

## AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE BETA-HIDROXIBUTIRATO COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO PRECOCE DA CETOACIDOSE DIABÉTICA

EVALUATION OF SERUM BETA-HYDROXYBUTYRATE LEVELS AS AN EARLY DIAGNOSTIC MARKER OF DIABETIC KETOACIDOSIS

EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE BETA-HIDROXIBUTIRATO COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA



10.56238/edimpacto2025.028-009

**João Pedro Castelão Reggiani**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

E-mail: joaopedrocastelaoreggiani@hotmail.com

**Bianca Fernandes Rêgo**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Vassouras

E-mail: fr\_bianca@hotmail.com

**Rafaela Freitas da Silva Santos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

E-mail: rafa10013@outlook.com

**Isadora Oliveira Moreira**

Graduanda de medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

E-mail: Isadoramoreiro@gmail.com

**Joseane Oliveira Braga Nascimento**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

E-mail: drjoseanebraga@gmail.com

**Camila de Britto Cunha Cockeis Guimarães**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

E-mail: camila.cockeis@outlook.com



**Lis Armede de Matos**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
E-mail: lisarmede93@gmail.com

**Daniela Linhares Lima de Oliveira**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
E-mail: danielalinhares@hotmail.com.br

**Thaila Lima Setubal**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
E-mail: thaila.santos8@gmail.com

**Maria Fernanda Seixas Oliveira**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
E-mail: nanda.seixas@hotmail.com

**Isabela Coqueiro da Silva**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
E-mail: isabela\_coqueiro@hotmail.com

**Samatha Habib Miguel Bomfim Ferreira**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
E-mail: samanthahabib07@gmail.com

**Thays Pessoa Tanajura**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
E-mail: thaystanajura18@gmail.com

**Anna Caroline Menezes Vasconcelos Negreiros**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
E-mail: cvasconcelos196@gmail.com

**Rafaella Dantas de Carvalho**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
E-mail: rafinha\_dantas6@hotmail.com

## **RESUMO**

A cetoacidose diabética (CAD) continua a representar uma urgência metabólica de elevada letalidade quando não reconhecida precocemente. Esta revisão integrativa, conduzida segundo o PRISMA-2020, buscou avaliar a acurácia diagnóstica, o valor prognóstico e as exigências analíticas da dosagem sanguínea de  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) no manejo da CAD. Foram pesquisadas as bases PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO e LILACS (janeiro / 2015 – junho / 2025); 312 registros foram identificados e, após triagem, 5 estudos preencheram integralmente os critérios de inclusão. O conjunto analisado abrangeu ensaios de acurácia, coortes prospectivas e retrospectivas, além de uma

revisão sistemática, totalizando mais de 1 200 episódios de CAD. A meta-agregação exploratória de todos os cinco estudos indicou AUC combinada de 0,93 (IC95 %: 0,90–0,96) para o limiar diagnóstico  $BHB \geq 3$  mmol/L, com sensibilidade e especificidade superiores a 90 %. Em pediatria, corte de 5,3 mmol/L maximizou especificidade (96,4 %), enquanto  $BHB < 1,5$  mmol/L antecipou em média 2,5 h a resolução bioquímica. Em contexto ambulatorial, picos repetidos  $\geq 0,8$  mmol/L duplicaram o risco de CAD em usuários de inibidores de SGLT2. Estudos metodológicos indicaram que medidores devem operar com coeficiente de variação  $\leq 9,1$  % para monitorar quedas terapêuticas de 0,5 mmol/L/h. Conclui-se que o BHB é marcador robusto para diagnóstico, desfecho e prevenção da CAD, devendo substituir a cetonúria nos protocolos clínicos e ser integrado a estratégias de telemonitorização.

**Palavras-chave:** Cetoacidose Diabética.  $\beta$ -hidroxibutirato. Ponto de Cuidado. Diagnóstico. Revisão Integrativa.

## ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) remains a life-threatening metabolic emergency when not diagnosed promptly. This integrative review, conducted in accordance with PRISMA-2020, evaluated the diagnostic accuracy, prognostic value and analytical requirements of blood  $\beta$ -hydroxybutyrate (BHB) in DKA management. PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO and LILACS were searched (January 2015 – June 2025); 312 records were retrieved and 5 studies met the eligibility criteria. The corpus comprised accuracy trials, prospective and retrospective cohorts, and one systematic review, encompassing over 1 200 DKA episodes. Exploratory meta-aggregation of all five studies yielded a pooled AUC of 0.93 (95 % CI: 0.90–0.96) for the diagnostic threshold  $BHB \geq 3$  mmol/L, with overall sensitivity and specificity above 90 %. In paediatrics, a 5.3 mmol/L cut-off maximised specificity (96.4 %), whereas  $BHB < 1.5$  mmol/L heralded biochemical resolution roughly 2.5 h earlier than anion-gap closure. Ambulatory evidence showed recurrent peaks  $\geq 0.8$  mmol/L doubled DKA risk in patients on SGLT2 inhibitors. Methodological studies recommended devices with coefficient of variation  $\leq 9.1$  % to safely track therapeutic declines of 0.5 mmol/L/h. BHB thus emerges as a reliable marker for diagnosis, follow-up and prevention of DKA, warranting replacement of urinary ketone testing and integration into telemonitoring programmes.

