

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LEONARDO THOR SEGUI ALVES
MARIA CAROLINA PEDRO MARINHO

CETOACIDOSE E COVID-19 NA PEDIATRIA: UM RELATO DE CASO

RIO DE JANEIRO

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LEONARDO THOR SEGUI ALVES E
MARIA CAROLINA PEDRO MARINHO

CETOACIDOSE E COVID-19 NA PEDIATRIA: UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico.

Orientadora: Professora Adriane Ribeiro do Rêgo Ramos

RIO DE JANEIRO

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LEONARDO THOR SEGUI ALVES E
MARIA CAROLINA PEDRO MARINHO

CETOACIDOSE E COVID-19 NA PEDIATRIA: UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico.

Aprovado por: Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO

2022

DEDICATÓRIA

Dedicamos o nosso trabalho aos familiares que sempre nos apoiaram desde a decisão do ingresso no curso de medicina, pois sem eles nada disso seria possível. Dedicamos, também, aos amigos pelos momentos, apoio e carinho incondicional. Aos nossos tutores na vida acadêmica e profissional, onde pudemos absorver o conhecimento de maneira didática e esclarecedora. Por fim, à nossa orientadora Dr^a Adriane Rêgo por sua paciência, atenção, confiança e incentivo sem os quais não teríamos conseguido.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente aos nossos familiares pelo investimento, pelo carinho, apoio e paciência. Aos colegas da graduação que nos momentos de dificuldade estiveram presentes para nos ajudar, assim como nos momentos de alegria e de conquistas celebraram conosco. À nossa orientadora Dr^a Adriane Rêgo pela contribuição e confiança em nosso projeto. Aos professores Dr. Luis Cesar Lopes e Dr^a Hedi Marinho pela excelente instrução no que diz respeito à produção científica.

RESUMO

A coronavirus disease 2019 (COVID-19) é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) e nos últimos anos representou uma grave crise de saúde em todo o mundo, apresentando elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Com o objetivo de reduzir a demanda dos serviços de saúde, foram instituídas medidas de isolamento e orientações gerais para evitar a sobrecarga destes sistemas, diminuindo a busca por atendimentos de rotina ou por conta de outras condições médicas. Tal fato levanta preocupações a respeito do possível subdiagnóstico de outras doenças, entre elas do Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), que tem como apresentação mais grave a cetoacidose diabética (CAD), um quadro que representa mortalidade significativa na população pediátrica e que pode ser amplamente evitado com o diagnóstico precoce e o manejo adequado. Este trabalho tem como objetivo analisar o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico de DM1 e CAD na população pediátrica a partir de um relato de caso, visando compreender tanto a relação existente entre as duas doenças quanto outros fatores que podem interferir na identificação e na conduta adequada destes casos.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; Cetoacidose diabética; Relato de Caso.

ABSTRACT

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and in the last few years was responsible for a global health crisis, presenting with elevated mortality and morbidity rates. In order to reduce the demand for health services, isolation measures and general guidelines were instituted to avoid overloading these systems, reducing the search for routine care or due to other medical conditions. This fact raises concerns about the possible underdiagnosis of other diseases, including type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), whose most severe presentation is diabetic ketoacidosis (DKA), a condition that has significant mortality in the pediatric population and that can be largely avoided with early diagnosis and proper management. This study aims to analyze the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of T1DM and DKA in the pediatric population based on a case report, seeking to understand both the relationship between the two diseases and other factors that may interfere in the identification and in the appropriate management of these cases.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Diabetic ketoacidosis; Case report.

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

CAD	Cetoacidose Diabética
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
ECA 2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
HGT	Hemoglicoteste
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PH	Potencial Hidrogeniônico
RT PCR	Reverse transcription – Polymerase chain reaction
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SATO2	Saturação de Oxigênio
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TAX	Temperatura Axilar
TIG	Taxa de Infusão de Glicose
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	10
2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
2.1 – EPIDEMIOLOGIA	11
2.2 – FISIOPATOLOGIA	12
2.3 – MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	13
2.4 – DIAGNÓSTICO.....	14
2.5 – TRATAMENTO	15
3 – MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1 – DESENHO	18
3.2 – METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	18
4 – RELATO DE CASO	18
5 – DISCUSSÃO	20
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

1 – INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, descoberto em dezembro de 2019, recebeu a denominação de SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Severa Coronavírus 2) e a doença que provoca ficou conhecida como Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Esse vírus e sua doença foram reportados pela primeira vez em Wuhan, na China, e posteriormente se disseminaram por todo o mundo, causando uma pandemia de grandes proporções.^{1,2}

O controle da pandemia pelo SARS-CoV-2 ainda é um desafio para a saúde pública no Brasil, pela sua semelhança clínica a outras patologias, por não haver um tratamento específico e por apresentar importante taxa de morbimortalidade.^{1,2} Além disso, observa-se um baixo conhecimento e envolvimento por parte da população em relação às ações de prevenção e controle, assim como um contraditório medo do atendimento hospitalar e um conforto ilusório dos números estatísticos em relação ao acometimento da população pediátrica, levando à uma falsa impressão de que as crianças e adolescentes não são impactados significativamente.^{2,3}

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria, a taxa de letalidade em crianças e adolescentes internados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) associado à COVID-19 até o dia 17/03/2021 foi de 8,2% (1.203/14.638) em 2020, declinando para 5,8% em 2021 (121/2.057).³

