



Cetoacidose Euglicêmica Associada a Inibidores de SGLT2 em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão da Literatura

Luíza Fricks Cabellino ¹, Pedro Gabriel Cazotti Thiengo ¹, Andressa Villela Berbert Daniel ², Eduarda Parreira Milazzo ³, Ana Karla Aguiar de Oliveira Lopes ⁴, Talita Mirelle Dourado Santos ⁴, Maharish Blue do Amaral e Silva ⁵, Beatriz Lacerda Gonçalves ⁶, Eduardo Orlando Carvalho De Sá Rodrigues ⁷



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n9p16-28>

Artigo recebido em 22 de Julho e publicado em 2 de Setembro de 2025

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) representa uma síndrome clínica complexa, caracterizada pela incapacidade do coração em manter débito cardíaco adequado para atender às demandas metabólicas. Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) emergiram como uma opção terapêutica eficaz, oferecendo benefícios cardiovasculares e renais. No entanto, seu uso tem sido associado à cetoacidose diabética euglicêmica (euDKA), uma complicação metabólica potencialmente grave que pode ocorrer mesmo em pacientes sem diabetes prévio. **Objetivos:** O objetivo desta revisão é analisar as evidências atuais sobre a incidência, fisiopatologia, apresentação clínica e manejo da euDKA associada a SGLT2 em pacientes com IC, com ênfase na identificação de fatores de risco e estratégias de prevenção. **Metodologia:** A revisão da literatura foi realizada entre julho e agosto de 2025, nas bases PubMed e Scielo. A estratégia de busca utilizou os descritores “SGLT2 inhibitors” AND “Euglycemic Ketoacidosis” AND “Heart Failure” AND “Clinical Management”. Os critérios de inclusão abrangeram artigos em português, inglês, espanhol e francês, publicados entre 2018 e 2025, incluindo revisões, meta-análises, diretrizes clínicas e relatos de caso disponíveis na íntegra. Foram excluídos artigos duplicados, resumos sem texto completo e estudos que não abordassem diretamente o tema. Dos 472 artigos inicialmente identificados, 15 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos para análise detalhada. **Conclusão:** Em conclusão, os inibidores de SGLT2 proporcionam benefícios cardiorrenais substanciais em pacientes com IC, mas os profissionais devem estar atentos à ocorrência de euDKA. A detecção precoce, a estratificação de risco, a adesão a protocolos de manejo e a conscientização do paciente são fundamentais para garantir segurança e otimizar os desfechos clínicos nesta população.

Palavras-chave: Inibidores de SGLT2; Cetoacidose Euglicêmica; Insuficiência Cardíaca; Manejo Clínico.

Euglycemic Ketoacidosis Associated with SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Literature Review

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) represents a complex clinical syndrome characterized by the inability of the heart to maintain an adequate cardiac output to meet metabolic demands. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have emerged as an effective therapeutic option, providing cardiovascular and renal benefits. However, their use has been associated with euglycemic diabetic ketoacidosis (euDKA), a potentially severe metabolic complication that may occur even in patients without a prior history of diabetes. **Objectives:** The aim of this review is to analyze current evidence on the incidence, pathophysiology, clinical presentation, and management of SGLT2-associated euDKA in patients with HF, with emphasis on identifying risk factors and prevention strategies. **Methodology:** A literature review was conducted between July and August 2025 using the PubMed and Scielo databases. The search strategy employed the descriptors “SGLT2 inhibitors” AND “Euglycemic Ketoacidosis” AND “Heart Failure” AND “Clinical Management.” Inclusion criteria encompassed articles in Portuguese, English, Spanish, and French published between 2018 and 2025, including reviews, meta-analyses, clinical guidelines, and case reports available in full text. Exclusion criteria included duplicate articles, abstracts without full text, and studies not directly addressing the topic. Of the 472 articles initially identified, 15 met the eligibility criteria and were included for detailed analysis. **Conclusion:** The findings highlight the multifactorial pathophysiology of euDKA, involving reduced insulin secretion, increased glucagon levels, and enhanced ketogenesis, which can be exacerbated by dehydration, fasting, infection, or concomitant use of diuretics. Clinical recognition is challenging due to the absence of significant hyperglycemia, requiring careful monitoring of ketone bodies and metabolic parameters. Multidisciplinary management and patient education are essential to mitigate risks while maintaining the therapeutic benefits of SGLT2 inhibitors. In conclusion, SGLT2 inhibitors provide substantial cardiorenal benefits in patients with HF, but clinicians must remain vigilant regarding the occurrence of euDKA. Early detection, risk stratification, adherence to management protocols, and patient awareness are fundamental to ensuring safety and optimizing clinical outcomes in this population.

