

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

ANA MARIA PINHEIRO OLIVEIRA

DIABETES *MELLITUS* E HIPOGLICEMIA

-ARTIGO DE REVISÃO-

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DA PROFESSORA DOUTORA

MARIA LEONOR VIEGAS GOMES

FEVEREIRO/2014

Diabetes *mellitus* e Hipoglicemia

Artigo de revisão

Ana Maria Pinheiro Oliveira ¹; Maria Leonor Viegas Gomes ^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Autor correspondente:

Ana Maria Pinheiro Oliveira

Rua José de Oliveira, 135

4805-414 Ronfe – Guimarães

Número de aluno: 2008016395

Telemóvel: 912335321

Endereço de correio eletrónico: oliveira.anamp@gmail.com

ÍNDICE

	Lista de Abreviaturas.....	4
	Resumo.....	6
	Abstract	8
	Introdução.....	10
	Materiais e Métodos	12
1	Conceito de Hipoglicemia.....	13
2	Etiopatogenia.....	16
3	Apresentação Clínica	31
4	Complicações	34
4.1	Doença Cardiovascular e Mortalidade.....	34
4.2	Dano Cerebral	45
4.3	Impacto na Qualidade de Vida	51
4.4	Custos Económicos.....	53
5	Tratamento	54
5.1	Intervenção Aguda.....	56
5.2	Terapêutica de Manutenção	58
5.3	Medidas Subsequentes.....	59
6	Prevenção	60
6.1	Tratamento Farmacológico	60
6.2	Monitorização da Glicemia.....	63
6.3	Educação do Doente, Familiares e Prestadores de Cuidados	64

6.4		Intervenção Nutricional	65
6.5		Gestão do Exercício	66
6.6		Vigilância Clínica	67
		Discussão e Conclusão	68
		Agradecimentos	71
		Bibliografia.....	72

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classes de hipoglicemia.....	14
Tabela 2: Principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia.	28
Tabela 3: Sinais e sintomas de hipoglicemia.	32
Tabela 4: Principais estudos na avaliação do impacto da terapia intensiva nos resultados microvasculares, macrovasculares e mortalidade.	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Principais mecanismos fisiológicos da contra-regulação.....	18
Figura 2: Alteração dos mecanismos da contra-regulação na diabetes.....	22
Figura 3: Relação entre hipoglicemia, doença cardiovascular e mortalidade.....	35
Figura 4: Implicações da hipoglicemia na função cognitiva em idade pediátrica	51
Figura 5: Tratamento da hipoglicemia.	55
Figura 6: Individualização do alvo glicémico.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

A1C	Hemoglobina glicada
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADP	Adenosina di-fosfato
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation</i>
AMP	Adenosina mono-fosfato
AMPe	AMP cíclico
AMPK	Proteína cinase ativada por AMP cíclico
ATP	Adenosina tri-fosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GLUT2	Transportador da glicose tipo 2
HC	Hidratos de carbono
IAAH	Insuficiência Autonómica Associada à Hipoglicemia
ICAM	Moléculas de adesão intracelular
IECAs	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IL	Interleucina

nAChR	Recetores nicotínicos da acetilcolina
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
NTproBNP	Porção terminal do pro-peptídeo natriurético cerebral
PCR	Proteína C reativa
QTc	Intervalo QT corrigido
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
tPA	Ativador tecidual do plasminogénio
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
UKPDS-80	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study-80</i>
VADT	<i>Veterans Affairs Diabetes</i>
VCAM	Moléculas de adesão vascular
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

RESUMO

A hipoglicemia é uma das mais frequentes complicações do tratamento da diabetes *mellitus* (DM), constituindo o principal obstáculo à otimização do controlo glicémico.

Efetuiu-se uma revisão da evidência mais atual do conceito de hipoglicemia, da sua etiopatogenia, da forma de apresentação clínica, das complicações que lhe podem estar associadas, do tratamento e da prevenção.

A hipoglicemia pode ser definida como qualquer episódio em que se regista uma glicemia anormalmente baixa, que expõe o doente a um risco potencial. Atualmente, sugere-se um limiar glicémico de 70mg/dL para a definição de hipoglicemia em doentes diabéticos.

Previamente a este valor ser atingido, as respostas da contra-regulação são ativadas, ocorrendo, sequencialmente, diminuição da secreção de insulina, aumento da secreção de glucagon, secreção de epinefrina, norepinefrina e acetilcolina, e, finalmente, de somatotrofina e de cortisol. Na DM, sobretudo tipo 1, estes mecanismos estão alterados: há uma hiperinsulinémia iatrogénica, um défice na secreção do glucagon e, na presença de episódios de hipoglicemia recorrentes, uma secreção deficiente de epinefrina, originando a síndrome clínica de hipoglicemia sem pródromos. A combinação destes três defeitos está na origem da Insuficiência Autonómica Associada à Hipoglicemia (IAAH), e torna o risco de hipoglicemia severa pelo menos 25 vezes superior.

A ativação do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) e o défice cerebral de glicose irão originar sintomas neurogénicos e neuroglicopénicos. O reconhecimento destes sintomas pode ser particularmente problemático em crianças, durante a noite e nos doentes com hipoglicemia sem pródromos, situações que favorecem o desenvolvimento de eventos severos.

Morbilidade significativa está associada à hipoglicemia. A ativação do sistema simpato-adrenal induz alterações da irrigação coronária, que podem levar à isquémia miocárdica, e poderá provocar alterações da repolarização cardíaca, que podem estar na origem de arritmias

fatais. Indução de stresse oxidativo, disfunção endotelial, inflamação e aumento da viscosidade sanguínea e da coagulabilidade ocorrem também em consequência da hipoglicemia, fatores que poderão desempenhar um papel importante nas complicações cardiovasculares da DM. Uma relação direta entre hipoglicemia e mortalidade permanece por estabelecer, embora estudos em doentes idosos e com comorbilidades indiquem que a hipoglicemia poderá aumentar o risco de morte. O mesmo parece não se verificar em doentes jovens, para os quais um controlo glicémico apertado parece estar associado a efeitos benéficos no que se refere às complicações macrovasculares da DM, apesar do risco aumentado de hipoglicemia. A longo-prazo e em consequência de eventos hipoglicémicos recorrentes, sobretudo em idade pré-escolar e em idosos, poderá haver dano cerebral, com alterações da função cognitiva.

O tratamento tem como objetivos restaurar os níveis de glicemia e prevenir a hipoglicemia recorrente. Deve ser o mais precoce possível e pode passar por ingestão de hidratos de carbono (HC) em casos leves a moderados, ou por glucagon ou soros glicosados em casos severos.

A individualização da terapêutica torna-se, atualmente, essencial no tratamento dos doentes com DM para a prevenção da hipoglicemia, quer no que se refere aos fármacos usados, quer relativamente aos alvos glicémicos estabelecidos. Outros fatores importantes incluem a monitorização da glicemia e a educação do doente no que se refere à alimentação e ao exercício.

PALAVRAS-CHAVE Diabetes *mellitus* · Hipoglicemia · Mecanismos da contra-regulação · Hipoglicemia sem pródromos · Insuficiência Autonómica Associada à Hipoglicemia · Doença cardiovascular · Dano cerebral

ABSTRACT

Hypoglycemia is one of the most common complications of the diabetes *mellitus* treatment, being the main barrier to the optimal glycaemic control.

A review of the latest evidence of the hypoglycemia concept, its etiopathogeny, clinical presentation, the complications that might be associated, treatment and prevention was conducted.

Hypoglycemia can be defined as an episode in which there is abnormally low glycaemia that exposes the individual to a potential harm. Actually a glycaemic threshold of 70mg/dL is suggested to the definition of hypoglycemia in diabetic patients.

Prior to reaching this value, the counterregulation answers are activated, occurring, sequentially, decrease of insulin secretion, increase of glucagon secretion, epinephrine, norepinephrine, and acetylcholine, somatotropin and cortisol secretion. In diabetes *mellitus*, mainly type 1, these mechanisms are changed: there is an iatrogenic hiperinsulinemia, a defective glucagon secretion and, in the case of recurrent hypoglycemia, a defective epinephrine secretion, inducing the clinical syndrome of hypoglycemia unawareness. These three combined defects are in the basis of Hypoglycemia Associated Autonomic Failure, and make the severe hypoglycemia risk at least 25 times higher.

The autonomic nervous system activation and the glucose deficit in the brain will cause neurogenic and neuroglycopenic symptoms. Its recognizing may be particularly problematic in children, at night or in patients with hypoglycemia unawareness, which favor the development of severe events.

Significant morbidity is associated with hypoglycemia. The simpatoadrenal system activation produces changes in coronary irrigation that may lead to myocardial ischemia, and might cause changes in cardiac repolarization, which can induce fatal arrhythmias. Oxidative stress, endothelial dysfunction, inflammation and increase in viscosity and coagulability

induction may also occur because of hypoglycemia, and may play an important role in cardiovascular complications of diabetes. A direct connexion between hypoglycemia and mortality has not been established yet, although studies in elderly patients with comorbidities suggest that hypoglycemia might increase the death risk. The same doesn't seem to happen with younger patients, in whom the strict glycemetic control seems to be associated with beneficial effects regarding to diabetes macrovascular complications, despite the increased risk of hypoglycemia. In long-term and as result of recurrent hypoglycemic events, mainly in preschool age and in the elderly, brain damage may occur, with impairment of cognitive function.

The objectives of treatment are to restore the glucose levels and prevent recurrent hypoglycemia. The treatment should start as early as possible and could consist in the use carbohydrates in mild to moderate events, or glucagon or glycosylated solutions in severe events.

The individualization of therapy has become essential in the treatment of diabetic patients to the prevention of hypoglycemia, regarding both the drugs used and glicemic targets set. Other important factors include the glycaemia monitoring and the patient's education concerning food habits and the practice of exercise.

KEY-WORDS Diabetes *mellitus* · Hypoglycemia · Counterregulatory mechanisms · Hypoglycemia unawareness · Hypoglycemia Associated Autonomic Failure · Cardiovascular disease · Brain damage

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2012), a DM afeta pelo menos 150 milhões de pessoas, prevendo-se que este número venha a duplicar até 2025.¹ Dados de 2013 da Federação Internacional da Diabetes indicam que pelo menos 382 milhões de pessoas (8,3% da população mundial) vivem com a doença.² Portugal encontra-se entre os países europeus com maior prevalência da doença: dados do Observatório Nacional da Diabetes relativos ao ano 2012 indicam uma prevalência de 12,9% da população (1 milhão de indivíduos) entre os 20 e os 79 anos.³

A prevalência continua a aumentar em todos os países, prevendo-se a existência de 592 milhões de indivíduos diabéticos em 2035, o que representa um aumento de 55% da população atingida pela doença. Em 2013 a DM foi responsável pela morte de pelo menos 5,1 milhões de pessoas.²

Atualmente a prática clínica está voltada para um controlo glicémico apertado, na tentativa de manter os níveis de glicose plasmática próximos dos normais⁴⁻⁶ e assim diminuir as complicações microvasculares da doença.^{4,7} Contudo, este controlo estreito está associado a um aumento significativo do risco de episódios hipoglicémicos,^{4,5,7,8} apesar dos importantes avanços da monitorização glicémica e das terapêuticas disponíveis.^{7,9} A hipoglicemia é, de facto, o mais frequente efeito secundário do tratamento da DM¹ e o principal obstáculo à otimização do controlo glicémico.^{4,9-11}

Embora a evidência atual mostre, efetivamente, uma clara diminuição das complicações microvasculares graças ao controlo intensivo da glicemia, o mesmo não se verifica relativamente às complicações macrovasculares.¹² A hipoglicemia poderá desempenhar aqui um papel de relevo:^{10,13,14} poderá afetar de forma adversa o risco cardiovascular em doentes diabéticos e assim, eventualmente, explicar a falta de prevenção de eventos cardiovasculares agudos em estudos com controlo glicémico intensivo.¹²

A morte cardiovascular permanece a principal causa de morte em diabéticos,^{12,13} sendo o risco de doenças cardiovasculares nestes doentes pelo menos duas a quatro vezes superior relativamente a indivíduos não diabéticos.¹² Esta população apresenta um risco significativamente superior de morte súbita cardíaca, embora os mecanismos fisiopatológicos subjacentes continuem por esclarecer.¹⁴

É difícil calcular a real incidência da hipoglicemia, já que a maioria dos episódios não implica a recorrência aos serviços de saúde.¹⁰ Ainda assim, evidências sugerem que esta ocorre em 24-60% dos doentes com DM.^{9,15}

O preditor mais importante do seu desenvolvimento é o tratamento com insulina,¹⁵ estimando-se que 90% dos doentes a fazer insulino-terapia já sofreram pelo menos um evento hipoglicémico,¹⁶ havendo estudos que indicam que a maioria dos doentes a fazer insulino-terapia sofre uma média de dois eventos por semana.^{9,15} A sua incidência é superior em doentes com DM tipo 1 (DM1),^{9,17,18} mas a diferença esbate-se com a evolução da DM tipo 2 (DM2) para estadios avançados em que há uma falência pancreática quase completa e necessidade de insulino-terapia.^{1,9,15}

Com a realização deste artigo de revisão pretende-se definir o conceito de hipoglicemia, esclarecer não só os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao seu desenvolvimento como os fatores que os poderão favorecer, conhecer as manifestações clínicas associadas, e perceber quais as implicações a curto e a longo-prazo que lhes poderão estar inerentes, no âmbito da DM. Pretende-se ainda encontrar estratégias de prevenção eficazes, que deverão ser promovidas sobretudo junto dos médicos dos Cuidados de Saúde Primários, a primeira e principal linha de contacto com os doentes diabéticos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Na elaboração deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos, artigos de revisão e relatos de caso, obtidos através de pesquisa na base de dados *Pubmed*. Os termos utilizados foram “*hypoglycemia diabetes*”, “*hypoglycemia definition*”, “*hypoglycemia diabetes physiopathology*” e “*hypoglycemia consequences*”.

