



ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE CETOACIDOSE DIABÉTICA NA APRESENTAÇÃO INICIAL DE DIABETES MELLITUS TIPO I EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ENTRE 2018 E 2021 EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA**PREVALENCE OF DIABETIC KETOACIDOSIS AT INITIAL PRESENTATION OF TYPE I DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS BETWEEN 2018 AND 2021**

Amabile Rodrigues Alves¹
Fernando Molon Braz²
Rose Marie Mueller Linhares³

RESUMO

Objetivo: Analisar a prevalência de cetoacidose diabética (CAD) e fatores associados na apresentação inicial de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) em crianças e adolescentes entre 2018 e 2021 em um serviço de emergência pediátrica. **Método:** Estudo transversal, com análise caso-controle, que incluiu 124 pacientes menores de 18 anos com diagnóstico de DM1. Os dados coletados em prontuários eletrônicos incluíram: presença e gravidade da CAD, sexo, idade, origem, etnia, sintomas pré-diagnóstico de DM1, tempo de evolução dos sintomas, número de consultas médicas e diagnósticos diferenciais realizados, histórico familiar de DM1, glicemia, bicarbonato, hemoglobina glicada, cetonúria, glicosúria, autoanticorpos, necessidade de cuidados intensivos e doenças autoimunes associadas. Como medida de associação, utilizou-se razão de chances, com intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Dos 124 pacientes analisados, verificou-se que 58,9% foram diagnosticados com DM1 durante um episódio de CAD, com média de idade de 8 anos. História familiar presente se mostrou um fator de proteção (RC 0,332; IC 0,114-0,970) para CAD. Os sintomas associados à CAD foram náusea, vômito e dor abdominal. Apenas os pacientes com CAD apresentaram taquidispneia, alteração do nível de consciência, prostração e febre. Houve associação com tempo de evolução dos sintomas. **Conclusão:** A CAD foi frequente no momento do diagnóstico de DM1. Os principais fatores associados foram história familiar de DM1, tempo de evolução dos sintomas e presença de sintomas gastrointestinais. Observa-se a importância da implementação de campanhas de conscientização, com o propósito de diagnóstico precoce do DM1, prevenção e tratamento adequado da CAD.

Descritores: Cetoacidose diabética; Diabetes mellitus tipo 1; Criança; Adolescente.

¹ Acadêmico do Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Pedra Branca. Santa Catarina, Brasil. E-mail: amabilerod@gmail.com

² Acadêmico do Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Pedra Branca. Santa Catarina, Brasil. E-mail: fernando.molon.braz@gmail.com

³ Endocrinologista pediátrica e professora do curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Pedra Branca. Santa Catarina, Brasil. E-mail: rmmmlinhares@gmail.com



ABSTRACT

Objective: To analyze the prevalence and factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis (DKA) in type 1 diabetes mellitus (T1DM) diagnosis in children and adolescents between 2018 and 2021 at a pediatric emergency service. **Methods:** This was a cross-sectional study with case control analysis which included 124 patients under 18 years who were diagnosed with T1D. The data collected in electronic medical records included: presence and severity of DKA, sex, age, origin, ethnicity, pre-diagnosis symptoms of DM1, time of evolution of the symptoms, number of medical consultations and differential diagnoses, family history of DM1, blood glucose, bicarbonate, glycated hemoglobin, ketonuria, glycosuria, autoantibodies, admission to intensive care unit and associated autoimmune diseases. The odds ratio was calculated as an association measure, with a 95% confidence interval. **Results:** Of the 124 newly diagnosed children with T1D, 58,9% presented DKA, with an average patient age of 8 years. Family history was a protective factor (OR 0.332; CI 0.114-0.970) for DKA. Symptoms associated with DKA were nausea, vomiting and abdominal pain. Only patients with DKA had tachypnea, altered level of consciousness, prostration and fever. There was an association with time of symptoms evolution. **Conclusions:** DKA at the time of T1DM diagnosis is frequent. The main associated factors were family history of T1DM, time of evolution of the symptoms and gastrointestinal symptoms. It is observed the importance of implementing awareness campaigns to promote early diagnosis of T1DM, prevention and proper treatment of DKA.

