



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

**O Jejum Perioperatório como fator precipitante da Cetoacidose
Diabética Euglicêmica em Usuários de Inibidores de SGLT2**

Gama – DF
2024

**ANA LUÍZA HOOPER ROMEIRO ACEVEDO
VIVIANY ALVES FERREIRA DA MATA**

**O Jejum Perioperatório como fator precipitante da Cetoacidose
Diabética Euglicêmica em Usuários de Inibidores de SGLT2**

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Esp. Alessandra Gelande de Souza

Gama-DF
2024

**ANA LUÍZA HOOPER ROMEIRO ACEVEDO
VIVIANY ALVES FERREIRA DA MATA**

O Jejum Perioperatório como fator precipitante da Cetoacidose Diabética Euglicêmica em Usuários de Inibidores de SGLT2

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 23 de maio de 2024.

Banca Examinadora

Profa. Esp. Alessandra Gelande de Souza
Orientadora

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. Dr. Carlos de Almeida Baptista Sobrinho
Examinador

O Jejum Perioperatório como fator precipitante da Cetoacidose Diabética Euglicêmica em Usuários de Inibidores de SGLT2

Ana Luíza Hooper Romeiro Acevedo¹

Viviany Alves Ferreira Da Mata²

Resumo:

Objetivo: Este estudo busca analisar o jejum perioperatório como fator precipitante da cetoacidose diabética euglicêmica em usuário de inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2, de modo a explorar o desencadeamento do estado de cetose proporcionado pelos mecanismos biológicos e farmacológicos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura por meio das bases de dados eletrônicas SciELO, PUBMED, MEDLINE e BVS com os seguintes descritores e operadores booleanos: (“euglycemic diabetic ketoacidosis”) AND (“sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor”) OR (“SGLT2 inhibitor”) AND (“risk factors”) AND (“perioperative fasting”) AND (“fasting”). Foram incluídos artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; considerados apenas artigos publicados no período entre janeiro de 2014 e março de 2024. Foram excluídos artigos duplicados e os que não responderam a questões da pesquisa, com fuga ao tema. **Resultados:** Há um aumento no número de ocorrências de CAD-E, principalmente devido ao aumento do uso de iSGLT2. Ademais, os iSGLT2 estão relacionados à ocorrência da CAD-E, quando associados a fatores desencadeantes, como o jejum perioperatório, que constitui um fator de risco para a condição, tendo em vista seu efeito metabólico. **Considerações finais:** Os inibidores de SGLT2 são uma classe de medicamentos utilizados de maneira crescente e possuem papel importante no cenário atual de saúde. O jejum perioperatório desempenha um papel significativo, e está associado ao desencadeamento da CAD-E em pacientes diabéticos usuários de iSGLT2. Dessa forma, é importante reconhecer os riscos e sinais de alarme para essa condição visando o diagnóstico precoce e evitando a ocorrência dessa condição.

Palavras-chave: Cetoacidose Diabética Euglicêmica; Inibidor do Cotransportador de Sódio e Glicose Tipo 2; Jejum Perioperatório.

Abstract:

Objective: This study aims to analyze perioperative fasting as a precipitating factor of euglycemic diabetic ketoacidosis in users of type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, in order to explore the triggering of the state of ketosis provided by biological and pharmacological mechanisms. **Methodology:** A literature review was carried out using the SciELO, PUBMED, MEDLINE and BVS electronic databases with the following descriptors and Boolean operators: ("euglycemic diabetic ketoacidosis") AND ("sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor") OR ("SGLT2 inhibitor") AND ("risk factors") AND ("perioperative fasting") AND ("fasting"). Articles were included in Portuguese, English and Spanish; only articles published between January 2014 and March 2024 were considered. Duplicate articles were excluded, as well as those that did not answer the research questions or were off-topic. **Results:** There has been an increase in the number of occurrences of CAD-E, mainly due to the increased use of iSGLT2.

¹ Graduanda do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: ana.acevedo@medicina.uniceplac.edu.br

² Graduanda do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: viviany.mata@medicina.uniceplac.edu.br

Furthermore, iSGLT2 is related to the occurrence of CAD-E when associated with triggering factors, such as perioperative fasting, which is a risk factor for the condition, given its metabolic effect. **Final considerations:** SGLT2 inhibitors are a growing class of drugs and play an important role in the current health scenario. Perioperative fasting plays a significant role and is associated with the onset of CAD-E in diabetic patients using iSGLT2. It is therefore important to recognize the risks and warning signs of this condition in order to diagnose it early and prevent it from occurring

Keywords: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis; Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor; Perioperative Fasting.