Keywords: SGLT2 inhibitors; Euglycemic Ketoacidosis; Heart Failure; Clinical Management.

Instituição afiliada – Multivix Cachoeiro de Itapemirim¹, Faculdade de Odontologia de Bauru², Unigranrio Barra³, Pontifícia Universidade Católica de Goiás⁴, UNADES CDE Paraguai⁵, Centro Universitário Braz Cubas⁶, Afya Facimpa⁷

Autor correspondente: Luíza Fricks Cabellino luizafrickscabellino@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) representa um dos principais desafios da cardiologia contemporânea, caracterizando-se por uma síndrome clínica complexa resultante da incapacidade do coração em bombear sangue de forma eficiente para atender às demandas metabólicas do organismo. De acordo com o American College of Cardiology (2024), o manejo terapêutico da IC envolve múltiplas estratégias farmacológicas e não farmacológicas, com enfoque na otimização da função cardíaca e na redução da morbimortalidade. Nesse contexto, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) emergiram como uma classe de fármacos com evidentes benefícios cardiorrenais, mas associados a eventos adversos específicos, como a cetoacidose diabética euglicêmica (AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, 2024).

Os inibidores de SGLT2, inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, atuam promovendo a excreção urinária de glicose e, consequentemente, a redução da glicemia. Apesar de sua eficácia metabólica, relatos de cetoacidose euglicêmica — uma condição na qual ocorre acidose metabólica significativa com níveis de glicose normais ou discretamente elevados — começaram a ser observados, mesmo em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015). A identificação precoce desse evento adverso tornou-se crucial, dado que a apresentação clínica frequentemente difere da cetoacidose diabética clássica, podendo atrasar o diagnóstico e agravar o prognóstico.

Do ponto de vista fisiopatológico, a cetoacidose euglicêmica associada a SGLT2 envolve múltiplos mecanismos inter-relacionados, incluindo aumento da lipólise, elevação da cetogênese hepática e diminuição da secreção de insulina. Kocova et al. (2024) destacam que, em pacientes com IC, a restrição calórica ou episódios de depleção volêmica podem exacerbar esse quadro, intensificando o risco de acidose mesmo na presença de glicemia relativamente baixa. Esses mecanismos tornam a vigilância clínica indispensável, especialmente em cenários de descompensação cardíaca ou intercorrências agudas.

O reconhecimento da cetoacidose euglicêmica no contexto perioperatório também apresenta desafios significativos. Conforme descrito pela Anesthesia Patient Safety Foundation (2024), pacientes em uso de SGLT2 que se submetem a procedimentos cirúrgicos podem apresentar desequilíbrios metabólicos severos, devido à combinação de jejum prolongado, estresse cirúrgico e alterações hemodinâmicas. Tais fatores podem precipitar a acidose sem sinais hiperglicêmicos evidentes, demandando protocolos específicos de monitoramento e manejo perioperatório.

Estudos populacionais recentes evidenciam a relevância clínica da cetoacidose euglicêmica em pacientes com IC tratados com SGLT2. Um estudo nacional conduzido pelo BMJ (2024) mostrou que, embora a mortalidade em IC com fração de ejeção reduzida seja reduzida com o uso desses fármacos, existe uma incidência documentada de eventos de cetoacidose euglicêmica, indicando a necessidade de estratégias de prevenção e educação do paciente. A balanceamento entre os benefícios cardiorrenais e os riscos metabólicos é, portanto, um ponto central no manejo clínico.

A literatura especializada propõe algoritmos de tratamento específicos para cetoacidose euglicêmica associada a SGLT2, enfatizando hidratação adequada, monitoramento laboratorial frequente e ajuste temporário ou suspensão do fármaco. De acordo com BMJ Open Diabetes Research & Care (2023), protocolos bem delineados podem reduzir complicações, melhorar a segurança do paciente e facilitar a tomada de decisão clínica em cenários de emergência. A integração desses algoritmos à prática clínica é essencial para minimizar morbimortalidade associada.

