

ANNIE LETISCIA PANIAGUA MANZUR

**ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA
CETOACIDOSE DIABÉTICA EUGLICÊMICA CAUSADA
PELOS INIBIDORES DE SGLT2: REVISÃO DA
LITERATURA**

Dourados

2022

ANNIE LETISCIA PANIAGUA MANZUR

ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA
CETOACIDOSE DIABÉTICA EUGLICÊMICA CAUSADA
PELOS INIBIDORES DE SGLT2: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Residência
apresentado ao Programa de Residência em
Clínica Médica do Hospital Universitário da
Grande Dourados filial Ebserh, como pré-
requisito para obtenção do título de especialista.

Orientador: Prof^ª M.Sc. Renata Praça Longhi

Dourados

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

M195a Manzur, Annie Letiscia Paniagua
Abordagem clínica e terapêutica da Cetoacidose Diabética
Euglicêmica causada por inibidores de SGLT2: revisão de
literatura. / Annie Letiscia Paniagua Manzur. – Dourados, MS :
UFGD, 2022.

Orientadora: Prof. MSC. Dra Renata Praça Longhi.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência de Clínica
Médica) – Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Cetoacidose Metabólica Glicêmica - SGLT2; 2. Abordagem
clínica e terapêutica. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central - UFGD.

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO – RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA NO HU-UFGD/EBSERH.

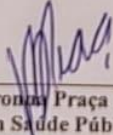
As 11 horas do dia 27 do mês de outubro do ano de 2022, no HU/UFGD/EBSERH, compareceram para defesa pública do Trabalho de Conclusão de Curso, requisito obrigatório para a obtenção do título de Pós-Graduação – Residência Médica em Clínica Médica da residente **Annie Letiscia Paniagua Manzur**; tendo como Título do Trabalho de Conclusão de Curso: **“ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA CETOACIDOSE DIABÉTICA EUGLICÊMIA CAUSADA PELO SGLT2”**.

Constituíram a Banca Examinadora os professores: Prof.ª Msc. **Renata Maronna Praça Longhi** (orientadora), Prof.ª Esp. **Érica Maria Marques Ovidio** (examinadora), e Prof.ª Msc. **Viviane dos Reis Vieira Yance** (examinadora). Após a apresentação e as observações dos membros da banca avaliadora, ficou definido que o trabalho foi considerado aprovado com conceito 9,8 (0 a 10 pontos). Eu, **Renata Maronna Praça Longhi** (orientadora), lavrei a presente ata que segue assinada por mim e pelos demais membros da Banca Examinadora.

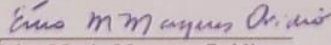
Observações: _____

Assinaturas:

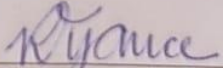
Membros da Banca Examinadora:



Renata Maronna Praça Longhi
(Msc. Em Saúde Pública)
Orientadora



Érica Maria Marques Ovidio
(Esp. Em Pneumologia)
Examinadora



Viviane dos Reis Vieira Yance
(Msc. Em Ciências da Saúde)
Examinadora

Dedico este trabalho a minha filha Anna Clara,
pelo amor incondicional, pela compreensão e
paciência que teve para entender a imensa ausência
durante esses 2 anos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, por estar em minha caminhada desde o início, por me dar a oportunidade de realizar este sonho e por ajudar a ultrapassar obstáculos encontrados ao longo do curso com serenidade e fortaleza.

Aos meus pais e irmãos, indiscutivelmente, meus pilares. Que me incentivaram a iniciar esse período de residência, estiveram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto me dedicava ao crescimento profissional e a conclusão deste trabalho.

A minha filha Anna Clara, meu principal combustível para seguir em frente compreendendo minha ausência por período prolongado.

Aos preceptores, que me inspiraram e me fizeram acreditar na boa prática clínica, transmitindo seus conhecimentos com paciência e sabedoria.

Aos colegas de residência, que estiveram neste processo de crescimento, incentivando a não desistir nos momentos mais difíceis, principalmente à Dra. Vera e Dr. Carlos, que além de colegas se tornaram amigos.

Assim como em medicina não se questiona os valores do paciente angustiante, e nem se comporta como juiz de suas ações, mas se assume o papel de lhe reconstruir sua saúde, assim devemos nós, sobre qualquer ser vivente neste planeta que esteja sofrendo, nos oferecer como apoio e ponte para que restauremos a sua dignidade humana.

Carlos Alberto Hang

MANZUR, Annie Letiscia Paniagua. **Abordagem Clínica e Terapêutica da Cetoacidose Diabética Euglicêmica Causada pelo SGLT2: Revisão da Literatura 2022.** 28 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Clínica Médica) – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2022.

RESUMO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma das complicações mais graves do diabetes. Caracteriza-se pela tríade de hiperglicemia (glicemia >250 mg/dl), acidose metabólica (pH arterial <7,3 e bicarbonato sérico <18 mEq/L) e cetose. Raramente esses pacientes podem apresentar níveis de glicose no sangue inferiores a 200 mg/dl, o que é definido como CAD euglicêmica (CAD-E). A possível etiologia da CAD-E inclui o uso corrente de insulina, diminuição da ingestão calórica, consumo excessivo de álcool, doença hepática crônica e distúrbios de armazenamento de glicogênio. A CAD na gravidez também foi relatada com euglicemia. O uso recente de inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) lançou luz sobre outro possível mecanismo de CAD euglicêmica. Os inibidores de SGLT-2 reduzem os níveis de glicose no sangue aumentando a excreção urinária de glicose, o que reduz o estímulo para a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. A insulina normalmente atua para inibir a lipase hormônio-sensível, diminuindo assim a geração de ácidos graxos livres que servem como substrato para a β -oxidação e cetogênese. Com os inibidores de SGLT-2, a glicosúria acentuada e a consequente diminuição da secreção de insulina resultam em lipólise desinibida, aumento da β -oxidação e cetogênese. Como resultado da diminuição dos níveis de glicose no sangue, as células α pancreáticas são estimuladas a aumentar a secreção de glucagon, promovendo ainda mais a lipólise e a cetogênese. Concluiu-se que os médicos devem manter um alto índice de suspeita de cetoacidose diabética euglicêmica em pacientes que fazem uso do SGLT2, para que a terapia apropriada possa ser fornecida em tempo hábil. O presente trabalho tem por objetivo apresentar uma pesquisa de cunho bibliográfico sobre o mecanismo do SGLT2 frente a quadro grave de cetoacidose metabólica euglicêmica bem como as abordagens clínicas e terapêuticas.