Limitou-se a pesquisa às referências mais recentes, tendo sido relatados artigos datados desde 2009 a 2013, em língua inglesa e portuguesa.

Foram analisadas 42 referências. Entre elas, 7 proporcionaram uma visão geral sobre a hipoglicemia, incluindo o conceito e a apresentação clínica, 8 foram mais direcionados para a etiopatogenia, 23 focaram sobretudo as complicações e 4 abordaram mais especificamente a terapêutica e a prevenção.

Adicionalmente, foram analisados os artigos científicos correspondentes aos estudos mais relevantes realizados no âmbito da investigação das principais implicações da hipoglicemia, correspondentes a evidência menos atual: 1993 a 2009.

Foram ainda consultados o Atlas da Federação Internacional da Diabetes de 2013 e o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2013, na recolha de dados epidemiológicos, e a Revista Portuguesa de Diabetes.

1 | CONCEITO DE HIPOGLICEMIA

De acordo com o Grupo de Trabalho na Hipoglicemia da Sociedade Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA), a hipoglicemia define-se como qualquer episódio de glicemia anormalmente baixa que expõe o indivíduo a um risco potencial.^{1,6,9,15,17}

Tradicionalmente, um episódio de hipoglicemia poderá ser caracterizado por três elementos-chave, que constituem a Tríade de *Whipple*: (i) sinais e sintomas compatíveis com níveis baixos de glicose plasmática, (ii) confirmação bioquímica de hipoglicemia e (iii) resolução dos sinais e sintomas após reposição da glicemia.^{6,9,10,15,19,20} Contudo, existem limitações que podem tornar estes elementos insuficientes na definição de hipoglicemia, sobretudo em doentes diabéticos.

As manifestações clínicas de hipoglicemia podem ser pouco exuberantes e tardias, sobretudo durante o sono ou na hipoglicemia sem pródromos.^{1,9,15} As crianças representam também um desafio, pois poderão apresentar dificuldades na descrição dos seus sintomas.²¹

Adicionalmente, o limiar glicémico para a definição de hipoglicemia não é consensual. Os limiares sintomáticos variam grandemente entre indivíduos, já que os limiares de ativação da resposta contra-regulatória à hipoglicemia dependem do controlo glicémico prévio.^{1,15,19,21} (i) antecedentes de hipoglicemia recente alteram esses limiares para glicemias inferiores, (ii) controlo glicémico insuficiente, com estados hiperglicémicos prolongados, alteram os limiares para níveis superiores.^{1,9,17,19} Assim, um limiar exato para a glicemia que defina hipoglicemia na DM não pode ser definido,^{1,9,17} contudo, poderá e deverá ser definido um valor de alerta para os potenciais riscos da hipoglicemia.¹⁷

No que se refere a indivíduos adultos saudáveis, glicemias superiores a 70mg/dL são claramente normais, enquanto valores de glicemia inferiores a 54mg/dL indicam hipoglicemia.¹⁹ No que se refere aos indivíduos com DM, a ADA e várias outras entidades e autores sugerem a concentração plasmática de glicose de 70mg/dL como limiar para a

definição de hipoglicemia.^{6,9,17,19,22} Tratando-se do limite glicémico superior para a ativação dos mecanismos da contra-regulação e para o desenvolvimento de sintomas em indivíduos não diabéticos e em diabéticos com bom controlo glicémico,⁶ este limiar (i) fornece tempo para a prevenção de um episódio de hipoglicemia clínica com neuroglicopenia^{15,17} e (ii) uma margem para a acuidade limitada dos aparelhos de monitorização na presença de níveis de glicemia baixos, além de que avaliam glicemias capilares e não venosas, que servem de referência para esta definição.^{6,9,10,15,17} Ainda assim, é de notar que nem sempre se realiza a confirmação bioquímica da hipoglicemia.⁶

A partir deste limiar de glicemia, a ADA definiu 5 classes de hipoglicemia (**Tabela 1**): hipoglicemia severa, hipoglicemia sintomática documentada, hipoglicemia assintomática, hipoglicemia sintomática provável e hipoglicemia relativa.^{1,6,9,17,22}

Tabela 1: Classes de hipoglicemia. Classificação da ADA de 2005.¹ [Adaptado da referência 9]

Classificação	Sintomas	Glicemia	Tratamento
Hipoglicemia severa	Presentes	Monitorizada (≤ 70 mg/dL) ou não (melhoria clínica após tratamento)	Requer intervenção de terceiros
Hipoglicemia sintomática documentada	Presentes	Monitorizada, ≤ 70 mg/dL	Pelo próprio doente
Hipoglicemia assintomática	Ausentes	Monitorizada, ≤ 70 mg/dL	Pelo próprio doente
Hipoglicemia sintomática provável	Presentes	Não monitorizada, presumivelmente ≤ 70 mg/dL	Pelo próprio doente
Hipoglicemia relativa	Presentes	Monitorizada, > 70 mg/dL mas próxima desse valor	Pelo próprio doente

A hipoglicemia é considerada severa quando requer assistência por parte de outra pessoa para administrar HC, glucagon ou tomar outras medidas de correção dos baixos níveis de glicose plasmática. Mesmo que não seja possível documentar o nível glicémico aquando do evento agudo, a recuperação neurológica após a reposição da euglicemia é considerada

evidência suficiente de que o evento foi induzido por uma baixa concentração plasmática de glicose.^{6,9,15,17,22} O limiar que define a hipoglicemia severa varia grandemente na literatura, sendo muitas vezes referidos valores inferiores a 56 ou 52mg/dL.⁹ De notar que as crianças precisam frequentemente de auxílio no tratamento da hipoglicemia: nestes casos considera-se hipoglicemia severa, de acordo com as diretrizes de 2006-2007 da Sociedade Internacional da Diabetes Pediátrica e da Adolescência, quando a criança apresenta “estado mental alterado e não pode assistir no seu tratamento, está semiconsciente ou inconsciente, ou em coma com ou sem convulsões e pode requerer terapia parenteral”.²¹

Na hipoglicemia sintomática documentada os sintomas são acompanhados de um valor documentado de glicemia inferior a 70mg/dL, mas os sintomas podem ser tratados pelo próprio doente.^{6,9,17,22}

Num evento de hipoglicemia assintomática os sintomas típicos de hipoglicemia estão ausentes mas existe um valor documentado de glicemia inferior a 70mg/dL.^{9,17,22}

Uma hipoglicemia sintomática provável define-se como o evento durante o qual os sintomas, que cedem após ingestão alimentar, não são acompanhados por uma medição da glicemia, mas que presumivelmente foram causados por uma concentração plasmática de glicose inferior a 70mg/dL.^{9,17,22}

A hipoglicemia é considerada relativa quando a pessoa com DM apresenta qualquer dos sintomas típicos de hipoglicemia com uma concentração plasmática de glicose documentada superior a 70mg/dL, mas que se aproxima deste nível.^{9,17,22} Estes episódios ocorrem naqueles doentes com níveis prévios de glicemia elevados, nos quais o limiar da resposta adrenérgica e sintomática se apresenta em valores superiores ao normal.^{1,6,9}

Os eventos hipoglicémicos podem ainda ser classificados de acordo com a altura do dia em que ocorrem: hipoglicemia diurna durante as horas do dia e hipoglicemia noturna à noite, durante o sono.⁹

2 | ETIOPATOGENIA

O Sistema Nervoso Central (SNC) depende da glicose plasmática como fonte primária de energia, sendo a atividade neuronal diretamente alterada pelas variações na glicose extracelular.²³ Uma diminuição dos níveis de glicemia irá provocar a ativação de mecanismos de defesa orquestrados por vias nervosas de integração sensoriomotora, de forma a manter os níveis de glicemia dentro de limites estreitos, a travar a progressão e a providenciar uma recuperação de valores normais de glicemia.^{4,10,22}

Os níveis de glicemia são monitorizados por células especializadas sensíveis à glicose, que regula a sua atividade elétrica: neurónios inibidos pela glicose (inibidos pelo aumento da glicemia) e neurónios ativados pela glicose (ativados pelo aumento da glicemia).^{19,22,23} Estes sensores localizam-se a nível periférico (cavidade oral,^{22,23} intestino,^{22,23} veia porta^{4,22,23} e corpo carotídeo^{22,23}) e a nível central (largamente distribuídos no cérebro, mas sobretudo em áreas envolvidas na regulação neuroendócrina, metabolismo dos nutrientes e homeostase da energia: tronco cerebral e hipotálamo).^{4,8,19,22,23}

Os neurónios sensíveis à glicose são os únicos capazes de traduzir uma alteração da glicose extracelular numa alteração da neurotransmissão ou da libertação hormonal,⁴ apresentando semelhanças claras com as células pancreáticas β , sensores clássicos da glicose, o que sugere um mecanismo subjacente à sensibilidade à glicose semelhante.^{4,23} Tal como as células pancreáticas β , os neurónios sensíveis à glicose expressam o transportador da glicose tipo 2 (GLUT2), que permite a entrada da glicose na célula, onde irá aumentar a relação adenosina tri-fosfato/adenosina di-fosfato (ATP/ADP). Isto leva ao encerramento dos canais de potássio dependentes de ATP e, conseqüentemente, à abertura dos canais de cálcio, despolarização da membrana e atividade neuronal.^{19,22,23}

Os sensores localizados na veia porta detetam baixos níveis plasmáticos de glicose e transmitem essa informação, através do nervo vago e da espinhal medula, até ao tronco

cerebral e, a partir daí, até centros superiores, nomeadamente hipotálamo. Adicionalmente, devido à localização hipotalâmica junto ao terceiro ventrículo e eminência média, este pode detetar fatores da circulação periférica, não só glicose, como insulina ou leptina.²³ Por outro lado, integradores a nível central permitem o enquadramento dos níveis de glicemia com outros fatores como o ciclo circadiano, antes que mecanismos efetores da contra-regulação sejam ativados.⁴ Através do processamento da informação gerada pelos sensores periféricos e centrais, o SNC, que desempenha um papel primário na regulação dos níveis plasmáticos de glicose, com especial papel do hipotálamo, coordena a resposta contra-regulatória à hipoglicemia.^{4,22,23}

Em indivíduos saudáveis existem limiares glicémicos bem definidos para a ativação dos diferentes mecanismos da contra-regulação, em resposta a níveis decrescentes de glicemia.^{19,24} Sequencialmente, as respostas da contra-regulação incluem uma diminuição da libertação de insulina, um aumento da secreção de glucagon e de epinefrina, norepinefrina e acetilcolina (**Figura 1**), e, por fim, secreção de somatotrofina e do cortisol, e de outras substâncias e neurotransmissores, em diminuições severas da glicemia.

Insulina, glucagon e epinefrina, os principais intervenientes da contra-regulação, controlam os níveis de transcrição das enzimas-chave e os passos reguladores envolvidos na produção endógena de glicose (neoglicogénese e síntese de glicogénio) e na sua utilização (glicólise e glicogenólise).¹⁹

Quando os níveis de glicemia atingem valores de 80-85mg/dL, ainda dentro do intervalo fisiológico, há uma diminuição da secreção de insulina pelas células pancreáticas β .^{10,19,24} A insulina tem funções anabólicas: quando há ingestão de HC, estimula a captação da glicose pelos tecidos sensíveis (fígado, tecido adiposo e músculo esquelético), onde é armazenada sob a forma de glicogénio e gordura para uso posterior.^{9,10,19,25} Também suprime a glicogenólise hepática e a neoglicogénese hepática e renal, além de inibir a lipólise.^{9,10,19}