Casos clínicos documentados fornecem evidências concretas das apresentações atípicas da cetoacidose euglicêmica em pacientes com IC. Morace et al. (2024) destacam relatos de pacientes sem diabetes prévio, tratados com SGLT2 para IC, que desenvolveram acidose severa com glicemia normal. Esses casos ressaltam a importância de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, endocrinologistas e intensivistas, para diagnóstico precoce e manejo adequado.

Além disso, estudos de revisão enfatizam que fatores desencadeantes como restrição alimentar, desidratação, infecção ou uso concomitante de medicamentos diuréticos podem aumentar a suscetibilidade à cetoacidose euglicêmica. Garg et al. (2024) descrevem séries de casos que evidenciam como interações farmacológicas e condições clínicas subjacentes em pacientes com IC podem precipitar a acidose, reforçando a necessidade de protocolos individualizados de monitoramento e prevenção.

Por fim, a crescente incorporação dos inibidores de SGLT2 na terapia da IC exige que profissionais de saúde estejam cientes das implicações metabólicas e possam identificar rapidamente sinais precoces de cetoacidose euglicêmica. Conforme STATPEARLS (2023), a educação continuada, a padronização de protocolos clínicos e a conscientização do paciente são elementos essenciais para reduzir complicações graves e otimizar os benefícios terapêuticos desses fármacos. A literatura revisada evidencia, portanto, que o equilíbrio entre eficácia cardiorrenal e segurança metabólica é um aspecto crítico na gestão de pacientes com IC em uso de SGLT2.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica sobre cetoacidose euglicêmica associada a inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca, realizada entre julho e agosto de 2025, com buscas nas bases PubMed e Scielo utilizando os descritores “SGLT2 inhibitors” AND “Euglycemic Ketoacidosis” AND “Heart Failure” AND “Clinical Management”. Foram incluídos artigos nos idiomas Português e Inglês, publicados entre 2018 e 2025, enquanto foram excluídos artigos duplicados, apenas em resumo ou fora do escopo. Após a triagem inicial de 472 artigos e a leitura completa de 44 estudos, 17 artigos foram selecionados para análise, permitindo consolidar evidências sobre mecanismos fisiopatológicos, fatores precipitantes, apresentações clínicas atípicas e estratégias de manejo da cetoacidose euglicêmica em pacientes com insuficiência cardíaca, fornecendo subsídios para a prática clínica segura e baseada em evidências.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cetoacidose euglicêmica associada a inibidores de SGLT2 apresenta complexidade diagnóstica devido à ausência da hiperglicemia típica da cetoacidose diabética clássica. O Cleveland Clinic Journal of Medicine (2025) destaca que essa apresentação atípica pode levar a atrasos no reconhecimento clínico, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca, nos quais sintomas como fadiga, náusea e desconforto abdominal podem ser erroneamente atribuídos à descompensação cardíaca. A interpretação cuidadosa de exames laboratoriais, incluindo gasometria arterial, anion gap e níveis de corpos cetônicos plasmáticos, torna-se indispensável para o diagnóstico precoce, minimizando complicações metabólicas graves.

Do ponto de vista fisiopatológico, a modulação da secreção de insulina e a ativação de vias de lipólise induzidas pelos SGLT2 criam um cenário propício à cetogênese mesmo em glicemias normais. Kocova et al. (2024) descrevem que a diminuição da insulina endógena e o aumento do glucagon promovem a produção hepática de corpos cetônicos, especialmente em situações de stress metabólico, jejum prolongado ou perda de volume intravascular. Em pacientes com IC, a vulnerabilidade hemodinâmica agrava esse efeito, tornando a monitorização laboratorial periódica uma medida crítica para prevenção de episódios graves.

A literatura enfatiza que o risco de cetoacidose euglicêmica não se limita a indivíduos diabéticos. Garg et al. (2024) documentam casos em pacientes não diabéticos submetidos a tratamento com SGLT2 para insuficiência cardíaca, evidenciando que a alteração metabólica induzida pelo fármaco pode ser suficiente para precipitar acidose metabólica. Estes achados reforçam a necessidade de reavaliar protocolos de prescrição e acompanhar rigorosamente parâmetros metabólicos, mesmo na ausência de hiperglicemia significativa, sobretudo em contextos de comorbidades cardiorrenais.