Palavras-chave: Cetoacidose metabólica glicêmica. SGLT2. Abordagens clínicas e terapêuticas.

MANZUR, Annie Letiscia Paniagua. **Clinical and Therapeutic Approach to Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Caused by SGLT2:** Literature Review. 2022. 28 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Clínica Médica) – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2022.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most serious complications of diabetes. It is characterized by the triad of hyperglycemia (glycemia >250 mg/dl), metabolic acidosis (arterial pH <7.3 and serum bicarbonate <18 mEq/L) and ketosis. Rarely, these patients may have blood glucose levels below 200 mg/dl, which is defined as euglycemic CAD (E-CAD). Possible etiology of E-CAD includes current insulin use, decreased caloric intake, excessive alcohol consumption, chronic liver disease, and glycogen storage disorders. DKA in pregnancy has also been reported with euglycemia. Recent use of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors has shed light on another possible mechanism of euglycemic DKA. SGLT-2 inhibitors reduce blood glucose levels by increasing urinary glucose excretion, which reduces the stimulus for insulin secretion by pancreatic β cells. Insulin normally acts to inhibit hormone-sensitive lipase, thereby decreasing the generation of free fatty acids that serve as a substrate for β -oxidation and ketogenesis. With SGLT-2 inhibitors, marked glycosuria and consequent decrease in insulin secretion result in uninhibited lipolysis, increased β -oxidation, and ketogenesis. As a result of decreased blood glucose levels, pancreatic α cells are stimulated to increase glucagon secretion, further promoting lipolysis and ketogenesis. It was concluded that clinicians should maintain a high index of suspicion of euglycemic diabetic ketoacidosis in patients using SGLT2 so that appropriate therapy can be provided in a timely manner. The present work aims to present bibliographic research on the mechanism of SGLT2 in severe euglycemic metabolic ketoacidosis as well as clinical and therapeutic approaches.

Key words: Glycemic metabolic ketoacidosis. SGLT2. Clinical and therapeutic approaches.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAD – Cetoacidose Diabética

CAD-E – Cetoacidose Diabética Euglicêmica

CPT-I – Carnitina Palmitoiltransferase-I

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabete Mellitus tipo 1

DM2 – Diabete Mellitus tipo 2

DPP-4 – Dipeptidil Peptidase-4

Glc – Glicose

NaCl – Cloreto de Sódio

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SGLT1 – Cotransportador de Sódio-glicose 1

SGLT2 – Cotransportador de Sódio-glicose 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. MATERIAIS E MÉTODOS	17
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	18
4. CONCLUSÃO	28
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1 INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda e grave da Diabetes Mellitus (DM) caracterizada por hiperglicemia, acidose metabólica, desidratação e cetose, na vigência de deficiência importante de insulina. Acomete principalmente pacientes com DM tipo 1, e geralmente é precipitada por condições infecciosas ou omissão da administração de insulina. Por vezes a CAD pode ser a forma de apresentação clínica inicial do DM1 ou mesmo tipo 2 (DM2) (KITABCHI et al., 2009). Porém, existe uma complicação, pouco comum, conhecida como cetoacidose diabética euglicêmica (CAD-E), potencialmente ameaçadora à vida.

É uma emergência que pode ocorrer em pessoas com DM1, DM2, ou mesmo em pessoas sem diabetes, caracterizada por euglicemia (glicose inferior a 200 mg/dL), na presença de cetoacidose metabólica grave (pH arterial menor que 7,3, bicarbonato menor 18 mEq/L) e cetonemia. Essa condição está associada a vários fatores de risco como jejum, cirurgia, gravidez, drogas, medicações, e ao uso de inibidores de cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Apresenta um desafio diagnóstico, pois como a glicemia não está muito elevada, pode haver atrasos no reconhecimento do diagnóstico e no início do tratamento (BARSK et al., 2019; SBD, 2022).

Os inibidores de SGLT2, são uma classe de medicamentos que modulam as proteínas de transporte de sódio-glicose no néfron, ao contrário dos inibidores de SGLT1, que desempenham função semelhante na mucosa intestinal. O principal efeito metabólico disso é inibir a reabsorção de glicose no rim e, portanto, diminuir o açúcar no sangue (SHUBROOK; BOKAIE; ADKINS, 2015). Os inibidores de SGLT2 são usados no tratamento de diabetes mellitus tipo II. Além do controle do açúcar no sangue, as gliflozinas demonstraram fornecer benefícios cardiovasculares e renovasculares significativos em pacientes com diabetes tipo II (DM2) (USMAN et al., 2018; BONORA; AVOGARRO; FADINI, 2020). No entanto, essas medicações hipoglicemiantes podem causar a cetoacidose diabética euglicêmica, tendo taxas que variam de 0.16 a 0.76 eventos por 1.000 pacientes-ano em pacientes com diabetes tipo 2. Blau et al. (2017) estimam que os inibidores de SGLT2 aumentam o risco de CAD-E em pacientes com DM2 em 7 vezes.

O mecanismo da CAD-E não é totalmente elucidado. Embora os pesquisadores não tenham conseguido explicar o fenômeno, opinaram que a possível causa da CAD-E era devido a um limiar renal mais baixo para glicose e um aumento da taxa de gliconeogênese e liberação de ácidos graxos livres, prenunciando os achados de outra série de casos (SHUBROOK;

BOKAIE; ADKINS, 2015). O aumento da depuração renal de glicose mediado pelo inibidor de SGLT-2 levou a níveis enganosamente baixos de glicose no sangue no contexto da doença, e as doses reduzidas de insulina em um momento de maior resistência podem ter inclinado a balança para a cetose, resultando em CAD-E (BLAU et al., 2017).

A primeira descrição da CAD-E foi em uma série de 37 pacientes (idade média de 18,6 anos; intervalo 10-28) que apresentavam CAD e um nível de glicose no sangue inferior a 300 mg/dL (16,7 mmol/L). Vômitos foram observados em 32% e foi a característica de apresentação mais comum.

Em série de estudo realizado por Peters et al. (2015), a doença e a redução da ingestão alimentar e/ou das doses de insulina precederam o desenvolvimento de CAD em alguns, mas não em todos os pacientes. Normalmente, a glicemia de jejum reflete a produção hepática de glicose, inibida em concentrações de insulina portal relativamente baixas. A supressão da cetogênese requer níveis de insulina um pouco mais altos (HENRY et al., 2015).