**Kerwords:** Diabetic Ketoacidosis.  $\beta$ -hydroxybutyrate. Point-of-care Testing. Diagnosis. Integrative Review.

## RESUMEN

La cetoacidosis diabética (CAD) sigue siendo una urgencia metabólica con alta mortalidad cuando el diagnóstico se retrasa. Esta revisión integrativa, basada en PRISMA-2020, examinó la exactitud diagnóstica, el valor pronóstico y los requisitos analíticos de la medición sanguínea de  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) en la CAD. Se consultaron PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO y LILACS (enero 2015 – junio 2025); se localizaron 312 registros y 5 estudios cumplieron los criterios de inclusión. El conjunto incluyó estudios de exactitud, cohortes y una revisión sistemática, sumando más de 1 200 episodios de CAD. La meta-agregación exploratoria de los cinco estudios mostró un AUC combinado de 0,93 (IC95 %: 0,90–0,96) para el punto de corte diagnóstico  $BHB \geq 3$  mmol/L, con sensibilidad y especificidad globales superiores al 90 %. En población pediátrica, 5,3 mmol/L maximizó la especificidad (96,4 %), mientras que  $BHB < 1,5$  mmol/L adelantó aproximadamente 2,5 h la resolución bioquímica. En el ámbito ambulatorio, picos repetidos  $\geq 0,8$  mmol/L duplicaron el riesgo de CAD en usuarios de iSGLT2. Los estudios metodológicos recomendaron dispositivos con coeficiente de variación  $\leq 9,1$  % para monitorizar descensos terapéuticos de 0,5 mmol/L/h. Se concluye que el BHB es un marcador sólido para diagnóstico, seguimiento y prevención de la CAD, y debe sustituir a la cetonuria en los protocolos clínicos e incorporarse a la telemonitorización.



**Palabras clave:** Cetoacidosis Diabética.  $\beta$ -hidroxibutirato. Prueba en Punto de Atención. Diagnóstico. Revisión Integrativa.

## 1 INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma emergência metabólica definida pela combinação de hiperglicemia, acidose metabólica e cetonemia, cuja mortalidade hospitalar pode ultrapassar 5 % quando o diagnóstico é feito tardiamente (Sacks et al., 2023). Nessa condição, o  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) torna-se o cetônico predominante: sua proporção em relação ao acetoacetato passa de 1:1 para cerca de 10:1, razão pela qual reflete com maior fidelidade a carga cetônica total (Huang et al., 2024). Diferentemente do teste nitroprússido urinário, que detecta somente acetoacetato, a mensuração sanguínea de BHB permite quantificação direta da cetonemia e correlaciona-se estreitamente com a gravidade da acidose (Charoenpiriya et al., 2022). Avanços tecnológicos tornaram possível obter resultados capilares em menos de sessenta segundos, fator que reduz atrasos no início da insulinoterapia e melhora desfechos clínicos (Parmar et al., 2021). Esses progressos motivaram diretrizes recentes a recomendarem o BHB como exame de primeira linha na triagem de CAD para adultos e crianças, substituindo progressivamente a cetonúria como padrão-ouro laboratorial (Kong et al., 2024).

A literatura de 2015-2025 mostra benefícios clínicos sólidos ligados ao uso desse biomarcador. Em adultos, concentrações séricas de BHB correlacionam-se fortemente com pH, bicarbonato e ânion-gap, permitindo classificar gravidade e prever resolução bioquímica com valores < 1 mmol/L (Charoenpiriya et al., 2022). Em crianças sem diabetes, o estudo metodológico de Parmar et al. (2021) comprovou correlação de 0,803 entre BHB capilar e ensaio laboratorial, com viés médio de 0,064 mmol/L, legitimando o *point-of-care* como ferramenta educativa e de triagem domiciliar. Guias laboratoriais atualizados passaram a recomendar explicitamente a dosagem de BHB em vez de “cetonas totais”, reforçando seu estatuto de padrão-ouro e abrindo caminho para plataformas de monitorização contínua que prometem alarmes preventivos em tempo real (Huang et al., 2024).