1. INTRODUÇÃO

A Cetoacidose Diabética Euglicêmica (CAD-E) é uma complicação metabólica potencialmente fatal, sendo considerada uma condição de atendimento de emergência. A Cetoacidose Diabética (CAD) é uma emergência médica diagnosticada através de três principais achados, sendo eles a acidose metabólica, cetonúria e/ou cetonemia e hiperglicemia (Somagutta et al., 2021). Com um fator contrário disso, a CAD-E é definida pelo seu caráter “euglicêmico”, em que apresenta níveis de glicemia menores 200mg/dL, apesar de manter a presença da acidose metabólica e hipercetonemia semelhantes ao CAD normal (Santomauro et al., 2023).

Os inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) são uma importante classe de medicamentos para tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2, principalmente por seu efeito anti-hiperglicêmico. Os iSGLT2 promovem esta ação, ao inibir o mecanismo fisiológico de uma proteína presente nos túbulos renais proximais, no segmento S1, que absorvem simultaneamente o sódio e a glicose, chamada de proteína cotransportadora de sódio-glicose 2. Com isso, a classe do medicamento iSGLT2, através dessa inibição, promove a redução da reabsorção tubular de glicose e, conseqüentemente, a redução dos níveis de glicose sanguínea circulante. (Silva et al., 2021).

Assim, o efeito euglicêmico que o iSGLT2 provoca, ocorre devido à inibição competitiva com as proteínas transportadoras de sódio-glicose 2 nos túbulos contorcidos proximais do néfron, a qual bloqueia a reabsorção da glicose filtrada da urina primária. (Xiaofang; Saifei; Long., 2018)

Devido a essa glicosúria e a associação de fatores que ajudam na redução das concentrações plasmáticas de glicose, há uma sinalização de queda nos níveis de insulina provocando um aumento dos níveis plasmáticos de glucagon substituindo o metabolismo de carboidratos para a oxidação lipídica instigada pelo aumento dos ácidos graxos circulantes e a lipólise o qual leva a um aumento da produção hepática de cetoácidos. (Palmer; Clegg., 2021).

Os fatores precipitantes mais associados ao desenvolvimento da cetoacidose euglicêmica são o jejum perioperatório, dieta pobre em carboidratos ou cetogênica, obesidade e malignidade. Em situações onde os pacientes encontram-se em jejum perioperatório e em uso de iSGLT2, há uma perda contínua de glicose na urina, pelo medicamento, além da redução plasmática de glicose, devido a dieta zero implementada, e a redução dos níveis de insulina com acionamento do metabolismo lipídico com produção de cetoácidos como consequência dessa associação anti-hiperglicêmica. Com isso, cetonas são reabsorvidas nos túbulos renais e sintetizadas no fígado por lipólise, resultando coletivamente em cetonemia e um estado acidótico. (Somagutta Et Al., 2021).

Dessa maneira, este artigo visa abordar o mecanismo de atuação dos inibidores de SGLT2 no desenvolvimento da CAD-E relacionada ao jejum perioperatório como fator precipitante dessa complicação em pacientes diabéticos usuários dessa classe de medicamentos que se encontram em um cenário cirúrgico de dieta zero para que seja feito um diagnóstico precoce correto.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura através da busca de dados bibliográficos, com intuito de explorar a relação de uma condição de emergência clínica e potencialmente fatal, a

CAD- E, quando relacionada ao uso dos iSGLT2, uma classe de medicamentos que esta sendo cada vez mais utilizada, e o jejum perioperatório como fator precipitante dessa condição em pacientes diabéticos submetidos a cirurgias que exigem dieta zero.

A seguir, as fases do procedimento de construção da revisão são apresentadas (Ganong, 1987).

2.1 1ª Fase: Elaboração Da Pergunta Norteadora

Primeiramente foi definida a pergunta norteadora de forma clara e específica: O jejum perioperatório pode ser um fator precipitante no desenvolvimento de cetoacidose diabética euglicêmica em pacientes usuários de inibidor do SGLT2?

2.2 2ª Fase: Buscas Na Literatura

Após a definida a pergunta norteadora, foram realizadas pesquisas nas bases de dados eletrônicas SciELO, PUBMED, MEDLINE e BVS. A estratégia de busca envolveu os seguintes descritores e operadores booleanos: (“euglycemic diabetic ketoacidosis”) AND (“sodium glucose cotransporter 2 inhibitor”) OR (“SGLT2 inhibitor”) AND (“risk factors”) AND (“perioperative fasting”) OR (fasting).