Indiscutivelmente, no cenário de inibição de SGLT-2, a glicemia de jejum pode ser mantida em níveis razoáveis, apesar da insulina portal muito baixa devido à perda urinária de glicose. Isso pode predispor à cetose e, mais importante, pode desacoplar a cetose do achado de hiperglicemia grave. Além disso, os inibidores de SGLT-2 estão associados a um aumento nos níveis plasmáticos de glucagon por meio de mecanismos incertos (IQBAL et al., 2020). A hiperglucagonemia aumenta a propensão à produção de cetona. Por meio de seu mecanismo de ação, os inibidores de SGLT-2 também predispoem a um balanço negativo de líquidos e sódio e podem, assim, agravar o estado já hipovolêmico da CAD, particularmente no cenário de náusea e ingestão oral inadequada. A hipovolemia leva a elevações de glucagon, cortisol e epinefrina, que aumentam ainda mais a resistência à insulina, a lipólise e a cetogênese (BLAU et al., 2017).

Assim a cetoacidose diabética euglicêmica é uma emergência com risco de morte. Pode ocorrer em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 e caracteriza-se por graus mais leves de hiperglicemia com nível de glicose no sangue < 200 mg/dl, o que pode resultar em diagnóstico e tratamento tardios com potencial para consequências metabólicas adversas. Após a ampla introdução dos inibidores do transportador de glicose de sódio 2 (SGLT2) na prática terapêutica para o tratamento do DM tipo 2, a quantidade de CAD-E cresceu. Isso sugere que o aumento do glucagon provocado por essas medicações parece desempenhar um papel de destaque na gênese da complicação.

O presente estudo tem por objetivo realizar uma pesquisa de cunho bibliográfico sobre as abordagens clínicas e terapêuticas frente a quadro grave de cetoacidose metabólica euglicêmica causado pelo SGLT2.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, realizada por meio da análise da literatura publicada sobre o tema. O levantamento dos artigos foi realizado por uma busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), “Medical Literature Analysis and Retrieval System” on-line (Medline/PubMed) e “Scientific Electronic Library Online” (SciELO). Utilizou-se para a busca os seguintes descritores com base no DeCs (Descritores em Ciências da Saúde): “cetoacidose metabólica glicêmica”; “abordagens clínicas e terapêuticas”; “SGLT2”.

Os critérios de inclusão foram definidos pela seleção de artigos que envolvam a temática sobre as abordagens clínicas e terapêuticas frente a quadro grave de cetoacidose metabólica euglicêmica causado pelo SGLT2, publicados nos últimos 20 anos sem restrição de idioma. Excluiu-se artigos que estavam fora do período indicado e não conectados aos termos de busca.

Para atender os preceitos éticos, o presente trabalho foi submetido à Comissão de Avaliação de Pesquisa e Extensão (CAPE). Por ser uma patologia de difícil diagnóstico, o estudo promoverá maior disseminação de informações sobre as abordagens clínicas e terapêuticas frente a quadro grave de cetoacidose metabólica euglicêmica causado pelo SGLT2.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cetoacidose diabética euglicêmica (CAD-E) é uma tríade clínica composta por acidose metabólica com hiato aniônico aumentado, cetonemia e níveis normais de glicose no sangue <200 mg/dL. Essa condição é um desafio diagnóstico, pois a euglicemia mascara a cetoacidose diabética subjacente (BARKSI et al., 2019; IQBAL, 2020).

- Glicemia <200 mg/dl
- pH arterial < 7,3
- Anion gap > 10-12 mEq/L
- Bicarbonato sérico < 18 mEq/L
- Cetonemia > 1,6 mmol/L

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para CAD-E
Fonte: Santomauro; Santomauro; Raduan (2022)

A CAD euglicêmica é uma entidade rara que ocorre principalmente em pacientes com diabetes tipo 2, mas também pode ocorrer no diabetes tipo 1. O mecanismo exato não é totalmente conhecido, mas tem sido associado ao tratamento parcial do diabetes, restrição alimentar de carboidratos, inibição da gliconeogênese e ingestão de álcool. Também pode ser associada a medicamentos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2) (SHUBROOK; BOKAIE; ADKINS, 2015; BLAU et al., 2017).

Dentre os sinais e sintomas de CAD e CAD-E tem-se:

- Náuseas e vômitos
- Dor abdominal difusa
- Poliúria
- Polidipsia
- Perda de peso
- Desidratação
- Fraqueza
- Fadiga
- Taquicardia
- Taquipneia
- Respiração de Kussmaul
- Letargia e coma

Após a introdução dos inibidores do transportador de glicose de sódio 2 (SGLT2) na prática terapêutica para o tratamento do DM tipo 2, houve vários relatos e série de casos publicados descrevendo pacientes com CAD-E tratados com esses agentes (MAZIDI et al., 2017; MAZIDI et al., 2017).

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) são fármacos hipoglicemiantes, indicados para diabetes mellitus tipo 2, que impedem a reabsorção de glicose da urina primária nos túbulos renais proximais. Os medicamentos têm um efeito redutor de glicose relativamente pronunciado com baixo risco de hipoglicemia quando administrados como monoterapia (NEAL et al., 2017). Dado que promovem a excreção de uma fonte de energia na urina, o tratamento com esses medicamentos reduz o peso corporal e tem efeitos pleiotrópicos atribuíveis à perda de peso, incluindo melhora da resistência à insulina, dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica. Seu perfil clínico favorável aumentou o interesse em inibidores de SGLT2 por profissionais de saúde. Todo o quadro sobre os efeitos humorais e metabólicos dessas drogas em pacientes não foi reconhecido (IQBAL et al., 2020).

O primeiro inibidor de SGLT2 foi descoberto há mais de 100 anos e se chama florizina, um flavonoide contido na casca e frutos de árvores. Este composto é um inibidor inespecífico de SGLT que inibe tanto SGLT2 quanto SGLT1, o primeiro com uma afinidade dez vezes maior. Em contraste com o SGLT2, o SGLT1 é expresso em vários tecidos do corpo, além dos túbulos renais. Isso inclui o intestino delgado, onde o SGLT1 é expresso na membrana luminal e responsável pela reabsorção de glicose (ZINMAN et al., 2015). Como resultado, a inibição da florizina de SGLT1 pode levar a efeitos colaterais extra-renais. Para evitar efeitos colaterais dependentes de SGLT1, foram desenvolvidos derivados de florizina que são inibidores mais específicos de SGLT2 (IQBAL et al., 2020; WATTS et al., 2016; NEAL et al., 2017).

