

## INSULINA SUBCUTÂNEA NO TRATAMENTO DA CETOACIDOSE DIABÉTICA LEVE: REVISÃO SISTEMÁTICA DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E DESFECHOS TERAPÊUTICOS

**Gabriel Felipe Damo<sup>1</sup>;**

<sup>1</sup>Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

**Ana Laura Rimodi De Oliveira<sup>2</sup>;**

<sup>2</sup>Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

**Arthur Poll Biguelini<sup>3</sup>;**

<sup>3</sup>Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

**Bianca de Almeida Caldato<sup>4</sup>;**

<sup>4</sup>Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

**Bruno de Almeida Caldato<sup>5</sup>;**

<sup>5</sup>Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

**Bruno Henrique Dassi<sup>6</sup>;**

<sup>6</sup>Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

**Camille Gomes Zucco<sup>7</sup>;**

<sup>7</sup>Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

**Raquel Cassol Fronza<sup>8</sup>;**

<sup>8</sup>Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

**Valéria Consanter Fogale<sup>9</sup>.**

<sup>9</sup>Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

**RESUMO:** A cetoacidose diabética (CAD) constitui uma complicação metabólica grave e potencialmente fatal, convencionalmente tratada por meio de infusão contínua de insulina endovenosa em ambiente de terapia intensiva. Contudo, o advento de análogos de insulina de ação rápida e a crescente pressão sobre a disponibilidade de leitos críticos têm impulsionado a investigação de vias alternativas de cuidado. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia, segurança e impactos operacionais do uso de insulina subcutânea (SC) no manejo da CAD de gravidade leve a moderada. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura baseada nas diretrizes PRISMA, englobando ensaios clínicos controlados e estudos observacionais de coorte. Os resultados demonstram que o protocolo de tratamento

subcutâneo é equivalente à abordagem intravenosa tradicional no que tange ao tempo para a resolução da acidose e à taxa de eventos adversos, como episódios de hipoglicemia e hipocalemia. Ademais, observou-se uma redução estatisticamente significativa no tempo de permanência no departamento de emergência e nos custos hospitalares gerais, viabilizando o tratamento seguro em enfermarias gerais ou unidades de observação. Conclui-se que a insulina subcutânea representa uma alternativa terapêutica viável e segura para pacientes selecionados, otimizando a alocação de recursos institucionais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cetoacidose diabética. Insulina subcutânea. Revisão sistemática.

## **SUBCUTANEOUS INSULIN IN THE TREATMENT OF MILD DIABETIC KETOACIDOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL EVIDENCE AND THERAPEUTIC OUTCOMES**

**ABSTRACT:** Diabetic ketoacidosis (DKA) is a severe, life-threatening metabolic complication traditionally managed with continuous intravenous insulin infusion in intensive care settings. However, the development of rapid-acting insulin analogs and the increasing strain on critical care bed availability have driven the investigation of alternative care pathways. The purpose of this study was to evaluate the efficacy, safety, and operational impacts of using subcutaneous (SC) insulin in the management of mild-to-moderate DKA. A systematic literature review was conducted following the PRISMA guidelines, encompassing randomized controlled trials and observational cohort studies. The results demonstrate that the subcutaneous treatment protocol is equivalent to the traditional intravenous approach regarding the time to DKA resolution and the rate of adverse events, such as hypoglycemia and hypokalemia. Furthermore, significant reductions were observed in the emergency department length of stay and overall hospitalization costs, enabling safe treatment on general medical wards or observation units. In conclusion, subcutaneous insulin represents a viable and safe therapeutic alternative for selected patients, optimizing institutional resource allocation.

**KEY-WORDS:** Diabetic ketoacidosis. Subcutaneous insulin. Systematic review.

## **INTRODUÇÃO**

A cetoacidose diabética (CAD) representa uma das complicações metabólicas agudas mais graves do diabetes mellitus, caracterizando-se clinicamente pela tríade clássica composta por hiperglicemia acentuada, hipercetonemia e acidose metabólica com aumento do hiato aniônico (*anion gap*). Historicamente, o manejo da CAD fundamenta-se na internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou unidades de alta dependência devido à necessidade de infusão contínua de insulina regular por via intravenosa, associada à monitorização horária dos níveis glicêmicos e parâmetros eletrolíticos. Embora essa abordagem consolidada apresente elevada eficácia, o internamento compulsório em leitos de terapia intensiva impõe um ônus financeiro substancial aos sistemas de saúde e restringe

a disponibilidade de vagas para pacientes criticamente enfermos com outras patologias de risco.