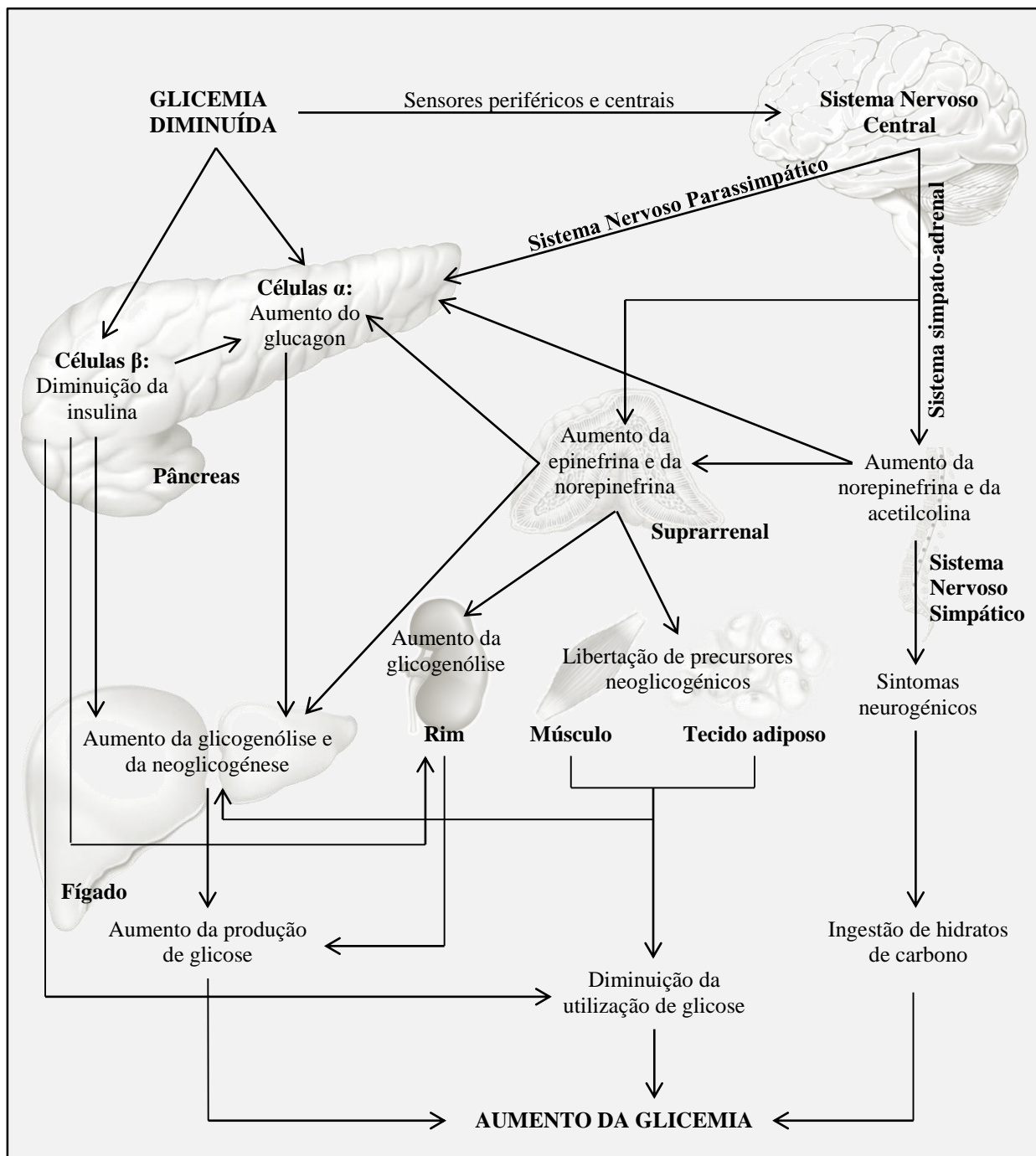


Figura 1: Principais mecanismos fisiológicos da contra-regulação. Sequencialmente as respostas da contra-regulação incluem uma diminuição da liberação da insulina, um aumento da secreção de glucagon e de epinefrina, norepinefrina e acetilcolina. Somatotrofina e cortisol poderão ser libertados em casos mais severos. [Adaptado da referência 9]

A diminuição da secreção de insulina favorece o aumento da produção hepática e renal de glicose e a cessação virtual da utilização de glicose pelos tecidos sensíveis à insulina.^{9,19} Além disso, resulta na perda do efeito de inibição tónica que a insulina, o neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (GABA), co-secretado com a insulina pelas células

pancreáticas β , e o zinco têm sobre as células α , levando a um rápido aumento da secreção de glucagon.^{4,22,23} A desinibição das células α aumenta até níveis de glicemia de 65-70mg/dL, nos quais a inibição das células β é quase completa. Aumentos superiores da secreção do glucagon em níveis glicémicos inferiores serão, portanto, devidos a outros mecanismos.²⁵

Tal como as células β , também as células α expressam glucocinase e canais de potássio dependentes de ATP, que permitem a deteção de níveis baixos de glicose plasmática.¹⁹ De facto, níveis de glicemia baixos, tal como a presença de aminoácidos circulantes,⁹ estimulam a secreção de glucagon.^{9,19} Também a somatotrofina, incretinas intestinais e neurotransmissores parecem estar envolvidos na regulação da secreção de glucagon, ainda não completamente esclarecida.¹⁹

Além do efeito direto da glicose e da ação parácrina das células β sobre as células α , um terceiro mecanismo parece estar envolvido na secreção do glucagon: a estimulação direta das células α por estímulos autonómicos, ativados pelo cérebro durante a hipoglicemia.²⁵ Assim, embora a resposta inicial à hipoglicemia, com diminuição da secreção de insulina e aumento da secreção de glucagon, seja independente da ação do SNC, estímulos autonómicos serão importantes em diminuições mais acentuadas da glicemia: estudos estabelecem que a ativação autonómica medeia a maioria da resposta do glucagon à hipoglicemia moderada a severa.^{9,25}

Todos os componentes do SNA (sistema nervoso simpático e parassimpático e glândula suprarrenal) parecem estar envolvidos na regulação da glicemia.⁹ Em não diabéticos os estímulos autonómicos ativados pela hipoglicemia são recrutados consoante a glicemia vai diminuindo: primeiro são ativados nervos parassimpáticos pancreáticos, quando a glicemia se encontra ainda em valores normais, de 75-85mg/dL, e seguidamente deverá decorrer a ativação do sistema simpato-adrenal.²⁵

A secreção de epinefrina, norepinefrina e acetilcolina inicia-se pouco depois da secreção do glucagon, também no intervalo de 65 a 70mg/dL,^{19,24} graças à ativação do sistema

simpato-adrenal: secreção de epinefrina e norepinefrina pela glândula suprarrenal e secreção de norepinefrina e acetilcolina pelo sistema nervoso simpático.^{9,19}

O glucagon atua através da estimulação da glicogenólise e da neoglicogénese hepáticas. Não tem ação a nível renal.^{9,19,22,23}

A epinefrina atua a nível dos recetores α e β adrenérgicos de múltiplos órgãos, de forma a atingir um aumento mais sustentado da concentração da glicose.²² De forma semelhante ao glucagon, estimula a glicogenólise e a neoglicogénese hepáticas⁹ via recetores adrenérgicos β_2 .^{19,22} Contrariamente ao glucagon, estimula também a neoglicogénese renal, limita a depuração de glicose pelos tecidos sensíveis à insulina, mobiliza precursores neoglicogénicos do músculo e do tecido adiposo para o fígado e para os rins, e suprime a secreção de insulina.^{9,19,22,23} Tem ainda efeito no aumento da secreção de glucagon.^{22,23}

Apesar disso, quando o glucagon está presente, a epinefrina desempenha um papel secundário,^{9,10,20,22,24} embora a sua deficiência severa ou absoluta possa causar hipoglicemia:¹⁰ a supressão da resposta autonómica, mesmo na presença de secreção normal de glucagon, prejudica a resposta contra-regulatória.⁴ Quando a secreção de glucagon é defeituosa, a epinefrina torna-se crítica.⁹

A acetilcolina, libertada pelos neurónios simpáticos pré-ganglionares que enervam a glândula suprarrenal, ativa os recetores nicotínicos da acetilcolina (nAChR): (i) a nível das células cromafins, onde estimula a secreção de epinefrina, que por sua vez estimula a secreção de glucagon pelas células α ; (ii) a nível dos neurónios simpáticos pós-ganglionares cujos axónios se projetam nos ilhéus, onde libertam os neurotransmissores clássicos simpáticos e parassimpáticos, norepinefrina e acetilcolina, respetivamente.²⁵

À medida que os valores de glicemia continuam a descer, outros fatores da contra-regulação são libertados: a somatotrofina, quando a glicemia se aproxima dos 66mg/dL, e o cortisol, por volta dos 58mg/dL,²² que estimulam a produção de glicose, limitam a sua

utilização pelos tecidos sensíveis^{9,10} e estimulam a lipólise, a cetogénese e a neoglicogénese hepática.^{22,23} Os seus efeitos são tardios^{9,19} e mais prolongados que os da epinefrina,⁹ produzem alterações dos processos metabólicos durante longos períodos de tempo (várias horas):^{22,23} o seu papel não é centrado na recuperação imediata da hipoglicemia mas na recuperação de uma hipoglicemia prolongada.²²

Tal redundância na contra-regulação, com a secreção de múltiplos fatores dentro de um intervalo estreito de glicemias, proporciona um sistema (quase) à prova de falhas, de tal forma que se houver falha num dos mecanismos, esta poderá ser suplantada por outro.^{22,23}

Na DM, sobretudo na DM1 e nos estadios avançados da DM2, os mecanismos da contra-regulação estão muitas vezes alterados (**Figura 2**). A resposta à hipoglicemia nas fases mais precoces da DM2 parece permanecer intacta, com uma baixa frequência de hipoglicemia iatrogénica durante este período. Contudo, à medida que a doença progride, a fisiopatologia da contra-regulação assemelha-se à verificada na DM1, com tendência para episódios de hipoglicemia mais frequentes e mais severos.²⁴ Existe uma relação negativa entre a frequência de hipoglicemia e a secreção residual de insulina: quanto menor a secreção de insulina, maior o risco de hipoglicemia.²⁶

A primeira anomalia que se impõe em doentes diabéticos é a hiperinsulinémia não regulada, devido ao tratamento com insulina ou secretagogos da insulina,^{9,11,19,22-24} que provoca um aumento da captação da glicose, limita a neoglicogénese, inibe a lipólise, impede a libertação de fontes energéticas alternativas e suprime a secreção de glucagon, devido à sua ação direta sobre as células α ou através de mecanismos centrais.²³

A segunda linha de defesa contra a hipoglicemia, o aumento da secreção de glucagon, parece estar igualmente comprometida.^{1,4,11,22-25} Os mecanismos subjacentes não foram ainda completamente esclarecidos.²³ A falta da interação parácrina entre as células α e β foi apontada como a causa da perda da secreção de glucagon durante a hipoglicemia: à medida

que as células β se vão perdendo no decurso da doença, a perda da secreção de insulina e do seu fluxo amortece a estimulação parácrina da secreção de glucagon que seria de esperar na deficiência de insulina.^{4,8,11,22,23} De facto, a capacidade de cada doente segregar glucagon em resposta à hipoglicemia relaciona-se diretamente com o grau de deficiência de insulina:²³ a ausência de secreção de insulina está associada a ausência de secreção de glucagon, enquanto uma secreção intacta ou pouco afetada de insulina está associada a uma resposta adequada do glucagon.²⁶ Também o zinco, o GABA^{4,23} e a somatostatina^{11,23} parecem desempenhar um papel nesta alteração.

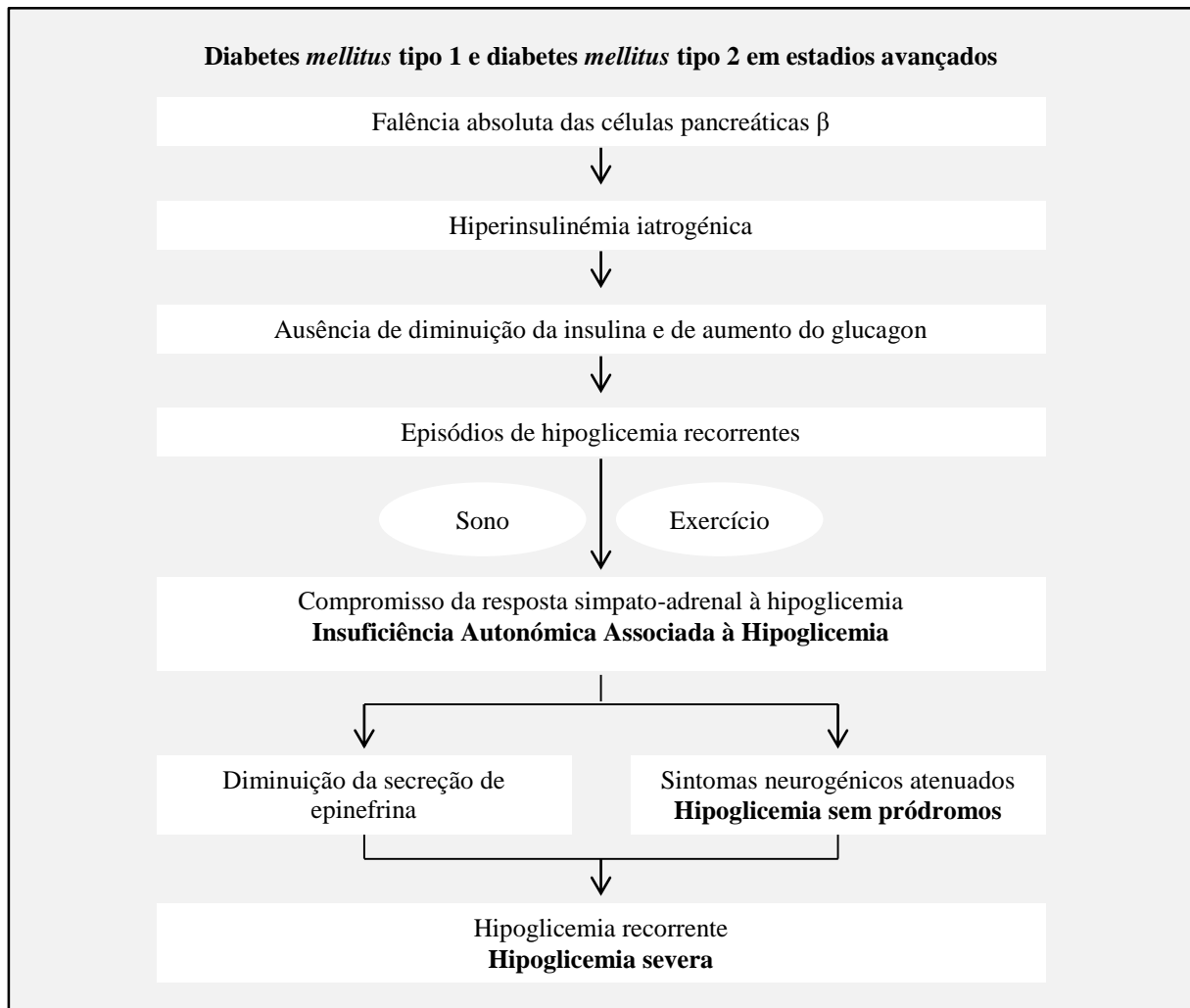


Figura 2: Alteração dos mecanismos da contra-regulação na diabetes. A hiperinsulinémia iatrogénica impede a resposta da insulina e do glucagon aos níveis diminuídos de glicemia, favorecendo a ocorrência de hipoglicemia. Episódios recorrentes de hipoglicemia inibem a resposta simpato-adrenal, constituindo a IAAH, que origina a síndrome clínica de hipoglicemia sem pródromos e torna a resposta contra-regulatória ainda mais defeituosa. Cria-se assim um ciclo vicioso de episódios de hipoglicemia recorrentes e severos. [Adaptado da referência 11]