Como efeitos clínicos dos inibidores SGLT 2 no manejo da Diabete Mellitus tipo 2 há a indução de transformações em IL-6, adiponectina e leptina sérica e melhora na função do tecido adiposo, que têm efeitos favoráveis na sensibilidade à insulina e risco de doença cardiovascular (GARVEY et al., 2018; MUDALIAR et al., 2014). Também reduzem os níveis de triglicérides, diminuem a pressão arterial sistólica e levam à perda de peso (LI et al., 2020). Além disso, uma meta-análise de 58 estudos relatou efeitos favoráveis dos inibidores de SGLT2 nos níveis de HbA1c (VASILACOU et al., 2013).

Um estudo prospectivo de centro único determinou que os inibidores de SGLT2 aumentaram o HDL-C e a apolipoproteína AI; não alteraram a concentração de LDL-C,

enquanto reduziram o LDL-C pequeno e denso em 20% e aumentaram o LDL-C flutuante grande em 18%. Os inibidores de SGLT2 aumentaram o HDL2-C em 18% sem afetar o HDL3-C (HAYASCHI et al., 2017). Uma meta-análise de 15 estudos não indicou associação entre inibidores de SGLT2 e risco de dislipidemia. Foi significativamente associado a um aumento de 0,15 mmol/L no colesterol total, um aumento de 0,12 mmol/L no LDL, um aumento de 0,07 mmol/L no HDL e uma redução nos triglicerídeos de 0,12 mmol/L em comparação com os controles (LI et al., 2020).

Em relação ao fígado, Wong et al. (2021) relatam que os inibidores de SGLT2 demonstraram benefícios. Num estudo, esses inibidores foram melhores em diminuir a gordura do fígado do que a terapia padrão. Os resultados de duas meta-análises mostraram que os inibidores de SGLT-2 reduziram significativamente os níveis séricos de ALT, aspartato aminotransferase e γ -glutamilttransferase em comparação com os controles, e a porcentagem absoluta do teor de gordura do fígado com base na tecnologia de ressonância magnética e composição corporal, controle glicêmico, parâmetros lipídicos, e os marcadores de inflamação foram significativamente melhorados, e houve uma tendência de melhora nos marcadores de fibrose (MANTOVANI et al., 2020).

De acordo com pesquisas realizadas, observou-se que os efeitos cardioprotetores dos inibidores de SGLT2 podem ser atribuídos a: controle da pressão arterial, aumento dos níveis plasmáticos de eritrócitos, diminuição da inflamação e estresse oxidativo, diminuição do ácido úrico, prevenção de lesão de isquemia/reperfusão e melhora da função cardíaca e vascular (SAICHO, 2020; GARVEY et al., 2018; MILONAS; TZIOMALOS, 2018). De igual forma levam à reduções agudas e crônicas da pressão arterial, redução de vasoconstritores e aumento de vasodilatadores. Essas alterações podem contribuir para seu efeito anti-hipertensivo e seu benefício na insuficiência cardíaca congestiva (GHANIN, 2021).

Uma meta-análise de 764 estudos (n = 421.346) relatou que os inibidores de SGLT-2 reduziram o infarto do miocárdio não fatal e a morte cardiovascular. É importante ressaltar que os inibidores de SGLT-2 diminuíram a hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HFF) mais do que o GLP-1 (PALMER et al., 2021). Em outra meta-análise de rede de 453 estudos mostraram que os inibidores orais de SGLT-2 diminuíram a HFF em pacientes com risco cardiovascular aumentado que tiveram terapia prévia à base de metformina (TSAPAS et al., 2021)

Muarashima et al. (2021) em estudo de coorte retrospectivo indicaram que o uso de inibidores de SGLT2 estava relacionado a uma prevalência menor de anemia. Os inibidores de

SGLT2 aumentaram significativamente os níveis de hemoglobina em comparação com placebo ($P < 0,00001$), e cada inibidor de SGLT2 resultou em um aumento notável nos níveis de hematócrito ($P < 0,00001$) (KANBAY et al., 2021).

No Brasil, quatro compostos de inibidores SGLT2 são atualmente aprovados pela ANVISA para uso em pacientes diabéticos tipo 2: dapagliflozina (Forxiga™), canagliflozina (Invokana™), ertugliflozina (Xigduo XR™) e empagliflozina (Jardiance™). Esses inibidores têm um efeito esperado de redução da HbA1c de 0,7-0,8% a partir de uma linha de base de cerca de 8,0% (ANVISA, 2018).

A cetoacidose diabética euglicêmica é uma das principais preocupações relacionadas ao uso de inibidores de SGLT2, sobretudo em pacientes diabéticos tipo 1 (sabe-se que uso de iSGLT2 em pessoas com DM1 No Brasil, não estão aprovados. Até o momento, a aprovação dos iSGLT2 para DM1 foi rejeitada pelo US Food and Drug Administration (FDA), pois os dados disponíveis sobre o iSGLT2 como adjuvante da insulina para o tratamento de pessoas com DM1 sugeriram que os benefícios gerais não superaram os riscos de CAD potencialmente fatal). A CAD pode ocorrer em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 na ausência e presença de inibidores de SGLT2. No entanto, pacientes diabéticos tipo 1 são mais propensos a CAD do que pacientes diabéticos tipo 2 e, portanto, o uso de inibidores de SGLT2 na população anterior é de particular preocupação (BLAU et al., 2017; IQBAL et al., 2020). Não é completamente compreendido por que os inibidores de SGLT2 aumentam os níveis de cetona no soro e induzem a CAD-E. Uma hipótese proposta é que, devido ao seu efeito glicosúrico e de redução da glicose no sangue, eles diminuem a liberação de insulina endógena e aumentam os níveis de glucagon (OGAWA; SAKAGUCHI, 2016).

Embora os medicamentos não possam reduzir os níveis de insulina endógena em pacientes com diabetes tipo 1, seu efeito de redução da glicose no sangue pode fazer com que o médico diminua a dose de insulina. Essas mudanças na insulina e no glucagon aumentam a lipólise e liberam mais ácidos graxos livres do tecido adiposo, que são então usados para a cetogênese pelo fígado (OGAWA; SAKAGUCHI, 2016; QIU; NOVIKOV; VALLON, 2017). Os corpos cetônicos são liberados na circulação sistêmica para fornecer um substrato energético alternativo quando a glicose no sangue está baixa. Em níveis elevados de corpos cetônicos plasmáticos, os inibidores de SGLT2 também podem facilitar a retenção renal, diminuindo a TFG (taxa de filtração glomerular) e, assim, reduzindo a quantidade filtrada de

corpos cetônicos abaixo da capacidade de reabsorção tubular renal (QIU; NOVIKOV; VALLON, 2017).