As mortes neonatais, em menores de 28 dias de vida, por COVID-19 representaram 9% de todas os óbitos causados pela doença em crianças e adolescentes, enquanto bebês de 28 dias a menores de um ano corresponderam a 28% dessas mortes. A faixa de um ano concentrou 8% das mortes e 5% na faixa etária de dois anos. Dessa forma, os óbitos de crianças com até dois anos de idade representaram aproximadamente 45% de todos as mortes entre crianças e adolescentes por COVID-19 no Brasil em 2020.^{3,4}

As crianças apresentam menor risco de desenvolver uma forma grave da COVID-19 e, após a infecção pelo coronavírus, a maioria cursa com quadro assintomático ou leve, geralmente apenas com febre e tosse, podendo também apresentar com maior frequência do que a população adulta sintomas cardiovasculares, cutâneos e gastrointestinais, incluindo diarreia, dor abdominal, náuseas e/ou vômitos. Sendo assim, é importante que o pediatra, geralmente o primeiro médico procurado para o atendimento destes pacientes, seja capacitado para reconhecer o quadro e instituir, prontamente, uma conduta terapêutica adequada para a doença, a fim de prevenir suas complicações.^{5,6}

Alguns estudos recentes revelam que o SARS-CoV-2 se conecta aos receptores da enzima conversora da angiotensina II (ECA2), que estão expressos nas células beta pancreáticas e nos mais importantes tecidos e órgãos metabólicos. Assim, é plausível que o vírus provoque alterações no metabolismo da glicose que podem complicar o diabetes preexistente ou levar a novos mecanismos de doença. Essas e outras manifestações, ainda pouco estudadas, sugerem uma fisiopatologia complexa do diabetes relacionado à COVID-19 e apresentam desafios no manejo clínico destes casos.^{7,8,9}

Desta maneira, mostra-se imprescindível elucidar a relação entre o diabetes mellitus (DM) e a COVID-19, o que este trabalho se propõe a realizar através do relato de caso no qual o paciente foi infectado pelo SARS-CoV-2 e em seguida desenvolveu o quadro de cetoacidose diabética (CAD), uma complicação grave do DM. Além deste relato, também foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre os temas discutidos, tendo como objetivo adquirir mais informações e possibilitar o esclarecimento de tal relação para os profissionais da área da saúde e para a população como um todo, sobretudo, para as famílias e pacientes envolvidos em tal contexto.

2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 – EPIDEMIOLOGIA

Uma vez que tratamos da relação entre duas doenças, COVID-19 e DM, sendo uma delas relativamente nova e ainda muito limitada no que diz respeito à literatura científica existente, há uma carência de estudos que conseguem reunir dados significativos sobre a epidemiologia da COVID-19 e, especificamente, da sua relação com o DM tipo 1. Dito isso, é possível encontrar em diversos estudos restritos à populações menores e em diferentes partes do mundo um aumento na incidência da cetoacidose diabética após o início da pandemia.^{1,10}

Por exemplo, um estudo que reuniu dados de cinco hospitais de Londres, no Reino Unido, observou a apresentação de 30 casos de DM1 nova, em crianças de 23 meses a 17 anos, no período de 23 de março a 4 de junho de 2020. Comparado aos anos anteriores, houve um aumento de aproximadamente 20 casos no período do ano citado. Destes casos, aproximadamente 70% (21/30) apresentaram-se com cetoacidose diabética, e mais da metade com CAD grave (pH 6.8-7.0). Durante o mesmo período, apenas três crianças com DM1 previamente diagnosticada se apresentaram com cetoacidose.¹¹

Outro estudo, realizado em Varsóvia, na Polônia, analisou a frequência e a gravidade da CAD em crianças admitidas com DM1 nova em um centro pediátrico, entre março e maio

de 2020, em comparação com o ano anterior. Foi observado um aumento de 12% na incidência da CAD em relação ao ano de 2019, no mesmo período. Além disso, também foi notado um aumento significativo de casos graves no grupo de 2020 (32%) em relação ao de 2019 (11%).¹²

Por mais que tenha sido observado um aumento na incidência e na severidade dos casos de CAD durante a pandemia, novos estudos serão necessários para determinar os fatores que influenciam e determinam a existência de tal relação. É plausível que ocorra tanto uma interação direta da fisiopatologia da COVID-19 com os mecanismos do diabetes, quanto fatores indiretos que podem também ser responsáveis pelo aumento observado, como as restrições de acesso à saúde e as mudanças no estilo de vida decorrentes do isolamento social que foi implementado neste período.^{10,13,14}

Considerando as limitações dos estudos citados, como o número pequeno de pacientes observados e os períodos curtos de tempo analisados, é evidente a necessidade de maiores pesquisas sobre tal relação. Apesar disto, estes dados trazem implicações importantes para os profissionais de saúde que atendem a população pediátrica em seu cotidiano, possibilitando um maior preparo para o reconhecimento das manifestações clínicas e do manejo destes pacientes.¹

2.2 – FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia envolvendo o SARS-CoV2 e a CAD começa a partir da infecção. O novo coronavírus possui uma proteína estrutural em sua superfície, conhecida como proteína Spike, capaz de ligar-se à enzima conversora de angiotensina II e, a partir dessa interação, o vírus consegue adentrar a célula do hospedeiro. Como o pâncreas apresenta uma quantidade significativa de receptores de ECA2, o SARS-CoV-2 é capaz de invadir a célula pancreática e, por ação direta ou indireta, causar malefício.^{15,16}