As pesquisas foram feitas em três etapas. Na primeira etapa foi utilizada apenas os descritores (“euglycemic diabetic ketoacidosis”) para analisar de forma mais aprofundada a cetoacidose diabética euglicêmica e a comparação com a cetoacidose diabética normal, além de explorar quais fatores precipitantes estão relacionados com essa patologia. Na segunda etapa de pesquisa foram utilizados três descritores e dois operadores booleanos (“euglycemic diabetic ketoacidosis”) AND (“sodium glucose cotransporter 2 inhibitor”) OR (“SGLT2 inhibitor”) para explorar a relação da cetoacidose euglicêmica com uma classe de medicamentos anti-hiperglicêmicos que provocam a condição de cetose. E por fim, na terceira etapa foram utilizados seis descritores e cinco operadores booleanos (“euglycemic diabetic ketoacidosis”) AND (“sodium glucose cotransporter 2 inhibitor”) OR (“SGLT2 inhibitor”) AND (“risk factors”) AND (“perioperative fasting”) OR (“fasting”) com intuito de analisar os fatores que influenciam no desencadeamento da cetoacidose euglicêmica, os quais são farmacológicos e dietéticos. O fator dietético mais instigante na pesquisa que decidimos utilizar foi o jejum perioperatório, pois quando relacionado a utilização dos iSGLT2 em pacientes diabéticos provocam a CAD-E.

Foram incluídos artigos que abordam a temática deste trabalho nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram considerados apenas artigos publicados no período entre janeiro de 2014 e março de 2024. Foram excluídos artigos duplicados e os que não responderam a questões da pesquisa, com fuga ao tema.

2.3 3ª Fase: Coleta De Dados

Simultâneo à segunda fase, todos os artigos encontrados e selecionados foram incluídos em uma tabela executada no programa Excel, na qual foram separados conforme título, autor, ano de publicação, método empregado, resultados e link para acesso.

2.4 4ª Fase: Análise Crítica Dos Estudos Incluídos

A análise crítica dos estudos encontrados, separados e organizados foi feita através da leitura dos resumos e dos títulos de todos os artigos selecionados. Em seguida, foi realizada a leitura dos artigos na íntegra, levando em consideração sua relevância e qualidade metodológica. No final da análise foram incluídos todos os artigos relevante dentro da temática e os que tiverem tido discordância passaram por um terceiro para análise de inclusão. Com isso, todos os artigos selecionados foram avaliados e hierarquizados para a construção da pesquisa quanto ao seu nível de evidência científica.

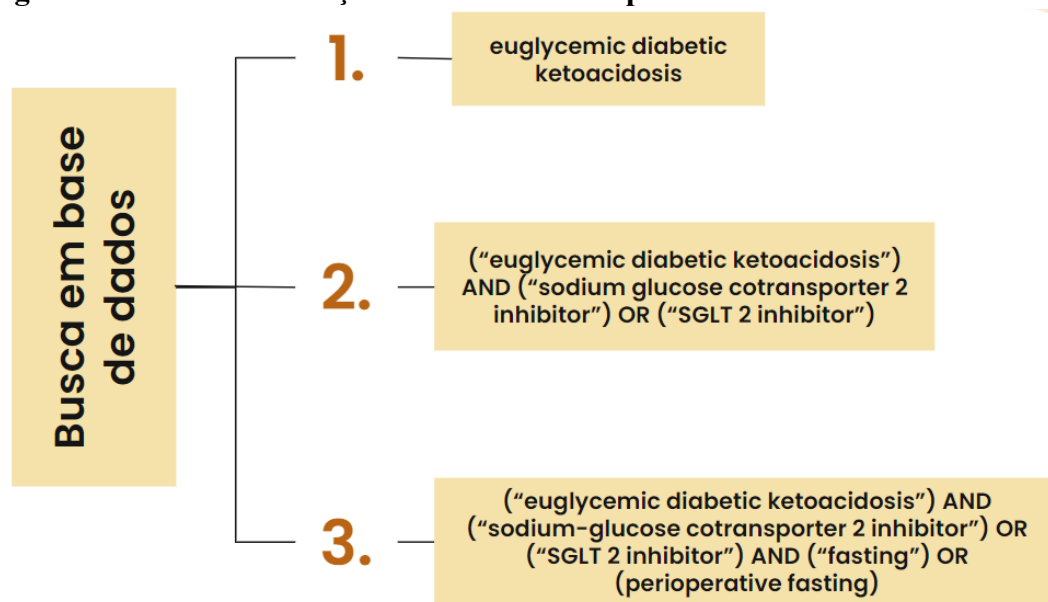
2.5 5ª Fase: Discussão Dos Resultados

Após a leitura crítica dos estudos selecionados, foi realizada uma reunião para discutir as análises dos resultados encontrados, quais as lacunas do conhecimento geraram sobre o tema e quais as conclusões foram determinadas após as análises e estudos. Além disso, nesta fase foram citados os vieses e interferências identificadas em estudos.