Na DM autoimune, a destruição das células β é acompanhada da destruição de terminais nervosos simpáticos nos ilhéus, o que leva à diminuição da resposta do glucagon mediada pelo sistema nervoso simpático. Contudo, a contribuição deste defeito para a diminuição da resposta do glucagon à hipoglicemia induzida por insulina continua por demonstrar. Curiosamente, a resposta do glucagon a outros estímulos permanece intacta.^{11,22,23} Tal indica que as células α continuam funcionais, embora insensíveis à hipoglicemia induzida pela insulina.²³

Compromisso parassimpático ou adrenomedular parece não existir em fases precoces, na ausência de compromisso da função autonómica, já que nem a resposta da epinefrina nem a resposta do polipeptídeo pancreático estão diminuídas nestes casos.²⁵

A alteração da resposta da epinefrina resulta provavelmente de hipoglicemia precedente, que altera os limiares glicémicos para a iniciação da contra-regulação.^{4,8,17,22,24,27} A magnitude desta adaptação é dependente da profundidade, da duração e da frequência da hipoglicemia prévia,^{4,23} e portanto, do controlo metabólico: doentes com um controlo glicémico intensivo apresentam limiares de ativação da contra-regulação mais baixos^{12,22,24} e assim maior probabilidade de desenvolvimento de hipoglicemia moderada recorrente.²⁸ Também o exercício físico prévio e o sono parecem atenuar a resposta simpato-adrenal à hipoglicemia.^{9,11,19}

Esta atenuação da resposta simpato-adrenal, com consequente atraso no desenvolvimento da resposta sintomática e comportamental à hipoglicemia, origina a síndrome clínica denominada de hipoglicemia sem pródromos ou sem sintomas e sinais de alarme,^{4,9,11,15,17,19,24} que aumenta o risco de hipoglicemia severa recorrente em seis ou mais vezes.^{10,11,19,24,27} Para alguns destes doentes, a forma de apresentação da hipoglicemia poderá ser através de sintomas predominantemente associados à neuroglicopenia, aumentando o risco de morbidade.^{19,19} Um ensaio clínico utilizando a monitorização contínua de glicose

intersticial em diabéticos tipo 1 constatou a presença de hipoglicemia assintomática durante uma média de 91 minutos por dia. As potenciais consequências daí resultantes ainda não são conhecidas.⁶

A combinação da hipoglicemia sem pródromos no contexto de uma concentração de insulina que não é reduzida e uma secreção de glucagon que não é aumentada, está na origem da IAAH,^{8,11,19,22,24} e torna o risco de hipoglicemia severa 25 ou mais vezes superior durante terapêutica intensiva, relativamente aos doentes com secreção deficiente de glucagon mas secreção mantida de epinefrina.^{19,22,24}

Tal como acontecia com o glucagon, também a resposta da epinefrina a outros estímulos permanece intacta, pelo que a alteração subjacente deverá ser funcional e não estrutural.^{11,23} Esta hipótese é apoiada por dois achados: (i) mesmo indivíduos saudáveis com hipoglicemias repetidas em intervalos curtos apresentam uma resposta diminuída da epinefrina a hipoglicemias subsequentes;^{11,22,24} (ii) trata-se de um processo dinâmico, uma vez que a evicção estrita da hipoglicemia durante duas a três semanas^{15,24} melhora a resposta da epinefrina em hipoglicemias subsequentes.^{4,8,9,11,22,27} Neste caso, ao contrário da resposta da epinefrina, a resposta do glucagon não é recuperada.^{4,11,24}

Embora a IAAH seja vista predominantemente como um fenómeno maladaptativo devido ao aumento do risco de hipoglicemia severa, com o seu potencial de morbilidade e mortalidade^{4,17,27,28}, também lhe poderão estar inerentes efeitos adaptativos: a hipoglicemia desencadeia uma série de adaptações que permitem ao doente suportar melhor um novo episódio de hipoglicemia – fenómeno de “habituação” ou “tolerância”.⁴ Este fenómeno tem efeitos protetores a nível celular⁴ e pode ser análogo ao fenómeno de habituação da resposta hipotálamo-hipófise-suprarrenal ao stresse recorrente em ratos: ratos sujeitos a hipoglicemia moderada recorrente apresentaram menor morte celular cerebral e menor mortalidade durante ou após hipoglicemia marcada do que aqueles que não foram sujeitos a hipoglicemia

recorrente.^{17,27} Num estudo realizado por Puente *et al*, a hipoglicemia moderada recorrente pré-condicionou o cérebro e protegeu-o contra o dano cerebral e a disfunção cognitiva induzida pela hipoglicemia severa. A hipoglicemia recorrente aumenta o GABA, que poderá reduzir a atividade cerebral e assim limitar o dano excitotóxico, provocado por uma ativação excessiva do recetor do glutamato.²⁸ Além disso, diabéticos com hipoglicemia sem pródromos parecem apresentar um melhor desempenho em testes de função cognitiva durante a hipoglicemia do que os doentes capazes de detetar normalmente a hipoglicemia.¹⁷

Assim, a IAAH pode tornar as pessoas mais predispostas à hipoglicemia mas menos vulneráveis aos seus efeitos.²⁷ Isto não significa que o indivíduo esteja completamente protegido contra as consequências da hipoglicemia. O problema principal reside no facto de a hipoglicemia em diabéticos ser predominantemente hiperinsulinémica, o que impede a mobilização de fontes energéticas alternativas e a produção hepática de glicose, aumentando assim a probabilidade de hipoglicemia prolongada e severa. Consequentemente, os níveis glicémicos poderão atingir níveis extremamente baixos, com potencial dano celular.⁴

Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de hipoglicemia sem pródromos e de IAAH não estão ainda completamente esclarecidos.^{22,24} Várias hipóteses têm sido colocadas, mas nenhuma é universalmente aceite:

- Hipótese do mediador sistémico: o aumento do cortisol durante a hipoglicemia levaria à atenuação da resposta simpato-adrenal a episódios subsequentes,²² contudo, elevações do cortisol semelhantes às verificadas na hipoglicemia não provocaram diminuição das respostas,^{11,22,24} nem a inibição da resposta do cortisol a hipoglicemias prévias preveniu essa diminuição;^{11,22}
- Hipótese do transporte de energia para o cérebro: a hipoglicemia aumentaria o transporte de glicose para o cérebro,^{11,22-24} contudo, em vários estudos recentes tem sido demonstrada uma concentração cerebral de glicose inalterada;^{11,23,24} ainda assim,

poderão ocorrer apenas em partes específicas do cérebro, por exemplo a nível hipotalâmico;^{22,24} colocou-se ainda a hipótese do transporte de energias alternativas, como o glicogénio,^{4,11,22,23,28} o lactato^{11,22,28} ou corpos cetónicos, contudo os estudos também falham na confirmação destas hipóteses;²

- Hipótese do metabolismo cerebral: hipoglicemias repetidas poderiam induzir diversos mecanismos como diminuição da sensibilidade à glicose pelos neurónios sensores,^{8,11,22,23} ativação diminuída da proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (AMP) cíclico (AMPK), essencial na sensibilidade à glicose por estes neurónios,^{11,23} atividade aumentada da glucocinase,¹¹ ausência de diminuição do GABA, inibidor da contra-regulação,^{11,23} ou ausência de aumento de glutamato, estimulador da contra-regulação;^{11,23}
- Hipótese da rede cerebral: hipoglicemia recente atuaria através de uma rede de regiões cerebrais interconectadas para inibir a ativação hipotalâmica e assim atenuar as respostas simpato-adrenal e sintomática a hipoglicemias subseqüentes; estudos mostram a participação de uma rede cerebral muito disseminada na patogénese da IAAH.¹¹

Provavelmente existem muitos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipoglicemia sem pródromos, sendo necessária investigação futura para a compreensão da complexa sequência de eventos necessária para desenvolver IAAH.²²

Vários são os fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de hipoglicemia num doente com DM, para além da hipoglicemia sem pródromos e da IAAH (**Tabela 2**). Os principais fatores de risco agrupam-se em três categorias: medicação, estilo de vida e comorbilidades.

A causa mais frequente de hipoglicemia em doentes diabéticos é o tratamento com insulina ou secretagogos da insulina (sulfonilureias e glinidas),^{10,18,19,21,29,30} devido ao

hiperinsulinismo que podem causar.⁹ É muito pouco provável que um doente que não esteja a fazer nenhuma destas terapêuticas desenvolva um quadro de hipoglicemia.^{10,29}

Estes fármacos, quando usados de forma incorreta, pela dose excessiva ou pela sua administração num momento inapropriado relativamente, por exemplo, às refeições ou à prática de exercício físico,^{9,19,21} ou devido a erros na prescrição,¹ irão causar um excesso de insulina, que poderá desencadear um episódio de hipoglicemia.¹¹

O risco associado ao uso de análogos da insulina humana é inferior ao risco associado às insulinas humanas,^{9,26} o que estará provavelmente relacionado com os seus perfis mais fisiológicos, uma variabilidade reduzida interpaciente e intrapaciente, e, no caso dos análogos da insulina basal, o mecanismo de absorção prolongada e consistente comparativamente à insulina humana de ação intermédia *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH).⁹

No que se refere às sulfonilureias, o risco de desenvolvimento de hipoglicemia é inferior para as de segunda geração, relativamente às de primeira.⁹

O tratamento com β -bloqueantes não seletivos²⁶ está também associado a um aumento do risco de hipoglicemia devido à supressão dos sintomas adrenérgicos, mas não dos colinérgicos, da hipoglicemia.^{1,9} O risco é menor com os fármacos da terceira geração, como o carvedilol, pelo que estes são recomendados como primeira linha quando é necessária a sua utilização em doentes com DM.¹

Os salicilatos reduzem a disponibilização de glicose se tomados em doses elevadas,^{12,24} e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) aumentam a sensibilidade à insulina,⁹ pelo que também aumentam o risco de desenvolvimento de hipoglicemia. Outros fármacos associados a um aumento do risco^{12,24} podem ser consultados na **Tabela 2**.

Adicionalmente, doentes que não aderem à monitorização da glicemia em casa estão em risco acrescido de hipoglicemia severa.¹²

Tabela 2: Principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia.

Fatores de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia	
Hipoglicemia sem pródromos	
Insuficiência Autonômica Associada à Hipoglicemia	
Medicação	Insulina Sulfonilureias e glinidas β-bloqueantes Salicilatos Inibidores da enzima de conversão da angiotensina Outros: pentamida, inibidores da monoamina oxidase, clorofibrato, cloranfenicol, derivados da pirazolona, sulfonamidas, anticoagulantes cumarínicos
Monitorização insuficiente da glicemia	
Estilo de vida	Padrão alimentar desadequado Exercício físico Perda de peso Ingestão de álcool
Comorbilidades	Insuficiência renal Insuficiência hepática Neuropatia Atraso do esvaziamento gástrico Depressão Disfunção cognitiva Demência Doença celíaca Doença de <i>Addison</i>
Idade	Crianças Adolescentes Idosos
Gravidez Sono Sexo feminino	

Um padrão alimentar desadequado, com ingestão insuficiente de HC devido a refeições atrasadas, ausentes ou desajustadas, está também na origem de risco hipoglicémico acrescido.^{1,9,12,18,19,21,26} De forma semelhante, a prática de exercício físico^{1,18,19,26} pode estar associado ao mesmo risco por aumentar a utilização de glicose^{9,21} e poder provocar a depleção das reservas hepáticas de glicogénio, e aumentar a sensibilidade à insulina.^{12,21} Além disso, se intensa e prolongada pode levar à diminuição da glicemia durante horas: “hipoglicemia de início tardio”, muitas vezes durante o sono.²⁹

A perda de peso aumenta a utilização de glicose e pode provocar a depleção das reservas hepáticas de glicogénio,²¹ além de aumentar a sensibilidade à insulina.^{9,21}

A ingestão de álcool,^{1,12,19,26,29,30} sobretudo em excesso e não acompanhado de alimentos, diminui a produção endógena de glicose,^{9,10,21} além de poder mascarar os sintomas de hipoglicemia.²⁹

A insuficiência renal¹² está associada a diminuição da depuração de insulina,^{9,21} e a ação prolongada ou acumulação de insulina e secretagogos, potenciando os seus efeitos hipoglicemiantes.^{1,17} Situação semelhante ocorre na insuficiência hepática, com menor metabolização e efeito mais prolongado.^{9,12,17} Também a neuropatia²⁶ e o atraso no esvaziamento gástrico,²¹ depressão, disfunção cognitiva, demência²⁶ ou outras comorbilidades, como a doença celíaca e a doença de Addison,¹⁹ estão associados a um aumento do risco de hipoglicemia.