Assim, o aumento da cetonemia e CAD podem ocorrer em resposta à inibição do SGLT2 na ausência de hiperglicemia (ZINMAN et al., 2015). Acredita-se que os baixos níveis basais de insulina endógena típicos do diabetes tipo 1 aumentam o risco de CAD-E em comparação com os pacientes diabéticos tipo 2. Vários desencadeadores potenciais de cetoacidose foram identificados em pacientes com diabetes tipo 1, incluindo doença grave, ingestão reduzida de alimentos e líquidos, infecção leve concomitante, aumento da atividade física e/ou redução da ingestão alimentar e redução ou omissão aguda da dose de insulina, enquanto em alguns casos, nenhum fator contribuinte foi identificado (OGAWA; SAKAGUCHI, 2016; QIU; NOVIKOV; VALLON, 2017).

Peters et al. (2015) relataram 13 episódios de CAD associados a hiperglicemia leve ou normoglicemia em nove indivíduos tratados com o inibidor de SGLT2 canagliflozina. Sete desses nove indivíduos, que manifestaram 11 episódios de CAD, apresentavam diabetes mellitus tipo 1, o que não é uma indicação on-label para essa classe de medicamentos; os níveis de glicose (Glc) no início da CAD foram <200 mg/dL em seis episódios, 200–250 mg/dL em quatro episódios e indeterminados em um episódio. Os dois indivíduos restantes no relatório tinham diabetes tipo 2 e desenvolveram CAD com níveis de Glc <200 mg/dL; ambos haviam sido operados recentemente, 1 semana ou 12 h antes.

Dois casos de CAD euglicêmica foram relatados por Hine et al. (2015) em indivíduos que haviam sido diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 e estavam sendo tratados com o inibidor de SGLT2 dapagliflozina. Um dos dois indivíduos havia sido submetido à pancreatectomia distal por um cistoadenoma mucinoso e havia sido tratado com insulina após a cirurgia, mas a insulina foi trocada pelo inibidor de SGLT2 durante a permanência subsequente na terapia intensiva. Em 24h após a mudança de tratamento, o paciente desenvolveu CAD-E com nível de glicose de 106 mg/dL. Para o segundo paciente, que desenvolveu CAD-E com nível de glicose de 187 mg/dL, nenhum fator contributivo direto foi relatado. No entanto, esse indivíduo tinha histórico de pancreatite e atrofia pancreática.

Em 2016 Hayami et al. descreveram CAD euglicêmica em um paciente sem problemas orgânicos aparentes no pâncreas, que estava tomando o inibidor de SGLT2 ipragliflozina. Esse indivíduo, com diagnóstico de síndrome de Prader-Willi e diabetes mellitus, havia sido tratado com a associação de uma sulfonilureia, um inibidor de DPP-4 e uma biguanida, mas esse

esquema foi trocado para monoterapia com o inibidor de SGLT2. Treze dias após a mudança de tratamento, ele desenvolveu CAD-E com nível de glicose de 191 mg/dL e nível urinário indetectável de peptídeo C. Após o tratamento por 6 dias, a excreção de peptídeo C na urina aumentou para 40,2 µg/dia. Antes desse evento, o paciente seguia dieta pobre em carboidratos com ingestão estimada de carboidratos de 66 g/dia.

Dada a quantidade limitada de informações disponíveis, é difícil julgar com precisão se os casos relatados de CAD-E foram desencadeados diretamente por inibidores de SGLT2 ou foram induzidos independentemente desses medicamentos, com os inibidores de SGLT2 simplesmente reduzindo os níveis de glicose durante os eventos (PETER et al., 2015). No entanto, um possível mecanismo pelo qual os inibidores de SGLT2 podem desencadear a CAD euglicêmica (Figura 1).

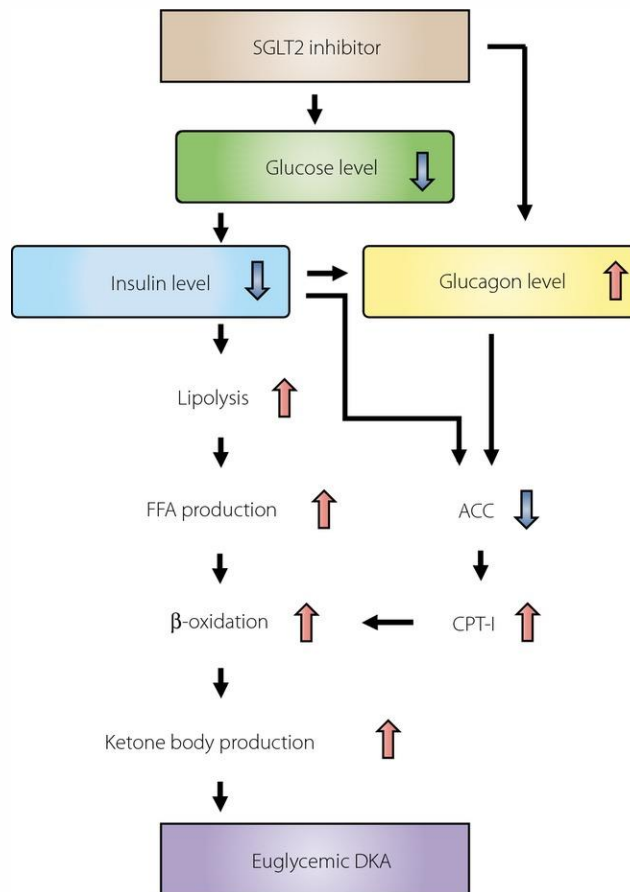


Figura 1 – Possível mecanismo de CAD euglicêmica induzida por inibidores de SGLT2
Fonte: Kibbey (2015)

Como já exposto, os inibidores de SGLT2 reduzem os níveis de glicose aumentando a excreção urinária de glicose, o que, por sua vez, reduz a secreção de insulina das células β

pancreáticas. A diminuição dos níveis circulantes de insulina resulta na diminuição da atividade antilipolítica da insulina e consequente estimulação da produção de ácidos graxos livres, que são convertidos em corpos cetônicos por β -oxidação no fígado. Além disso, a insulina estimula a atividade da acetil-CoA carboxilase, que produz malonil-CoA, um potente inibidor da carnitina palmitoiltransferase-I (CPT-I). Dado que a CPT-I promove o transporte de ácidos graxos para as mitocôndrias e, portanto, aumenta a taxa de β -oxidação, a diminuição do nível circulante de insulina promove a produção de corpos cetônicos por meio da ativação da CPT-I (KIBBEY, 2015).