O tropismo para células pancreáticas e o ambiente inflamatório instaurado pelo vírus faz com que o órgão seja lesado, e essa condição inflamatória ativa as enzimas do suco pancreático, as quais vão atuar no próprio parênquima, gerando dano intersticial ou necrotizante, podendo correlacionar a lesão pancreática e sintomatologia com a infecção viral prévia.^{15,17}

Uma vez estabelecida essa interação viral com a célula do hospedeiro, há uma importante liberação de mediadores pró-inflamatórios, incluindo interleucinas 1, 6 e 18, fator de necrose tumoral e interferon- γ , pela ativação descontrolada das células T citotóxicas. Essa

resposta hiperinflamatória caracteriza a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). Os órgãos acometidos apresentam acúmulo de macrófagos que causam fagocitose, disfunção e amplificam a ativação de mais células e liberação de mais citocinas.^{15,16,18}

As células pancreáticas que mais apresentam receptores da ECA2 são as células beta. Por consequência, essas são as mais atingidas pela tempestade de citocinas, o que compromete a função endócrina de produção insulínica levando à produção deficiente de tal hormônio e provocando hiperglicemia, diminuição do consumo de glicose periférico e aumento da produção hepática de glicose, assim como gerando um quadro de acidose pela produção de corpos cetônicos hepática, na tentativa de suprir o metabolismo neurológico.^{15,16,17,18} A hiperglicemia causa glicosúria e consequentemente poliúria. Essa perda hídrica urinária é acompanhada pela excreção de eletrólitos e resulta em desidratação. Na presença de uma desidratação importante, ocorre diminuição da circulação periférica e aumento da produção de ácido láctico, piorando a acidose metabólica já presente.^{1,2,19}

A cetoacidose diabética geralmente é desencadeada por uma condição de estresse metabólico, como infecção ou cirurgia, que provoca o aumento dos níveis séricos de hormônios contrainsulínicos, entre eles as catecolameninas e o cortisol, os quais estimulam a lipólise e, por consequência, há maior formação de corpos cetônicos no fígado. A suspensão inadvertida da insulinoterapia por um paciente diabético tipo I também é causa frequente de CAD e sempre deve ser investigada.^{5,6,22}

2.3 – MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

No paciente sem diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo I, faz-se necessário buscar a história da tríade dos pólis (poliúria, polidipsia, polifagia). A polidipsia é justificada pela tentativa de diminuir a desidratação aumentando a ingesta hídrica, afinal, a hiperglicemia aumenta a osmolaridade sanguínea. A polifagia ocorre por não haver glicose no meio intracelular, ou seja, o corpo entende que há um estado de jejum e o resultado final é a ingesta maior de alimentos a fim de tentar aumentar a oferta de glicose às células. Por fim, a poliúria é ocasionada pela glicosúria, em que os rins tentam diminuir a hiperglicemia excretando glicose pela urina e, com isso, a glicose concentra a urina e aumenta pressão osmótica da mesma levando ao aumento excessivo de urina. Deve-se ressaltar que a poliúria e a polidipsia podem ser de difícil detecção em lactentes, considerando a falta de livre acesso à água, não verbalização da sede, e o uso de fraldas.²³

Podem ocorrer também sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, náuseas e vômitos, que são causados por irritação peritoneal, decorrente do atrito entre os folhetos peritoneais que se encontram desidratados. A dor abdominal, quando presente, costuma ser tão intensa que é confundida com um quadro de abdome agudo, podendo lembrar por exemplo uma apendicite aguda ou um quadro infeccioso, como uma gastroenterite aguda, devendo neste último caso atentar à ausência de diarreia na história clínica. A dor abdominal acompanha a acidose e tende a melhorar com o tratamento, sendo assim, uma forma de excluir a etiologia da dor abdominal pela cetoacidose é no caso de persistência dos sintomas após a compensação hidroeletrolítica e metabólica, devendo-se nestas situações investigar uma causa abdominal.^{21,22,23}

A letargia ou o rebaixamento do nível de consciência nem sempre ocorrem, mas quando presente são explicados pela hiperosmolaridade, que por sua vez leva à desidratação neuronal, quando os níveis glicêmicos encontram-se muito elevados.^{1,22}

Ademais, a dispneia pode estar presente devido à respiração de Kussmaul, caracterizada por hiperventilação na tentativa de compensar o quadro acidótico.^{1,22} A taquipneia presente na respiração de Kussmaul pode levar à suspeita etiológica de uma doença do aparelho respiratório, como pneumonia ou asma brônquica. A ausência de ruídos adventícios respiratórios durante a ausculta pulmonar deve alertar para o diagnóstico diferencial de CAD. Por último, o hálito cetônico pode estar presente, mas não se revela um dado confiável para suspeita diagnóstica.^{1,22,23}

2.4 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da cetoacidose diabética é estabelecido pela tríade: hiperglicemia superior à 200mg/dL, acidose metabólica com potencial hidrogeniônico (pH) menor que 7,3 e bicarbonato menor que 15 mEq/L, associado a cetose moderada, que inclui cetonemia ou cetonúria maior que 3+. A gravidade da CAD pode ser classificada pelo grau de acidose como leve, se pH < 7,3 ou bicarbonato < 15 mmol/l; moderada, se pH < 7,2 ou bicarbonato < 10 mmol/l; e grave, se pH < 7,1 ou bicarbonato < 5 mmol/l.^{22,23,24}