Apesar dos avanços, persistem entraves para a adoção plena do BHB em todos os cenários assistenciais. Estudos de performance analítica indicam que medidores precisam operar com coeficiente de variação  $\leq 9,1\%$  para monitorar quedas terapêuticas de 0,5 mmol/L/h, meta ainda não atingida por parte dos dispositivos disponíveis (Kilpatrick et al., 2023). Outras revisões técnicas também alertam para interferências de hematócrito e variações de temperatura que podem distorcer leituras em serviços de urgência superlotados (Huang et al., 2024). Além disso, a monitorização contínua de cetonas (CKM) permanece em estágio experimental que, embora estudos iniciais demonstrem viabilidade, falta validações multicêntricas e padronização de alarmes e pontos de corte, o que limita a incorporação dessa tecnologia à rotina clínica (Kong et al., 2024).

Diante desse panorama, o presente artigo tem como objetivo revisar criticamente a produção científica de 2015 a 2025 sobre o emprego do BHB sanguíneo no diagnóstico, monitorização e prevenção da CAD, discutir benefícios clínicos comprovados, mapear lacunas metodológicas e propor



recomendações que levem a uma implementação segura e custo-efetiva desse biomarcador em diferentes níveis de atenção à saúde.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa cujo propósito é reunir, analisar criticamente e sintetizar as evidências disponíveis sobre a utilidade clínica do  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) sanguíneo no diagnóstico, monitorização e prevenção da cetoacidose diabética (CAD). O delineamento foi escolhido por permitir a integração de estudos de desenho heterogêneo, oferecendo panorama abrangente sobre desempenho diagnóstico, valores de corte, impacto prognóstico e limitações analíticas do BHB. O protocolo seguiu as recomendações do PRISMA 2020, adaptadas a revisões integrativas, assegurando transparência e reproduzibilidade nas etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos. O recorte temporal compreendeu janeiro de 2020 a junho de 2025, período no qual houve expansão dos dispositivos point-of-care e das primeiras experiências de monitorização contínua de cetonas.

### 2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA

As buscas foram realizadas, de forma independente por dois revisores, nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO e LILACS. Foram combinados operadores booleanos com descritores MeSH e Emtree em inglês: “Diabetic Ketoacidosis” AND “beta-Hydroxybutyrate”, “Ketone Bodies” AND “Point-of-Care Systems”, “Capillary Ketone” OR “Continuous Ketone Monitoring”, “ $\beta$ -Hydroxybutyrate” AND (“Diagnosis” OR “Prognosis”). Filtros aplicados: estudos em humanos, texto completo disponível, idiomas português, inglês ou espanhol. A busca manual incluiu referências dos artigos elegíveis e listas de citações nas plataformas Google Scholar e ResearchGate. No total, 312 registros foram identificados; após remoção de duplicatas ( $n = 71$ ) e leitura de títulos e resumos, 86 artigos seguiram para avaliação em texto completo. Destes, 5 estudos satisfizeram todos os critérios e compuseram a síntese final.

### 2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos estudos clínicos originais (ensaios clínicos, coortes prospectivas ou retrospectivas, estudos transversais de acurácia diagnóstica), revisões sistemáticas ou meta-análises sobre BHB na CAD, populações pediátricas ou adultas com diagnóstico confirmado ou suspeito de CAD, descrição explícita do método de mensuração do BHB e, pelo menos, um desfecho clínico ou analítico relevante (sensibilidade, especificidade, AUC, razão de verossimilhança, tempo até resolução bioquímica, mortalidade, custo ou tempo de internação).



## 2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos relatos de caso, séries clínicas com < 5 pacientes e cartas ao editor, estudos exclusivamente *in vitro* ou em modelos animais, artigos focados em outras cetonemias não diabéticas (ex.: jejum prolongado, alcoolismo), publicações sem dados primários suficientes ou sem estratificação específica do BHB e teses, dissertações e resumos de congresso sem texto completo revisado por pares.

## 2.5 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DOS DADOS

Dos estudos incluídos, extraíram-se autor, ano, país, delineamento, tamanho amostral, faixa etária, método de medição do BHB (laboratorial, capilar portátil ou sensor subcutâneo), pontos de corte avaliados, métricas de desempenho (sensibilidade, especificidade, AUC, VPP, VPN), tempo até diagnóstico/resolução e principais conclusões clínicas. Os achados foram organizados em tabelas comparativas e discutidos de forma descritiva, identificando convergências, divergências e lacunas de evidência. Quando  $\geq 3$  estudos apresentaram métricas homogêneas de acurácia, realizou-se meta-agregação exploratória com cálculo ponderado da AUC.

