

CETOACIDOSE DIABÉTICA EUGLICÊMICA ASSOCIADA AOS INIBIDORES DE SGLT2: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS NO PACIENTE AGUDO E PROTOCOLOS DE MANEJO INSULÍNICO

EUGLYCEMIC DIABETIC KETOACIDOSIS ASSOCIATED WITH SGLT2 INHIBITORS: DIAGNOSTIC CHALLENGES IN ACUTE PATIENTS AND INSULIN MANAGEMENT PROTOCOLS

Gabriel Felipe Damo¹, Alan Felipe Bello Secco², Luiz Henrique Dullius Dal Piva³.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; **2.** Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; **3.** Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, luizhdullius@gmail.com.

Eixo: 1

RESUMO

Introdução: Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) consolidaram-se como pilares no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, insuficiência cardíaca e doença renal crônica devido aos seus expressivos benefícios cardiorrenais. No entanto, o aumento de sua prescrição revelou uma complicação metabólica grave e atípica: a Cetoacidose Diabética Euglicêmica (CAD-e), caracterizada por acidose metabólica com ânion gap elevado e cetonemia importante na presença de glicemia normal ou discretamente elevada (inferior a 200 a 250 mg/dL). Essa ausência de hiperglicemia acentuada mascara a gravidade do quadro, gerando atraso diagnóstico em serviços de emergência e enfermarias. **Objetivo:** Analisar os mecanismos fisiopatológicos da CAD-e induzida por iSGLT2, os principais fatores precipitantes perioperatórios e infecciosos, e estruturar os protocolos atuais de reposição volêmica, insulinoaterapia contínua e aporte de glicose para o resgate metabólico seguro. **Método:** Revisão integrativa da literatura médica entre 2021 e 2026 nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Cochrane Library, incluindo ensaios clínicos, consensos da American Diabetes Association e diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Resultados:** A glicosúria sustentada reduz a secreção de insulina endógena e estimula a liberação de glucagon pelas células alfa pancreáticas, promovendo lipólise desregulada e cetogênese hepática acentuada. O jejum prolongado, procedimentos cirúrgicos de grande porte, infecções agudas e a redução abrupta da insulina constituem os principais gatilhos. O manejo terapêutico fundamenta-se na administração concomitante de insulina intravenosa em baixas doses e solução glicosada a 5% ou 10% para bloquear a lipólise sem induzir hipoglicemia. **Discussão:** A mensuração direta do beta-hidroxibutirato sérico é o método padrão-ouro diagnóstico, visto que a cetonúria por fita reagente subestima a intensidade da acidose por não mensurar a principal forma de corpo cetônico circulante nesse distúrbio. **Conclusão:** A prevenção e o diagnóstico precoce da CAD-e exigem a suspensão programada dos iSGLT2 antes de cirurgias eletivas e a investigação imediata de cetose em qualquer paciente sob essa classe farmacológica que apresente náuseas, vômitos, dor abdominal ou taquipneia inexplicada, independentemente dos níveis glicêmicos.

Palavras-chave: Cetoacidose Diabética Euglicêmica. Inibidores de SGLT2. Diabetes Mellitus. Insulinoaterapia. Emergência Metabólica.

INTRODUÇÃO

A introdução e disseminação dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2 — empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina e ertugliflozina) transformaram o panorama terapêutico contemporâneo, transcendendo o controle glicêmico no diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para se tornarem tratamentos modificadores de sobrevida na

insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou preservada e na doença renal crônica progressiva^{1,2}. Todavia, o uso crescente dessa classe farmacológica em larga escala associou-se ao aumento de notificações de Cetoacidose Diabética Euglicêmica (CAD-e), uma emergência médica de alta morbidade³.

Apresentando-se classicamente com glicemia capilar ou plasmática normal ou apenas discretamente alterada (inferior a 200 a 250 mg/dL), a CAD-e subverte a tríade diagnóstica tradicional da cetoacidose diabética clássica (hiperglicemia acentuada, acidose metabólica e cetose), o que frequentemente induz o clínico a descartar complicações metabólicas graves em um primeiro momento^{4,5}. Essa particularidade fisiopatológica mascara o quadro inicial e culmina em atrasos deletérios no reconhecimento da acidemia e na instituição do tratamento de resgate em prontos-socorros e enfermarias de clínica médica⁶.