Outro achado laboratorial importante é o valor do ânion gap que consiste na diferença entre os cátions (sódio) e os ânions (cloro, bicarbonato) presentes no sangue. Na CAD, tal diferença se encontrará aumentada, acima de 12 mEq/L, pela presença dos cetoânions (acetoacetato e o beta-hidroxibutirato). Como diagnóstico diferencial, podemos pensar em

algumas outras etiologias que cursam com ânion gap aumentado, entre elas a acidose láctica, a síndrome urêmica e as intoxicações exógenas por salicilato, metanol ou etilenoglicol.^{22,24}

Na anamnese do paciente sem diagnóstico prévio de DM1, é fundamental questionar a respeito dos sinais e sintomas clássicos da doença, como poliúria, polidipsia e polifagia, se houve emagrecimento recente, se existe história pessoal ou familiar de autoimunidade e sobre intercorrências infecciosas. Quando o paciente é previamente diabético, é importante a investigação de infecções, omissão ou falha no ajuste das doses de insulina, controle glicêmico e eventos anteriores de CAD. No exame físico, por sua vez, deve-se registrar o peso do paciente e avaliar o padrão respiratório, assim como a presença de sinais de infecção e alterações na palpação do abdome. Além disso, a avaliação do nível de consciência através da escala de Glasgow pode ser extremamente útil durante o acompanhamento do paciente, permitindo a detecção precoce em caso de edema cerebral.²³

2.5 – TRATAMENTO

Sem o tratamento, a letalidade da cetoacidose diabética pode chegar perto de 100%. Com o tratamento correto, a letalidade cai para menos de 5%. A principal causa de óbito é o edema cerebral, com incidência de 0,5 a 1% dos casos de CAD, sendo responsável por 60 a 90% de todas as mortes relacionadas à CAD na infância.²³ O tratamento geral tem como objetivos reduzir a glicemia, corrigir o quadro acidótico e a desidratação. Além disso, uma etapa fundamental do tratamento consiste em acompanhar os níveis de potássio sérico a fim de repor tal íon caso haja necessidade, uma vez que a insulina pode provocar hipocalcemia. Portanto, para que haja resolução da CAD, o tratamento é dividido em três pilares: reposição volêmica; insulino terapia; e reposição de potássio, caso necessário.^{1,22,23}

Durante o tratamento deve ser implementada uma rotina de monitorização detalhada que possibilite avaliar a evolução clínica e laboratorial do quadro clínico. Esta rotina inclui a dosagem periódica de glicemia, eletrólitos, gasometria, ureia, creatinina e a análise urinária de corpos cetônicos. Deve-se também avaliar e registrar os parâmetros clínicos do paciente, assim como as medicações e reposições administradas durante a terapia.²³

A primeira medida terapêutica consiste em reposição volêmica, devendo ser feita a infusão de 15-20 mL/Kg/hora de soro fisiológico 0,9% na primeira hora, para realizar a correção da hipovolemia. Esta medida deve ser realizada obrigatoriamente antes da insulina, para prevenir um possível efeito espoliante da insulina sobre a volemia. A insulina promove a entrada da glicose nas células que, por efeito osmótico, é acompanhada pela água, que sai dos

vasos e do interstício e entra nas células. Em seguida, o esquema de reposição volêmica dependerá dos níveis séricos corrigidos de sódio. No caso de sódio elevado, acima ou igual à 150 mEq/L, utiliza-se solução salina 0,45%. Se sódio baixo ou normal, deve-se continuar utilizando NaCl 0,9%.^{22,25}

As próximas medidas consistem na insulinoaterapia e avaliação da necessidade de reposição do potássio. Após o término da expansão volêmica, ao final da primeira hora de tratamento, a insulinoaterapia é iniciada. Administra-se insulina regular, na dose 0,1 unidade/kg/hora em infusão venosa contínua, devendo ser mantida até a resolução da CAD.²³ Deve-se ressaltar que a glicemia capilar deve ser aferida a cada 1-2 horas. A velocidade de redução da glicemia deve ser de 40-90 mg/dl/h. Se houver uma queda maior que 90 mg/dl/h, pode ser adicionada glicose na hidratação venosa, mesmo antes da queda da glicemia para níveis normais. Se os parâmetros laboratoriais não melhorarem, o paciente deve ser reavaliado e as doses de insulina e soro devem ser checadas e recalculadas.²³ Durante a insulinoaterapia, a hidratação venosa deve continuar até que todo déficit volêmico e hídrico sejam restaurados.^{22,23,25}

Diversos mecanismos atuam na redução do potássio no paciente com CAD, entre eles o aumento da osmolaridade plasmática, a glicogenólise e a acidose metabólica. A insulinização e a correção da acidose promovem retorno do potássio para o meio intracelular, levando à queda dos seus níveis séricos e predispondo o paciente à arritmias cardíacas. Por tal motivo, a reposição de potássio deve ser iniciada assim que a diurese for reestabelecida, sendo recomendado repor 20 mEq de potássio por litro de solução quando o K⁺ está entre 4,5-6 mEq/L e 40 mEq de potássio por litro de solução quando o K⁺ está menor que 4,5 mEq/L. Contudo, se o potássio sérico for menor do que 3,3 mEq/L, a insulina deve ser suspensa e o potássio administrado até ultrapassar este valor.^{22,23,25}

