

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO –
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS CASOS DE CETOACIDOSE
DIABÉTICA ANTES E APÓS A COVID-19 NOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO.**

CAROLINE QUILICE NACCARATO

RIBEIRÃO PRETO, SP

2022.

CAROLINE QUILICE NACCARATO

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS CASOS DE CETOACIDOSE DIABÉTICA ANTES
E APÓS A COVID-19 NOS PACIENTES PEDIÁTRICOS DO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO.**

Projeto de Pesquisa apresentado para seleção no Programa de Mestrado Profissional em Medicina da Faculdade de Medicina de Riberão Preto da Universidade de São Paulo.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Raphael Del Roio
Liberatore Junior

RIBEIRÃO PRETO, SP

2022.

RESUMO:

Introdução: A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação grave que pode ocorrer nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, podendo ser a primeira manifestação clínica na abertura do quadro de diabetes mellitus tipo 1. O desenvolvimento da diabetes tipo 1 se deve a uma associação multifatorial que envolve predisposição genética e fatores ambientais, que deflagram uma resposta autoimune de destruição das células pancreáticas produtoras de insulina. Um dos principais gatilhos para essa resposta são as infecções virais. A CAD ainda é a principal causa de morbimortalidade para indivíduos na faixa etária infanto-juvenil com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, podendo chegar em até 30% se ocorrência de complicações graves, como edema cerebral. Considerando-se o aumento dos casos de DM 1 no Brasil, o fato de seu principal desencadeante serem as infecções virais, a abertura do quadro com CAD em grande parte dos pacientes e o seu potencial de gravidade, justifica-se a verificação de se tais quadros foram afetados pela Covid-19 e pela pandemia, declarada em março de 2020. **Objetivos:** comparar como os casos de CAD na população pediátrica foram afetados pela pandemia do Covid-19 no serviço de pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. A partir dessa análise, revisar o tratamento da instituição, com objetivo de atualizar o protocolo, se necessário, de acordo com a realidade epidemiológica atual. **Materiais e métodos:** estudo descritivo transversal, a ser realizado a partir da revisão de prontuários de pacientes pediátricos (de 0-16 anos) que receberam diagnóstico de CAD e foram tratados nas unidades do complexo HCRP, entre os três anos imediatamente anteriores à pandemia (2017, 2018 e 2019), e os três primeiros anos de pandemia do Covid-19 (2020, 2021 e 2022).

Palavras-chave (3): cetoacidose diabética (CAD). Diabetes mellitus. Covid-19.

SUMÁRIO:

1. INTRODUÇÃO:.....	5
2. JUSTIFICATIVA:.....	7
3. OBJETIVOS:.....	7
3.1 Gerais:.....	7
3.2 Específicos:.....	7
4. MATERIAIS E MÉTODOS:	8
4.1 Desenho do estudo e coleta de dados:	8
4.2 Critérios de inclusão:.....	8
4.3 Critérios de exclusão:.....	9
5. ANÁLISE DOS DADOS:	9
6. ASPECTOS ÉTICOS:	10
7. ORÇAMENTO:	10
8. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO:	11
9. REFERÊNCIAS:	12

1. INTRODUÇÃO:

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação grave que pode ocorrer nos pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) e tipo 2 (DM 2), além de poder ser a primeira manifestação de abertura do quadro de DM 1 em cerca de 25% dos casos [1], podendo chegar em até 40% dos casos, segundo estudos nacionais [2]. A DM 1 é uma doença autoimune causada pela destruição das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, levando à deficiência total da sua produção [3]. A fisiopatologia da doença, ainda não completamente esclarecida, envolve predisposição genética associada a fatores ambientais, que funcionam como gatilhos desencadeantes ou aceleradores da resposta autoimune; entre os principais gatilhos, estão as infecções virais [4]. A DM 1 é a forma mais comum de diabetes em crianças e adolescentes na maioria dos países, sendo o Brasil o terceiro lugar em incidência e prevalência dessa doença no mundo [5]. Além disso, tanto a incidência quanto prevalência da DM 1 vêm aumentando globalmente, devido ao aumento de casos novos da doença e à diminuição da mortalidade [5]. Assim, considerando o alto e crescente número de casos de DM 1 na população infanto-juvenil, justifica-se a necessidade e importância de estudos criteriosos quando à CAD.