2.6 6ª Fase: Montagem Da Revisão Bibliográfica

Esta revisão bibliográfica foi organizada em seções, incluindo introdução, metodologia, resultados e discussão - fundamentação teórica, e conclusão. A metodologia descreveu o processo de busca, seleção dos artigos e processos envolvidos na realização do trabalho. Os resultados foram apresentados e discutidos, levando em consideração o objetivo central desta revisão. A conclusão sintetiza os principais achados e destaca a importância de estudos e pesquisas no contexto da saúde.

Figura 1 - Fases de utilização de descritores e operadores Booleanos



Fonte: elaboração própria (2024).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Cetoacidose Diabética Euglicêmica (CAD-E)

A cetoacidose diabética euglicêmica (CAD-E) é uma condição de emergência clínica que aumentou sua incidência, nos últimos anos, especificamente pelo uso de uma nova classe de medicamentos antidiabéticos, os inibidores do SGLT2. Esta condição é caracterizada por uma glicemia inferior a 250 mg/dL, conhecida como euglicemia; presença de acidose metabólica grave indicada pelo pH inferior a 7,3; bicarbonato sérico inferior a 18 mEq/L e cetose, a qual se diferencia como uma variante da cetoacidose diabética convencional onde há um quadro de hiperglicemia. (Long Et al., 2021).

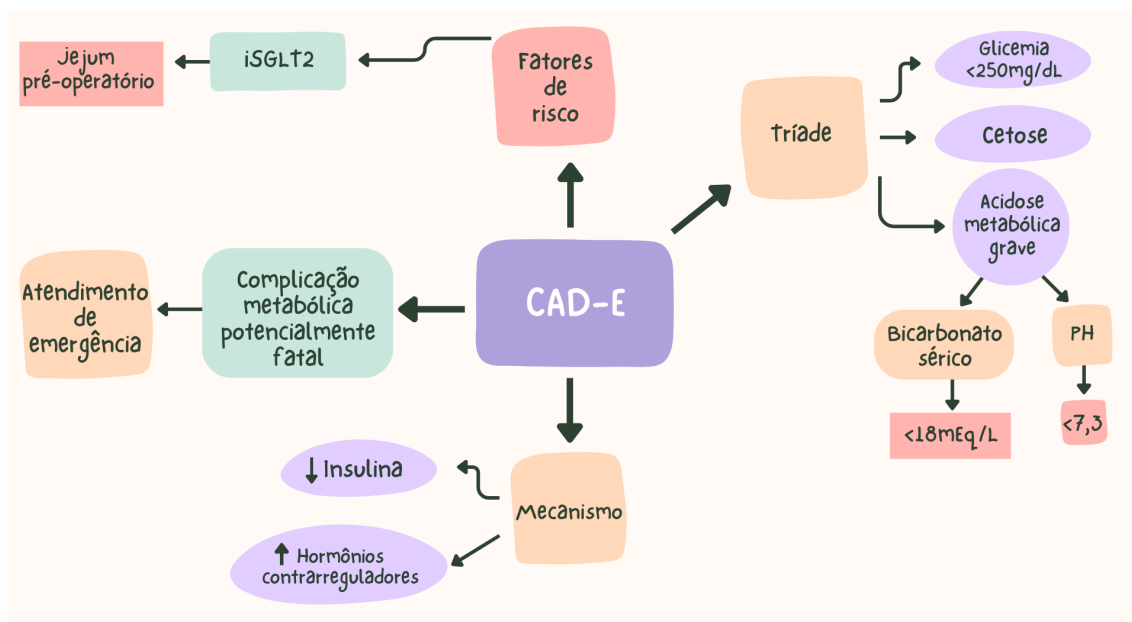
A apresentação clínica da CAD-E costuma incluir náuseas, vômitos, dor abdominal e sintomas de desidratação aguda. Devido a ausência de hiperglicemia grave, pode haver uma subestimação da gravidade da cetoacidose e a um atraso no início da terapia com insulina, considerada a base do tratamento para a correção desta condição clínica. O gerenciamento envolve hidratação, administração de insulina e monitoramento cuidadoso dos eletrólitos, principalmente do potássio. (Bonora; Avogaro; Fadini., 2020)

O mecanismo da CAD-E repercute da deficiência de insulina, seja ela absoluta ou relativa, associada ao excesso de hormônios contrarreguladores, como glucagon, cortisol e catecolamina, os quais são produzidos pelo estresse fisiológico que alguns fatores precipitantes estimulam. (Santomauro). Os fatores precipitantes mais comuns que podem desencadear a cetoacidose diabética euglicêmica são o jejum prolongado, gestação, alcoolismo, overdose de salicilatos, acidose láctica, fome. (Correa Et Al., 2020)).