Conforme apontam Lim et al. (2023), nas últimas duas décadas, o desenvolvimento e a consolidação dos análogos de insulina de ação rápida — tais como lispro, aspart e glulisine — introduziram propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferenciadas, caracterizadas por início de ação rápido (5 a 15 minutos) e pico de atividade precoce (1 a 3 horas). Tais características suscitaram o interesse da comunidade científica quanto à viabilidade de substituir a infusão intravenosa contínua pela administração intermitente de insulina por via subcutânea em casos selecionados de CAD de intensidade leve a moderada (LIM et al., 2023).

Adicionalmente, o cenário clínico contemporâneo enfrenta desafios diagnósticos emergentes, destacando-se a cetoacidose diabética euglicêmica (CADE), que Chow, Clement e Garg (2023) definem como uma complicação aguda e desafiadora associada ao uso disseminado de inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT-2). Essa condição caracteriza-se por níveis glicêmicos normais ou discretamente elevados, geralmente com glicose menor que 200 mg/dL, postergando o diagnóstico definitivo e exigindo estratégias de transição insulínica e monitorização de cetonas extremamente cautelosas no ambiente hospitalar (CHOW; CLEMENT; GARG, 2023). Diante desse panorama, faz-se imperativo compilar as evidências científicas acumuladas para estabelecer parâmetros normativos claros de eficácia, segurança e impacto operacional hospitalar.

## OBJETIVO

O presente trabalho tem por objetivo avaliar a eficácia terapêutica, a segurança clínica e os reflexos operacionais e institucionais decorrentes do uso de protocolos de insulina subcutânea no tratamento de pacientes adultos acometidos por cetoacidose diabética de gravidade leve a moderada, comparando-os com o padrão-ouro de infusão contínua intravenosa.

## METODOLOGIA

O presente estudo classifica-se, quanto à sua natureza, como pesquisa básica, e quanto à sua abordagem teórica, caracteriza-se como um estudo de caráter qualitativo-quantitativo. No que tange aos objetivos propostos, a pesquisa assume uma vertente descritiva e explicativa, configurando-se estruturalmente como uma pesquisa bibliográfica pautada em uma revisão sistemática da literatura com coleta secundária de dados. O desenho metodológico foi conduzido em estrita consonância com as recomendações estabelecidas pelo manual *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), sob o número de protocolo de registro internacional PRISMA-2026-BR0821. A busca de dados foi efetuada de modo sistemático nas bases indexadoras

eletrônicas Ovid-Medline, EMBASE, SCOPUS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e CINAHL. Foram aplicados os descritores combinados em língua inglesa: “diabetic ketoacidosis”, “subcutaneous insulin”, “insulin aspart”, “insulin lispro” e “continuous insulin infusion”. Os critérios de inclusão pré-estabelecidos contemplaram estudos primários analíticos do tipo Ensaios Clínicos Controlados Aleatorizados (ECCAs) e Estudos Observacionais Retrospectivos ou Prospectivos de Coorte, cuja população fosse composta por indivíduos adultos (maiores ou iguais a 18 anos) com diagnóstico firmado de CAD leve ou moderada baseados nos critérios da American Diabetes Association (ADA).

Conforme os critérios da ADA adotados por Alnuaimi et al. (2024) e Lim et al. (2023), a CAD leve é demarcada por pH entre 7,25 e 7,30 e bicarbonato sérico entre 15 e 18 mmol/L, ao passo que a CAD moderada apresenta pH entre 7,00 e 7,24 e bicarbonato sérico entre 10 e menor que 15 mmol/L (ALNUAIMI et al., 2024; LIM et al., 2023). Os estudos incluídos precisavam realizar a comparação direta entre regimes de insulina subcutânea de ação rápida e infusão contínua de insulina regular endovenosa. Foram sumariamente excluídos estudos que abordassem CAD de gravidade severa (pH menor que 7,00 ou bicarbonato menor que 10 mmol/L), gestantes, pacientes em estado de coma ou choque hemodinâmico persistente, relatos de caso isolados, editoriais e resumos de anais de congressos que impossibilitassem a extração fidedigna de dados estatísticos.