Entre as principais causas da CAD, como gatilhos para a ativação autoimune da doença, as infecções são a principal etiologia (chegando a até 45% dos casos), sendo as mais frequentes: infecções de via aérea superior, inferior e de trato urinário [1,6]. Outras causas incluem falta de tratamento insulínico adequado (em pacientes já previamente diabéticos), e uso de álcool e drogas (principalmente por adolescentes) [1,6].

O diagnóstico de CAD se dá através da suspeita clínica com sintomas progressivos do DM descompensado (polúria, polidipsia, perda de peso, taquipenia, desidratação, extremidades frias, taquicardia, vômitos, dor abdominal, hálito cetônico, turvação visual, sonolência, podendo evoluir até choque hipovolêmico, coma e morte), e é confirmado laboratorialmente segundo os seguintes critérios [1, 6]:

- Glicemia sanguínea superior a 200 mg/dL (em casos raros, pode haver CAD euglicêmica, com valores de glicemia < 200 md/dL)

- Ph sanguíneo (venoso) < 7,3 e/ou bicarbonato sérico < 15 mmol/L
- Cetonemia
- Cetonúria.

De acordo com os achados laboratoriais, podemos classificar a CAD quanto à gravidade: leve (pH entre 7,3 e 7,2, e bicarbonato entre 15 a 10 mEq/L), moderada (pH < 7,2 e bicarbonato entre 5 a 10 mEq/L) e grave (pH < 7,1 e bicarbonato < 5 mEq/L) [7, 8]. Os casos moderados e graves, idealmente devem ser tratados em Unidade de Terapia Intensiva, devido ao maior risco de morbimortalidade [1].

Anteriormente à descoberta da insulina, a taxa de mortalidade nos casos de CAD eram de cerca de 90% [1]. Hoje, tal índice gira em torno de 0,3 a 1%, graças à melhora do tratamento oferecido, melhor controle do diabetes e maior conhecimento do quadro clínico e busca rápida por tratamento por parte dos pacientes [1, 8]. Entretanto, mesmo com esta melhora, a CAD ainda é a principal causa de morte em pacientes com DM 1 com idade inferior a 15 anos [7, 8]. A mortalidade mais elevada está relacionada principalmente à complicação com edema cerebral, onde pode chegar em até 30% [1, 7]. O edema cerebral é a causa de morte mais precoce na CAD, normalmente dentro das primeiras horas após o início do tratamento, e a hipocalcemia é a principal causa de morte mais tardia [7].

Considerando-se o aumento crescente dos casos de DM 1 no Brasil e no mundo, a potencial gravidade da CAD e seu principal desencadeante serem os quadros infecciosos, fica evidente a importância da verificação de se tais quadros foram afetados pela Covid-19 e pela pandemia, declarada em março de 2020. Estudos recentes no Reino Unido mostraram um aumento repentino da mortalidade de diabéticos (DM 1 e DM 2) relacionados à covid-19 [5, 9]. Foi identificada uma associação independente entre o nível prévio de hemoglobina glicada e o aumento da mortalidade, sendo o risco maior conforme mais alta a hemoglobina glicada [9]. Outro relato, de origem na Alemanha, demonstrou uma elevação significativa de CAD e CAD grave durante o início da pandemia do Covid-19, podendo ser relacionada ao atraso na busca por atendimento médico, conseqüente à procura significativamente menor dos serviços de saúde durante o isolamento social [10, 11]. Em estudo recente também no Reino Unido, foi verificado em período do ano de 2020 um aumento de

80% de novos casos de DM1, comparado ao mesmo período em anos anteriores, além de apresentação de 70% com CAD, sendo cerca de 52% delas com CAD grave; dentre as cinco crianças com diagnóstico positivo para Covid-19 neste estudo, três apresentaram-se com quadro de CAD grave [12]. Ademais, infecções anteriores por outros tipos de coronavírus associados a síndrome respiratória aguda grave (SARS) já foram relacionados com lesão de ilhotas pancreáticas, podendo causar DM insulino-dependente. [10, 13].