Ao associar um fator desencadeador da CAD-E, como a restrição alimentar no âmbito perioperatório, ao uso dos SGLT2i, há um desbalanço na proporção glucagon/insulina já que o aumento do glucagon junto com a redução da insulina leva ao processo da metabolização dos lipídios ao invés dos carboidratos. Essa troca de metabolização produz de ácidos graxos livres e corpos cetônicos, os quais desencadeiam o estado cetótico do paciente. Essa produção de corpos cetônicos ocorre por meio do ácido acetoacético, que ao ser descarboxilado sintetiza o ácido beta-hidroxibutírico e acetona. A acidose metabólica resultante desse metabolismo lipídico desencadeia uma compensação respiratória com sensação de dispneia, conhecida em casos graves como respiração de kussmaul, além de náusea, anorexia e vômito. Devido a ausência da ingestão oral, vômitos e diurese osmótica devido à glicosúria provocada pelo medicamento acentua ainda mais a liberação dos hormônios contrarreguladores, piorando a lipólise e a cetogênese. (Plewa; Bryant; King-Thiele., 2023)

Diante disso, a Associação Americana de Diabetes destaca a importância de individualizar o tratamento da cetoacidose diabética, o que também se aplica à cetoacidose diabética, enfatizando a necessidade de uma avaliação clínica e laboratorial cuidadosa para orientar as decisões de gerenciamento. O aumento da prevalência da CAD-E tem sido observado com a intensificação do uso dos inibidores de SGLT2, que são medicamentos aprovados pelo governo federal para tratar DM2. No entanto, há evidências crescentes de causas adicionais desta condição, como associação da medicação com o jejum perioperatório.

Figura 2 - Mapa mental CAD-E



Fonte: elaboração própria (2024).

3.2 Mecanismo de ação do inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2)

O cotransportador sódio-glicose (SGLT2) é uma proteína transmembrana a qual transporta sódio e glicose simultaneamente através da membrana celular. Existem seis tipos desse mesmo transportador sendo uma das formas mais importantes a tipo 2 localizada nas células apicais dos túbulos contorcidos proximais no rim e nas células alfa do pâncreas. Tal proteína é acionada por meio de um gradiente eletroquímico gerado na bomba basolateral de sódio / potássio-ATPase, auxiliando na reabsorção de glicose do segmento 1 e 2 do túbulo proximal (Somagutta Et Al., 2021). Essas proteínas consideradas como receptores conduzem a reabsorção de aproximadamente 90% da glicose filtrada no segmento 1 do túbulo contorcido proximal do rim, podendo ser afetada por uma classe de medicamentos que causam a inibição seletiva desses transportadores impedindo a reabsorção da glicose através da glicosúria. (Lee; Ahn., 2020)

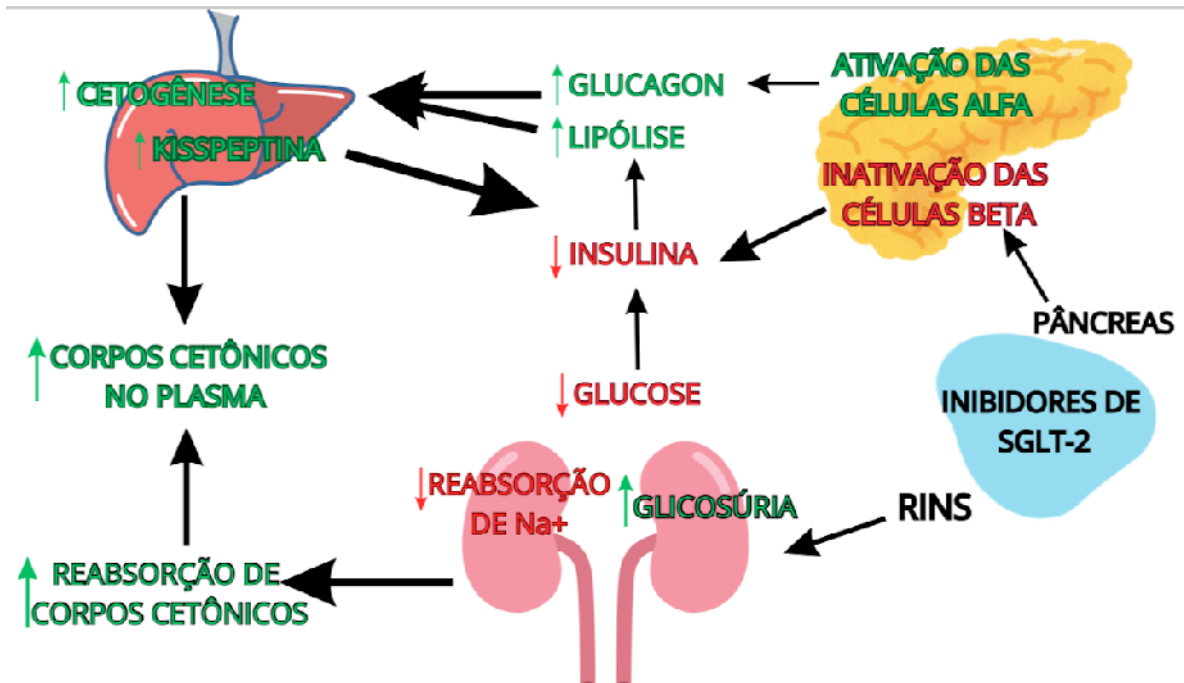
Essa classe de medicamentos chamados inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 ou SGLT2i se apresentam como empagliflozina, canagliflozina e dapagliflozina. Esses fármacos hipoglicemiantes são recentes no mercado e de acordo com uma pesquisa do sistema de notificação de eventos adverso da Food and Drug Administration, dois terço dos casos de CAD relacionados ao uso dos SGLT2i foram relatados como euglicêmicos com um risco sete vezes maior do que outros fármacos. (Nasa Et Al., 2021)

