



Data de Submissão: 23/04/2023

Data de Aprovação: 28/01/2024

ARTIGO ORIGINAL

Uso do ringer lactato na correção da depleção de cetoacidose diabética

Use of ringer lactate in the correction of diabetic ketoacidosis depletion

Fernanda Lorena de Souza¹, Adriana Koliski¹, Wendell Paiva Vita¹, Marcelo Rodrigues¹, Heloísa Luis Marques¹

Palavras-chave:

Cetoacidose diabética,
Solução de ringer,
Solução salina.

Resumo

Introdução: A cetoacidose diabética (CAD) é uma emergência frequentemente associada à desidratação, sendo a reposição hídrica um dos seus pilares terapêuticos. O melhor fluido para essa reposição é incerto. Este estudo visa comparar o uso de Ringer Lactato (RL) e de Soro Fisiológico 0,9% (SF0,9%) na correção da depleção da CAD em pacientes pediátricos. **Metodologia:** Estudo transversal e analítico, com coleta de dados ambispectiva. Os critérios de inclusão foram: pacientes de 0-14 anos, com diagnóstico de CAD, que receberam correção da depleção com SF0,9% ou RL nas primeiras 24 horas de tratamento. O desfecho primário foi o tempo de resolução da CAD. Os desfechos secundários foram a quantidade de insulina infundida, de volume recebido e as alterações de nível sérico de sódio, cloreto, ânion-GAP, glicemia e lactato em 24 horas. **Resultados:** Foram incluídas 48 internações: 33 receberam SF0,9% e 15 receberam RL. A mediana da idade foi de 123,5 (20,9-167,2) meses e 54,2% eram do sexo feminino. A duração da CAD foi inferior no grupo RL (mediana: 18 [4-39] horas) em relação ao grupo SF0,9% (mediana: 24 [6-80] horas) ($p=0,018$). Quanto à velocidade de infusão de insulina, foi demonstrado uma alteração percentual por hora maior no grupo SF0,9% que no grupo RL ($p<0,001$). Quanto às medidas laboratoriais, não houve diferença estatística entre as variáveis nos subgrupos. **Conclusões:** O uso de RL foi associado a uma resolução mais rápida da CAD quando comparados à solução salina, sugerindo que cristaloides balanceados podem ser preferidos na correção da depleção em CAD nos pacientes pediátricos.

Keywords:

Diabetic ketoacidosis,
Ringer's solution,
Saline solution.

Abstract

Introduction: Diabetic ketoacidosis (DKA) is an emergency often associated with dehydration, and volume replacement is one of its therapeutic pillars. The best fluid for this is uncertain. This study aims to compare the use of Ringer lactate (RL) and saline 0.9% (SF0.9%) in the correction of DKA depletion in pediatric patients. **Methodology:** Cross-sectional and analytical study, with ambispective data collection. The inclusion criteria were patients aged 0-14 years, diagnosed with DKA, who received a correction for depletion with SF0, 9% or RL, in the first 24 hours of treatment. The primary outcome was the resolution time of DKA. Secondary outcomes were the amount of insulin infused, volume received and changes in serum sodium, chloride, anion gap, blood glucose, and lactate levels over 24 hours. **Results:** 48 hospitalizations were included: 33 received 0.9% SF and 15 received RL. The median age was 123.5 (20.9-167.2) months and 54.2% were female. The duration of DKA was observed to be lower in the RL group (median: 18 [4-39] hours) compared to the SF0.9% group (median: 24 [6-80] hours) ($p=0.018$). Regarding the rate of insulin infusion, a greater percentage change per hour was shown in the SF0,9% group than in the RL group ($p<0,001$). Regarding laboratory measurements, there was no statistical difference between variables in the subgroups. **Conclusions:** The use of TL was associated with faster resolution of DKA compared to that of saline. It suggests that balanced crystalloids may be preferred in the treatment of DKA depletion correction in pediatric patients.

¹ Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria/Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica - Curitiba - Paraná - Brasil.

Endereço para correspondência:

Fernanda Lorena de Souza.

Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Rua General Carneiro, 181 – Alto da Glória – Curitiba - Paraná - Brasil.