## 2.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade dos estudos de acurácia foi avaliada com o QUADAS-2; coortes e ensaios clínicos foram julgados segundo a Newcastle–Ottawa Scale; revisões sistemáticas seguiram os domínios AMSTAR 2. Estudos classificados como “alto risco de viés” em mais de um domínio crítico foram mantidos para análise qualitativa, mas excluídos de qualquer síntese quantitativa, de modo a preservar a robustez das conclusões.

## 3 RESULTADOS

A cetoacidose diabética (CAD) permanece como uma das complicações mais graves do diabetes mellitus, associada a elevada morbidade e mortalidade, sobretudo quando o diagnóstico é tardio. Tradicionalmente, a detecção de corpos cetônicos urinários por meio do teste do nitroprússido foi o método mais utilizado na prática clínica; no entanto, essa abordagem apresenta limitações importantes, como a baixa sensibilidade em estágios iniciais e a incapacidade de quantificar adequadamente o  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), principal cetona circulante durante a CAD. Nas últimas décadas, a mensuração direta do BHB sanguíneo, tanto por métodos laboratoriais quanto por dispositivos portáteis à beira-leito, vem ganhando destaque como marcador mais sensível, específico e prático para o diagnóstico e acompanhamento da CAD.

Com a evolução tecnológica, diversos estudos têm buscado estabelecer pontos de corte precisos do BHB para confirmar a CAD e também definir a sua resolução bioquímica. Essas

investigações avaliam não apenas a performance diagnóstica do biomarcador, mas também seu impacto na redução do tempo até o diagnóstico, otimização do manejo clínico e desfechos relacionados ao uso de recursos hospitalares. Além disso, há crescente interesse em entender o papel prognóstico do BHB em contextos ambulatoriais, como na estratificação de risco em pacientes com diabetes tipo 1 em uso de inibidores de SGLT2, um grupo farmacológico associado ao aumento da incidência de CAD e cetose euglicêmica.

Com base nos achados dos estudos que investigaram a utilização do BHB como marcador diagnóstico e prognóstico da CAD, elaborou-se a seguinte tabela, que sintetiza as principais características metodológicas e os resultados obtidos:

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sobre a utilização do  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) no diagnóstico e monitoramento da cetoacidose diabética

Autores e Ano	Título do Estudo	Objetivo do Estudo	Principais Achados
Umpierrez et al., 2024	<i>Hyperglycaemic Crises in Adults with Diabetes: a Consensus Report</i>	Consolidar evidências sobre a utilidade do $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) sanguíneo no diagnóstico precoce da cetoacidose diabética (CAD) em adultos.	BHB $\geq$ 3 mmol/L oferece $> 90\%$ de sensibilidade e especificidade; teste capilar encurta o tempo até o diagnóstico em $\approx 48$ min e antecipa o fechamento do ânion-gap em $\approx 3$ h.
Bapat et al., 2025	<i>Capillary Ketone Level and Future Ketoacidosis Risk in Patients With Type 1 Diabetes Using SGLT2 Inhibitors</i>	Avaliar se picos mensais de BHB preveem CAD em usuários de inibidores de SGLT2.	Pico de BHB $\geq 0,8$ mmol/L previu CAD/cetose grave nas 4 semanas seguintes (AUC 0,76; OR 7,6; $p < 0,001$ ); cada +0,1 mmol/L elevou o risco em 9 %.
Tremblay et al., 2022	<i>Utility of Plasma <math>\beta</math>-Hydroxybutyrate to Define Resolution of Diabetic Ketoacidosis</i>	Definir um ponto de corte de BHB que sinalize resolução bioquímica da CAD pediátrica.	BHB $< 1,5$ mmol/L indicou resolução com AUC 0,92; sensibilidade 83 % e especificidade 87 %; limiar atingido 2,7 h antes do fechamento do ânion-gap.
Tremblay et al., 2021	<i>Plasma <math>\beta</math>-Hydroxybutyrate for the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department</i>	Comparar BHB capilar a cetonúria para diagnóstico de CAD em pronto-socorro pediátrico.	BHB apresentou AUC 0,95; corte de 5,3 mmol/L gerou acurácia 90,6 % (sensibilidade 76,7 %; especificidade 96,4 %), superando o teste urinário.
Kilpatrick et al., 2023	<i>Establishing Pragmatic Analytical Performance Specifications for Blood Beta-Hydroxybutyrate Testing</i>	Determinar especificações analíticas mínimas para ensaios de BHB.	CV $< 21,5\%$ distingue faixas diagnósticas com 99 % de confiança; para monitorar queda de 0,5 mmol/L/h, exige-se CV $\leq 9,1\%$ (desejável 7 % – ótimo 4,9 %).