A ação desse medicamento SGLT2i reduz a glicose sérica por meio do mecanismo independente da insulina que suprime a reabsorção renal de glicose e aumenta a excreção por via urinária, provocando baixos níveis de glicose plasmática. Com isso, ocorre uma diminuição da secreção de insulina pelas células β pancreáticas e a sua redução dos níveis circulantes provocando uma diminuição da atividade anti-lipolítica, ou seja, há um aumento da

lipólise e cetogênese que resulta na estimulação da produção de ácidos graxos livres os quais são convertidos em corpos cetônicos no fígado por β -oxidação. Esse mecanismo leva à cetose e concomitantemente o aparecimento de sinais e sintomas da CAD com níveis de glicemia dentro dos limites normais ou pouco elevado (Correa Et Al., 2020)

Além da hipoinsulinemia ser desencadeada pelo fármaco, assim como a euglicemia ser mantida pela perda de glicose urinária e a reabsorção de cetonas produzidas, foi descoberto que os SGLT2i estimulam de forma direta as células alfa pancreáticas na liberação de glucagon o que provoca um desequilíbrio nos níveis de glucagon / insulina. (Plewa; Bryant ;King-Thiele., 2023). Esse desequilíbrio está intimamente relacionado a cetose, principalmente pelo SGLT2i induzir uma maior produção de glucagon, o qual é um hormônio contrarregulador que possui um papel fundamental na proteção contra a hipoglicemia através do seu mecanismo de promover a lipólise e a cetogênese. (Zhu Et Al., 2021)

Figura 3 - Mecanismo do iSGLT2 relacionado à CAD-E



Fonte: adaptada Somagutta et al.(2021)

3.3 Jejum perioperatório como fator precipitante da CAD-E em usuários de iSGLT2

O jejum perioperatório é um fator de risco reconhecido para a cetoacidose diabética euglicêmica em pacientes que utilizam os inibidores SGLT2. A cessação da alimentação, nos casos perioperatórios, produz um déficit de carboidratos e consequentemente um esgotamento dos estoques de glicogênio, o qual induz a utilização de fontes alternativas de energia, como a lipólise. A ingestão contínua de insulina, em diabéticos, e os estoques esgotados de glicogênio mantêm um estado de normoglicemia, enquanto a lipólise e a cetogênese permanecem