Além disso, pode ser um efeito secundário mediado pela diminuição da secreção de insulina ou um efeito direto dos inibidores de SGLT2 nas células α pancreáticas. Dado que o glucagon inibe a acetil-CoA carboxilase e, assim, aumenta a atividade da CPT-I no fígado, a regulação positiva da secreção de glucagon provavelmente também contribui para a superprodução de corpos cetônicos (HAYAME et al., 2016; KIBBEY, 2015).

Um grande problema na cetoacidose diabética euglicêmica é a falta de conhecimento do profissional de saúde a respeito, levando a um diagnóstico tardio e tratamento inadequado piorando o quadro clínico. Diagnósticos diferenciais reduzem o risco de evolução, que podem ser fatais. Exemplo disso é que durante a gravidez, a cetoacidose de longa duração pode causar complicações neurológicas e pode levar à morte fetal (GUO et al., 2008; JABER; STANDLEY; REDDY, 2019). Devido aos níveis mais elevados de hormônios com efeitos da contra-insulina e o forte aumento consecutivo na demanda de insulina no segundo e terceiro trimestres combinados com estoques de glicogênio esvaziados devido a alterações metabólicas relacionadas à gravidez, o risco de CAD euglicêmica aumenta durante a segunda metade da gravidez. Além disso, a alcalose respiratória induzida pela gravidez suporta o desenvolvimento de CAD em níveis glicêmicos mais baixos (KITABCHI et al., 2009; DALFRA et al., 2016). Portanto, constitui uma emergência obstétrica e requer identificação e tratamento precoces.

Outro diagnóstico diferencial é para pacientes bariátricos, uma vez que as cirurgias bariátricas são uma classe cada vez mais comum de procedimentos usados para tratar pessoas com obesidade mórbida (KANG; LI, 2017). Invariavelmente, esses pacientes são diabéticos e a CAD é uma complicação pós-operatória potencialmente fatal da cirurgia bariátrica. Um estudo conduzido por Aminian et al. (2016) examinou a taxa de CAD em 90 dias após a cirurgia bariátrica em uma janela de 10 anos em um único centro médico acadêmico. Doze pacientes foram identificados como tendo um caso confirmado de CAD, dos quais quatro sofriam de

DM2. Dada a gravidade e o tempo de diagnóstico da CAD-E, o manejo perioperatório de pacientes em uso de inibidores de SGLT-2 é extremamente importante.

Também há risco entre usuários de cocaína que tem predisposição, por dois motivos: primeiro, por falta de insulina exógena e em segundo lugar do efeito hiperglicêmico de cocaína via hormônios adrenocorticais (ABDIN et al., 2016). Zaninelli (2019) aponta que os efeitos das drogas podem ser confundidos com os sintomas da queda ou do aumento dos níveis glicêmicos. “Quando situações como a hipoglicemia ou a cetoacidose diabética não são reconhecidas e tratadas precocemente, existe o risco de evolução ao coma e até à morte, o que coloca os usuários de drogas em maior risco”

Em conclusão, a CAD euglicêmica deve ser incluída no diagnóstico diferencial em pacientes com acidose metabólica com hiato aniônico e glicemia quase normal, especialmente no cenário de abuso de cocaína. A ressuscitação volêmica e o início do gotejamento de insulina continuam sendo a pedra angular de tratamento e diagnóstico precoce através de alto índice de suspeita é primordial para iniciar o tratamento correto.

A CAD euglicêmica é um diagnóstico de exclusão e deve ser considerado no diagnóstico diferencial de um paciente doente com história de diabetes mellitus, apesar da glicemia mais baixa ou da ausência de cetonas na urina. A investigação diagnóstica inclui gasometria arterial para acidose metabólica, cetonas séricas, cetonúria e exclusão de outras causas de acidose metabólica com hiato aniônico alto (NASA et al., 2021).

Abaixo estão descritas as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) sobre o tratamento da cetoacidose diabética euglicêmica induzida por SGLT2.

Dentre as primeiras medidas adotadas está a suspensão imediata dos iSGLT2, que por vezes, é o fator causador da cetoacidose euglicêmica, em seguida estão descritas as demais condutas.

Suspender de imediato o SGLT2 e iniciar:

Reposição de fluido - Infusão de solução salina isotônica de cloreto de sódio (NaCl) 0,9%, em média 15 a 20 mL/kg na primeira hora, visando o restabelecimento da perfusão periférica. Se houver evolução do sódio (≥ 150 mEq/L), prescreve-se solução salina hipotônica de NaCl 0,45%, em média 10 a 14 mL/kg/h; caso não ocorra a evolução, administrar solução isotônica de NaCl 0,9%.

Reposição de potássio – Somente deve-se atrasar o início da terapia com insulina se o potássio sérico estiver abaixo de 3,3 mEq/L; é preciso que esteja acima desse valor para evitar complicações como arritmias cardíacas, parada cardíaca e fraqueza dos músculos respiratórios.

Insulina IV - Insulina regular IV e análogos de insulina de ação rápida são igualmente eficazes no tratamento de CAD-E. A escolha da insulina IV deve ser baseada nas preferências institucionais, experiência clínica e preocupações com custos. A terapia com insulina tem o objetivo de diminuir a concentração de glicose sérica, principalmente diminuindo a produção de glicose hepática e aumentando a utilização periférica.

Inicia-se com um bolus IV de insulina regular (0,1 unidades/kg de peso corporal) seguido, dentro de cinco minutos, por uma infusão contínua de insulina regular de 0,1 unidades/kg por hora (equivalente a 7 unidades/hora em um indivíduo de 70 kg). Alternativamente, a dose em bolus pode ser omitida se uma dose mais alta de insulina regular IV contínua (0,15 unidades/kg por hora, equivalente a 10 unidades/hora em um indivíduo de 70 kg) for iniciada. Essas doses de insulina regular IV geralmente diminuem a concentração de glicose sérica em aproximadamente 50 a 70 mg/dL/hora. Doses mais altas geralmente não produzem um efeito de redução da glicose mais proeminente, provavelmente porque os receptores de insulina estão totalmente saturados e ativados pelas doses mais baixas, a taxa de infusão de insulina deve ser dobrada a cada hora até que um declínio constante na glicose sérica dessa magnitude seja alcançado.

Quando a glicemia se aproxima de 200 mg/dL, é necessário, além de trocar a solução salina IV para dextrose em solução salina, diminuir a taxa de infusão de insulina para 0,02 a 0,05 unidades/kg por hora. Se possível, não permitir que a glicemia, neste momento, caia abaixo de 200 mg/dL, porque isso pode promover o desenvolvimento de edema cerebral.