Keywords: Diabetic ketoacidosis; Type 1 Diabetes; Child; Adolescent.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é um distúrbio metabólico autoimune, decorrente da destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência na produção de insulina e consequente hiperglicemia persistente¹⁻³. É uma das doenças endocrinológicas mais comuns da infância e mais frequentemente diagnosticada em crianças e adolescentes (até 19 anos)⁴. Embora corresponda a apenas 5 a 10% de todos os casos de diabetes mellitus, sua incidência aumenta aproximadamente 3% ao ano, particularmente entre as crianças^{3,4}. Em 2019, a incidência mundial era de 128.900 novos casos em pacientes de 0 a 19 anos e sua prevalência era de 1.110.100 casos⁴. Além disso, o Brasil é o terceiro país com maior número de casos de DM1 em crianças e adolescentes menores de 14 anos, com 96.800 casos⁴.

Em geral, o início dos sintomas de DM1 é abrupto e a primeira manifestação da doença pode ser a cetoacidose diabética (CAD), em função de um diagnóstico incorreto ou tardio^{1,4}. A CAD é uma complicação aguda do DM1 e a principal causa de hospitalização e óbito de pacientes diabéticos nessa faixa etária^{3,5}. Segundo a Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrica e Adolescente, os critérios diagnósticos para CAD são: glicemia acima de 200 mg/dL, presença de cetonemia ou cetonúria, e acidose metabólica, caracterizada por pH venoso abaixo de 7,30 ou bicarbonato sérico abaixo de 15 mEq/L. A gravidade da CAD é classificada de acordo com o pH venoso: leve, se pH abaixo de 7,30; moderada, se pH abaixo de 7,20; ou grave, se pH abaixo de 7,10⁶. Seu quadro clínico ocorre devido à evolução progressiva da deficiência de insulina e, conseqüentemente, dos sinais e sintomas de DM1



descompensado, como desidratação, náuseas, vômitos, dor abdominal, taquipneia, sonolência, torpor e, finalmente, coma^{3,6}.

Crianças e adolescentes diagnosticadas a partir de um episódio de CAD têm risco aumentado de morbimortalidade, maiores custos médicos e utilização de recursos de saúde, além de controle inadequado da glicemia, devido à perda exacerbada de células β ^{5,7}. Além disso, CAD moderada a grave em crianças está associada a déficit cognitivo e alteração do crescimento cerebral⁹.

Considerando que o diabetes mellitus é uma condição sensível à atenção primária, é de crucial importância analisá-lo e avaliar possíveis fatores associados à presença de CAD ao diagnóstico de DM1, uma vez que a CAD é um fator de risco modificável e sua prevenção pode fornecer benefícios duradouros, entre eles, a diminuição da morbimortalidade relacionada a um controle glicêmico deficiente^{3,5,9}.

Diante do exposto e da importância deste tema para saúde pública e sua relevância no processo de diagnóstico do DM1, este artigo tem como objetivo analisar a prevalência de CAD e de seus fatores associados na apresentação inicial de DM1 em crianças e adolescentes, no período de 2018 a 2021, em um serviço de referência em emergência pediátrica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional de delineamento transversal, com análise caso-controle, realizado no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), um serviço terciário de referência em emergência pediátrica localizado na cidade de Florianópolis, no estado de Santa Catarina.

A coleta de dados foi realizada através do acesso eletrônico aos prontuários do Ambulatório de Endocrinologia do HIJG. Os critérios de inclusão foram: pacientes de 0 a 18 anos, com diagnóstico de DM1 realizado no HIJG durante o período de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2021. A lista de pacientes foi gerada filtrando os pacientes a partir da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) E.10 (diabetes mellitus insulino-dependente). Foram excluídos do estudo os pacientes que tinham diagnóstico incerto de DM1. Entre os 147 pacientes da lista, 23 foram erroneamente incluídos, pois não tinham diagnóstico de DM1. Portanto, foram revisados 124 prontuários.

Os prontuários selecionados foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de CAD durante o diagnóstico de DM1. O DM1 e a CAD foram definidos e classificados de acordo com critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (ISPAD)⁶.