Interações perioperatórias e episódios de estresse fisiológico representam gatilhos críticos para a cetoacidose euglicêmica. A APSF (2024) alerta que procedimentos cirúrgicos aumentam o risco devido à combinação de jejum, resposta inflamatória e instabilidade hemodinâmica, podendo resultar em acidose grave sem sinais hiperglicêmicos. Assim, recomenda-se a suspensão temporária do SGLT2 antes de intervenções cirúrgicas programadas e a implementação de protocolos de monitoramento intensivo, incluindo avaliação de corpos cetônicos e ajuste de fluidoterapia e eletrólitos.

O impacto clínico da cetoacidose euglicêmica em pacientes com IC também é evidenciado em estudos populacionais. O BMJ (2024) demonstra que, apesar da redução da mortalidade proporcionada pelos SGLT2 em IC com fração de ejeção reduzida, há uma incidência documentada de eventos de acidose euglicêmica que podem complicar o curso hospitalar. Este achado evidencia a importância de estratégias preventivas baseadas em risco individual, educação do paciente e protocolos clínicos padronizados, garantindo que os benefícios cardiorrenais não sejam comprometidos por eventos metabólicos adversos.

A implementação de algoritmos de manejo específicos tem se mostrado eficaz na redução de complicações. Conforme BMJ Open Diabetes Research & Care (2023), abordagens que incluem hidratação agressiva, administração de insulina conforme necessidade, monitoramento frequente de cetonas e glicemia, e suspensão temporária do SGLT2, demonstraram diminuir morbidade e otimizar desfechos clínicos. Tais protocolos devem ser adaptados à condição clínica do paciente com IC, levando em consideração fatores como função renal, volume intravascular e presença de comorbidades concomitantes.

Relatos de casos ilustram a heterogeneidade da apresentação clínica e reforçam a necessidade de diagnóstico precoce. Morace et al. (2024) descrevem pacientes sem diabetes prévio que desenvolveram cetoacidose severa com glicemia normal durante tratamento para IC, salientando que a interdisciplinaridade entre cardiologia,

endocrinologia e medicina intensiva é essencial para manejo eficaz. Esses relatos contribuem para o entendimento das nuances clínicas e incentivam a vigilância proativa em todos os pacientes tratados com SGLT2.

Estudos mecanicistas sugerem que fatores precipitantes, como desidratação, restrição calórica, infecção e uso concomitante de diuréticos, intensificam o risco de cetoacidose euglicêmica. Umapathysivam et al. (2023) relataram episódios de acidose em pacientes submetidos a múltiplos fatores de estresse metabólico, destacando que a avaliação contínua e o ajuste individualizado do tratamento farmacológico são estratégias-chave para prevenir complicações graves em pacientes com IC em uso de SGLT2.

Por fim, a necessidade de educação continuada e conscientização clínica é evidente. STATPEARLS (2023) reforça que profissionais de saúde devem reconhecer sinais precoces de cetoacidose euglicêmica e implementar protocolos de manejo rapidamente. A capacitação adequada, aliada à educação do paciente sobre fatores de risco e monitoramento de sintomas, constitui um componente crítico para otimizar os efeitos terapêuticos dos SGLT2, equilibrando benefícios cardiorrenais e segurança metabólica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente incorporação dos inibidores de SGLT2 na terapia da insuficiência cardíaca evidencia a necessidade de avaliação contínua da relação risco-benefício. Embora sua eficácia cardiorrenal seja inquestionável, a ocorrência de cetoacidose euglicêmica impõe desafios significativos à prática clínica, exigindo protocolos de monitoramento precisos e adaptados a cada paciente. A compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes permite antecipar situações de risco, promovendo decisões terapêuticas mais seguras e individualizadas.

A complexidade da cetoacidose euglicêmica também ressalta a importância da interdisciplinaridade no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca. A integração entre cardiologistas, endocrinologistas e intensivistas não apenas facilita o diagnóstico precoce, mas também otimiza a intervenção terapêutica, minimizando a morbimortalidade associada. Esse enfoque colaborativo fortalece a vigilância clínica, melhora a adesão a protocolos de segurança e favorece a personalização do tratamento.

Além disso, a educação do paciente emerge como componente essencial na prevenção de eventos adversos. Informar sobre sinais precoces de acidose, fatores precipitantes e cuidados com hidratação e alimentação permite maior autonomia e participação ativa do indivíduo no manejo de sua condição. Estratégias de acompanhamento contínuo, combinadas com orientação clara e objetiva, potencializam a detecção precoce de alterações metabólicas e reduzem a incidência de complicações graves.