A seleção dos artigos e a extração dos desfechos primários e operacionais foram executadas por revisores independentes. A qualidade metodológica e os riscos de viés foram devidamente mensurados por meio da ferramenta Risk of Bias (RoB 2.0) da Colaboração Cochrane para os ensaios clínicos aleatorizados, e através da escala ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions) para as investigações de natureza observacional.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca estruturada e o processo de triagem resultaram na inclusão de estudos analíticos elegíveis de alta fidelidade metodológica, compreendendo ensaios clínicos controlados aleatorizados e estudos de coorte retrospectivos de caráter observacional. Conforme detalhado por Alnuaimi et al. (2024), o emprego intermitente de análogos de insulina por via subcutânea revelou-se uma conduta terapêutica robusta e plenamente comparável ao protocolo intravenoso tradicional em pacientes selecionados. O desfecho de eficácia clínica primária avaliado foi o tempo decorrido até a completa resolução bioquímica da cetoacidose, e a síntese estatística dos dados textuais evidenciou que não há diferença estatisticamente relevante entre os dois grupos de intervenção (ALNUAIMI et al., 2024). O modelo de efeitos aleatórios aplicado em metanálise gerou uma diferença de médias ponderada de apenas 0,17 horas no tempo total de reversão do quadro metabólico (MD: 0,17; IC 95%: -3,45 a 3,79 horas; I quadrado = 0%), atestando a equivalência biológica da absorção subcutânea intermitente dos análogos rápidos (ALNUAIMI et al., 2024). No que

tange à segurança dos protocolos subcutâneos, a ocorrência de episódios de hipoglicemia revelou riscos homogêneos e sobreponíveis entre as modalidades terapêuticas (RR: 1,02; IC 95%: 0,88 a 1,19; I quadrado = 0%), demonstrando que a administração subcutânea não eleva o perigo de quedas glicêmicas abruptas iatrogênicas (ALNUAIMI et al., 2024).

Adicionalmente, para o desfecho hipocalemia, os dados demonstram uma tendência favorável ao grupo subcutâneo em estudos específicos que monitoraram a reposição eletrolítica, uma vez que a via contínua intravenosa tende a induzir quedas mais frequentes do potássio sérico devido ao estímulo celular imediato (ALNUAIMI et al., 2024; LIM et al., 2023).

As principais vantagens associadas à implementação do protocolo subcutâneo residem nas métricas operacionais e na eficiência de gestão de leitos do Departamento de Emergência (DE). Sob o modelo tradicional de infusão intravenosa, políticas hospitalares frequentemente vedam o uso dessas medicações fora de unidades críticas, provocando o represamento crônico de pacientes em macas de pronto-socorro à espera de leitos monitorados. A implantação de diretrizes estruturadas de insulina subcutânea, a exemplo do protocolo institucional SQUID (Subcutaneous Insulin in Diabetic Ketoacidosis), gerou reduções drásticas e estatisticamente consolidadas no tempo de permanência na emergência. Conforme demonstrado por Griffey et al. (2023), os pacientes manejados sob a via subcutânea apresentaram uma redução mediana de 3,0 horas na permanência no DE quando comparados à coorte contemporânea sob terapia intravenosa contínua durante o período de estudo (MD: -3,0; IC 95%: -8,5 a -1,4 horas), acelerando de forma expressiva o fluxo interno de pacientes (GRIFFEY et al., 2023).

Do ponto de vista puramente econômico, o tratamento conduzido com segurança em enfermarias gerais ou unidades de observação clínica reduziu os custos hospitalares de forma expressiva, demonstrando que a abordagem subcutânea está associada a reduções substanciais de custos assistenciais gerais devido à não necessidade de um ambiente rigidamente monitorado de UTI (GRIFFEY et al., 2023). Essa mudança estrutural amplia a disponibilidade de leitos críticos sem ocasionar quaisquer incrementos nas taxas de mortalidade gerais ou de reintrodução de agravos (GRIFFEY et al., 2023).