O protocolo de pesquisa foi aplicado aos prontuários elegíveis para o estudo, o qual é composto pelas seguintes variáveis: presença e gravidade da CAD, sexo, origem, etnia, idade, sintomas pré-diagnóstico de DM1, tempo de evolução dos sintomas, número de consultas médicas e diagnósticos



diferenciais realizados durante o período de evolução do DM1, histórico familiar de DM1, exames laboratoriais (glicemia, bicarbonato, hemoglobina glicada, cetonúria, glicosúria e autoanticorpos), necessidade de cuidados intensivos e doenças autoimunes associadas.

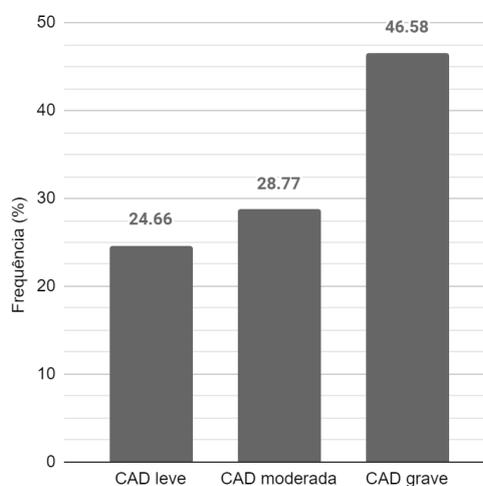
Os dados foram tabulados no software Windows Excel e a análise dos dados foi realizada por meio do *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Version 20.0. [Computer program]*. Os dados qualitativos foram apresentados na forma de frequência absoluta e relativa e os quantitativos por medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (amplitude e desvio padrão). O teste T foi utilizado a fim de verificar a hipótese de igualdade entre as médias dos grupos, porém, caso a normalidade fosse rejeitada, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para análise das associações das variáveis independentes com a presença de CAD no diagnóstico de DM1, foram aplicados os testes Qui-Quadrado ou prova exata de Fisher. A medida de associação utilizada entre as variáveis binárias e os grupos foi a razão de chances (RC) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Além disso, o nível de significância estabelecido para todas as análises foi $p < 0,05$.

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina e do HIJG, aprovada com CAAE número 54142621.6.3001.5361, e regulamentada de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

RESULTADOS

A análise dos prontuários permitiu identificar 73 pacientes (58,9%) com CAD ao serem diagnosticados com DM1, os 51 pacientes restantes (41,1%) não apresentaram o quadro durante o diagnóstico. A Figura 1 mostra a distribuição dos pacientes quanto à gravidade da CAD.

Figura 1 Distribuição de pacientes com cetoacidose diabética de acordo com a gravidade



Fonte: Autores



A Tabela 1 lista as características sociodemográficas da amostra (sexo, origem e etnia). A idade dos pacientes no diagnóstico variou de 0,7 a 15 anos, com média de $8,35 \pm 3,625$, sendo as médias dos grupos com e sem CAD de 8,0 e 8,9, respectivamente. A Tabela 2 descreve a frequência do diagnóstico de DM1 na presença ou ausência de CAD, dividida por faixa etária, onde 45,1% dos pacientes foram diagnosticados entre 10 e 15 anos.

Tabela 1 Características sociodemográficas da amostra

Variável	n (%)
Sexo	
Masculino	68 (54,8)
Feminino	56 (45,2)
Origem	
Florianópolis	50 (40,3)
Grande Florianópolis	53 (42,7)
Outros	21 (16,9)
Etnia	
Branca	118 (95,2)
Não branca	6 (4,8)

Fonte: Autores

Tabela 2 Distribuição dos pacientes por faixa etária no diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1

Variável	CAD n (%)	Sem CAD n (%)	RC	IC 95%	p-valor
Faixa etária					
0-4 anos	16 (21,9)	6 (11,8)	2,151	0,733 – 6,307	
5-9 anos	26 (35,6)	20 (39,2)	1,048	0,478 - 2,300	0,151
10-15 anos	31 (42,5)	25 (49)	1	referência	

Fonte: Autores

Os pacientes apresentaram maior frequência de polidipsia, poliúria e perda de peso; os sintomas com relevância estatística foram náusea, vômito e dor abdominal. A presença de taquipneia e/ou dispneia, alteração do nível de consciência, prostração e febre ocorreu apenas no grupo com CAD (Tabela 3). A mediana de tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico de DM1 foi de 15 e 30 dias, respectivamente, nos grupos com e sem CAD ($p < 0,001$).