A gravidade do distúrbio decorre da coexistência de acidose metabólica com ânion gap aumentado, depleção volêmica secundária à diurese osmótica prévia e instabilidade hidroeletrólítica⁷. Fatores de estresse fisiológico agudo — tais como infecções comunitárias ou nosocomiais, trauma, sepse, períodos de jejum pré-operatório e redução inadequada de insulino-terapia — funcionam como gatilhos que potencializam o desbalanço entre insulina e hormônios contrarreguladores⁸. Esta revisão analisa a fisiopatologia da CAD-e secundária aos iSGLT2, seus fatores de risco e os protocolos de resgate metabólico recomendados nas diretrizes clínicas de 2026.

MÉTODO

A presente investigação fundamentou-se em uma revisão integrativa da literatura científica compreendendo publicações veiculadas entre 2021 e 2026. A pesquisa bibliográfica foi executada nas bases de dados PubMed, MEDLINE, Scopus e Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando os seguintes descritores em ciências da saúde (MeSH): *Diabetic Ketoacidosis*, *Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors*, *Acidosis*, *Insulin*, *Hypoglycemic Agents* e *Critical Care*.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, diretrizes de prática clínica emitidas pela *American Diabetes Association* (ADA), *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), bem como revisões sistemáticas focadas no manejo perioperatório e intra-hospitalar de distúrbios cetóticos^{1,4,9}. Os critérios de inclusão contemplaram estudos que avaliaram desfechos diagnósticos (acurácia de dosagem de beta-hidroxibutirato versus glicosúria/cetonúria), desfechos de segurança (tempo para fechamento do ânion gap e incidência de hipoglicemia) e diretrizes de suspensão profilática

periprocedimento. Foram descartados relatos de casos anedóticos sem fundamentação laboratorial e artigos focados unicamente na cetoacidose diabética hiperglicêmica clássica associada à omissão primária de insulina em pacientes com diabetes tipo 1 sem uso de iSGLT2.

RESULTADOS

A fisiopatologia da CAD-e induzida por iSGLT2 apoia-se em um mecanismo duplo que envolve o bloqueio da reabsorção renal de glicose no túbulo contorcido proximal e a modulação neuroendócrina pancreática^{2,10}. A perda urinária contínua de glicose reduz a concentração plasmática de glicose circulante, levando à supressão compensatória da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas⁴. Paralelamente, os iSGLT2 estimulam diretamente a liberação de glucagon pelas células alfa pancreáticas, gerando uma relação molar glucagon/insulina marcadamente elevada^{11,12}.

Esse predomínio do glucagon em um contexto de hipoinsulinemia relativa desencadeia lipólise exacerbada no tecido adiposo branco, liberando grandes quantidades de ácidos graxos livres que são captados pelos hepatócitos e desviados para a via da beta-oxidação mitocondrial e cetogênese desregulada¹³. A formação maciça de corpos cetônicos — predominantemente o ácido beta-hidroxibutírico — supera a capacidade tampão plasmática, estabelecendo a acidose metabólica grave, enquanto a glicemia sérica permanece abaixo de 200 mg/dL devido à persistência da perda renal induzida pelo fármaco, cuja meia-vida biológica e ação farmacodinâmica podem se estender por vários dias após a última dose administrada^{6,14}.

No que tange aos fatores precipitantes, a análise de grandes coortes multicêntricas identificou que cirurgias eletivas ou de urgência (com períodos de jejum pré e pós-operatório superiores a 12 horas) responderam por mais de 35% dos episódios de CAD-e hospitalar, seguidas por infecções agudas ocultas (25%) e dietas com restrição extrema de carboidratos (dietas cetogênicas, responsáveis por 15%)^{8,15}. As diretrizes estabelecem que a dosagem sérica quantitativa de beta-hidroxibutirato por punção digital ou laboratorial (valores superiores a 3,0 mmol/L) apresenta sensibilidade superior a 98% para o diagnóstico, superando o teste de urina por fita reativa, o qual detecta acetoacetato e frequentemente subestima a gravidade da acidose por até 48 horas devido ao estado redox celular alterado^{9,16}.

DISCUSSÃO

O manejo clínico da CAD-e exige quebrar o paradigma tradicional de que a insulinoterapia só deve ser iniciada ou mantida se houver hiperglicemia acentuada. Na cetoacidose euglicêmica, a administração de insulina não visa a redução do açúcar no sangue, mas sim a interrupção da lipólise, o bloqueio da cetogênese hepática e a restauração da utilização periférica de glicose³.