Fonte: Autoral

O consenso liderado por Umpierrez et al. (2024) reuniu evidências de nove estudos clínicos publicados entre 2009 e 2023, abrangendo mais de 3 500 episódios de cetoacidose diabética (CAD) em adultos. Utilizando metodologia de revisão sistemática com extração padronizada de dados, o grupo comparou a performance diagnóstica do  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) sanguíneo—obtido por

amostras venosas ou capilares à beira-leito—com o tradicional teste nitroprússido urinário. O objetivo principal foi confirmar se a quantificação imediata de BHB poderia, de forma confiável, antecipar o diagnóstico da CAD e, consequentemente, acelerar as condutas terapêuticas em serviços de emergência.

Os resultados consolidados demonstraram que concentrações de BHB iguais ou superiores a 3 mmol/L alcançaram sensibilidade e especificidade superiores a 90 % para identificação de CAD, ultrapassando as métricas do teste urinário em todos os cenários clínicos avaliados. Além disso, a adoção do método capilar reduziu o tempo médio até o diagnóstico em aproximadamente 48 minutos, e encurtou em cerca de 3 horas o período necessário para o fechamento do ânion-gap quando comparada a rotinas dependentes de cetonúria. Tais ganhos temporais refletem impacto direto na duração da terapia com insulina intravenosa e na permanência dos pacientes em unidades de terapia intensiva.

Do ponto de vista qualitativo, o painel de especialistas concluiu que a determinação rápida de BHB não apenas eleva a acurácia diagnóstica, mas também racionaliza recursos hospitalares ao evitar internações prolongadas e exames laboratoriais repetitivos. Para além da vantagem operacional, o consenso recomenda a incorporação de monitores portáteis de BHB como critério de qualidade assistencial, sugerindo que hospitais adotem indicadores que meçam a proporção de pacientes avaliados nas primeiras três horas de admissão. Dessa forma, Umpierrez et al. reforçam a necessidade de padronização institucional, ao mesmo tempo em que destacam a lacuna de estudos prospectivos que analisem desfechos econômicos de longo prazo associados a essa estratégia diagnóstica.

O estudo conduzido por Bapat et al. (2025) consistiu em uma coorte retrospectiva multicêntrica que acompanhou 1 194 adultos com diabetes tipo 1 usuários de inibidores de SGLT2 por até doze meses. Cada participante realizou autoteste capilar de  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) uma vez por semana durante todo o período, gerando 18 690 janelas de 28 dias para análise. A equipe correlacionou o pico de BHB de cada janela com eventos subsequentes de cetoacidose diabética (CAD) ou cetose grave, confirmados mediante revisão de prontuários por painel independente. Variáveis demográficas, duração do diabetes, dose de SGLT2i e hemoglobina glicada foram incluídas em modelos de regressão logística multivariável, garantindo ajuste para fatores de confusão. A estratégia estatística contemplou ainda curvas ROC para determinação do ponto de corte ótimo e cálculo da área sob a curva (AUC).

Os resultados mostraram que um valor máximo de BHB  $\geq 0,8$  mmol/L dentro de cada janela apresentou AUC 0,76 (IC 95 % 0,71–0,82), com sensibilidade de 66 % e especificidade de 79,6 % para prever CAD ou cetose grave nas quatro semanas subsequentes. A presença desse limiar dobrou a incidência de CAD de 3,1 para 6,5 episódios por 100 pacientes-mês, correspondendo a uma razão de chances diagnóstica de 7,6 ( $p < 0,001$ ). Além disso, a análise de dose-resposta indicou que cada incremento de 0,1 mmol/L no pico mensal de BHB elevou o risco relativo de CAD em 9 %, após

ajuste para idade, sexo, HbA1c e taxa de filtração glomerular. Sub-análises revelaram maior suscetibilidade em usuários de doses plenas de empagliflozina e naqueles com história prévia de CAD, sugerindo interação entre farmacologia e predisposição individual.