**Tabela 3:** Sintomas anteriores ao diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1

Variável	CAD n (%)	Sem CAD n (%)	RC	IC 95%	p-valor
Polidipsia					
Sim	61 (84,7)	40 (78,4)	1,525	0,604-3,850	0,370
Não	11 (15,3)	11 (21,6)			
Poliúria					
Sim	62 (84,9)	42 (82,4)	1,208	0,461-3,167	0,701
Não	11 (15,1)	9 (17,6)			
Perda de peso					
Sim	60 (82,2)	37 (72,5)	1,746	0,740-4,122	0,200
Não	13 (17,8)	14 (27,5)			
Náusea e vômito					
Sim	37 (50,7)	7 (13,7)	6,460	2,574-16,213	<0,001
Não	36 (49,3)	44 (86,3)			
Polifagia					
Sim	13 (17,8)	17 (33,3)	0,433	0,188-0,999	0,057
Não	60 (82,2)	34 (66,7)			
Dor abdominal					
Sim	29 (39,7)	10 (19,6)	2,702	1,170-6,23	0,018
Não	44 (60,3)	41 (80,4)			
Taquipneia e/ou dispneia					
Sim	35 (47,9)	-	-	-	-
Não	38 (52,1)	51 (100)			
Alteração do nível de consciência					
Sim	35 (47,9)	-	-	-	-
Não	56 (76,7)	51 (100)			
Prostração					
Sim	20 (27,4)	-	-	-	-
Não	53 (72,6)	51 (100)			
Febre					
Sim	9 (12,3)	-	-	-	-
Não	64 (87,7)	51(100)			
Outro (%)					
Sim	12 (16,4)	1 (2,0)	9,836	1,236-78,36	0,014
Não	61 (83,6)	50 (98,0)			

Fonte: Autores



Dentre os pacientes analisados, 16 pacientes (13,2%) foram a outras consultas médicas durante o período de evolução do DM1; entre estes, 6 pacientes foram erroneamente diagnosticados com outra condição - infecção respiratória (4), gastroenterite aguda (1) e diabetes insipidus (1). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação do número de consultas entre o grupo com CAD (13,7%) e o outro grupo (11,7%) ($p=0,783$).

O percentual de história familiar de DM1 foi de 14,2%. No grupo com CAD, 8,6% possuíam algum familiar com DM1; no outro grupo, 22% ($p=0,038$). Assim, história familiar presente se mostrou um fator de proteção para CAD como apresentação inicial de DM1 (RC 0,332; IC 0,114-0,970).

Na análise dos exames laboratoriais, observou-se que as variáveis glicemia, bicarbonato sérico, presença de glicosúria e cetonúria apresentaram significância estatística. O grupo com CAD apresentou níveis glicêmicos mais altos em comparação ao outro grupo (média 459,7 e 386,6 mg/dL, respectivamente; $p=0,006$), como também o nível sérico de bicarbonato foi maior no grupo com CAD (mediana de 7,9 e 22,9 mEq/L, respectivamente; $p<0,001$). Do grupo com CAD, 82,6% dos pacientes apresentaram glicosúria ($p=0,047$) e 88,4% apresentaram cetonúria ($p=0,007$). Não houve diferença estatística em relação à hemoglobina glicada (média de 12,8 no grupo com CAD e 12,5 no grupo sem; $p=0,262$).

A presença de autoanticorpos foi investigada em 101 pacientes, sendo que 87,1% destes apresentaram positividade para ao menos um deles - 77,2% para anti-GAD, 27,2% para anti-ICA e 4,8% para anti-IAA. Do grupo com CAD, 89,3% apresentaram positividade para um ou mais autoanticorpos; no outro grupo, 84,4%. Não foi encontrada relação entre autoanticorpos e CAD como primeira manifestação do DM1 ($p=0,470$).

No momento do diagnóstico, 13,7% dos pacientes foram transferidos para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e todos pertenciam ao grupo com CAD grave ($p<0,001$), correspondendo a 47% dos pacientes desse grupo.

Durante o acompanhamento no ambulatório de endocrinologia, 8,2% dos pacientes foram diagnosticados com outras doenças autoimunes - hipotireoidismo (4,1%), doença celíaca (2,4%), vitiligo (0,8%) e alopecia areata (0,8%).

DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se que a frequência de CAD no momento do diagnóstico de DM1 foi de 58,9%, resultado similar (58,8%) a um estudo brasileiro realizado em 2020 no Paraná⁶. Em estudos multicêntricos realizados na América do Norte e Europa, a frequência encontrada variou de 15 a 70%².



Não se observou associação com idade ao diagnóstico de DM1. A faixa etária predominante foi de 10 a 15 anos, em concordância com a literatura, visto que o pico de incidência da doença em crianças e adolescentes é dos 10 aos 14 anos⁴. Em contrapartida, um estudo similar mostrou que pacientes menores de 5 anos (especialmente inferior a 2 anos) apresentam maior risco de serem diagnosticados com DM1 na presença de CAD, devido à dificuldade de identificar polidipsia, poliúria e polifagia em pacientes que usam fralda ou estão em amamentação^{2,3}. Além deste estudo, Bogale *et al* mostraram que tanto pacientes menores de 5 anos, quanto os maiores de 9 anos apresentam maior risco de desenvolver CAD no diagnóstico de DM1¹⁰.

Nos pacientes analisados, os sintomas mais frequentes foram polidipsia, poliúria e perda de peso, em acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes³. Na comparação entre os grupos, apenas os pacientes do grupo com CAD apresentaram taquipneia e/ou dispneia, alteração do nível de consciência, prostração e febre, o que era esperado, visto que são sintomas pertencentes ao quadro clínico de CAD². Além disso, os sintomas de náusea, vômito e dor abdominal mostraram associação com a presença de CAD. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi menor no grupo com CAD, o que pode significar uma forma de progressão mais rápida do DM1.

Um fator protetivo conhecido para CAD é possuir história familiar de DM1, devido à maior conscientização dos familiares com seus sintomas clássicos, facilitando o diagnóstico precoce³. Neste estudo, possuir qualquer familiar com DM1 foi considerado um fator protetor; todavia, em estudo realizado no Paraná, a história familiar só foi um fator protetor quando um ou mais irmãos apresentavam DM1¹⁰.

Alterações nos exames laboratoriais eram esperadas, visto que valores de glicemia acima de 200, bicarbonato <15 mEq/mL e presença de cetonúria estão entre os critérios diagnósticos de CAD. Ademais, este estudo não mostrou significância estatística em relação aos valores de hemoglobina glicada, houve pouca diferença entre as médias dos grupos com e sem CAD, o que pode ser atribuído a uma forma de progressão mais rápida do DM1. Contudo, um estudo realizado em 2019 mostrou associação de altos níveis de hemoglobina glicada com CAD em crianças e adolescentes, concluindo que o controle glicêmico insatisfatório em longo prazo se relaciona com o seu diagnóstico¹².

Os dados sobre a presença de autoanticorpos foram limitados, visto que alguns pacientes não possuíam os dados dos 3 autoanticorpos disponíveis. Não foi encontrada relação entre autoanticorpos e CAD como primeira manifestação do DM1, assim como em estudo brasileiro realizado em 2019¹⁰. Já em estudo realizado na China, o anticorpo anti-ZnT8 mostrou associação com o desenvolvimento de CAD, mas este exame não está disponível no hospital onde esta pesquisa foi realizada¹³. Bogale *et al* sugeriram triagem de autoanticorpos para pacientes de alto risco, a fim de diminuir a prevalência de



CAD¹¹; entretanto, esta estratégia é de difícil adesão no Brasil, uma vez que são exames laboratoriais de alto custo.

Observou-se uma pequena parcela de pacientes encaminhados à UTI, em comparação com estudo realizado no Sul do Brasil, em que a taxa de internação foi de 51,1%¹⁰; este fato pode ser justificado pelo reduzido número de leitos disponíveis no serviço onde a pesquisa foi realizada, uma vez que a Sociedade Brasileira de Diabetes sugere que o tratamento da CAD moderada a grave seja realizado em UTI³.

A associação entre DM1 e outras doenças autoimunes, especialmente as desordens tireoidianas e a doença celíaca, é conhecida de longa data¹⁴. Cerca de 20% a 25% dos portadores de DM1 são diagnosticados com outra doença autoimune^{15,16}. Nessa amostra, 8,2% dos pacientes foram diagnosticados com outra doença autoimune, sendo as mais frequentes o hipotireoidismo e a doença celíaca. De acordo com Hughes *et al*, o hipotireoidismo ocorre entre 4% a 15% das crianças e adolescentes com DM1, enquanto a doença celíaca apresenta prevalência que varia de 2,4% a 16,4%¹⁶.