A idade parece ter efeitos potenciais (i) nas hormonas da contra-regulação, diminuindo as respostas do glucagon e da epinefrina e (ii) na resposta sintomática à hipoglicemia, devido à diminuição progressiva da função do recetor β -adrenérgico relacionada com a idade e consequente diminuição da perceção dos sintomas adrenérgicos.^{17,22,26} Além disso, doentes idosos apresentam muitas vezes comorbilidades, como doença renal ou hepática.¹⁷ Assim, a idade avançada é um fator de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia.^{1,12,26}

Também a idade pediátrica representa um desafio importante: (i) os padrões de alimentação são variáveis e a atividade física é errática, o que torna difícil o doseamento adequado da insulina, (ii) a capacidade de detetar os sinais e sintomas de hipoglicemia é limitada e a (iii) apresentação é muitas vezes atípica. A puberdade pode ser especialmente problemática: está associada a resistência à insulina, e pode ser origem de descuidos relativamente à doença, com aumento do risco de hipoglicemia.¹⁷

A gravidez constitui um estado de controlo glicémico particular: os níveis glicémicos são 20% mais baixos relativamente a mulheres não grávidas, o que torna a definição e a deteção da hipoglicemia ainda mais desafiadoras. O primeiro trimestre é aquele em que o risco de hipoglicemia é mais elevado, sendo a frequência de hipoglicemia severa neste período três a cinco vezes superior em diabéticas tipo 1, relativamente ao estado de pré-conceção. Felizmente, a hipoglicemia geralmente não apresenta risco para o feto, desde que não haja consequências maternas durante o episódio.¹⁷

Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia severa durante a gravidez são semelhantes aos da população não grávida; curiosamente, náuseas e vômitos durante a gravidez não parecem acrescentar risco significativo. As grávidas com DM prévia à gravidez apresentam necessidades crescentes de insulina ao longo da gestação, contudo, uma diminuição abrupta dessas necessidades ocorre com a expulsão da placenta. Assim, a dose de insulina deverá ser diminuída rapidamente para evitar a hipoglicemia pós-parto. A amamentação também pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia em mulheres com DM insulino-tratada.¹⁷

A altura do dia, que parece influenciar muitos dos componentes das respostas neuroendócrinas à hipoglicemia. A hipoglicemia noturna é de particular importância, já que durante o sono as defesas fisiológicas e sintomáticas contra a hipoglicemia estão suprimidas e os estímulos que induzem o tratamento estão muitas vezes ausentes, podendo assim aumentar o risco de episódios de hipoglicemia moderada a severa.^{9,10,15,19,21} Além disso, o risco de hipoglicemia durante o sono é mais elevado, uma vez que durante este período a sensibilidade à insulina aumenta.^{9,10,19,21} Frequentemente, os níveis de glicemia em jejum encontram-se elevados após uma hipoglicemia noturna, em consequência da resposta contra-regulatória hormonal – fenómeno do alvorecer ou “efeito *Somogyi*”.^{5,10}

Também o gênero parece ter influência no desenvolvimento de hipoglicemia, sendo que mulheres submetidas a hipoglicemia induzida pela insulina apresentaram respostas inferiores da secreção do glucagon, da epinefrina e da hormona do crescimento relativamente aos homens.²²

3 | APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As manifestações da hipoglicemia não são específicas e o desenvolvimento de cada uma delas não ocorre em valores definidos de glicemia,¹⁰ podendo variar entre doentes e entre episódios do mesmo doente. Ainda assim, a severidade dos sintomas aumenta à medida que os níveis plasmáticos de glicose diminuem.⁹

Estas manifestações são decorrentes da dependência que o SNC tem de glicose para o seu funcionamento adequado.¹⁰ Quando os níveis de glicemia diminuem, este irá orquestrar uma série de alterações que estão na base dos sinais e sintomas de hipoglicemia. Quando a glicemia é tão baixa que origina disfunção do SNC, outros sinais e sintomas irão ocorrer. Assim, embora todas as manifestações sejam decorrentes da neuroglicopenia a nível cerebral, convencionou-se a sua classificação em neurogénicas, correspondentes ao resultado da ativação do SNA,^{9,19,31} e em neuroglicopénicas, resultantes da disfunção do SNC (**Tabela 3**).^{1,9,19,31}

Os sintomas neurogénicos desenvolvem-se quando os níveis plasmáticos de glicose descem para valores abaixo dos 50-55mg/dL, embora o limiar não seja exato e igual para todos os indivíduos.^{12,19,24} Estes sintomas originam um quadro de mal-estar,³¹ ansiedade,^{10,30,31} irritabilidade,^{18,30} náuseas,³⁰ fome,^{1,9,10} taquicardia,³⁰ palpitações,^{1,9,10,30} sudorese,^{1,9,10,18,30} tremor,^{1,9,10,30} e parestesias.^{9,19} Palpitações, tremores e ansiedade parecem

ser mediados pela epinefrina e norepinefrina, enquanto sudorese, fome e parestesias deverão resultar da ação da acetilcolina.^{9,19}

Disfunção cerebral ocorrerá por volta dos 50mg/dL.¹⁹ Os sintomas neuroglicopénicos incluem cefaleias,^{10,30} confusão,^{1,9,10,18,19,30} dificuldade de concentração,⁹ sonolência,^{1,10} fadiga,^{18,19} distúrbios visuais,^{10,19,30,31} discurso arrastado,¹⁰ descoordenação,¹⁰ ataxia,¹⁰ alterações comportamentais,^{1,10,19,30,32} incluindo agressividade,¹⁰ e défice neurológico focal.^{10,30,31} Se a hipoglicemia for severa e prolongada, normalmente inferior a 27mg/dL,¹² podem ocorrer convulsões,^{1,9,10,19,30,32} dano neurológico permanente,^{9,32} perda de consciência, coma^{1,9,10,12,19,30-32} e mesmo morte.^{9,10,19,32}

Tabela 3: Sinais e sintomas de hipoglicemia.

Sinais e Sintomas	
Neurogénicos	Neuroglicopénicos
Mal-estar Ansiedade Irritabilidade Tremor Palpitações Taquicardia Náuseas Sudorese Fome	Cefaleias Confusão Dificuldades de concentração Sonolência Fadiga Distúrbios visuais Discurso arrastado Descoordenação Ataxia Alterações comportamentais Défices neurológicos focais Convulsões Alterações da consciência Dano neurológico permanente Coma Morte

Regra geral, os sintomas neurogénicos precedem os sintomas neuroglicopénicos, permitindo ao doente tomar medidas corretivas que impeçam o desenvolvimento dos últimos.^{1,10,32} Contudo, nos casos de hipoglicemia sem pródromos, os sintomas neurogénicos, que originam uma resposta comportamental de combate à hipoglicemia, poderão não ocorrer e

os sintomas neuroglicopénicos poderão ser o primeiro sinal de alarme para uma hipoglicemia em curso.^{1,9,10} Nestes doentes é de suma importância a valorização de pequenos sintomas, como a dificuldade de concentração ou cefaleias.

Em crianças, o reconhecimento dos sinais e sintomas precoces de hipoglicemia pode ser difícil, tanto para as próprias crianças, que podem ter dificuldade em reconhecer e verbalizar, como para os seus familiares e prestadores de cuidados, que deverão estar atentos a alterações comportamentais.^{21,26}

Nesta faixa etária a hipoglicemia pode ser particularmente problemática ao interferir com atividades escolares e sociais, sobretudo nos casos em que se apresenta com convulsões recorrentes ou disfunção cognitiva, particularmente em doentes diagnosticados antes dos cinco anos de idade.¹⁹

Se durante o dia os sintomas são na maior parte das vezes reconhecidos e tratados, durante o sono o mesmo não acontece e muitos doentes não acordam durante um episódio de hipoglicemia noturna.^{9,15} Por vezes, os sinais da hipoglicemia noturna são detetados apenas de manhã, quando o doente acorda, e encontra os lençóis ou os pijamas encharcados de suor, ou nota alteração no estado de bem-estar e na sua capacidade cognitiva.^{10,29} Ainda assim, as mortes reportadas como resultado de hipoglicemias severas que ocorrem durante o sono são raras, graças à reação do organismo com libertação de epinefrina e norepinefrina, que causa uma sudorese profusa, tremor e um batimento cardíaco acelerado e forte, que muitas vezes acorda o doente. Quando a glicemia permanece baixa por longos períodos de tempo, uma convulsão poderá ocorrer, que irá muitas vezes alertar os membros da família, colegas de quarto ou de casa para a situação.²⁹

No caso de hipoglicemia subaguda ou crónica, as principais manifestações incluem comportamento retraído, negativismo apático, alterações da personalidade, deterioração intelectual e problemas de memória, que podem culminar em demência.³¹

4 | COMPLICAÇÕES

Os episódios de hipoglicemia estão associados a morbidade significativa e, possivelmente, também a risco de mortalidade. As suas complicações podem fazer-se sentir a curto ou a longo-prazo e não podem ser subestimadas.^{21,28}

A morbidade decorrente de um episódio de hipoglicemia é muito vasta, podendo ir desde simples sintomas desagradáveis a complicações sérias.¹⁵ nos últimos anos tem-se encontrado evidência crescente de que a hipoglicemia pode afetar o sistema cardiovascular e o cérebro, aumentando o risco de doença cardiovascular e demência.¹² Ainda assim, na literatura atual, as consequências dos episódios hipoglicémicos não estão avaliadas com precisão.²⁶

4.1 | DOENÇA CARDIOVASCULAR E MORTALIDADE

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte em doentes com DM.¹³ Apesar do controlo glicémico mais apertado definitivamente diminuir o risco de complicações microvasculares, muitos estudos recentes falharam em demonstrar um benefício da diminuição da glicemia nos eventos cardiovasculares, ou sugeriram um aumento dos eventos cardiovasculares com controlo muito apertado.^{12,13,33}

Atualmente, continua ainda a existir grande controvérsia no que se refere às implicações cardiovasculares da hipoglicemia.¹⁵ Ainda assim, parece existir uma relação entre hipoglicemia, doença cardiovascular e mortalidade (**Figura 3**).

| ISQUÉMIA MIOCÁRDICA

Enquanto os efeitos cardiovasculares da hipoglicemia a longo-prazo continuam por determinar, a hipoglicemia aguda causa respostas fisiológicas pronunciadas.⁹

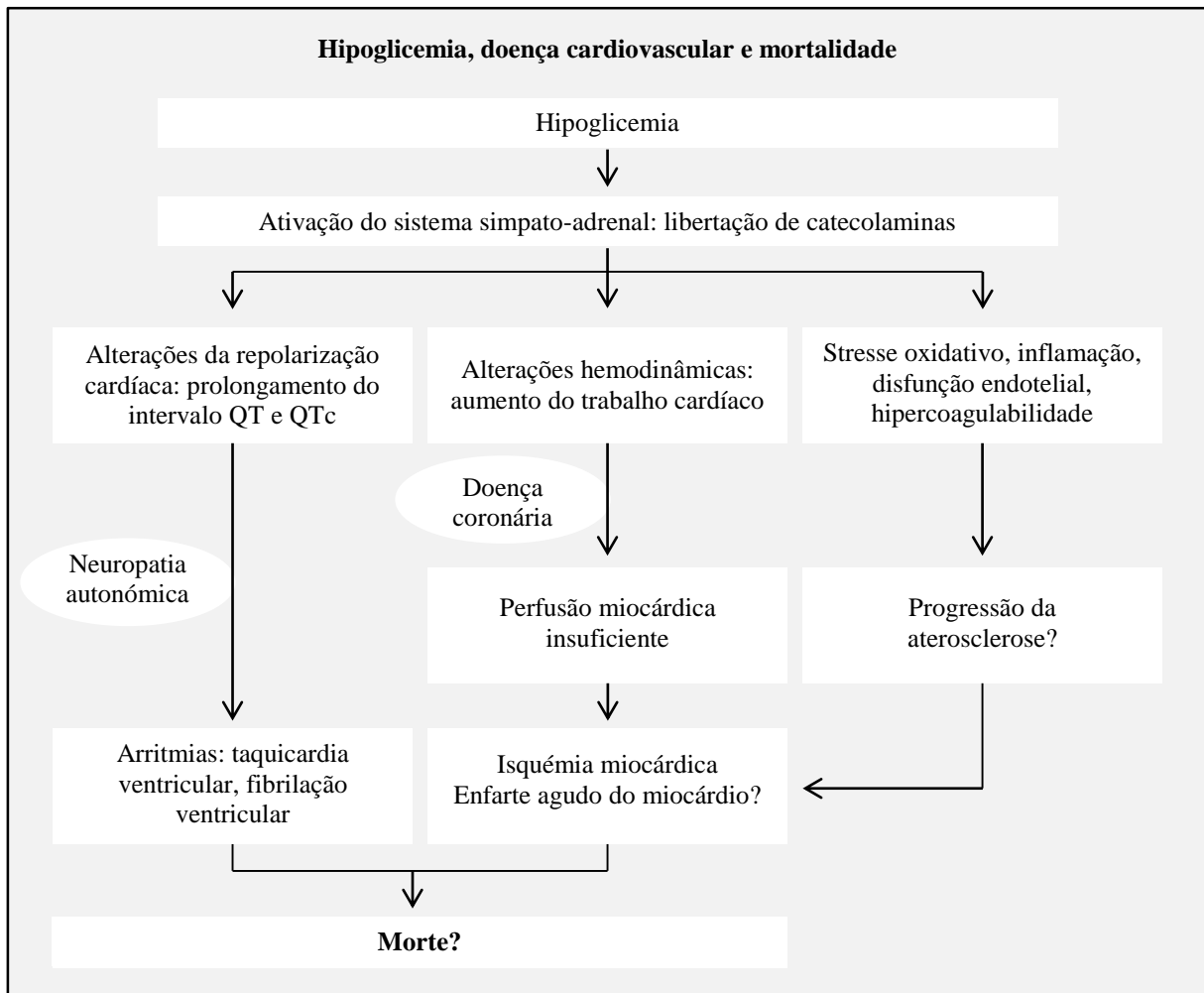


Figura 3: Relação entre hipoglicemia, doença cardiovascular e mortalidade. Muitos aspetos desta relação são ainda alvo de investigação e controvérsia.