2. JUSTIFICATIVA:

Baseado nas informações expostas acima, buscamos avaliar como a pandemia causada pelo Covid-19 afetou os casos de CAD comparado aos anos anteriores no serviço de pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCRP), que é referência para o tratamento de urgências pediátricas e endocrinologia pediátrica na Divisão Regional de Saúde XIII (DRS XIII) do estado de São Paulo, atualmente composta por 26 municípios. A partir de tal análise, objetivamos rever o protocolo de tratamento dos casos de CAD da instituição, e atualizá-lo caso necessário.

3. OBJETIVOS:

3.1 Gerais:

O estudo tem como objetivo revisar os casos de Cetoacidose Diabética na população pediátrica (entre 0 e 16 anos) atendidos e tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) entre os anos de 2017 e 2022.

3.2 Específicos:

Comparar objetivamente como os casos de Cetoacidose Diabética na população pediátrica foram afetados pela pandemia do Covid-19, avaliando estatisticamente se

houve mudanças na incidência e no quadro clínico, na apresentação da doença, gravidade do quadro, faixa etária acometida, alterações laboratoriais e complicações, além de avaliar se há maior gravidade dos casos de cetoacidose diabética em pacientes com covid-19.

A partir dessa análise, será revisto o tratamento instituído nos serviços pediátricos do HCRP, com objetivo de atualizar o protocolo da instituição, se necessário, de acordo com a realidade epidemiológica atual.

4. MATERIAIS E MÉTODOS:

4.1 Desenho do estudo e coleta de dados:

Trata-se de um estudo descritivo transversal. Os dados serão obtidos através da revisão de prontuários dos pacientes em faixa etária pediátrica com diagnóstico de cetoacidose diabética e tratamento nos hospitais do complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC Campus e Unidade de Emergências).

Tais prontuários serão acessados através do Serviço de Arquivo Médico do HCRP, onde serão buscadas as internações que receberam os códigos referentes a cetoacidose diabética na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), entre os anos de 2017 a 2022.

4.2 Critérios de inclusão:

- Faixa etária pediátrica (0 a 16 anos)
- Internação e tratamento do quadro de cetoacidose diabética em unidade do complexo HCRP, cadastrados sobre os seguintes CIDs:
 - E 10.1 (diabetes mellitus insulino-dependente – com cetoacidose);
 - E 11.1 (diabetes mellitus não insulino-dependente – com cetoacidose);
 - E 12.1 (diabetes mellitus relacionado a desnutrição – com cetoacidose);

- E 13.1 (outros tipos especificados de diabetes mellitus – com cetoacidose);
- E 14.1 (diabetes mellitus não especificado – com cetoacidose)
- Pacientes com quadro de cetoacidose diabética dos três anos imediatamente anteriores à pandemia (2017, 2018 e 2019), e os três primeiros anos após a pandemia do Covid-19 (2020, 2021 e 2022).

4.3 Critérios de exclusão:

- Pacientes que receberam CID de cetoacidose, porém cujo diagnóstico foi excluído após avaliação por não preencher os critérios diagnósticos.
- Diabetes neonatal.
- Casos de adolescentes que não foram conduzidos pela equipe da pediatria devido a divergências de protocolo terapêutico.
- Casos de cetoacidose por outras causas fora do contexto de diabetes mellitus tipo I ou tipo II.

5. ANÁLISE DOS DADOS:

A partir da seleção de prontuários, serão analisados os seguintes dados:

- Sexo
- Idade
- Tipo de diabetes mellitus (1 ou 2)
- Tempo de diagnóstico (abertura de quadro ou diagnóstico prévio)
- Recebimento de tratamento antes da admissão no HCRP
- Exames iniciais (pH, bicarbonato, glicemia, sódio, potássio e fósforo)
- Tempo para recuperação da cetoacidose
- Volume de solução infundida (ml/kg)
- Quantidade de insulina utilizada (UI/kg) até recuperação da acidose
- Uso de bicarbonato
- Ocorrência de complicações (hipocalemia, hipoglicemia, hipofosfatemia, edema cerebral e óbito)

- Internação em UTI.