Outros estudos prospectivos devem ser realizados nessa faixa etária, a fim de definir com precisão o impacto dos fatores associados ao diagnóstico de DM1 na presença de CAD. É importante ressaltar que o estudo realizado apresenta como limitação o fato de ser baseado em dados registrados no passado, com algumas informações faltantes.

Em suma, foram identificadas altas taxas de diagnóstico de DM1 na presença de CAD. Observou-se menor risco de ocorrência de CAD na apresentação inicial de DM1 em crianças com história familiar de DM1. Além disso, houve associação com tempo de evolução dos sintomas antes do diagnóstico e com os sintomas de náusea, vômito e dor abdominal. Apenas os pacientes com CAD apresentaram taquipneia e/ou dispneia, alteração do nível de consciência, prostração e febre.

Diante dos dados apresentados, constata-se que a história familiar é um fator protetivo, devido à possível conscientização do paciente e familiares sobre os sintomas do diabetes. Portanto, é de suma importância a implementação de campanhas de conscientização voltadas para a população geral, com o propósito de identificação do início da doença. Essa campanha se estende aos profissionais de saúde, com o objetivo de diagnóstico precoce do DM1, além de prevenção e tratamento adequado da CAD, conscientizando sobre seus fatores associados.



REFERÊNCIAS

1. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; **Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association.** *Diabetes Care.* 2014;37(7):2034-54.
2. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA et al. **Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association.** *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-74.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.** São Paulo: SBD, 201 [acesso em 2 set 2021]. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>
4. Federação Internacional de Diabetes. **IDF Diabetes Atlas, 9ª ed.** Bruxelas, Bélgica: 2019 [acesso em 30 ago 2021]. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>
5. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. **Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control.** *Diabetes Care.* 2017;40(9):1249-55.
6. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, Sperling MA, Codner E. **ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state.** *Pediatric Diabetes.* October 2018; 19 (27): 155-77.
7. Saydah SH, Shrestha SS, Zhang P, Zhou X, Imperatore G. **Medical costs among youth younger than 20 years of age with and with-out diabetic ketoacidosis at the time of diabetes diagnosis.** *Diabetes Care.* 2019;42(12):2256-61.
8. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen H, Hershey T, et al. **Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain.** *Diabetes Care.* 2019;42:443-9.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 221, de 17 de Abril de 2008. **Lista Brasileira de Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária.** Brasília; 2008 [acesso em 20 ago 2021]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2008/prt0221_17_04_2008.html
10. Souza LC, Kraemer GC, Kaliski A, Carreiro JE, Cat MN, Lacerda L, et al. **Cetoacidose diabética como apresentação inicial de diabetes tipo 1 em crianças e adolescentes: estudo epidemiológico no sul do Brasil.** *Rev Paul Pediatr* 2020; 38:e2018204.
11. Bogale KT, Hale DE, Schaefer E, Krishna BK. **Prevalence and factors associated with diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: A report from a tertiary medical center in Central Pennsylvania.** *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;4(2):e00186.
12. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer-Davis E, Rewers A, Dabelea D. **Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study.** *Pediatr Diabetes.* 2019;20(2):172-9.
13. Zhang M, Wang X, Wang R, Shu J, Zhi X, Gu C, Pu L, Cai C, Yang W, Lv L. **Clinical study of autoantibodies in type 1 diabetes mellitus children with ketoacidosis or microalbuminuria.** *J Clin Lab Anal.* 2022;36(1):e24164.



14. American Diabetes Association. 4. **Lifestyle management.** Diabetes Care. 2017;40(1):S33-43.
15. Puñales M, Chen S, Mantovani R, Gabbay M, Lamounier R, Bertoluci M. **Rastreamento de comorbidades autoimunes no DM1.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022 [acesso em 09 out 2022]. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-de-comorbidades-autoimunes-no-dm1/#citacao>
16. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB, et al. **Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry.** J Clin Endocrinol Metab. 2016 Sep 27;101(12):4931-7.