E-mail: fer.sza@hotmail.com, fersza.if@gmail.com



INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é a principal emergência hiperglicêmica em crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). Resulta da deficiência de insulina circulante e do aumento dos níveis dos hormônios contrarreguladores como glucagon, catecolaminas e cortisol. Os critérios bioquímicos incluem glicose plasmática >200mg/dL, pH <7,3 ou bicarbonato <18mmol/L e presença de cetonúria (presença moderada, de no mínimo 2 cruzes) ou cetonemia (β -hidroxibutirato \geq 3mmol/L)¹. Os critérios de gravidade são categorizados de acordo com o grau de acidose – Leve: pH <7,3 ou bicarbonato <15mmol/L; Moderado – pH <7,2 ou bicarbonato <10mmol/L e Grave: pH <7,1 ou bicarbonato <5mmol/L^{1,2}.

O quadro clínico é frequentemente acompanhado de desidratação e, além da correção eletrolítica e da hiperglicemia, a reposição hídrica adequada com fluidos intravenosos constitui um dos principais pilares do tratamento da CAD^{1,2}. Os protocolos recomendam que o manejo da desidratação inclua a ressuscitação volêmica na primeira hora, seguida da correção da depleção em 24 a 48 horas¹.

Por ser mais disponível e de menor custo, o soro fisiológico 0,9% (SF0,9%) é o fluido endovenoso mais empregado nas principais diretrizes. Por conter 154mEq/L de cloreto, seu uso está associado à acidose metabólica hiperclorêmica, condição que pode dificultar o raciocínio quanto à resolução da CAD^{1,3}. As soluções balanceadas, por terem concentrações eletrolíticas semelhantes ao plasma, são sugeridas como opção nos protocolos, a fim de evitar os efeitos colaterais do SF 0,9%. Dessas, o Ringer Lactato (RL) é a opção mais comumente utilizada, contendo cerca de 111mEq/L de cloreto^{1,4}.

A instituição onde o presente estudo foi desenvolvido utilizava SF 0,9% na correção da depleção em pacientes com CAD. A partir de agosto de 2021, alterou seu protocolo de atendimento e passou a utilizar RL no manejo da depleção. O objetivo desta pesquisa foi comparar o uso de RL com o grupo histórico que recebeu SF 0,9%, visando avaliar se houve diferença entre o tempo de resolução da acidose e as alterações nas variáveis laboratoriais entre os dois grupos.

METODOLOGIA

Foi desenvolvida uma pesquisa transversal e analítica, com coleta de dados ambispectiva, conduzida em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR). O período estudado foi de janeiro de 2019 a julho de 2021 para casos retrospectivos (que receberam SF 0,9%) e de agosto de 2021 a agosto de 2022 para casos prospectivos (que receberam RL).

Sessenta internações por CAD foram analisadas por meio de informações disponíveis nos prontuários médicos.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade entre 0 e 14 anos e que receberam correção da depleção com SF 0,9% ou RL, por um período de 24 horas. Foram excluídas 12 internações cujos prontuários estavam incompletos (n=8) ou que receberam hidratação diferente das preconizadas neste estudo, como solução salina 0,45% (n=4), sendo selecionadas 48 internações.

Foram estabelecidos dois grupos: o grupo histórico SF 0,9%, com 33 internamentos, e o grupo prospectivo RL, com 15 internamentos. Em ambos os casos, o diagnóstico de CAD foi definido pelo protocolo da instituição por: glicose plasmática >200 mg/dL, pH <7,3 e nível de bicarbonato <15mEq/L, com presença de cetonúria/cetonemia.

O desfecho primário do estudo foi o tempo de resolução da cetoacidose, definido a partir do momento em que se encontrou pH >7,4 e bicarbonato >15mEq/L. Os desfechos secundários são referentes às primeiras 24 horas de tratamento e incluíram a quantidade de insulina total recebida em UI/kg/h, o volume total recebido durante a correção da depleção e as alterações de nível sérico de sódio, cloreto, glicemia, *anion gap* e lactato.

Para todos os pacientes foram anotados os seguintes dados: idade, sexo, peso, superfície corpórea, diagnóstico prévio ou não de DM1 e condutas antecedentes à admissão em UTIP (como volume de expansão volêmica, bicarbonato e insulina recebidos em setores externos).

Os valores de gasometria arterial/venosa, eletrólitos e glicemia foram coletados no tempo 0h, 3h, 6h, 12h e 24 horas, após serem admitidos em UTIP. Foi calculado o índice de mortalidade por meio do PIM2 (*Paediatric Index of Mortality*).