A partir da coleta de dados, os mesmos serão separados em dois grupos: pré pandemia de Covid 19 (casos de 2017, 2018 e 2019), e durante a pandemia (casos de 2020, 2021 e 2022). Essas informações serão computadas em planilhas eletrônicas para análise estatística, convertidas em porcentagens, médias, variáveis binomiais conforme características de cada uma das variáveis. Assim, serão analisadas se houve diferenças significativas entre os casos de cetoacidose diabética após o início da pandemia de covid-19, e, caso positivo, quais foram as principais mudanças e se há ajustes para melhorar a terapêutica instituída no nosso serviço.

6. ASPECTOS ÉTICOS:

O projeto seguirá as normas do Comitê de Ética e Pesquisa do HC-FMRP-USP. São analisados apenas dados dos prontuários, e os pacientes não serão contatados ou submetidos a nenhum procedimento, além de que será guardado sigilo sobre suas identidades.

Esse estudo será submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do HC-FMRP-USP, e, por tratar-se de um estudo retrospectivo por meio de prontuários, será solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

7. ORÇAMENTO:

Esse estudo é retrospectivo e constará de revisão de dados laboratoriais e de prontuário de pacientes, portanto sem custos adicionais. Gastos com material de escritório (folhas, impressões, canetas, entre outros) serão cobertas com verba do pesquisador.

8. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO:

O cronograma de execução está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Cronograma de execução do trabalho

ATIVIDADES	2º semestre de 2022	1º semestre de 2023	2º semestre de 2023	1º trimestre de 2024	2º trimestre de 2024
Revisão bibliográfica	X	X	X	X	
Análise dos prontuários e coleta de dados	X	X			
Organização dos dados		X	X	X	
Análise dos dados obtidos e interpretação dos resultados			X	X	
Conclusão do trabalho e redação das análises				X	X
Entrega e apresentação do trabalho final					X

9. REFERÊNCIAS:

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: SBD, parte 10, p. 453-459, 2019.
2. NEGRATO C.A.; COBAS R.A.; GOMES M.B.; 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, vol. 29: p.1142-1147, 2012.
3. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: SBD, parte 1, p. 20-27, 2019.
4. TEDDY Study Group. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study**. Ann N Y Acad Sci, vol. 1150, p. 1-13, 2008.
5. International Diabetes Federation (IDF). **IDF Diabetes Atlas**. Belgium, 10^a ed, 2021.
6. FRENCH, E.K.; DONIHI, A.C.; KORYTKOWSKI, M.T. **Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients**. Bmj, p.1-15, 2019.
7. CARLOTTI, A.P.C.P; CARMONA, F. **Rotinas em Terapia Intensiva Pediátrica**. São Paulo, SP, 1^a ed, cap. 11; p. 141-149, 2015
8. WOLFSDORF, J. I. et al. **Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes**. Pediatric Diabetes, vol. 19, suppl 27, p. 155-177, 2018.
9. HOLMAN N.; KNIGHTON P.; KAR P.; O'KEEFE J.; CURLEY M.; WEAVER A. **Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study**. Lancet Diabetes Endocrinol, vol. 8 (10), p. 823-833, 2018.
10. YAFI M.; DONATE P.; RUBIO N.; VELEZ M.R.K; SHAH A. **Diabetes Mellitus tipo 1 pediátrico e infecção COVID-19 existe uma Associação?**. Resid Pediatr, vol. 11 (1) p. 1-2, 2021.

11. KAMRATH C. et al. **Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany.** JAMA, vol 324 (8), p. 801-804, 2020.
12. UNSWORTH R. et al. **New onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K.** Diabetes Care, vol. 43 (11), p. 170-171, 2020.
13. YANG J.K.; LIN S.S.; JI X.J.; GUO L.M. **Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes.** Acta Diabetol, vol. 47 (3), p. 193-199, 2010.