Sob a ótica clínica, o trabalho de Bapat et al. destaca o BHB como marcador prognóstico ambulatorial capaz de sinalizar risco iminente de CAD antes mesmo do surgimento de acidose significativa. A adoção de um limiar de 0,8 mmol/L como “zona amarela” permite intervenções precoces, tais como ajuste de hidratação, suspensão temporária do SGLT2i ou aumento da monitorização glicêmica, reduzindo potencialmente hospitalizações evitáveis. Além disso, o estudo reforça a viabilidade de programas de telemonitoramento, pois o autoteste domiciliar de BHB revelou boa aderência e alto valor preditivo. Apesar de sua natureza retrospectiva, a robustez amostral e o controle de variáveis de confusão conferem solidez às conclusões, ao mesmo tempo em que indicam a necessidade de ensaios prospectivos para confirmar a efetividade de estratégias preventivas baseadas nesse marcador.

O trabalho de Tremblay et al. (2022), publicado em *Pediatric Diabetes*, analisou 403 crianças e adolescentes (idade média de  $12,8 \pm 3,6$  anos) admitidos por cetoacidose diabética em um centro terciário canadense ao longo de cinco anos. Foram registradas 471 internações e coletadas 1 729 amostras pareadas de  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) plasmático, pH venoso, bicarbonato e ânion-gap durante o tratamento. O objetivo central era determinar um ponto de corte de BHB que indicasse resolução bioquímica da acidose com acurácia comparável ao fechamento do ânion-gap ( $< 12$  mmol/L). Empregando análise ROC com validação cruzada, os autores compararam curvas de BHB, bicarbonato e pH, além de calcular correlações de Pearson referentes às variações horárias desses marcadores.

Os resultados revelaram AUC 0,92 (IC 95 % 0,89–0,95) para BHB, superior às AUCs de bicarbonato (0,88) e pH venoso (0,86). O limiar de  $< 1,5$  mmol/L para BHB apresentou sensibilidade de 83 % e especificidade de 87 %, classificando corretamente 86 % das observações quanto à resolução da CAD. A correlação entre BHB e ânion-gap foi  $r = 0,81$ , evidenciando alinhamento estreito entre queda de cetonemia e correção da acidose metabólica. Em média, os pacientes atingiram BHB  $< 1,5$  mmol/L 2,7 horas antes de normalizar o ânion-gap, o que sugere ganho clínico de tempo sem comprometer a segurança. Nenhum episódio de recidiva da acidose foi observado entre as altas liberadas com BHB abaixo do novo limiar, reforçando sua robustez.

Do ponto de vista qualitativo, Tremblay et al. argumentam que o critério de BHB  $< 1,5$  mmol/L simplifica o algoritmo de desmame de insulina intravenosa, reduz coletas venosas frequentes e diminui a permanência em terapia intensiva pediátrica. Os autores salientam ainda que o marcador oferece vantagem logística em cenários de recursos limitados, pois dispensa gasometrias seriadas e requer apenas pequenos volumes de sangue capilar. Ao propor um endpoint bioquímico de fácil

padronização, o estudo pavimenta o caminho para protocolos multicêntricos mais homogêneos, contribui para comparabilidade entre ensaios clínicos e potencialmente reduz custos hospitalares sem prejuízo de segurança clínica.

O estudo retrospectivo de Tremblay et al. (2021), veiculado em *Pediatric Emergency Care*, examinou 594 episódios de atendimento por hiperglicemia em crianças e adolescentes entre 2016 e 2020. A amostra apresentava mediana etária de 12,3 anos (intervalo interquartil 9,4–14,7), sendo 29,6 % dos casos confirmados como cetoacidose diabética (CAD) segundo critérios clássicos de pH venoso, bicarbonato e ânion-gap. Na admissão, todos os pacientes realizaram dosagem capilar de  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) ao lado do leito, além do teste urinário de nitroprússido. Utilizando análise de curva ROC, os autores compararam a acurácia diagnóstica desses métodos, definindo como desfecho primário a presença de CAD.

Os resultados evidenciaram AUC de 0,95 (IC 95 % 0,93–0,97) para o BHB capilar, significativamente superior ao teste nitroprússido (AUC 0,72). Um ponto de corte de 5,3 mmol/L proporcionou acurácia global de 90,6 %, com sensibilidade de 76,7 % e especificidade de 96,4 %. Notavelmente, o valor preditivo positivo atingiu 89,2 %, enquanto o preditivo negativo alcançou 92,1 %, reduzindo falsos-positivos em quase 60 % em comparação ao método urinário. A estratificação por idade mostrou desempenho consistente em todos os subgrupos pediátricos, inclusive nos menores de cinco anos, cuja apresentação clínica costuma ser mais inespecífica.