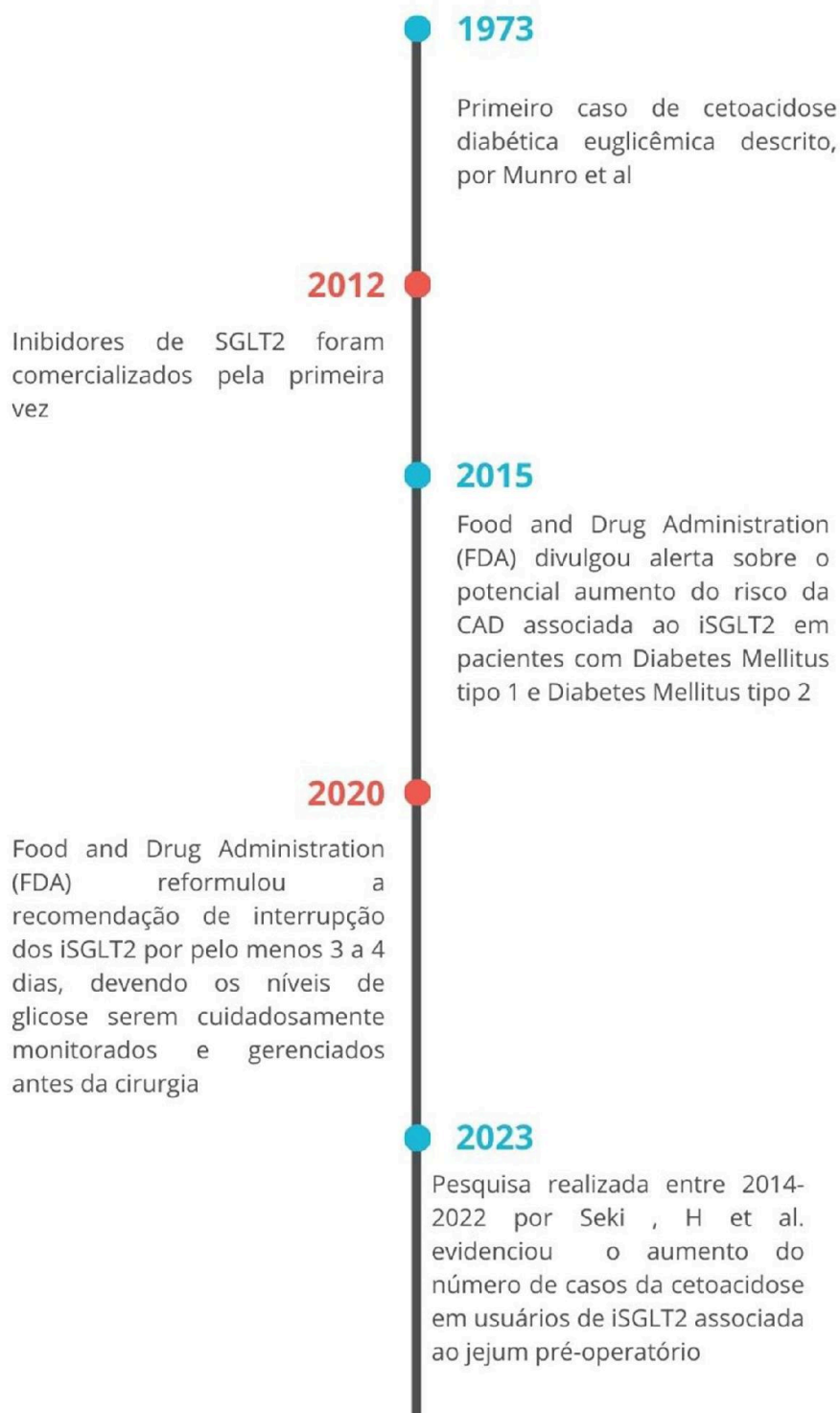
inabaláveis, desencadeando CAD euglicêmica. (Nasa Et Al, 2021)

A meia-vida de uma dose única de SGLT2i varia entre oito e dezesseis horas. Pacientes em regime de doses múltiplas por tempo prolongado têm meia-vida mais longa. Em situações perioperatórias, os pacientes estão em jejum e, se estiverem em uso de SGLT2i, continuam a perder glicose na urina, mais cetonas serão reabsorvidas nos túbulos e serão sintetizadas no fígado por lipólise resultando em cetonemia e um estado acidótico. (Somagutta Et Al., 2021)

Devido a isso, e reconhecendo o mecanismo de ação do fármaco a Associação Americana de Diabetes (ADA) aconselha a interrupção do uso de inibidores de SGLT2 em casos de doença grave, jejum prolongado e procedimentos cirúrgicos até que a segurança e a eficácia sejam estabelecidas. Além disso, a Food and Drug Administration (FDA) reformulou a recomendação sobre essa interrupção dos SGLT2i por pelo menos 3 a 4 dias no pré-operatório e não reiniciá-los até que a ingestão oral do paciente seja restaurada e ele esteja em uma condição clínica estável. De acordo com as literaturas anteriores, essa recomendação era feita pela suspensão de pelo menos 24 a 48 horas antes da cirurgia. (Marino Et Al., 2023)

Essa nova recomendação tem como objetivo evitar a grave complicação da CAD-E, que poderia levar a um diagnóstico tardio e causar danos ao paciente. A conscientização e o monitoramento dos níveis de cetona, independentemente dos níveis de glicose no sangue no pós-operatório, facilita o reconhecimento precoce e o tratamento adequado da CAD-E associada ao SGLT2i.

O manejo da cetoacidose diabética euglicêmica é semelhante ao da cetoacidose diabética, sendo a base do tratamento a rápida correção da desidratação com cristaloides, distúrbios eletrolíticos e uso de insulina junto com dextrose até que o bicarbonato se normalize com o hiato aniônico. (Correa Et Al.,2020)

Figura 4 - Linha do tempo

Fonte: elaboração própria (2024)

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O jejum perioperatório desempenha um papel significativo no desencadeamento da CAD-E em pacientes diabéticos usuários do SGLT2i em ambiente cirúrgico. Tendo em vista a ocorrência dessa condição evidenciada nos artigos e o conhecimento do efeito catabólico desses novos hipoglicemiantes, recomendamos aos profissionais de saúde detectar precocemente os sintomas apresentados pelo pacientes, mesmo sendo atípicos, sobretudo quando o fator precipitante da doença estiver presente e os níveis de glicemia estiverem abaixo do valor esperado para tal condição.

