/pedi.12420>
- Jessup AB, Grimley MB, Meyer E, Passmore GP, Belger A, Hoffman WH, et al. Effects of diabetic ketoacidosis on visual and verbal neurocognitive function in young patients presenting with new-onset type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:203-10. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2158>
- Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, Lyngsøe L, Rida H, Andersen ML, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia*. 2013;56:995-1003. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2850-z>

24. Tiolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care*. 2014;34:1211-3. <https://doi.org/10.2337/dc10-1756>
25. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care*. 1999;22:7-9. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.7>
26. Vanelli M, Chiari G, Lacava S, Iovane B. Campaign for diabetic ketoacidosis prevention still effective 8 years later. *Diabetes Care*. 2007;30:e12. <https://doi.org/10.2337/dc07-0059>
27. King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson K, et al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:647-51. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00896.x>