A ativação do sistema simpato-adrenal com conseqüente liberação de catecolaminas constitui um fator de stresse fisiológico significativo ao provocar uma série de alterações hemodinâmicas, de forma a manter o suprimento de glicose para o cérebro e a promover a produção hepática de glicose.^{9,13} Estas alterações incluem o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica, da contratilidade e das necessidades energéticas do miocárdio,^{9,12,13,34} do fluxo sanguíneo, do volume de ejeção e do débito cardíaco,^{9,12,13} causando um aumento marcado na carga de trabalho do coração.⁹

Se estas alterações temporárias podem ter efeitos limitados em jovens adultos saudáveis, consequências mais perigosas podem ocorrer em indivíduos mais velhos, com DM, muitos dos quais com doença arterial coronária.^{9,12,13,34}

A perfusão miocárdica adequada é normalmente mantida pelo regresso da onda de pressão sanguínea, refletida durante a diástole. Em pessoas com DM, a aterosclerose leva a uma onda de reflexão mais rápida, ainda durante a sístole, aumentando a pressão sanguínea sistólica e diminuindo a perfusão do miocárdio durante a diástole.¹² A conjugação desta perfusão miocárdica insuficiente com o aumento do trabalho cardíaco pode levar à isquemia miocárdica, e possivelmente ser um fator de stresse suficiente para precipitar o enfarte.^{12,34} Monitorização eletrocardiográfica contínua demonstrou uma correlação positiva entre a hipoglicemia e alterações isquémicas eletrocardiográficas em doentes diabéticos com doença arterial coronária previamente existente. É, contudo, incerto se estas alterações serão suficientes para desencadear um enfarte agudo do miocárdio (EAM).³⁴

| ALTERAÇÕES DA REPOLARIZAÇÃO CARDÍACA

É sabido que o estado hipoglicémico afeta a atividade elétrica cardíaca, e conseqüentemente o registo eletrocardiográfico, resultando num prolongamento do intervalo QT³⁰ e do intervalo QT corrigido (QTc),^{13,14} e num aumento da dispersão do intervalo QT durante a repolarização cardíaca.^{13,26} Estes parâmetros eletrocardiográficos constituem medidas da repolarização ventricular²⁶ e podem estar na base de arritmias cardíacas ameaçadoras da vida, como a taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular (principal mecanismo subjacente à morte súbita).¹³

O prolongamento do intervalo QT é a anomalia eletrocardiográfica mais frequentemente registada aquando de eventos hipoglicémicos severos agudos³⁰ e parece ser um preditor independente de mortalidade em várias populações, inclusivamente em indivíduos

saudáveis.¹⁴ Também o prolongamento do intervalo QTc foi associado a um aumento da incidência de morte súbita cardíaca em vários estudos,^{13,14} sendo que em muitos deles constituiu um fator de risco significativo para a mortalidade por todas as causas e por causas cardíacas em doentes com DM1. Mesmo após ajuste de outros fatores de risco para excesso de mortalidade na DM, como a idade avançada, os estadios avançados da doença, a pressão sanguínea elevada, a doença cardíaca isquêmica e os hábitos tabágicos, o prolongamento do intervalo QTc permaneceu como um importante preditor de mortalidade, significativo e independente.¹⁴

A fisiopatologia das alterações da repolarização cardíaca ainda não está completamente esclarecida.³⁰ Estas alterações poderão resultar do efeito da ativação simpato-adrenal no miocárdio^{13,26,34} e/ou da hipocaliémia causada pela hiperinsulinémia e catecolaminas, devido à sua ação na bomba sódio/potássio dependente de ATP do miócito.^{12,13,26,34} Em estudos experimentais, o bloqueio β resultou na quase abolição dos efeitos da hipoglicemia no prolongamento do intervalo QTc,^{14,26} enquanto a infusão de potássio não mostrou efeitos significativos na duração do intervalo QT durante a hipoglicemia:¹⁴ a ação direta das catecolaminas a nível dos canais iónicos do miocárdio deverá, portanto, ser o principal mecanismo responsável pelas alterações.^{13,14}

Embora exista uma forte relação entre o prolongamento do intervalo QT e a neuropatia autonómica cardíaca,¹⁴ esta não será uma condição necessária para o seu desenvolvimento, já que o prolongamento do intervalo QTc pode ocorrer mesmo em doentes jovens sem neuropatia autonómica.²⁶

A hipoglicemia resulta ainda numa diminuição significativa da sensibilidade do barorreflexo cardíaco vagal em eventos futuros, o que determina uma diminuição na variabilidade da frequência cardíaca^{12,35} e, assim, a atenuação da proteção vagal contra a morte súbita por arritmia,^{13,27,35,36} particularmente em doentes com doença coronária.³⁵ Estes

achados vêm sugerir que a hipoglicemia prévia, além de atenuar a resposta autonômica a eventos subsequentes, atenua a resposta ao stresse cardiovascular^{13,36} – um episódio de hipoglicemia irá diminuir a sensibilidade do barorreflexo e aumentar a probabilidade de um novo episódio de hipoglicemia, favorecendo duplamente o desencadear de uma arritmia ventricular.²⁷

| INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE

Recentemente, confirmou-se que a hipoglicemia poderá desempenhar um papel importante nas complicações vasculares da DM ao induzir stresse oxidativo,³⁷ inflamação,^{12,13,37} disfunção endotelial^{9,33,34,37} e aumento da viscosidade sanguínea e da coagulabilidade.^{9,13,33,34,37} A própria insulina tem ação vasodilatadora a nível coronário e propriedades pró-inflamatórias.²⁶ Estas alterações podem contribuir para o desenvolvimento de trombose e isquemia tecidual.^{9,33,34}

O stresse oxidativo, produzido a nível mitocondrial durante a hiperglicemia e durante a hipoglicemia, é um fator chave no desenvolvimento das complicações vasculares da DM: provavelmente será ele o responsável pela disfunção endotelial e inflamação produzidas durante as situações de glicemia alterada.³⁷

Evidências sugerem que a produção de radicais livres aumenta não só durante a hipoglicemia, mas particularmente durante a reperfusão com glicose no tratamento da hipoglicemia. Um estudo por Ceriello *et al* mostrou que quando a recuperação de um evento hipoglicêmico é obtida alcançando a euglicemia, os efeitos deletérios da hipoglicemia prévia são principalmente contrabalançados, enquanto que quando a recuperação é obtida alcançando a hiperglicemia, a função endotelial, o stresse oxidativo e a inflamação são agravados. Além disso, a infusão de um antioxidante foi associada a melhoria da função endotelial e da inflamação. Este achado sugere que a hiperglicemia após hipoglicemia produz um “efeito tipo

reperfusão”. Estes dados sugerem que a recuperação da hipoglicemia deverá ser gradual, em vez de uma recuperação rápida, com alcance de níveis de glicemia elevados. Ainda assim, mesmo a recuperação através da euglicemia não anula completamente a disfunção endotelial, a inflamação e o stresse oxidativo.³⁷

A hipoglicemia, principalmente através da resposta simpato-adrenal,³⁸ tem também efeitos profundos nos constituintes do sangue, a nível das citocinas inflamatórias^{13,38} e dos fatores de coagulação e fibrinólise.^{13,34,38} proteína C reativa (PCR),²⁶ fator de necrose tumoral α (TNF- α),^{13,26} endotelina-1,²⁶ seletina E,¹³ moléculas de adesão intracelular (ICAM) e de adesão vascular (VCAM),¹³ interleucina (IL) 1 β ,¹³ IL-6,^{13,26} IL-8,^{13,26} fator de crescimento vascular endotelial (VEGF),^{13,26} fator VIII,^{13,26} fibrinogénio,¹³ fator vonWillebrand²⁶ e ativador tecidual do plasminogénio (tPA)¹³ aumentam durante a hipoglicemia. Por outro lado, diminui o tempo de tromboplastina parcial e a contagem de plaquetas, além de promover a sua ativação.¹³ Estas alterações provocam coagulação anormal, aumento da viscosidade plasmática, dano endotelial, ativação dos neutrófilos e das plaquetas, redução do fluxo sanguíneo e encerramento capilar.

Atualmente, pensa-se que um dos eventos mais precoces da aterogénese seja a adesão dos monócitos circulantes às células endoteliais da íntima, através das moléculas de adesão endoteliais-1 dos leucócitos, das ICAM-1 e das VCAM-1, que depois as invadem, desempenhando aí um papel na inflamação da parede vascular.^{13,38}

Num estudo por Jin *et al*, a hipoglicemia provocou a adesão dos monócitos circulantes às células endoteliais da aorta torácica de ratos e esta adesão foi anulada pela administração simultânea de glicose ou pelo bloqueio dos recetores adrenérgicos α 1 e β , indicando que a hipoglicemia, e não a insulina, será o fator responsável por estas alterações. Embora existam estudos com resultados contraditórios, o aumento do AMP cíclico (AMPC) nas células endoteliais, resultante da ativação do recetor da epinefrina, parece promover a adesão dos

monócitos e dos leucócitos, dados que estão em concordância com os resultados obtidos no estudo de Jin *et al*: o aumento dos níveis de AMPc produzido pela epinefrina promoveu a translocação do NF-kB p65, um fator de transcrição nuclear importante na regulação da produção de várias moléculas de adesão, do citoplasma para o núcleo, onde induziu a super-expressão de genes codificadores de moléculas de adesão. Além disso, hipoglicemia repetida foi associada a níveis basais de epinefrina significativamente superiores, o que poderá aumentar a adesão dos monócitos às células endoteliais em situação de hipoglicemia recorrente.³⁸ De facto, doentes com DM1 que têm episódios repetidos de hipoglicemia podem exibir disfunção endotelial superior^{12,13} devido à inflamação mais severa e prolongada, stresse oxidativo e disfunção endotelial, o que poderá estar na base do desenvolvimento de aterosclerose subclínica na DM1.¹³

O aumento da rigidez da parede vascular foi descrito em doentes com DM1 de longa duração durante a hipoglicemia. Isto poderia explicar o possível efeito deletério da hipoglicemia num subgrupo de doentes diabéticos com uma maior duração da doença e/ou doença cardiovascular pré-existente.²⁶ Um aumento na concentração da porção terminal do pro-peptídeo natriurético cerebral (NTproBNP), um marcador de disfunção vascular, foi associado a uma secreção aumentada de TNF- α na DM1.¹³ Também estes dados sugerem que a hipoglicemia pode estar implicada na progressão da aterosclerose, embora os mecanismos subjacentes permaneçam largamente por esclarecer.³⁸

Teoricamente, a hipoglicemia recorrente poderá representar o maior fator de risco cardiovascular entre os doentes que já apresentem dez ou mais anos de dano vascular devido à DM. Assim, os esforços para atingir baixos níveis de hemoglobina glicada (A1C) poderão ser focados nos jovens com menor duração da doença, mais do que nas pessoas com uma longa duração da DM.¹²

| MORTALIDADE CARDIOVASCULAR

É um facto que a hipoglicemia severa associada ao tratamento da DM é um fator de risco potencial para as doenças cardiovasculares.^{26,38} Embora seja necessária ainda investigação adicional, existem estudos que evidenciam uma relação temporal entre hipoglicemia aguda severa, eventos vasculares agudos e morte; vários estudos registaram o aumento significativo do número de eventos cardiovasculares em doentes com episódios de hipoglicemia.⁹

Vasta investigação tem sido conduzida na tentativa de avaliar o impacto da terapia intensiva nos eventos microvasculares e macrovasculares, e na mortalidade. O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT),³⁹ o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)⁴⁰ e os respetivos estudos de seguimento, *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC)⁴¹ e *United Kingdom Prospective Diabetes Study-80* (UKPDS-80),⁴² avaliaram doentes jovens com DM1. O efeito da diminuição da glicemia nos eventos cardiovasculares em doentes com DM2 foi avaliado nos estudos *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD),⁴³ *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE)⁴⁴ e *Veterans Affairs Diabetes* (VADT)⁴⁵ (**Tabela 4**).