Os dados foram tabelados em uma planilha Microsoft Excel. Para análise estatística foi usado o programa computacional *IBM SPSS Statistics v.28.0.0*. Foram considerados dois grupos (SF 0,9% e RL) e as variáveis quantitativas foram descritas por médias e desvios-padrão ou medianas e intervalo interquartil nas situações de assimetrias. A comparação dos grupos foi feita usando o teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

As variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e percentual e as comparações foram feitas usando-se o teste exato de Fisher. Para análise do tempo de resolução da cetoacidose, foi utilizado o teste de Log-rank. Para a avaliação da evolução de variáveis laboratoriais nos grupos ao longo do tempo (0, 3, 6, 12 e 24 horas), foram usados modelos lineares de efeitos mistos com inclinação e intercepto aleatórios.

Para analisar o comportamento da dose de insulina recebida ao longo de 24 horas, foi usado um modelo de Regressão de Joint Point (ponto de junção), por meio do programa *Jointpoint Regression Program, version 4.9.1.0. Statistical Research and Applications Branch*. Para todas as análises, valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição sob o Parecer número 5.204.356.

RESULTADOS

Um total de 48 internações foram analisadas no período estudado. A mediana de idade da amostra foi de 123,5 (20,9-167,2) meses, e 54,2% eram do sexo feminino. Em 45,8% das admissões, os pacientes não apresentavam histórico de DM1 e a CAD foi a manifestação inicial da doença. Foram registrados 21 internamentos de CAD grave (pH <7,1), 11 internamentos de CAD moderada (pH <7,2) e 16 internamentos de CAD leve (pH <7,3). Previamente à admissão em UTIP, foi realizada expansão volêmica em 85,4% das internações e insulina em 20,8% das internações.

No que se refere à correção da depleção após a admissão, em 68,7% dos internamentos (n=33) foi realizado SF 0,9% e 31,3% dos casos RL (n=15). A média de volume recebido por metro quadrado em 24 horas foi de 4569 ± 1619 ml, e não houve diferença estatística entre os dois grupos. O índice de mortalidade na admissão em UTIP, descrito pelo PIM2, apresentou mediana de 1,7 (1-15) no grupo SF 0,9% e de 1,7 (0-10) no grupo RL. Nenhum paciente foi a óbito. As características gerais da amostra e as variáveis laboratoriais da admissão, de ambos os grupos, são apresentadas na Tabela 1.

O tempo mediano estimado para a resolução da cetoacidose nos dois grupos foi de 22 (4-80) horas. Quando comparados, observou-se que a duração foi inferior no grupo RL (mediana: 18 [4-39] horas) em relação ao grupo SF 0,9% (mediana: 24 [6-80] horas), com diferença significativa entre os tratamentos ($p=0,018$) (Figura 1).

Quanto à média de insulina endovenosa recebida em (UI/kg/h), ao comparar os grupos em cada um dos tempos 0h, 3h, 6h, 12h e 24h, foi observada diferença estatística significativa em 24h ($p=0,011$). Não foi evidenciada diferença estatística nos outros tempos, conforme descrito na Tabela 2. Considerando-se a evolução da média de insulina a cada hora, nas primeiras 24 horas, foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos. Para ambos os grupos há um aumento da insulina nas duas primeiras horas. No grupo SF 0,9%, há uma estabilização de 3 a 15 horas, um aumento de 15 a 18 horas e um declínio de 18 a 24 horas. Já no grupo RL, há um declínio expressivo a partir de duas horas, ainda mais acentuado entre 22 e 24 horas. Comparando os grupos em relação a essa evolução, foi encontrada uma diferença significativa ($P<0,001$), descrita na Figura 2.

Em relação à variação do *anion gap*, variações de pH, bicarbonato, lactato, sódio, cloreto e glicemia, não foi evidenciada diferença estatística entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados ao longo das 24 horas. No grupo SF 0,9%, observou-se uma tendência de valores mais elevados de cloreto ($p>0,05$). No grupo RL, não foi evidenciada diferença significativa nos níveis séricos de sódio e lactato quando comparado ao grupo SF 0,9%.

DISCUSSÃO

A UTIP do CHC-PR tem grande experiência no tratamento de CAD e, por rotina do serviço, praticamente todos os casos de CAD são atendidos na unidade. Entretanto, em outros serviços, a CAD é uma condição frequentemente manejada nos setores de emergência e o domínio dessa condição cabe a todos os profissionais, não sendo restrita aos médicos intensivistas.