Qualitativamente, Tremblay et al. destacam que a elevada especificidade do corte de 5,3 mmol/L permite priorizar leitos de terapia intensiva para pacientes realmente críticos, otimizando recursos hospitalares. Ao mesmo tempo, a sensibilidade adequada garante que poucos casos verdadeiros sejam perdidos, minimizando atraso terapêutico. O estudo recomenda integrar a dosagem de BHB ao protocolo de triagem do departamento de emergência, substituindo a cetonúria como teste inicial. Além de acelerar o início da insulina intravenosa, essa mudança reduz necessidade de sondagem vesical — procedimento desconfortável e potencialmente infecioso. Por fim, os autores sugerem que monitorização seriada de BHB pode guiar a transição para insulinoterapia subcutânea, embora reconheçam a necessidade de ensaios prospectivos para validar desfechos de custo-efetividade e tempo de internação.

O estudo metodológico conduzido por Kilpatrick et al. (2023) em *Clinical Chemistry* tomou como ponto de partida a crescente dependência clínica dos medidores de  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) no manejo da cetoacidose diabética. Valendo-se de um modelo de simulação que reproduziu mil cenários de medição para cada faixa de concentração relevante – < 0,6; 0,6–1,5; 1,6–2,9; e  $\geq 3$  mmol/L – os autores testaram como diferentes coeficientes de variação (CV) afetariam a capacidade de discriminar categorias diagnósticas adjacentes ou distantes. O desenho incluiu ainda cálculos de erro total permitido e probabilidade de classificação correta em pontos de decisão críticos, refletindo situações

reais de urgência e de monitorização em tempo de tratamento. Ao incorporar curvas de erro sistêmico e aleatório, o grupo avaliou não apenas a precisão estatística, mas sobretudo o impacto clínico de medidas imprecisas, destacando que erros aparentemente pequenos podem induzir decisões terapêuticas equivocadas, como iniciar ou interromper a infusão de insulina.

A análise apontou que um CV inferior a 21,5 % é suficiente para separar categorias de BHB não adjacentes com confiabilidade de 99 %, condição essencial para determinar, por exemplo, se um paciente está ou não em cetoacidose franca. Entretanto, quando o objetivo clínico é monitorar a resposta ao tratamento – particularmente a queda de 0,5 mmol/L por hora recomendada em guidelines internacionais – o estudo demonstrou necessidade de maior rigor analítico: CV máximo de 9,1 % assegura detecção de mudança real no ponto de 3 mmol/L; valores desejáveis de 7,0 % e ótimos de 4,9 % aumentam ainda mais a confiança, reduzindo a probabilidade de erro tipo I para menos de 2 %. A modelagem evidenciou, ademais, que instrumentos com CV acima de 15 % elevam o risco de subestimativa da cetonemia em até 12 %, potencialmente retardando intervenções críticas ou gerando altas prematuras.

Sob o prisma qualitativo, Kilpatrick et al. enfatizam que especificações de desempenho analítico não devem permanecer restritas a laboratórios de referência, mas integrar as diretrizes de aquisição de dispositivos à beira-leito e as rotinas de verificação interna de qualidade. A fixação de limiares de CV claros oferece parâmetro objetivo para licitações hospitalares, auditorias e programas de acreditação, nivelando a confiabilidade dos resultados independentemente da marca do equipamento. Além disso, o artigo defende a harmonização entre laboratório central e medidores portáteis, mitigando discrepâncias que confundem a equipe clínica e encarecem cuidados ao exigir confirmações repetidas. Em última instância, o trabalho contribui para alinhar avanços tecnológicos a um arcabouço de segurança do paciente, lembrando que a acurácia estatística se traduz diretamente em decisões de vida ou morte no contexto da cetoacidose diabética.

Portanto, a convergência dos estudos analisados confirma que a mensuração sanguínea de  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) se estabeleceu como o recurso diagnóstico mais confiável para cetoacidose diabética, superando a cetonúria em precisão e agilidade. A diretriz de Umpierrez et al. (2024) sintetiza esse consenso ao propor o BHB como primeira linha de triagem hospitalar, argumentando que a leitura imediata do marcador encurta de forma perceptível o intervalo entre admissão e intervenção intensiva, repercutindo em menor carga assistencial em unidades críticas.

No âmbito pediátrico, as duas investigações conduzidas por Tremblay et al. adicionam nuance ao debate ao mostrar que o BHB é igualmente útil para decidir quando iniciar cuidados intensivos e, depois, quando suspender a infusão de insulina intravenosa. A adoção de um ponto único para alta bioquímica simplifica protocolos, reduz punções venosas repetidas e padroniza critérios entre instituições com infraestrutura diversa, fomentando equidade no desfecho das crianças tratadas.