Quando a glicemia estiver em 250 mg/dl, não deve ser suspensa a infusão venosa de insulina, mas sua dose reduzida para 0,05 U/kg/h e o soro de reposição ser trocado por uma composição de soro glicosado 5% em salina 0,45% para evitar hipoglicemia. A glicemia compensa antes da acidose, mas é importante que a infusão de insulina não seja suspensa, pois o paciente certamente ainda permanece em acidose. Dessa maneira, deve-se manter a insulina e aumentar a taxa de infusão de glicose (TIG), caso necessário.^{22,23,24}

A princípio, o uso de bicarbonato de sódio não está indicado no tratamento da CAD. Em primeiro lugar, por não haver necessidade, já que a acidose metabólica será corrigida pela insulinoaterapia. Em segundo lugar, o bicarbonato pode ser deletério, ao provocar hipocalemia

e/ou acidose líquórica paradoxal. O mecanismo baseia-se na correção brusca do pH plasmático fazendo aumentar a pressão de gás carbônico. Como o gás carbônico é um gás altamente difusível pela barreira hematoencefálica, opostamente ao bicarbonato, o líquido aumentará a sua pressão do gás, reduzindo seu pH.^{22,25}

O uso do bicarbonato está indicado apenas quando o paciente tiver um pH menor que 6,90 pelo risco de acidemia grave.²⁴ A dose preconizada é de 100 mEq com 20 mEq de cloreto de potássio a uma taxa de infusão de 200 ml/h por duas horas, até que o pH esteja acima de 7,0. Se, ainda assim, o pH permanecer abaixo de 7,0, a infusão deve ser repetida a cada duas horas.²²

Se o tratamento for feito adequadamente, o retorno da glicemia para um valor abaixo de 200 mg/dl ocorrerá após uma média de oito horas e a compensação da acidose metabólica ocorrerá após uma média de dezesseis horas. A insulinoterapia não deve ser suspensa por completo, a conduta ideal é começar insulina rápida subcutânea, na dose de 0,1 U/kg, cerca de 30 minutos antes de parar o dripping de insulina venosa.²³ Caso o paciente permaneça em dieta zero, a insulina venosa deve continuar. Afinal, estes pacientes não produzem insulina adequadamente e portanto, se não receberem este aporte, o risco de uma nova cetoacidose é significativo.^{22,23,25}

Se o paciente tiver uma boa aceitação da dieta oral, a mesma deve ser iniciada de forma balanceada e permitindo o início ou retorno terapia com aplicação da insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH), na dose que já usava anteriormente ou, se não realizava tratamento, 0,5-0,8 U/kg. Após 1-2 horas, o dripping de insulina venosa pode ser desligado. Daí em diante, o paciente fará uso da insulina conforme glicemia capilar aferida a cada 4-6 horas de preferência antes das refeições e ao deitar. Aos poucos, o esquema de insulina vai sendo adaptado ao paciente, a fim de manter o controle adequado de sua glicemia em longo prazo.^{22,25}

Deve-se ressaltar que a compensação rápida da hipernatremia pela hipovolemia pode complicar com edema cerebral iatrogênico. Outras complicações possíveis são hipoglicemia iatrogênica caso a dose de infusão de insulina seja excessiva, e trombose venosa profunda, uma vez que a CAD é uma condição pró inflamatória e pró coagulante.^{22,25} Além disso, outra complicação também descrita, apesar de rara, é a mucormicose ou zigomicose, uma micose invasiva que acomete principalmente a região rinocerebral, causada por fungos saprófitas oportunistas do gênero *Rhizopus sp.* e *Mucor sp.*²⁶

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – DESENHO

O trabalho realizado é um estudo descritivo do tipo relato de caso, sobre um paciente internado em Centro de Terapia Intensiva Pediátrica de um hospital materno-infantil, localizado no Rio de Janeiro. Foi realizada a coleta de dados do paciente no prontuário arquivado, tendo como foco a anamnese e o exame físico, juntamente com exames de imagem e laboratoriais realizados durante a internação, com autorização concedida pelo paciente. Subsequentemente, com objetivo de ampliar o conhecimento e discussão acerca do caso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica acerca dos assuntos abordados.

3.2 – METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa foi realizada através das plataformas Scielo e Medline, utilizando as seguintes palavras-chave: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “cetoacidose diabética”, “Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)”, “diabetic ketoacidosis”, nos idiomas português e inglês. Também foram consultados dados retirados de plataformas como o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e dos manuais de vigilância referenciados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O intervalo compreendido entre os artigos pesquisados sobre cetoacidose diabética foi entre 2000-2022 e os sobre COVID-19 entre 2020-2022, priorizando conteúdos mais recentes e excluindo artigos que não têm enfoque no objetivo do trabalho.

4 – RELATO DE CASO

M.S.V.L., 1 ano e 5 meses, sexo feminino, pesando 8,5 Kg, chega à emergência do hospital acompanhada pela mãe, a qual relata queixa principal de prostração. Apresentava também um quadro de polidipsia e poliúria, iniciado há aproximadamente uma semana e resultando em perda de 0,5 Kg. Tal quadro evoluiu com prostração nas últimas 24 horas que precederam a internação. A paciente era previamente hígida, possuía história de alergia à morango e cartão vacinal em dia, conforme informado pela mãe. Na história familiar apresentava apenas hipertensão arterial sistêmica por parte da mãe.