No presente estudo, a correção da depleção realizada com RL foi associada a uma resolução mais rápida da CAD. De acordo com os valores medianos, o RL demonstrou uma redução absoluta de cerca de 6 horas, quando comparado ao SF 0,9%. Esse resultado é consistente com o que é observado na literatura.

Dois análises randomizadas demonstraram que o tempo de correção da CAD foi cerca de 4 horas menor em pacientes que receberam soluções balanceadas^{5,6}. A importância desse dado refere-se ao fato de que uma resolução mais rápida dessa complicação impacta diretamente a gravidade e mortalidade dos pacientes, bem como no número de coletas às quais são submetidos, na quantidade de medicações utilizadas e no período de internamento em UTIP⁷. Essa diferença no tempo de resolução pode estar associada à composição das soluções estudadas.

O SF 0,9% é uma solução composta de 154mmol/L de sódio, 154mmol/L de cloreto, com osmolaridade de 308mOsm/L. Por esse motivo, o uso dessa solução pode levar a um aumento da concentração sérica de cloreto e diminuição de bicarbonato, resultando em acidose metabólica hiperclorêmica dilucional⁸. Uma revisão de literatura realizada em 2015, em pacientes com trauma, evidenciou maior incidência de acidose metabólica hiperclorêmica após infusão de SF 0,9% quando comparado a soluções balanceadas. A hiperclorêmia resultou em perpetuação da acidose, lesão renal aguda e aumento da utilização de recursos terapêuticos⁹. Essa alteração, tal como em outras patologias, pode funcionar como um viés de confundimento e prolongar o manejo da CAD erroneamente⁷. Nosso estudo não encontrou diferença estatística significativa entre os níveis séricos de cloreto nos grupos estudados.

Por outro lado, o RL é uma solução balanceada com concentração sérica de sódio e cloreto de 131 e 111mEq/L, respectivamente, e osmolaridade de 281mmOsm/L⁸. Embora seu uso não seja associado à acidose metabólica hiperclorêmica, existe um receio de que possa elevar os níveis de lactato sérico, gerando uma acidose láctica e funcionar como um viés de confusão para a resolução da CAD⁵. Um estudo publicado em 2018 demonstrou que, após 30mL/kg de RL em pacientes com choque séptico, o nível médio de lactato sérico aumentou 0,93 mmol/L, porém não houve relevância estatística quando comparado ao SF 0,9%¹⁰. Essa correlação também não foi evidenciada na presente análise, embora

Tabela 1. Características gerais da amostra e dados laboratoriais da admissão

Variável	Correção da depleção	n	Média ± desvio padrão	p*
Características gerais				
Idade (meses)	Soro	33	116,0 ± 36,6	0,768
	Ringer	15	112,3 ± 44,6	
Peso(kg)	Soro	33	31,7 ± 10,5	0,417
	Ringer	15	34,7 ± 14,5	
Tempo de internamento (dias)	Soro	33	2,5 ± 1,1	0,152
	Ringer	15	2,2 ± 1,8	
Volume/kg antes da UTI	Soro	27	32,4 ± 22,8	0,104
	Ringer	12	24,2 ± 20,8	
Glasgow na admissão	Soro	30	14,3 ± 1,2	0,630
	Ringer	14	14,6 ± 0,9	
Laboratoriais da admissão				
Glicose mg/dL	Soro	33	394,6 ± 144,1	0,821
	Ringer	15	382,7 ± 210,1	
pH	Soro	33	7,10 ± 0,15	0,239
	Ringer	15	7,15 ± 0,16	
Bicarbonato mEq/L	Soro	33	5,7 ± 3,5	0,133
	Ringer	15	7,5 ± 4,4	
Lactato	Soro	33	2,14 ± 1,17	0,016
	Ringer	15	1,67 ± 1,4	
Ânion GAP	Soro	33	26,4 ± 6,8	0,207
	Ringer	15	23,8 ± 5,5	
Sódio mEq/L	Soro	33	137,6 ± 9,4	0,207
	Ringer	15	134,1 ± 4,7	
Cloreto mEq/L	Soro	33	108,1 ± 7,5	0,628
	Ringer	15	106,3 ± 7,7	
Osmolaridade na admissão	Soro	33	300,4 ± 22,3	0,131
	Ringer	15	293,4 ± 9,1	
Volume total administrado em 24h	Soro	33	5326 ± 2148	0,230
	Ringer	15	4580 ± 2104	

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p<0,05

tenha sido observado um discreto aumento de lactato na avaliação de 12 horas, sem significância clínica.