Nestes estudos, os doentes foram aleatoriamente colocados em grupos de controlo intensivo da glicemia e de terapêutica convencional: genericamente, no grupo de doentes a fazer terapia intensiva verificou-se um maior número de eventos hipoglicémicos.¹⁸

O DCCT/EDIC e o UKPDS/UKPDS-80 obtiveram resultados semelhantes: o controlo glicémico intensivo mostrou vantagens a longo-prazo quando iniciado em doentes recém-diagnosticados,⁴⁶ relativamente jovens e sem complicações relacionadas com a DM,¹⁹ sugerindo um efeito benéfico retardado.¹³

Tabela 4: Principais estudos na avaliação do impacto da terapia intensiva nos resultados microvasculares, macrovasculares e mortalidade.

Estudo	População do estudo	Principais resultados
DCCT ³⁹	Doentes jovens com DM dependente de insulina, sem complicações da doença ou comorbilidades	Hipoglicemia: significativamente superior com terapia intensiva Resultados microvasculares: diminuição significativa com terapia intensiva Resultados macrovasculares: diminuição não significativa de eventos CV com terapia intensiva Mortalidade: ausência de diferença significativa
EDIC ⁴¹	Seguimento do DCCT	Resultados microvasculares: diminuição sustentada após terapia intensiva Resultados macrovasculares: diminuição significativa de eventos CV após terapia intensiva Mortalidade: diminuição da mortalidade CV após terapia intensiva
UKPDS ⁴⁰	Doentes jovens com DM1, sem comorbilidades	Hipoglicemia: significativamente superior com terapia intensiva Resultados microvasculares: diminuição significativa com terapia intensiva Resultados macrovasculares: ausência de diferença significativa Mortalidade: ausência de diferença significativa
UKPDS-80 ⁴²	Seguimento do UKPDS	Resultados microvasculares: diminuição sustentada após terapia intensiva Resultados macrovasculares: diminuição significativa de eventos CV após terapia intensiva Mortalidade: diminuição da mortalidade relacionada com a DM e por qualquer causa após terapia intensiva
ACCORD ⁴³	Doentes com mais de 40 anos, com DM2, A1C $\geq 7,5\%$, com DCV ou fatores de risco para DCV	Hipoglicemia: significativamente superior com terapia intensiva Resultados microvasculares: não avaliados Resultados macrovasculares: diminuição não significativa de eventos CV com terapia intensiva Mortalidade: aumento da mortalidade por qualquer causa e por evento cardiovascular com terapia intensiva
ADVANCE ⁴⁴	Doentes com mais de 55 anos, com DM2 de longa duração com complicações micro ou macrovasculares ou com risco de DCV	Hipoglicemia: significativamente superior com terapia intensiva Resultados microvasculares: diminuição significativa com terapia intensiva Resultados macrovasculares: ausência de diferença significativa Mortalidade: ausência de diferença significativa
VADT ⁴⁵	Doentes com média de idades de 60,4 anos, com DM2 mal controlada, de longa duração	Hipoglicemia: significativamente superior com terapia intensiva Resultados microvasculares: benefício mínimo com terapia intensiva exceto na progressão da microalbuminúria Resultados macrovasculares: ausência de diferença significativa Mortalidade: aumento da mortalidade com terapia intensiva

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*; EDIC: *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication*; UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*; UKPDS-80: *United Kingdom Prospective Diabetes Study-80*; ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*; ADVANCE: *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*; VADT: *Veterans Affairs Diabetes*; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; A1C: hemoglobina glicada; CV: cardiovascular(es); DCV: doença cardiovascular.

De facto, já é sabido há algum tempo que um controlo estreito da glicemia em doentes diabéticos jovens pode diminuir as complicações macrovasculares a longo-prazo. Por outro lado, o controlo intensivo da glicemia em doentes idosos, com doença prolongada e complicações estabelecidas, não é tão benéfico quanto a mesma intervenção em doentes jovens recentemente diagnosticados.⁴⁶

No estudo ACCORD, verificou-se um aumento^{6,15,26,33} de 22%⁴³ na mortalidade no grupo a fazer terapia intensiva, o que condicionou a sua interrupção precoce.^{6,9,13,17} Várias análises realizadas, com base, por exemplo, nos fármacos utilizados ou no aumento de peso, não encontraram explicação para este aumento de mortalidade.^{6,17,43} A hipoglicemia foi também apontada como uma possível causa para este aumento de mortalidade,^{9,17} já que os doentes que sofreram hipoglicemia severa apresentaram índices três vezes superiores de morte.^{18,26} Contudo, esse risco foi mais elevado em qualquer dos grupos do estudo¹⁷ e, quando a mortalidade foi comparada entre eles, o risco de morte foi inferior no grupo de tratamento intensivo.⁹ Além disso, no grupo de tratamento intensivo a maior mortalidade verificou-se nos doentes que não atingiram o alvo do controlo glicémico. Estes dados sugerem que mais do que a hipoglicemia isolada, a instabilidade glicémica poderá estar relacionada com o excesso de mortalidade.^{6,12}

No ADVANCE, o tratamento intensivo, embora associado a maior risco de hipoglicemia, não se acompanhou do aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares ou de mortalidade por qualquer causa.^{12,13,17,34}

No VADT, um episódio recente de hipoglicemia severa foi um importante preditor de mortalidade cardiovascular e de mortalidade por qualquer causa,⁹ e o preditor mais forte de morte aos 90 dias neste estudo.^{17,34} Não foi encontrada, contudo, relação direta entre a mortalidade e a terapia intensiva.¹³

Assim, o controlo estreito da glicemia nestes três últimos estudos não foi associado a benefício macrovascular,^{9,12,32,33} o que poderá ter resultado da seleção dos indivíduos para estudo: doentes idosos, com doença mais grave, polimedicados, com maior debilidade orgânica, estarão em maior risco de desenvolver hipoglicemia e apresentarão maior risco de morte por qualquer causa ou após hipoglicemia em particular.^{6,46} Num estudo por McCoy *et al*, doentes que sofreram hipoglicemia severa apresentaram um aumento de quase três vezes e meia do risco de morte aos cinco anos.³²

A relação entre hipoglicemia e eventos macrovasculares não está, ainda, bem definida: estes resultados suportam a ideia de que a hipoglicemia, por si só, não deverá ser a razão direta de uma mortalidade cardiovascular aumentada, mas que poderá constituir uma medida de morbilidade e de carga de doença, um marcador de aumento de suscetibilidade global a resultados adversos,^{6,12,27,32} um indicador de vulnerabilidade para a morte por qualquer causa.¹⁷ A ausência de relação temporal entre eventos hipoglicémicos e morte^{12,26} e de uma relação dose-resposta são a favor desta hipótese.¹²

Ainda assim, não se pode excluir por completo que a hipoglicemia aumente o risco de morte.⁶ Quatro estudos recentes da taxa de mortalidade indicam que entre 4 e 10% das mortes de doentes com DM1 foram causadas por hipoglicemia.^{9,17,19,27} É preocupante pensar que 1 em 25 ou até mesmo 1 em 10 doentes com DM1 irão morrer de hipoglicemia iatrogénica.²⁷ A mortalidade na DM2 é ainda desconhecida, mas mortes por hipoglicemia foram já documentadas.¹⁹ Índices de mortalidade superiores a 10% foram registados em doentes com hipoglicemia severa induzida por sulfonilureias.⁹ Obviamente, eventos de hipoglicemia que põem em risco a vida do doente não precisam de ser frequentes para serem devastadores.²⁷

Foram registados múltiplos casos de doentes diabéticos tipo 1, previamente bem, que sofreram uma morte inesperada durante o sono, acontecimento conhecido como síndrome “*dead in bed*”.¹⁹ Durante as horas de sono, níveis plasmáticos de glicose criticamente baixos

podem permanecer por detetar, com a manutenção de um estado hipoglicémico durante um período mais prolongado. Assim, a hipoglicemia noturna pode mais provavelmente desencadear arritmias cardíacas, colocando os doentes em risco.^{13-15,21} Verificou-se, de facto, o prolongamento do intervalo QT em doentes com DM1 durante episódios de hipoglicemia noturna,^{13,26} colocando-se a hipótese de ser este o mecanismo das arritmias fatais que se acredita estarem inerentes à síndrome “*dead in bed*”.^{6,10,13,19}

Embora os mecanismos exatos subjacentes à mortalidade relacionada com episódios de hipoglicemia continuem por esclarecer, evidência crescente sugere que as arritmias cardíacas sejam a causa.^{9,14,17,27}

Globalmente, estes dados indicam que será de máxima importância individualizar o alvo glicémico de acordo com as características individuais do doente, com diferentes objetivos para jovens “saudáveis” recentemente diagnosticados, e para doentes idosos, com comorbilidades e polimedicados.⁴⁶

4.2 | DANO CEREBRAL

Sendo a glicose a principal fonte de energia cerebral, naturalmente a hipoglicemia irá levar a défices neurológicos. A magnitude desses défices irá depender tanto da duração da hipoglicemia, quanto da sua severidade,¹⁵ podendo culminar na morte cerebral.⁶ Muitos estudos têm sido desenvolvidos na tentativa de desvendar lesões cerebrais e as suas sequelas após episódios de hipoglicemia.⁶

A ocorrência de défices neurológicos transitórios durante a hipoglicemia está bem estabelecida.^{26,47} Breves acidentes isquémicos revertem aquando da recuperação da euglicemia.²⁶ Por outro lado, níveis decrescentes de glicemia irão provocar alterações cognitivas e comportamentais progressivamente mais acentuadas. Quando os níveis de glicose plasmática caem abaixo dos 54mg/dL,⁴⁷ verifica-se deterioração da capacidade de execução

de tarefas da vida diária, dificuldades no discurso e na comunicação, e alterações do humor e comportamento que incluem fadiga, tristeza, medo, dependência e, por vezes, irritabilidade, raiva e comportamentos agressivos. Se não tratada, a neuroglicopenia pode culminar na diminuição do nível de consciência, sonolência, confusão e progressão para perda de consciência e coma, que pode ser complicado por convulsões.^{15,26,31}

Alterações a curto-prazo a nível da visão podem também ocorrer, sendo importante o seu reconhecimento de forma a evitar compromisso na condução e na realização de outras atividades. Diplopia, visão turva e perda da sensibilidade de contraste foram distúrbios reportados durante a hipoglicemia. Estudos em olhos de gatos verificaram a redução da sensibilidade da retina, com maior afetação dos cones do que dos bastonetes. Em ratos, a hipoglicemia crónica foi associada a perda de visão, redução das respostas da retina e morte celular da retina aumentada. Em humanos, os efeitos diretos da hipoglicemia na função da retina são pouco claros. Num estudo por Khan *et al* foi demonstrada uma diminuição significativa na função da retina central (maior concentração de cones, responsáveis pela acuidade visual superior, com necessidades metabólicas superiores) em indivíduos com e sem DM durante a hipoglicemia aguda, muito superior à verificada na retina periférica. A diferente afetação das áreas central e periférica é mais notória em doentes diabéticos, sendo quase nula em indivíduos não diabéticos. Também foi verificada diminuição significativa na sensibilidade de contraste na hipoglicemia aguda.⁴⁸

Embora não se saiba se os indivíduos com hipoglicemias recorrentes e prolongadas estão em risco mais elevado de sofrerem perda visual, é possível que ocorram efeitos a longo-prazo: hipoglicemia mantida foi associada a perda de visão e degeneração da retina em ratos *knock out* para o recetor do glucagon. A possível redução a longo-prazo da função da retina devido a hipoglicemia crónica implica mais investigação.⁴⁸

A combinação das dificuldades visuais com a alteração da função cognitiva durante episódios de hipoglicemia aguda torna previsível a ocorrência de dificuldades na condução durante um evento hipoglicêmico. Estudos relativamente antigos não encontram relação estatisticamente significativa entre a DM e o risco de acidentes de viação. Contudo, estudos mais recentes indicam uma tendência clara: a hipoglicemia e o risco de acidentes de viação estão relacionados.²⁶ Num estudo em doentes com DM1 que sofriam acidentes de viação frequentes verificou-se que 52% dos doentes relacionavam pelo menos um acidente (em 12 meses) com um evento hipoglicêmico, e 5% dos doentes relacionavam seis ou mais acidentes com esses mesmos eventos.⁹ A hipoglicemia a preceder acidentes de viação fatais foi claramente demonstrada em alguns casos reportados, através da análise dos valores de glicemia registados nos três meses anteriores pelos glicómetros: verificaram-se episódios frequentes de hipoglicemia e um ou mais eventos de hipoglicemia severa antes do acidente.²⁶

As capacidades de nível superior parecem ser mais sensíveis à hipoglicemia do que as tarefas simples, repetitivas, cognitivas ou motoras, explicando o porquê de alguns doentes permanecerem altamente capazes de situações como dirigir ou trabalho manual.²⁶ Assim, respostas complexas, que requerem atenção e dependentes da velocidade, são mais comprometidas, com a manutenção da precisão em detrimento da velocidade. O compromisso da cognição afeta capacidades como a atenção seletiva, a capacidade de tomada de decisões, a análise de estímulos visuais complexos, a memória e a coordenação olho-mão.³¹