Ao exame físico, paciente apresentava-se prostrada, normocorada e aparentemente desidratada, porém com boa perfusão e pulsos periféricos palpáveis. Os sinais vitais eram: FC: 134 bpm; FR: 38 irpm; SatO₂: 98%; TAX: 36,3°C; PA: 108x63 mmHg. A ausculta

pulmonar revelou murmúrio vesicular universalmente audível, sem ruídos adventícios, mas a paciente apresentava um esforço respiratório leve. A ausculta cardíaca não tinha alterações, assim como os exames do abdome e do aparelho genitourinário. Também não apresentava edema em membros inferiores.

No pronto atendimento foi coletado RT-PCR para o SARS-CoV-2 e identificada hiperglicemia de 486 mg/dl, e em seguida, através de uma gasometria venosa, foi detectada uma acidose metabólica, evidenciada pelo pH de 7,08 e bicarbonato de 6,8 mEq/L. Tais achados são característicos de um quadro de cetoacidose diabética e portanto constatou-se um provável quadro de diabetes insulino-dependente em sua primeira apresentação, já que não havia história prévia. Com dificuldade de venoclise periférica, a paciente foi encaminhada ao centro cirúrgico para obtenção de acesso venoso profundo pela equipe cirúrgica e depois encaminhada para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para hidratação venosa e controle do quadro metabólico.

Diante deste quadro clínico, a impressão diagnóstica estabelecida foi de uma paciente com sinais de cetoacidose grave em abertura de quadro diabético, com desidratação importante. A partir destas informações, a conduta inicial adotada pela equipe médica incluiu colocar a paciente em dieta zero, realizar expansão volêmica com solução fisiológica 0,9% e reposição de potássio com 20 mEq/L, iniciar insulina regular em infusão contínua à 1 U/Kg/h, prescrever sintomáticos e deixar a paciente em vigilância clínica rigorosa.

Na UTI, a paciente evoluiu com estabilidade hemodinâmica, sem necessidade de aminas vasoativas ou suporte ventilatório. Permaneceu em uso de dripping venoso de insulina por dois dias, quando iniciou a dieta por via oral. Após parecer da endocrinopediatria, começou uso de insulina Glargina (ação lenta), 4UI no café da manhã e esquema de Insulina Aspártica (ação rápida), conforme valores do hemoglicoteste (HGT) pré-refeição, atingindo o controle glicêmico adequado com dieta própria para idade e DM tipo 1.

Além disso, o resultado do RT-PCR para SARS-CoV-2 foi positivo, confirmando a associação temporal entre a infecção pela COVID-19 e o quadro de cetoacidose diabética apresentado pela paciente. Posteriormente, a radiografia de tórax apresentou uma lâmina de pneumotórax à direita, que foi conduzido com conduta conservadora.

A paciente não apresentou alterações em hemograma, leucograma, plaquetometria e proteína C-reativa. Após quatro dias na UTI, evoluindo com melhora clínica e laboratorial, apresentando pH de 7,3 e bicarbonato de 39 mEq/L em nova gasometria de controle, a paciente recebeu alta para enfermaria pediátrica onde foi reavaliada para ajustes no esquema

de insulina e realizado o treinamento dos pais para sua utilização em domicílio, prosseguindo com a alta hospitalar no dia seguinte.

5 – DISCUSSÃO

A incidência do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é bimodal, apresentando um pico na faixa etária entre 4 e 6 anos, e outro por volta de 10 a 14 anos, não havendo disparidade entre os sexos.²⁷ No relato de caso deste trabalho, a paciente foi diagnosticada com 1 ano e 5 meses, apresentando-se fora das faixas etárias mais acometidas, o que pode ter tornado mais difícil o reconhecimento dos sinais e sintomas da doença, além do fato de já ter iniciado com o quadro de cetoacidose diabética, uma complicação da doença de base.

Os sinais e sintomas de CAD típicos incluem dor abdominal, náuseas e vômitos, poliúria, polidipsia, dispneia, rebaixamento do nível de consciência, emagrecimento, desidratação e hálito cetônico.^{1,22} A principal queixa referida pela mãe da paciente em questão era prostração, constituindo uma apresentação inicialmente inespecífica, que foi corretamente conduzida através de uma anamnese detalhada e de um exame físico minucioso, que permitiram a identificação da polidipsia e da poliúria, assim como dos sinais de desidratação apresentados pela paciente.^{22,24}

Apesar de não haver história prévia de diabetes mellitus tipo 1, os exames laboratoriais evidenciaram um quadro de CAD através da tríade hiperglicemia (486 mg/dl), acidose metabólica (pH 7,08 e bicarbonato de 6,8 mEq/L) e cetose.^{22,24,25} Posteriormente, com a positividade laboratorial do RT-PCR para SARS-CoV-2, foi estabelecida possível relação causal da infecção viral com o desencadeamento do quadro de CAD que, no caso da paciente em discussão, foi a primeira manifestação do quadro de DM tipo I.^{1,4,6}

Tal relação se dá pelo fato do vírus interagir com os receptores da enzima conversora de angiotensina II presentes nas células beta pancreáticas e prejudicar a produção de insulina em detrimento da inflamação, da ativação das enzimas pancreáticas e da tempestade de citocinas, causando uma síndrome inflamatória sistêmica.²⁸ Além disso, é fato que a condição infecciosa gera um estresse metabólico agudo, aumentando os níveis séricos de hormônios catabolizantes, como o cortisol e as catecolaminas, que aumentam a lipólise, da qual os produtos se transformam em corpos cetônicos pelo metabolismo hepático.^{15,16}