Outra preocupação no que concerne ao uso de RL é que estudos demonstraram que soluções isotônicas são mais eficazes em prevenir hiponatremia em crianças graves. Por ser um fluido levemente hipotônico, o uso de RL pode estar associado à hiponatremia, aumentando o risco de edema cerebral e convulsões¹¹. Uma análise transversal e descritiva, desenvolvida em 2021, com 109 crianças em

pós-operatório, mostrou uma prevalência de 48,6% de hiponatremia em pacientes que receberam RL. Nenhuma delas foi grave ou necessitou de correção¹². Em nosso estudo, não foi constatada diferença estatística entre os níveis de sódio nos dois grupos.

No que diz respeito aos dados epidemiológicos, a CAD acomete 10 em cada 100.000 crianças no Brasil e representa a causa mais comum de hospitalização em pacientes diabéticos, principalmente menores de 4 anos¹³.

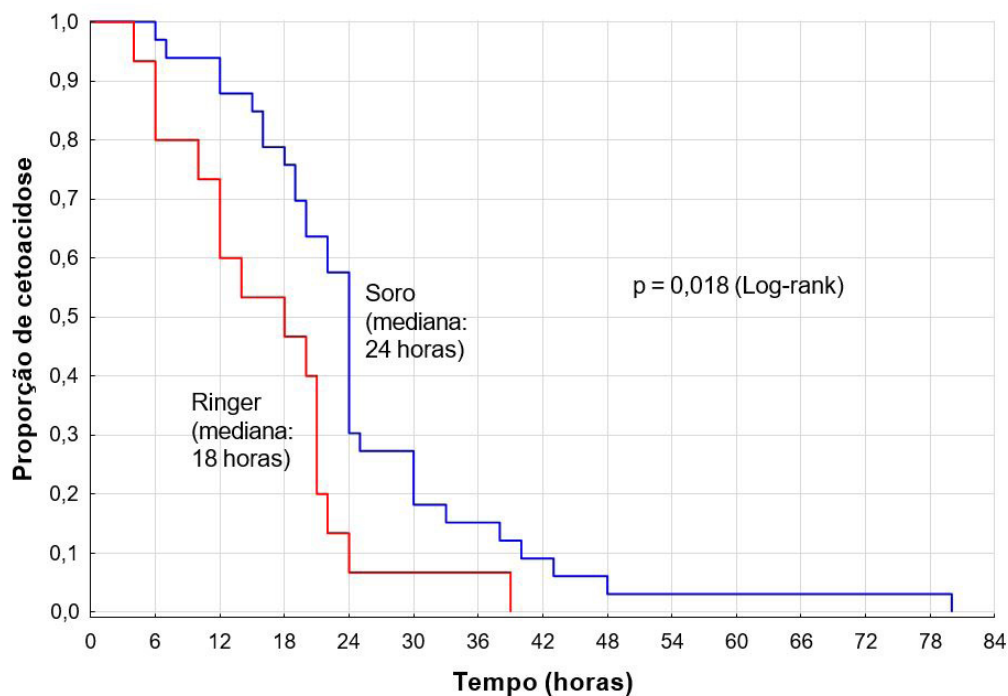


Figura 1. Tempo decorrido até a resolução da acidose
Legenda: Episódios de resolução da cetose diabética em cada internação

Tabela 2. Média da quantidade de insulina endovenosa recebida em UI/kg/h em 24 horas

Hora	Tratam	n	Insulina	
			Média ± desv padrão	p*
0H	Soro	33	0,026 ± 0,044	0,410
	Ringer	15	0,037 ± 0,048	
3H	Soro	33	0,095 ± 0,029	0,584
	Ringer	14	0,089 ± 0,035	
6H	Soro	33	0,094 ± 0,025	0,551
	Ringer	14	0,087 ± 0,029	
12H	Soro	32	0,094 ± 0,049	0,363
	Ringer	11	0,08 ± 0,029	
24H	Soro	23	0,083 ± 0,051	0,011
	Ringer	8	0,025 ± 0,046	