Reposição de glicose – Iniciar NaCl 0,45% e SG 5% com infusão de 150-250 mL/h, quando a glicemia for menor que 250 mg/dL. Em pessoas com cetoacidose alcoólica ou em jejum, a correção parcial da acidose metabólica pode geralmente ser obtida pela administração de dextrose e soluções salinas desde o início do tratamento, sem necessidade de insulino-terapia.

Frente ao exposto é importante frisar que a duração do tratamento com inibidor de SGLT-2 antes do diagnóstico do início da CAD é extremamente variável na literatura (0,3-420 dias) (BONORA; AVOGARO; FADINI, 2020). Em uma meta-análise de Musso et al. (2020), os fatores de risco de CAD com inibidores de SGLT-2 no DM tipo 1 incluíram (1) índice de massa corporal basal > 27 kg/m²; (2) resistência à insulina calculada pela taxa estimada de

eliminação de glicose < 8,3 mg/kg/min; (3) a razão entre a redução da dose total de insulina e a sensibilidade à insulina basal; e (4) grau de depleção de volume. Esses fatores de risco devem ser considerados pelos médicos durante o uso de inibidores de SGLT-2 no DM tipo 1 para reduzir o risco de CAD-E.

Portanto, a CAD euglicêmica representa um desafio para os médicos, pois os pacientes que apresentam níveis normais de Glc na cetoacidose podem ser negligenciados, levando a um atraso nas estratégias de manejo adequadas.

CONCLUSÃO

A CAD-E é uma condição clínica francamente grave que pode passar despercebida uma vez que se apresenta hiperglicemia leve a moderada, como pode ser o caso do uso de inibidores de SGLT2, o que pode retardar o diagnóstico e o tratamento e até acelerar a deterioração metabólica progressiva.

As evidências revisadas neste estudo sugerem que o risco de cetoacidose diabética euglicêmica em DM2 relacionado ao uso de inibidores de SGLT2 provavelmente é baixo e com uma frequência “aceitável”. Ainda assim, médicos e pacientes precisam estar cientes de que esse risco pode ser aumentado em pacientes com DM2 de longa data com insuficiência marcada de células β ou em diabetes autoimune latente em adultos com rápida evolução para DM1 e durante inanição prolongada, após cirurgia ou durante doença intercorrente.

Merece ênfase saber que o diagnóstico de CAD-E é um diagnóstico de exclusão. Identificar outras formas de cetoacidose, como cetoacidose do jejum, aumento de álcoois tóxicos (metanol, etilenglicol, etc.), toxicidade de drogas, ingestão de paraldeído e insuficiência renal devem ser excluídas. Uma vez identificada e diagnosticada através de história clínica detalhada, sinais e sintomas, exames laboratoriais incluindo gasometria arterial, eletrólitos, cetonas séricas e cetonúria o manejo de CAD-E é simples e semelhante ao da CAD. A base do tratamento envolve correção rápida de desidratação usando fluidos intravenosos e correção de anormalidades eletrolíticas. O segundo passo mais importante no manejo é o uso de insulina IV contendo dextrose até o anion gap, e os níveis de bicarbonato se normalizem.

Em caso de profissionais da saúde que tratam pessoas com DM1 e fazem uso de inibidores SGLT2 de forma off-label, devem suspender o medicamento se os indivíduos apresentarem qualquer cetonúria sintomática ou cetonemia. Todos os indivíduos com DM2 devem ser orientados sobre hidratação suficiente e adequada, além da ingestão de carboidratos durante o uso de iSGLT2. Os médicos devem evitar o uso iSGLT2 em pessoas que são incapazes de tolerar a ingestão de alimentos por via oral, no perioperatório, com extrema perda de peso e dieta com muito baixo carboidrato.

No entanto, a acidose metabólica grave por si só tem o potencial de se tornar uma condição com risco de morte (IQBAL et al., 2020). Mais informações sobre os efeitos metabólicos e humorais dos inibidores de SGLT2, bem como informações clínicas mais detalhadas sobre casos de CAD-E relacionados, devem ajudar a fornecer uma base mais sólida para a aplicação segura, apropriada e ampla dessa classe de medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMINIAN, A.; KASHYAP, S.R.; BURGUERA, B. et al. Incidence and clinical features of diabetic ketoacidosis after bariatric and metabolic surgery. **Diabetic Care**, v. 39, p. 50-53, 2016.
- ABDIN, A.A.; HAMZA, M.; KHAN, M.S.; AHME, A. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis In A Patient With Cocaine Intoxication. **Case Reports.Critical Care**, 2016.
- BARSKI L, ESHKOLI T, BRANDSTAETTER E, JOTKOWITZ A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. **Eur J Intern Med.**, n. 63, p. 9-14, 2019.
- BLAU JE, TELLA SH, TAYLOR SI, ROTHER KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. **Diabetes Metab Res Rev.**, v. 33, n. 8, 2017.
- BONORA BM, AVOGARO A, FADINI GP. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: a review of the evidence. **Targets and Therapy**, n. 13, p. 161-174, 2020.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (SGLT2)**, 2018.
- DALFRA, M.G.; BURLINA, S.; SARTORE, G.; LAPOLLA, A. Ketoacidosis in diabetic pregnancy. **The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 29, p. 2889-2895, 2016.
- DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD) – 2022.
- GARVEY, W.T.; VAN GAAL, L.; LEITER, L.A. et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. **Metabolism.**, v. 85, n. 32, p. 7-12, 2018.
- GHANIM, H.; BATRA, M.; GREEN, K. et al. Dapagliflozin reduces systolic blood pressure and modulates vasoactive factors. **Diabetes Obes Metab.**, v. 23, n. 7, p. 1614-1623, 2021.
- GUO, R.X.; YANG, L.Z.; LI, L.X.; ZHAO, X.P. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: a case-control study and case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. **J Obstet Gynaecol Res.**, v. 34, n. 3, p. 324-330, 2008.
- HAYASHI, T.; FUKUI, T.; NAKANISHI, N. et al. Dapagliflozin lowers small and dense low-density lipoprotein cholesterol and increases high-density lipoprotein 2 cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. **Cardiovasc Diabetol.**, v. 16, n. 1, p. 8, 2017.
- HENRY, R.R.; ROSENSTOCK, J.; EDELMAN, S. et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Diabetic Care**, v. 38, p. 412-19, 2015.

HINE, J.; PATERSON, H.; ABROL, E. et al. SGLT inhibition and euglycemic diabetic ketoacidosis. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 3, p. 503-504, 2015.