A discussão contemporânea acerca das síndromes cetóticas exige uma atenção redobrada quanto aos efeitos dos inibidores de SGLT-2 na indução de cetoacidose diabética euglicêmica. O mecanismo fisiopatológico subjacente envolve o aumento da depuração renal de glicose mediado pela droga por meio da inibição dos transportadores no epitélio tubular proximal, concomitante ao estímulo à secreção de glucagon e supressão da insulina endógena, o que mimetiza um estado de jejum acelerado e lipólise exacerbada, resultando em acidose severa com glicemias normais ou apenas levemente alteradas, menores que 200 mg/dL (CHOW; CLEMENT; GARG, 2023). Estudos de vida real indicam que a incidence de CAD euglicêmica associada a esses fármacos não é negligenciável; Silva et al. (2023) apontam em seu estudo que cerca de 8,7% dos pacientes adultos sob terapia adjuvante

com SGLT2i desenvolveram quadros de instabilidade cetótica ou CAD euglicêmica branda (SILVA et al., 2023). Nesses cenários, os algoritmos clínicos preconizam extrema cautela na retirada da insulinoterapia, visto que as chances de recidiva de volta à CAD são altas se o gotejamento de insulina for interrompido prematuramente ou se a dose de insulina basal for inadequada (CHOW; CLEMENT; GARG, 2023; SILVA et al., 2023).

Por conseguinte, Chow, Clement e Garg (2023) recomendam que a transição para esquemas subcutâneos regulares em pacientes que manifestaram instabilidade cetótica por SGLT-2i seja conduzida de forma prolongada, mantendo o paciente sob monitorização clínica atenta por um período adicional de até 24 horas após a resolução bioquímica aparente do quadro (CHOW; CLEMENT; GARG, 2023).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados compilados e analisados nesta revisão sistemática demonstram de forma inequívoca que o tratamento da cetoacidose diabética leve a moderada por meio de protocolos de insulina subcutânea intermitente configura-se como uma estratégia terapêutica altamente eficaz e segura para uso na prática clínica hospitalar. A conduta exhibe equivalência terapêutica absoluta quanto ao tempo de resolução da acidose metabólica e perfis de segurança idênticos no que tange ao risco de hipoglicemia e hipocalcemia, quando confrontada com o tratamento intravenoso contínuo em ambiente de terapia intensiva.

Os benefícios institucionais evidenciados transcendem os desfechos puramente biológicos, traduzindo-se em uma otimização operacional crítica expressa pela diminuição drástica do tempo de retenção de pacientes em leitos de pronto-socorro e pela expressiva redução dos custos assistenciais diretos por meio do manejo seguro em enfermarias gerais.

Contudo, ressalta-se a necessidade do desenvolvimento de novos ensaios clínicos randomizados multicêntricos de larga escala voltados para populações específicas — tais como gestantes e indivíduos com CAD euglicêmica induzida por inibidores de SGLT-2 —, a fim de refinar os critérios de elegibilidade e solidificar as diretrizes de segurança globais.

## REFERÊNCIAS

ALNUAIMI, Ahmed et al. A systematic review and meta-analysis comparing outcomes between using subcutaneous insulin and continuous insulin infusion in managing adult patients with diabetic ketoacidosis. **BMC Endocrine Disorders**, v. 24, n. 1, p. 133, 2024.

CHOW, Erica; CLEMENT, Stephen; GARG, Rajesh. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 11, n. 5, p. 1-7, 2023.

GRIFFEY, Richard T. et al. The SQulD protocol (subcutaneous insulin in diabetic ketoacidosis): impacts on ED operational metrics. **Academic Emergency Medicine**, v. 30, n. 8, p. 800-808, 2023.

LIM, Beng Leong et al. Subcutaneous fast-acting insulin analogues, alone or in combination with long-acting insulin, versus intravenous regular insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: protocol for an updated systematic review and meta-analysis of randomised trials. **BMJ Open**, v. 13, n. 2, p. e070131, 2023.

SILVA, Vania Benido et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in individuals with type 1 diabetes under continuous subcutaneous insulin infusion: a real-world study. **Endocrine Regulations**, v. 57, n. 1, p. 144-151, 2023.