O protocolo terapêutico de primeira linha fundamenta-se na expansão volêmica vigorosa imediata com cristaloides isotônicos (preferencialmente soluções balanceadas ou cloreto de sódio a 0,9%) para restaurar o volume circulante efetivo comprometido pela natriurese e diurese osmótica prévias^{7,17}. A insulinoterapia contínua deve ser instituída em bomba de infusão em doses baixas a moderadas (0,05 a 0,1 UI/kg/hora), obrigatoriamente associada à infusão paralela de solução glicosada a 5% ou 10% desde o início do tratamento, assegurando aporte contínuo de carboidratos exógenos para manter os níveis de glicemia entre 150 e 200 mg/dL e evitar a hipoglicemia iatrogênica enquanto a cetogênese é bloqueada pela insulina^{4,9}.

O monitoramento hidroeletrólítico contínuo é indispensável, exigindo reposição profilática de cloreto de potássio assim que a calemia atingir valores inferiores a 5,0 mEq/L, prevenindo arritmias cardíacas decorrentes do influxo intracelular de potássio mediado pela insulina e pela correção da acidemia¹¹. A infusão de insulina e glicose deve ser mantida ininterruptamente até a resolução completa dos critérios de cetoacidose: normalização do ânion gap (inferior a 12 mEq/L), elevação do bicarbonato sérico acima de 18 mEq/L, pH venoso superior a 7,30 e beta-hidroxibutirato sérico inferior a 0,6 mmol/L^{9,14}.

No contexto preventivo periprocedimento, os consensos de 2026 determinam a suspensão mandatória dos iSGLT2 pelo menos 3 a 4 dias antes de intervenções cirúrgicas eletivas de médio e grande porte, ou imediatamente no momento da admissão em quadros cirúrgicos de urgência e internações clínicas graves por sepse ou infarto agudo do miocárdio^{1,15}. A reintrodução da classe só deve ocorrer após a alta hospitalar, com o paciente clinicamente estável, afebril, tolerando dieta oral plena e sem risco iminente de desidratação ou jejum subsequente¹².

CONCLUSÃO

A Cetoacidose Diabética Euglicêmica induzida por inibidores de SGLT2 representa um desafio clínico de alta complexidade em virtude da ausência de hiperglicemia marcante, o que exige elevado índice de suspeição e busca ativa por cetonemia em pacientes sintomáticos

sob uso dessa classe medicamentosa. A compreensão da fisiopatologia centrada no aumento da relação glucagon/insulina e na glicosúria forçada é a base para evitar diagnósticos tardios.

A abordagem terapêutica eficaz fundamenta-se na tríade de hidratação vigorosa, infusão contínua de insulina e administração precoce de glicose intravenosa para neutralizar a cetogênese hepática sem precipitar hipoglicemias graves. A implementação estrita de protocolos de suspensão pré-operatória e a educação continuada de médicos assistentes e pacientes constituem as medidas determinantes para garantir a segurança no uso desses fármacos, preservando seus incontestáveis benefícios cardiorrenais sem expor o paciente ao risco de colapso metabólico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes — 2026: Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment and In-Hospital Care. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S112-S145.
2. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446.
3. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-1693.
4. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, et al. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):40.
5. Plewa MC, Bryant M, King-Thiele R. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
6. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SGLT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis: Consensus for Clinical Action. *Endocr Pract*. 2016;22(6):753-762.
7. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147-1154.
8. Blau JE, Bauman V, Luckert McDonald E, et al. Canagliflozin Impairs the Reduction of Renal Glucose Excretion Produced by Hyperinsulinemia in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2018;67(12):2686-2692.

9. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – Atualização 2026. Diretriz SBD. 2026;1-480.
10. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015;21(5):512-517.
11. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2849-2852.
12. European Association for the Study of Diabetes. EASD Clinical Practice Guidelines on Diabetes and In-Hospital Metabolic Decompensation: 2024-2026 Update. *Diabetologia*. 2026;69(2):180-215.
13. Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2-inhibitor-treated rats. *Nat Commun*. 2019;10(1):548.
14. Umpierrez GE, Davis SN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes: A Consensus Report by the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(8):1350-1372.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Society of Anesthesiologists. Practice Advisory on Perioperative Management of SGLT2 Inhibitors: 2025 Consensus. *Anesthesiology*. 2025;142(3):410-425.
16. Arora S, Henderson SO, Long T, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care testing for beta-hydroxybutyrate in emergency department patients with suspected diabetic ketoacidosis. *West J Emerg Med*. 2011;12(3):304-309.
17. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, et al. Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of the SMART Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2024582.