A utilidade do BHB também se estende além do cenário hospitalar, como ilustra Bapat et al. (2025) ao acompanhar adultos em uso de inibidores de SGLT2. O estudo destaca que variações subclínicas do marcador podem sinalizar, dias antes, o risco de cetoacidose euglicêmica, permitindo intervenções ambulatoriais oportunas e telemonitoramento dirigido. Essa faceta preventiva insere o BHB em uma estratégia de cuidado longitudinal, integrando dispositivos portáteis e plataformas digitais de alerta, o que amplia o escopo da abordagem clássica centrada apenas no tratamento da crise instalada.

Por fim, Kilpatrick et al. (2023) lembram que a robustez clínica do marcador depende diretamente da exatidão analítica dos medidores. Ao definir tolerâncias claras de imprecisão, o grupo oferece um referencial pragmático para compras hospitalares, auditorias laboratoriais e harmonização entre aparelhos de cabeceira e laboratórios centrais. Somadas, essas evidências delineiam um percurso em que a adoção progressiva do BHB conecta inovação tecnológica, segurança do paciente e racionalização de recursos, consolidando-o como pilar de uma estratégia moderna de prevenção e manejo da cetoacidose diabética.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a revisão dos dados recentes evidencia que a quantificação sanguínea do  $\beta$ -hidroxibutirato consolidou-se como ferramenta indispensável na prevenção, no diagnóstico e no acompanhamento da cetoacidose diabética. Sua adoção encura etapas críticas do manejo hospitalar, orienta a transição terapêutica com segurança e oferece, no contexto ambulatorial, um sinal de alarme precoce capaz de evitar internações potencialmente fatais. Esses benefícios clínicos se traduzem em racionalização de recursos, menor tempo de permanência em unidades de terapia intensiva e redução de procedimentos invasivos.

A aplicabilidade do BHB atravessa diferentes faixas etárias e cenários de complexidade, desde departamentos de emergência pediátricos até programas de telemonitoramento em adultos que utilizam inibidores de SGLT2. Tal versatilidade reforça seu valor como marcador central em políticas de segurança do paciente, particularmente quando acompanhada de especificações analíticas claras que assegurem precisão e reproduzibilidade dos resultados à beira-leito.

Dessa forma, recomenda-se a incorporação definitiva da dosagem rápida de BHB aos protocolos institucionais de triagem e desfecho da cetoacidose diabética, bem como a ampliação de iniciativas de educação e auditoria que alinhem prática clínica, infraestrutura laboratorial e governança de dados. Ao integrar tecnologia, padronização e vigilância prospectiva, o BHB não apenas melhora o prognóstico imediato dos episódios de CAD, mas também inaugura um modelo de cuidado contínuo que antecipa riscos e protege pacientes em todo o espectro do diabetes.



## REFERÊNCIAS

UMPIERREZ, Guillermo E.; DAVIS, Georgia M. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*, v. 67, n. 8, p. 1455-1479, 2024.

BAPAT, Priya; DHALIWAL, Sharon. Capillary ketone level and future ketoacidosis risk in patients with type 1 diabetes using sodium–glucose cotransporter inhibitors. *Diabetes Care*, v. 48, n. 6, p. 1016-1021, 2025.

TREMBLAY, Elise S.; MILLINGTON, Kate. Utility of plasma  $\beta$ -hydroxybutyrate to define resolution of diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes*, v. 23, n. 8, p. 1621-1627, 2022.

TREMBLAY, Elise S.; MILLINGTON, Kate. Plasma  $\beta$ -hydroxybutyrate for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in the emergency department. *Pediatric Emergency Care*, v. 37, n. 12, p. e1345-e1350, 2021.

KILPATRICK, Eric S.; BUTLER, Alexandra E. Establishing pragmatic analytical performance specifications for blood beta-hydroxybutyrate testing. *Clinical Chemistry*, v. 69, n. 5, p. 519-524, 2023.

SACKS, David B. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 46, n. 10, p. e151-e199, 2023.

HUANG, Jingtong et al. Update on measuring ketones. *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 18, n. 3, p. 714-726, 2024.

CHAROENPIRIYA, Atchara; CHAILURKIT, Laor; ONGPHIPHADHANAKUL, Boonsong. Comparisons of biochemical parameters and diabetic ketoacidosis severity in adult patients with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, v. 22, n. 7, p. 1-8, 2022.

PARMAR, Komalben et al. Method comparison of beta-hydroxybutyrate point-of-care testing to serum in healthy children. *JIMD Reports*, v. 62, n. 1, p. 85-90, 2021.

KONG, Yee Wen et al. Continuous ketone monitoring: exciting implications for clinical practice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 26, supl. 7, p. 47-58, 2024.