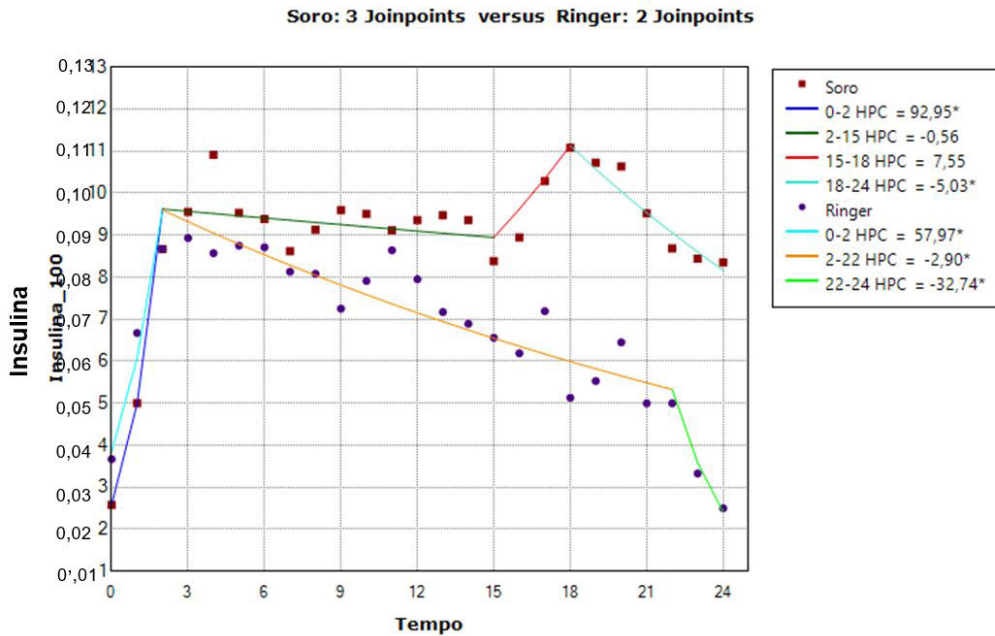
*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p<0,05

Comumente, ocorre no diagnóstico inicial de DM1, com sua incidência variando entre 13% e 80%². No atual estudo, 45,8% das internações apresentaram CAD como manifestação inicial da DM1.

Apesar de não terem sido observados óbitos nesta análise, as taxas de mortalidade por CAD em estudos com base populacional são relativamente constantes: 0,15% nos EUA; 0,18% a 0,25% no Canadá e 0,31% na Inglaterra, representando mais de 50% de todas as mortes em crianças com DM1, tendo o edema cerebral com principal etiologia¹³.

Alguns protocolos, inclusive o da Instituição onde este estudo foi realizado, recomendam que a infusão de fluidos intravenosos não ultrapasse a faixa 4000ml/m² em 24 horas^{14,15}. Pode-se observar que, na presente avaliação, a média do volume recebido em 24 horas foi de 4569 ± 1619ml. Apesar de esse dado não ter sido amplamente analisado, nenhuma das internações cursou com sinais clínicos de edema cerebral.

Por fim, este estudo apresentou algumas limitações. Em primeiro lugar, foi uma análise observacional, avaliando



* Indicates that the Hour Percent Change (HPC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level
Final Selected Model: Soro - 3 Joinpoints, Ringer - 2 Joinpoints. Rejected Parallelism.

Figura 2. Quantidade de insulina endovenosa recebida em 24 horas de internamento.

Legenda: Alterações percentuais por hora na quantidade de insulina endovenosa recebida em 24 horas. *HPC = Hour percent changeo

mudanças protocolares e utilizando parte dos dados coletados de forma retrospectiva. Em segundo, o tamanho modesto da amostra e o registo apenas do índice de mortalidade PIM2 limitaram a análise de algumas variáveis, não sendo possível, por exemplo, randomizar os participantes de acordo com a gravidade e avaliar a evolução do pH e da acidade dentro de cada subgrupo. Terceiro, os cristaloides administrados em outros setores, antes da admissão em UTIP, não foram quantificados e analisados.

O estudo sugere que o uso de RL foi associado a uma resolução mais rápida da CAD do que o SF 0,9%. Somado a isso, não evidenciamos a presença de complicações como hiponatremia e hiperlactatemia com significado clínico. Nesse contexto, os cristaloides balanceados podem ser preferidos em relação à solução salina para o tratamento da correção da depleção da CAD em pacientes pediátricos. Entretanto, conclui-se que mais estudos com um N amostral maior devem ser conduzidos para confirmar tais achados, bem como para avaliar os custos hospitalares, os escores de gravidade de cada paciente e indicar mudanças protocolares definitivas.