IQBAL QZ, MISHIYEV D, ZIA Z, RUGGIERO RA, AFTAB G. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use Post-Bariatric Surgery: A Brief Review of the Literature. **Cureus**, v. 12, n. 10, p. 12-18, 2020.

JABER, J.F.; STANDLEY, M.; REDDY, R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy: a case report and review of the current literature. **Critical care of the case representative**, v. 20, n. 19, 2019.

KANBAY, M.; TAPOI, L.; URECHE, C. et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Int Urol Nephrol.**, v. 54, p. 827-841, 2022.

KANG, J.H.; LE, Q.A. Efficacy of bariatric surgical procedures: a systematic review and meta-analysis of a network of randomized controlled trials. **Medicine**, v. 96, 2017.

KIBBEY, R.G. SGLT-2 and glucagon inhibition: cause for alarm? **Endocrinol Metab.**, n. 26, p. 337 – 338, 2015.

KITABCHI AE, UMPIERREZ GE, MILES JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. **Diabetes Care**, n. 32, p. 1335-1343, 2009.

LI D, W.U.; WANG, T. et al. Effects of sodium and glucose cotransporter 2 inhibitors on the risk of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, v. 29, n. 5, p. 582-590, 2020.

MANTOVANI, A.; PETRACCA, G.; CSERMELY, A.; BEATRICE, G.; TARGHER, G. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Metabolites**, v. 11, n. 1, p. 22, 2020.

MAZIDI M, REZAIE P, GAO HK, KENGNE AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. **J Am Heart Assoc.**, v. 25, n.6, 2017.

MILONAS D, TZIOMALOS K. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and ischemic stroke. **Drug Targets for Hematol Disorder Cardiovasc.**, v. 18, n. 2, p. 134-168, 2018.

MUDALIAR, S.; HENRY, R.R.; BODEN, G, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. **Diabetes Technol Ther.**, v. 16, n. 3, p. 137-144, 2014.

MURASHIMA, M.; TANAKA. T.; KASUGAI, T. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and anemia in patients with diabetes in real clinical practice. **J Diabetes Investigation**, v. 13, n. 4, 2021.

MUSSO, G.; SIRCANA, A.; SABA, F.; CASSADER, M.; GAMBINO, R. Assessing the risk of ketoacidosis due to sodium-glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis and meta-regression. **PLoS Med.**, v. 29, n. 17, 2020.

NASA, P.; CHAUDHARY, S.; SHRIVASTAVA, P.K.; Singh, A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a misdiagnosis. **World J Diabetes**, v. 15, p. 514-523, 2021.

NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, et al. Canagliflozina e eventos cardiovasculares e renais no diabetes tipo 2. **N Engl J Med.**, v. 377, n. 7, p. 644-657, 2017.

OGAWA W, SAKAGUCHI K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. **J Diabetes Investigation**, v. 7, p. 135-138, 2016.

PALMER, S.C.; TENDAL, B.; MUSTAFA, R.A. et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **BMJ**, v. 372, 2021.

PETERS, A.L.; BUSCHUR, E.O.; BUSE, J.B. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter inhibition 2. **Diabetes Care**, v. 38, e. 9. 2015.

QIU H, NOVIKOV A, VALLON V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: basic mechanisms and therapeutic perspectives. **Diabetes Metab Rev.**, v. 33, 2017.

SAISHO Y. SGLT2 inhibitors: the star in the treatment of type 2 diabetes? **Illnesses**, v. 8, n. 2, p 14, 2020.

SANTOMAURO, A.T.; SANTOMAURO, A.C.J.; RADUAN, R.A. **Diagnóstico e Tratamento da Cetoacidose Diabética Euglicêmica**. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/category/manejo-do-paciente-com-diabetes-no-hospital/feed/?pdf=5565>>. Acesso em 06 Ago. 2022.

SCHEEN AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Type 2 Sodium Glucose Cotransporter (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. **Drugs**, v. 75, n. 1, p. 33-59, 2014.

SHUBROOK JH, BOKAIE BB, ADKINS SE. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. **Drug Des Devel Ther**, v. 30, n. 9, p. 5793-5803, 2015.

TSAPAS, A.; AVGERINOS, I. ; KARAGIANNIS, T. et al. Comparative efficacy of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. **Ann Intern Med.**, v. 173, n. 4, p. 278-286, 2020.

USMAN MS, SIDDIQI TJ, MEMON MM, KHAN MS, RAWASIA WF, TALHA AM, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 25, n. 5, p. 495-502, 2018.

VASILAKOU, D.; KARAGIANNIS, T.; ATHANASIADOU, E. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Ann Intern Med.**, v. 59, n. 4, p. 262-274, 2013.

WATTS NB, BILEZIKIAN JP, USISKIN K, et al. Efeitos da Canagliflozina no risco de fratura em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 101, n. 1, p. 157-166, 2016.

WONG, C.; YAOW, C.Y.L. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. **Frontal endocrine**, v. 11, 2021.

ZANINELLI, D. **Diabéticos correm mais riscos com o uso de drogas?** Disponível em: <<https://cuidadospelavida.com.br/saude-e-tratamento/diabetes/diabeticos-mais-riscos-drogas>>. Acesso em: 19 Ago. 2022.

ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM, et al. Empagliflozina, desfechos cardiovasculares e mortalidade no diabetes tipo 2. **N Engl J Med.**, v. 373, n. 22, p. 2117-2128, 2015.



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS

Rua Ivo Alves da Rocha, nº 558 - Bairro Altos do Indaiá
Dourados-MS, CEP 79823-501
- h p://hugd.ebserh.gov.br

Ofício - SEI nº 30/2022/UGPESQ/SGPITS/GEP/HU-UFGD-EBSERH

Dourados, 29 de setembro de 2022.

Assunto: **Aprovação do Projeto de Pesquisa.**

Referência: Processo nº 23529.009688/2022-53.

Prezados,

O projeto de pesquisa intitulado
“Abordagem Clínica e Terapêutica da Cetoacidose Diabética Euglicêmica Causada pelos
inibidores de SGLT2: Revisão da Literatura” da pesquisadora Annie Letiscia Paniagua Manzur,
foi aprovado pela Comissão de Avaliação em Pesquisa, no mês de setembro/22.

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por Rita de Cássia Dorácio Mendes, Chefe de
Unidade, em 29/09/2022, às 12:02, conforme horário oficial de Brasília, com
fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0,
informando o código verificador **24599907** e o código **CRC 9FE5C6A7**.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 23529.009688/2022-53

SEI nº
24599907