Prontamente diagnosticada, foram instituídas as medidas de tratamento da CAD, sendo este baseado em reposição volêmica, insulinoterapia e reposição de potássio.^{22,25} Primeiramente, fora infundido 0,9% de solução fisiológica, 20 ml/kg, junto com 20 mEq/l de

cloreto de potássio, lembrando que esta correção volêmica deve ser realizada de forma cautelosa, pois pode complicar com edema cerebral iatrogênico por diferença de osmolaridade.^{22,25} Em seguida, a paciente recebeu insulina regular na dose de 0,1 U/kg/hora em bomba infusora. A partir de então foi checada a glicemia capilar a cada 1-2 horas de maneira adequada, afinal, o primeiro parâmetro que deve ser compensado é a glicemia, e em seguida a acidose, e é por isso que a infusão de insulina não pode ser suspensa assim que a glicemia normalizar, pois certamente a paciente ainda encontrava-se em acidose.^{22,23,24}

Após estabilização do quadro e possibilidade de iniciar dieta via oral, foi iniciada a insulina de ação lenta (Glargina) para controle basal da glicemia e implementado o protocolo de correções com a insulina rápida (Aspártica), de acordo com as refeições e com a glicemia capilar. Assim, aos poucos, o esquema de insulina foi sendo adaptado à paciente para manter o controle glicêmico no longo prazo e evitar novas complicações do DM.²² Com melhora gasométrica da acidose metabólica e ajuste da insulino terapia, a paciente recebeu alta hospitalar com o diagnóstico definitivo de diabetes mellitus tipo I e orientações a respeito da importância de realizar o tratamento adequado desta condição, a fim de prevenir um novo episódio de cetoacidose diabética.

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia de COVID-19 é uma grave crise de saúde com morbidade e mortalidade graves em todo o mundo, sendo necessárias recomendações para o isolamento social com a finalidade de reduzir a transmissão do vírus e, consequentemente, a demanda dos serviços de saúde. Sendo assim, a busca por tais serviços e, particularmente, às unidades de emergência pediátrica diminuíram durante a pandemia, resultando em um provável subdiagnóstico de outras condições médicas prevalentes.

Isso fora agravado pela fugacidade virtual de informações equivocadas a respeito da COVID-19 e da vacinação da população pediátrica. O cenário de medo generalizado desencadeado pela pandemia e a divulgação de falácias científicas favoreceram o crescimento de correntes contrárias à vacinação, sobretudo em crianças, por receio dos efeitos colaterais que podem ocasionar. Diante deste panorama, maior esforço deve ser empenhado no esclarecimento dos dados inacurados nas campanhas de incentivo à vacinação pediátrica, mesmo que as crianças e adolescentes não apresentem risco maior de adquirirem a COVID-19 ou de desenvolverem complicações.

Pelo fato da COVID-19 ser uma doença relativamente recente e com mecanismos ainda amplamente desconhecidos, a obtenção de literatura mostra-se ainda limitada tanto em quantidade quanto em aprofundamento científico. Apesar disso, a partir dos dados já disponíveis, sendo muitos deles abordados neste trabalho, como as interações fisiopatológicas entre as duas doenças e os relatos de casos similares ao discutido, é possível correlacionar a infecção pelo SARS-CoV-2 com o desencadeamento ou agravamento do DM tipo 1, devendo novos estudos serem conduzidos para que sejam elucidadas todas as particularidades e estabelecida uma relação causal propriamente dita.

A cetoacidose diabética é a apresentação mais grave do diabetes mellitus tipo 1, com taxa de mortalidade significativa em crianças e podendo ser amplamente evitada. Os estudos analisados neste trabalho mostram que a pandemia da COVID-19 influenciou, tanto de forma direta quanto indireta, nas taxas de apresentações graves da DM tipo 1, como a CAD, em parte devido ao atraso no diagnóstico de crianças com DM 1 pela diminuição das consultas de rotina, bem como por mecanismos de interação com o próprio vírus. Sendo assim, é notória a necessidade de maior educação das famílias para o reconhecimento dos sinais e sintomas do DM 1 e de suas complicações, possibilitando a identificação precoce destes quadros e reduzindo os desfechos desfavoráveis.

Assim como a população deve estar bem informada, os profissionais de saúde detêm a responsabilidade de estarem aptos a identificar as manifestações clínicas e realizar um diagnóstico preciso, possibilitando a rápida implementação do tratamento preconizado. Afinal, a letalidade da cetoacidose diabética pode ser reduzida de aproximadamente 100% para cerca de 5%, quando esta é abordada de forma correta e eficiente. Por sua vez, os profissionais de saúde também possuem o dever de proporcionar o melhor cuidado possível aos seus pacientes, e isto inclui medidas como a criação de uma boa relação médico-paciente, explicação detalhada do tratamento proposto e de sua importância para o controle da doença, orientação no que diz respeito ao reconhecimento e à prevenção de novas complicações no futuro, garantia de uma atenção multidisciplinar com acompanhamento nutricional e mudanças de hábitos, todas estas visando promover um cuidado integral e uma melhor qualidade de vida ao paciente.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID -19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. Diabetes, Obesity and Metabolism [Internet]. 2020 May 18