REFERÊNCIAS

1. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2022 Oct 17; [cited 2024 Jan 28]; 23(7):835-56. Available from: <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>. DOI: <https://doi.org/10.1111/pedi.13406>.
2. Dhataria KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 May 14; [cited 2024 Jan 28]; 6(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0165-1>. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>.
3. Maheshwari K, Turan A, Makarova N, Ma C, Esa WA, et al. Saline Versus Lactated Ringer's Solution. *Anesthesiology* [Internet]. 2020 Apr 1; [cited 2024 Jan 28]; 132(4):614-24. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/132/4/614/108890/Saline-versus-Lactated-Ringer-s-SolutionThe-Saline>. DOI: <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003130>.
4. Bergmann KR, Abuzzahab MJ, Nowak J, Arms J, Cutler G, Christensen E, et al. Resuscitation With Ringer's Lactate Compared With Normal Saline for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2018 Jul 16; [cited 2024 Jun 28]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://europepmc.org/article/med/30020245>. DOI: <https://doi.org/10.1097/pec.0000000000001550>.
5. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, Brown RM, Casey JD, Collins SP, et al. Clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Nov 16; [cited 2024 Jan 28]; 3(11):e2024596. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2772993>. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.24596>.
6. Alghamdi NA, Major P, Chaudhuri D, Tsui J, Brown B, Self WH, et al. Saline compared to balanced crystalloid in patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Explor* [Internet]. 2022 Jan; [cited 2024 Jan 28]; 4(1):e0613. Available from: https://journals.lww.com/ccejournal/fulltext/2022/01000/saline_compared_to_balanced_crystalloid_in.7.aspx. DOI: <https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000613>.
7. Lehr AR, Rached-d'Astous S, Parker M, McIntyre L, Sampson M, Hamid J, et al. Impact of balanced versus unbalanced fluid resuscitation on clinical outcomes in critically ill children: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2019 Aug 5; [cited 2024 Jan 28];

- 8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383009/>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1109-2>.
8. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *New Engl J Med* [Internet]. 2013 Sep 26 [cited 2024 Jan 28]; 369(13):1243-51. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208627>. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra1208627>.
 9. Barker ME. 0.9% saline induced hyperchloremic acidosis. *J Trauma Nurs* [Internet]. 2015; [cited 2024 Jan 28]; 22(2):111-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25768968/>. DOI: <https://doi.org/10.1097/jtn.000000000000115>.
 10. Zitek T, Skaggs ZD, Rahbar A, Patel J, Khan M. Does intravenous lactated ringer's solution raise serum lactate? *J Emerg Med* [Internet]. 2018 Sep; [cited 2024 Jan 28]; 55(3):313-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0736467918306024>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.05.031>.
 11. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2013 Dec 30; [cited 2024 Jan 28]; 133(1):105-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379232/>. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2041>.
 12. Shrestha AL, Jehangir S, Thomas RJ. Hyponatremia among postoperative children administered with hypotonic fluids in a tertiary care hospital: a descriptive cross-sectional study. *J Nepal Med Assoc* [Internet]. 2021 Nov 15; [cited 2024 Jan 28]; 59(243):1131-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35199746/>. DOI: <https://doi.org/10.31729/jnma.7133>.
 13. Castro L, Morcillo AM, Guerra-Júnior G. Cetoacidose diabética em crianças: perfil de tratamento em hospital universitário. *Rev Assoc Medica Bras* [Internet]. 2008 Dez; [citado 2024 Jan 28]; 54(6):548-53. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/zJS3C4cq5HD9r4SnMXLjqKb>. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0104-42302008000600021>.
 14. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2009 Dec; [cited 2024 Jan 28]; 10(8):534-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821944/>. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00511.x>.
 15. Hsia DS, Tarai SG, Alimi A, Coss-Bu JA, Haymond MW. Fluid management in pediatric patients with DKA and rates of suspected clinical cerebral edema. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2015 Mar 19; [cited 2024 Jan 28]; 16(5):338-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800410/>. DOI: <https://doi.org/10.1111/pedi.12268>.