Destacamos a importância das pesquisas sobre esse tema as quais fornecem subsídios para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e intervenção mais eficazes para reduzir o risco de CAD-E através da identificação de fatores de risco e o uso de certos medicamentos, com intuito de melhorar a gestão perioperatória desses pacientes

Diante do exposto, é de suma importância a realização de pesquisas e estudos relacionando o jejum perioperatório como um fator precipitante para o desenvolvimento da CAD-E em pacientes que fazem uso dos inibidores de SGLT2, tendo em vista que, tais estudos e pesquisas fornecem diversas informações que contribuem para uma compreensão mais aprofundada sobre a temática possibilitando a avaliação do risco de desenvolvimento, do diagnóstico precoce e as orientações sobre o tratamento da cetoacidose diabética euglicêmica.

REFERÊNCIAS

BONORA, B. M.; AVOGARO, A.; FADINI, G. P. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: An updated review of the literature. *Diabetes, obesity & metabolism*, v. 20, n. 1, p. 25–33, 2018.

CORREA, C. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors use. *Revista virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, v. 7, n. 2, p. 124–130, 2020.

DONNAN, J. R., et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, v. 9, n. 1, p. e022577, 2019.

KAPILA, V.; TOPF, J. Cetoacidose diabética euglicêmica associada ao inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 após cirurgia bariátrica: um caso e revisão da literatura. *Cureus*, v. 13, n. 8, 2021.

KITAHARA, C. et al. Early detection of euglycemic ketoacidosis during thoracic surgery associated with empagliflozin in a patient with type 2 diabetes: A case report. *Journal of diabetes investigation*, v. 12, n. 4, p. 664–667, 2021.

LEE, I. H.; AHN, D. J. Dapagliflozin-associated euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes mellitus: A case report. *Medicine*, v. 99, n. 21, p. e20228, 2020.

LONG, B. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. **The American journal of emergency medicine**, v. 44, p. 157–160, 2021.

MARINO, E.C. et al.. Rastreo e Controle da Hiperglicemia no Perioperatório. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes** (2023). DOI: [10.29327/5238993.2023-7](https://doi.org/10.29327/5238993.2023-7), ISBN: 978-85-5722-906-8.

MUSSO, G. et al. 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 medicine**, v. 17, n. 12, p. e1003461, 2020.

NASA, P. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. **World journal of diabetes**, v. 12, n. 5, p. 514–523, 2021.

PALMER, B. F.; CLEGG, D. J. Euglycemic ketoacidosis as a complication of SGLT2 inhibitor therapy. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 16, n. 8, p. 1284–1291, 2021.

PLEWA, MC; BRYANT, M.; KING-THIELE, R. **Cetoacidose Diabética Euglicêmica** . [sl] Publicação StatPearls, 2023.

Santomauro A, Junior A, Raduan R, Bertoluci M. **Diagnóstico e Tratamento da Cetoacidose Diabética Euglicêmica. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes** (2023). DOI: [10.29327/557753.2022-22](https://doi.org/10.29327/557753.2022-22), ISBN: 978-85-5722-906-8.

SILVA, LK et al. Mecanismos de desenvolvimento da cetoacidose euglicêmica associados ao uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com Diabetes Mellitus/ Mecanismos de desenvolvimento da cetoacidose euglicêmica associados ao uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com Diabetes Mellitus. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde** , v. 4, n. 5, pág. 21025–21038, 2021.

SMYTH, C. C. et al. The catabolic triad: case report of fasting, major cardiac surgery and sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors leading to perioperative euglycaemic ketoacidosis. **Interactive cardiovascular and thoracic surgery**, v. 33, n. 3, p. 494–495, 2021.

SOMAGUTTA, M. R. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A focused review of pathophysiology, risk factors, and triggers. **Cureus**, v. 13, n. 3, 2021.

STEINMETZ-WOOD, S.; GILBERT, M.; MENSON, K. A case of diabetic ketoacidosis in a patient on an SGLT2 inhibitor and a ketogenic diet: A critical trio not to be missed. **Case reports in endocrinology**, v. 2020, p. 1–3, 2020.

STORGAARD, H. et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 11, n. 11, p. e0166125, 2016.

YU, X.; ZHANG, S.; ZHANG, L. Newer perspectives of mechanisms for euglycemic diabetic ketoacidosis. **International journal of endocrinology**, v. 2018, p. 1–8, 2018.

ZACCARDI, F. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, v. 18, n. 8, p. 783–794, 2016.

ZHU, X. et al. SGLT2i increased the plasma fasting glucagon level in patients with diabetes: A meta-analysis. *European journal of pharmacology*, v. 903, n. 174145, p. 174145, 2021.