- [cited 2022 May 3];22(10):1935–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264681/>
2. Elbarbary NS, Santos TJ, Beaufort C, Agwu JC, Calliari LE, Scaramuzza AE. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: Perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatric Diabetes* [Internet]. 2020 Aug 17 [cited 2022 May 3];21(7):1083–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404589/>
 3. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Imunizações e Departamento Científico de Infectologia. Nota Técnica Dados Epidemiológicos da COVID-19 em Pediatria 2021. [Internet] Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22972b-NT_-_Dados_Epidem_COVID-19_em_Pediatria.pdf
 4. Fiocruz analisa dados sobre mortes de crianças por Covid-19 [Internet]. Fiocruz. 2021 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-analisa-dados-sobre-mortes-de-criancas-por-covid-19>
 5. CONSENSO INSTITUCIONAL PARA O MANEJO DA COVID-19 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES. Instituto da Criança e do Adolescente. Hospital das Clínicas-FMUSP. São Paulo, Brasil. 2022.
 6. Girnys V, Silvério C, Ferreira S, Steffen M, Murata A, Lima B. Primodescompensação diabética com cetoacidose em paciente pediátrico com COVID-19: dois relatos de caso. 2020 [cited 2022 May 1];10(3):1–4. Available from: <https://residenciapediatrica.com.br/detalhes/656/primodescompensacao%20diabetica%20com%20cetoacidose%20em%20paciente%20pediatrico%20com%20covid-19-%20dois%20relatos%20de%20caso>
 7. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* [Internet]. 2004 May 7 [cited 2022 May 4];203(2):631–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/>
 8. Tang X, Uhl S, Zhang T, Xue D, Li B, Vandana JJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metabolism* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 May 4];33(8):1577-1591.e7. Available from: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(21\)00232-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413121002321%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(21)00232-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413121002321%3Fshowall%3Dtrue)
 9. 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 Diabetologica* [Internet]. 2009 Mar 31 [cited 2022 May 4];47(3):193–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088164/>
 10. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, Siedler K, Bartelt H, Klose D, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 17 [cited 2022 May 4]; Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/doi/10.2337/dc21-0969/139385/Incidence-of-Type-1-Diabetes-in-Children-and>
 11. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Aug 17 [cited 2022 May 4];43(11):e170–1. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/11/e170/35903/New-Onset-Type-1-Diabetes-in-Children-During-COVID>

12. Dzygał K, Nowaczyk J, Szwillig A, Kowalska A. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 4];26(4):167–75. Available from: <https://www.termedia.pl/Increased-frequency-of-severe-diabetic-ketoacidosis-at-type-1-diabetes-onset-among-children-during-COVID-19-pandemic-lockdown-an-observational-cohort-study,138,42473,1,1.html>
13. Han MJ, Heo JH. Increased Incidence of Pediatric Diabetic Ketoacidosis After COVID-19: A Two-Center Retrospective Study in Korea. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* [Internet]. 2021 Feb [cited 2022 May 4];Volume 14:783–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654417>
14. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2022 May 4];43(11):e172–3. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/11/e172/35877/Did-the-COVID-19-Lockdown-Affect-the-Incidence-of>
15. Tang X, Uhl S, Zhang T, Xue D, Li B, Vandana JJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metabolism* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 May 4];33(8):1577-1591.e7. Available from: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(21\)00232-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413121002321%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(21)00232-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413121002321%3Fshowall%3Dtrue)
16. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 Oct 8 [cited 2022 May 4];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.582936/full>
17. 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 Diabetologica* [Internet]. 2009 Mar 31 [cited 2022 May 4];47(3):193–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088164/>
18. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* [Internet]. 2004 May 7 [cited 2022 May 4];203(2):631–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/>
19. Stevens JS, Bogun MM, McMahon DJ, Zucker J, Kurlansky P, Mohan S, et al. Diabetic ketoacidosis and mortality in COVID-19 infection. *Diabetes & Metabolism* [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 May 4];47(6):101267. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8317499/>
20. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 May 4];164:108166. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194589/>
21. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 May 4];164:108166. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194589/>
22. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* [Internet].

- 2009 Sep [cited 2022 May 4];10:118–33. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5448.2009.00569.x>
23. Ferran K, Paiva I. Abordagem da cetoacidose diabética na infância e adolescência. *Revista de Pediatria SOPERJ* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 3];17(supl 1)(1):45–55. Available from: http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1035
 24. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Oct 8 [cited 2022 May 4];44(12):2645–55. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8669536/>
 25. Crises Hiperglicêmicas Agudas: Diagnóstico e Tratamento. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [Guideline]. 2011 [cited 2022 May 4]. Available from:
https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/crises_hiperglicemicas_agudas_diagnostico_e_tratamento.pdf
 26. Severo CB, Guazzelli LS, Severo LC. Capítulo 7 - Zigomicose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 May 4];36(1):134–41. Available from:
<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/sdjsjwztzq4QYXx5vzhcq8Xy/?lang=pt>
 27. Dourado P. Hospitalizações por diabetes mellitus na infância no Brasil e regiões entre 2010 e 2019. *Revista de pediatria SOPERJ* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 4];21 (supl 1)(1):16–22. Available from:
http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1168
 28. Campos L, Almeida R, Goldenzon A, Rodrigues M, Sztajn bok F, Lino K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C) Temporally Associated With COVID-19 - An Update. *Residência Pediátrica* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 4];11(1). Available from:
<http://residenciapediatrica.com.br/detalhes/789/sindrome%20inflamatoria%20multissistmica%20pediatrica%20-sim-p-%20temporalmente%20associada%20a%20covid-19-%20atualizacao#:~:text=A%20s%C3%ADndrome%20inflam%C3%B3ria%20multissist%C3%A4mica%20pedi%C3%A1trica,da%20s%C3%ADndrome%20de%20ativa%C3%A7%C3%A3o%20macrof%C3%A1gica>