A implementação de protocolos clínicos padronizados, adaptáveis a diferentes contextos hospitalares, constitui uma ferramenta estratégica na prática diária. A padronização não apenas melhora a consistência do cuidado, mas também garante resposta rápida diante de situações de risco, promovendo segurança do paciente e eficiência na utilização de recursos. A revisão da literatura indica que a adoção sistemática dessas diretrizes é capaz de reduzir desfechos adversos sem comprometer os benefícios terapêuticos dos inibidores de SGLT2.

Por fim, o panorama atual evidencia que o manejo da insuficiência cardíaca com SGLT2 exige equilíbrio constante entre eficácia terapêutica e segurança metabólica. A compreensão detalhada dos riscos associados, aliada a monitoramento rigoroso, abordagem multidisciplinar e educação contínua, representa a estratégia mais eficaz para maximizar benefícios clínicos. O futuro do tratamento nessa população depende da capacidade de integrar inovação farmacológica com práticas seguras e centradas no paciente.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY. ACC pocket guide: 2024 heart failure treatment algorithms. American College of Cardiology, 2024. Disponível em: <https://www.acc.org/gdmt-pocket-guide>. Acesso em: 17 ago. 2025.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. SGLT2 inhibitors: drug safety communication. U.S. Food and Drug Administration, 2015. Atualizado em 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-too-much-acid-blood-diabetic-ketoacidosis-and-serious>. Acesso em: 17 ago. 2025.

ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION. Euglycemic ketoacidosis and SGLT2 inhibitors — perioperative implications. APSF Newsletter, v. 39, n. 1, p. 22-27, 2024.

BMJ. SGLT2 inhibitors and mortality in heart failure with reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. BMJ, v. 384, p. q103, 2024.

BMJ OPEN DIABETES RESEARCH & CARE. Treatment algorithm for SGLT2 inhibitor-associated euglycemic DKA. BMJ Open Diabetes Research & Care, v. 11, n. 1, p. e002051, 2023.

CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE. Euglycemic diabetic ketoacidosis: pitfalls in diagnosis and management. Cleveland Clinic Journal of Medicine, v. 92, n. 1, p. 33-39, 2025.

CRITICAL CARE MEDICINE. Postoperative euglycemic DKA in a patient on dapagliflozin for heart failure. Critical Care Medicine, v. 51, suppl. 1, p. 199, 2023.

DIABETES & METABOLISM JOURNAL. SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: mechanisms and management. Diabetes & Metabolism Journal, v. 48, n. 2, p. 123-135, 2024.

GARG, R.; SHARMA, V.; PATEL, K. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis in non-diabetic patients treated with SGLT2 inhibitors for heart failure: case series and review. Diabetes Therapy, v. 15,



n. 5, p. 987-995, 2024.

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a non-diabetic man with heart failure on SGLT2 inhibitor: a case report. Italian Journal of Medicine, v. 18, n. 1, p. 77-80, 2024.

KOCEVA, A.; RISTESKA, A.; GRUEV, T. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: pathophysiology and clinical implications. Endocrinology, Diabetes & Metabolism, v. 7, n. 2, p. e00321, 2024.

KIDNEY MEDICINE. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: mechanisms and management. Kidney Medicine, v. 2, n. 2, p. 125-134, 2020.

MORACE, C.; CARUSO, M.; LUCAS, G. et al. Cardiorenal benefits and risks of SGLT2 inhibitors: focus on euglycemic ketoacidosis. Journal of Clinical Medicine, v. 13, n. 4, p. 1012, 2024.

STATPEARLS. Euglycemic diabetic ketoacidosis. StatPearls, v. 1, n. 1, p. 1-12, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554570/>. Acesso em: 17 ago. 2025.

UMAPATHYSIVAM, M. M.; GRIFFIN, M.; CHIN, C. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis in non-diabetic patients with heart failure treated with SGLT2 inhibitors: case reports. Diabetes Care, v. 46, n. 7, p. e124-e126, 2023.

UNITED STATES. American College of Cardiology; American Heart Association; Heart Failure Society of America. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. Journal of the American College of Cardiology, v. 79, n. 17, p. e263-e421, 2022.

UNITED STATES. American College of Cardiology. 2024 ACC expert consensus decision pathway for treatment of HFrEF. Journal of the American College of Cardiology, v. 83, n. 8, p. 871-894, 2024.