Devido à ligação entre hipoglicemia e disfunção cognitiva aguda, tem havido a preocupação de que a hipoglicemia possa ter consequências adversas a longo-prazo.⁹ Atualmente, os efeitos a longo-prazo de episódios repetidos de hipoglicemia na função cognitiva são ainda pouco claros.⁴⁷

Estudos em animais e em humanos relativamente aos efeitos a nível cerebral da hipoglicemia, nem sempre são concordantes. Em animais, a hipoglicemia severa mostrou-se

associada a compromisso a longo-prazo da memória e da aprendizagem. Por outro lado, em humanos, resultados de vários estudos foram por vezes contraditórios: nem todos os estudos demonstraram alterações da estrutura cerebral e dano cognitivo em consequência de episódios de hipoglicemia severa.²⁸ Atualmente, admite-se a hipótese de que episódios hipoglicémicos possam contribuir para um início acelerado de demência, apesar de muitos estudos falharem em demonstrar uma relação causal significativa entre hipoglicemia e défice cognitivo ou demência.^{6,9,26} Assim, continua a faltar unanimidade no que diz respeito aos efeitos exatos da hipoglicemia na capacidade cognitiva.^{9,15}

No DCCT não se verificou um risco superior de disfunção cognitiva em consequência da hipoglicemia num seguimento de 18 anos (idade média de 45 anos no seguimento).^{4-6,9,17,26} Os autores do estudo reportaram declínios modestos da função cognitiva relacionados com o desenvolvimento de complicações microvasculares. Por outro lado, a hipoglicemia severa recorrente ou avaliações da doença macrovascular não mostraram uma relação significativa com o desempenho cognitivo. Daqui se poderá concluir que a manutenção dos níveis de glicemia tão próximos dos níveis fisiológicos quanto possível terá efeitos benéficos na doença microvascular e consequentemente na função cognitiva a longo-prazo destes doentes, jovens e sem comorbilidades.⁴ Levanta-se contudo a questão se o tempo de seguimento será suficiente para analisar e concluir acerca da evolução cognitiva da amostra.⁶

O estudo *Fremantle* não encontrou evidência de que a hipoglicemia severa contribua para o declínio cognitivo em doentes idosos com DM2.⁴⁷ Estes resultados estão em concordância com os resultados do ACCORD, no qual o desempenho cognitivo no grupo de tratamento intensivo, relativamente ao convencional, não mostrou diferença significativa.¹⁷

Em contraste, outros autores defendem que uma história de episódios de hipoglicemia severa em indivíduos idosos com DM2, sobretudo se recorrentes, está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de demência.^{6,12,26,47} Um estudo quantificou o risco de

demência atribuível à hipoglicemia em 2,39% por ano.¹⁵ Num grande estudo populacional, episódios de hipoglicemia severa entre 1980 e 2002 foram associados a um risco quase duas vezes superior de demência após 2003, contudo, não tendo sido realizados testes detalhados da função cognitiva antes de 2003, não se poderá estabelecer com certeza uma relação de causalidade entre hipoglicemia severa e demência.¹⁷

Assim, contrariamente ao que se verifica em adultos com menos de 60 anos, nos quais não parece existir influência da hipoglicemia na performance cognitiva a longo-prazo, em doentes idosos, a cognição poderá, teoricamente, ser afetada de forma permanente por episódios de hipoglicemia.²⁶

Investigação recente com técnicas de imagem avançadas demonstraram que adultos com DM1 parecem ativar um maior volume cerebral para realizar tarefas de memória de trabalho durante a hipoglicemia.¹⁷ Hipoteticamente, a menor reserva ou plasticidade cerebral, por incapacidade em encontrar vias metabólicas alternativas ou por debilidade na circulação cerebral dos idosos, poderá estar na base do desenvolvimento de demência: estes indivíduos poderão não ser capazes de recuperar de insultos neurológicos da mesma forma que os indivíduos mais jovens.^{6,26}

No que se refere à idade pediátrica, a maturação em curso do SNC coloca estes doentes sob risco acrescido de desenvolvimento de disfunção cognitiva como consequência da hipoglicemia.¹⁷ A evidência atual sugere que as crianças que sofrem episódios recorrentes de hipoglicemia severa apresentam uma maior disfunção cognitiva relativamente àquelas que não registam tais episódios,^{7,9,15} e o início mais precoce da DM, em idade pré-escolar, foi associado a um maior compromisso na função cognitiva relativamente ao início na infância tardia ou na adolescência.^{5-7,21,49} Este facto poderá ser explicado pelo maior risco de hipoglicemia severa verificada em crianças em idade pré-escolar: são incapazes de comunicar e auto-tratar episódios de hipoglicemia moderada. Além disso, esta idade corresponde a uma

fase especialmente crítica do desenvolvimento neuronal, pelo que o resultado do prejuízo cognitivo poderá ser superior relativamente àquele que ocorrerá em idades mais maduras.^{7,49}

Aparentemente, há uma afetação seletiva de quatro áreas cognitivas: inteligência, aprendizagem, memória e linguagem/fluência verbal. Não foi encontrado prejuízo na função motora.^{7,9,15} Os maiores prejuízos são registados na memória e na aprendizagem. Os outros défices cognitivos, inteligência e linguagem, poderão ser secundários a estes défices: uma criança com défice de memória e de aprendizagem irá, conseqüentemente, apresentar um quociente de inteligência mais baixo, e terá dificuldades na aquisição de novo vocabulário.⁷ Curiosamente, todos os estudos longitudinais encontraram reduções nas funções de linguagem em crianças com história de hipoglicemia severa.⁴⁹

Este defeito seletivo nas funções cognitivas está em concordância com a localização das alterações patológicas a nível cerebral. Estudos de neuroimagem e neuropatológicos sugerem que a hipoglicemia lesiona preferencialmente neurónios do córtex cerebral, particularmente na região temporal medial, incluindo o hipocampo, os gânglios da base, e o tronco cerebral.⁷ Verifica-se uma diminuição da massa cinzenta^{6,9} a nível da junção temporo-occipital esquerda,^{7,49} do cerebelo e do tálamo.⁴⁹ Anomalias na massa branca após hipoglicemia severa recorrente não foram encontradas.⁴⁹

Conseqüentemente à associação entre dano do lobo temporal medial/hipocampo e disfunção da memória, pode-se esperar que as capacidades de memória e aprendizagem estejam comprometidas em crianças que experienciaram episódios recorrentes de hipoglicemia severa. A capacidade de atenção está também associada às funções do lobo temporal: défices na atenção foram há muito tempo reconhecidos em crianças com DM1 e história de hipoglicemia severa (**Figura 4**).^{7,49}

Também a capacidade afetiva parece ser uma área com especial suscetibilidade à lesão pelo défice de glicose cerebral, com afetação do humor e dos níveis de ansiedade.¹⁵

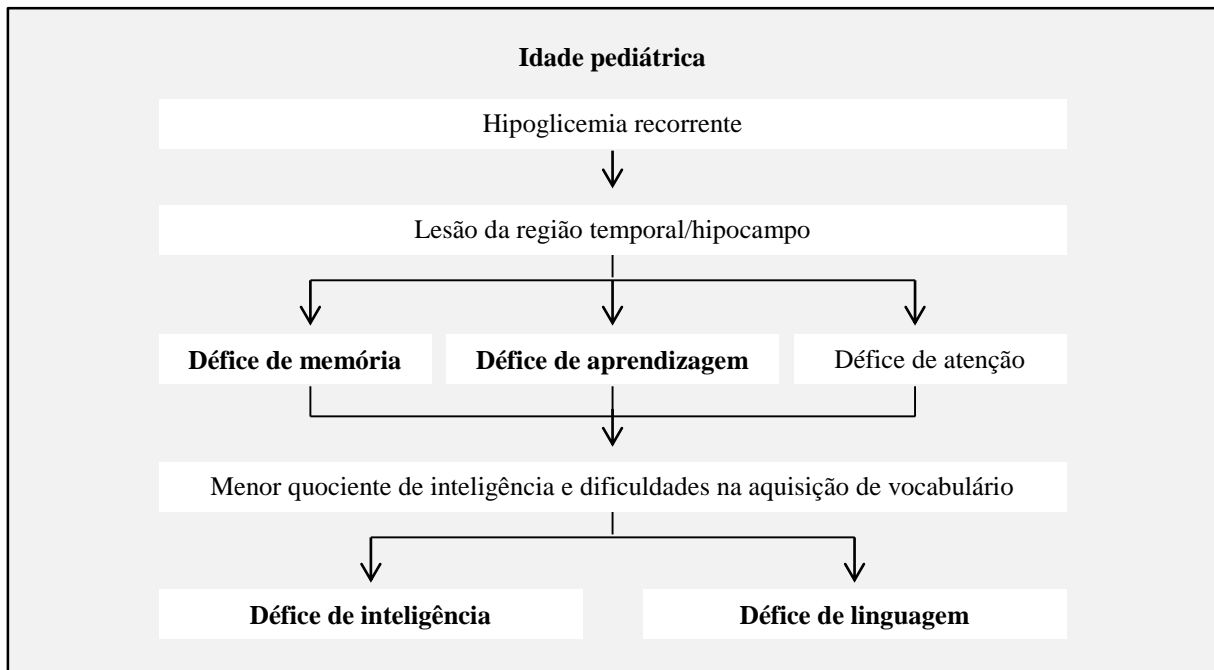


Figura 4: Implicações da hipoglicemia na função cognitiva em idade pediátrica. O risco é máximo em idade pré-escolar.

As diferenças na suscetibilidade ao aporte deficiente de glicose, verificadas tanto nos efeitos a curto quanto a longo-prazo, parecem estar relacionadas com diferenças regionais na maquinaria antioxidante, embora os mecanismos subjacentes sejam desconhecidos. Estudos experimentais mostraram que em resposta à hipoglicemia severa induzida pela insulina, a DM pode aumentar a vulnerabilidade de áreas cerebrais específicas ao dano neuronal.²⁶

4.3 | IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

A hipoglicemia e o medo da hipoglicemia têm um impacto significativo na qualidade de vida em doentes com DM1 e DM2,¹⁷ principalmente pela possibilidade de causar danos permanentes, nomeadamente coma hipoglicémico ou morte, ou até lesão decorrente de acidentes de trabalho ou viação durante um episódio.⁶ Por vezes, este medo de desenvolver hipoglicemia é acompanhado de um sentimento de culpa resultante desse medo, com níveis elevados de ansiedade e baixos níveis de satisfação e felicidade.^{9,15}

Esta situação pode ser problemática quando se torna uma barreira ao controle glicémico, por afetar negativamente a auto-gestão da DM e a qualidade do seu controle, devido a alterações da posologia ou abandono da terapêutica, aumentando o risco de complicações a longo-prazo decorrentes da hiperglicemia crônica.^{1,9,15,21} Num estudo, mesmo episódios de hipoglicemia não severa levaram cerca de 25% dos doentes sob insulino-terapia a reduzir a sua dose de insulina.⁹ Num estudo publicado em 1987, foram descritos comportamentos que os doentes adotam para evitar a hipoglicemia, como a manutenção de glicemias superiores aos valores recomendados, a limitação do exercício ou atividade física ou a tentativa de permanecerem sempre acompanhados. O impacto psicológico parece ser superior em mulheres do que em homens, e em doentes que sofreram hipoglicemia severa no passado, comparativamente com aqueles que não sofreram.¹⁵

Verificou-se que, de todas os motivos que podem causar ansiedade a um doente diabético, o medo de desenvolver hipoglicemia durante a noite é aquele que mais se destaca.¹⁶ Muitos doentes temem que os sintomas não sejam suficientemente intensos para os acordar ou não serem capazes de se levantar e proceder ao tratamento.²⁹

Adicionalmente, os sintomas da hipoglicemia são angustiantes, além de prejudicar o desempenho nas atividades de vida diária.^{12,21} Eventos não severos de hipoglicemia têm um impacto negativo na qualidade de vida relacionada com a saúde, na produtividade e no desempenho de tarefas.⁵⁰ A hipoglicemia noturna, em particular, pode afetar a noção de bem-estar do indivíduo no dia seguinte devido ao impacto na quantidade e na qualidade do sono, além de implicar perdas significativas na produtividade.^{9,17} Estudos em doentes com DM2 que sofreram hipoglicemia noturna verificaram que estes referiram diminuições superiores na capacidade física, na produtividade, na vitalidade e no bem-estar, limitação no desempenho de tarefas, além de um aumento na fadiga, relativamente a doentes que sofreram hipoglicemia em outras alturas do dia.¹⁶

Estes resultados podem prender-se com o facto de que episódios que ocorrem enquanto o doente está fisicamente ativo serão mais breves do que aqueles em que o doente se encontra no trabalho ou não ativo, por exemplo durante o sono, possivelmente porque os doentes estarão mais atentos aos sinais de alarme de uma hipoglicemia em curso durante a realização de atividade fisicamente exigente. Eventos que demorem mais tempo a ser detetados irão implicar um tempo de recuperação mais prolongado.⁵⁰

Indivíduos com hipoglicemia recorrente apresentam também alterações crónicas do humor, incluindo depressão e ansiedade,^{1,9,17} que comprometem a qualidade de vida, tanto do doente, quanto das suas famílias.^{1,9} Mudanças nas relações interpessoais podem ocorrer em consequência da hipoglicemia, com conflitos interpessoais que incluem o medo da dependência e a perda de controlo.¹⁷ O medo de desempenhar tarefas potencialmente perigosas durante episódios de hipoglicemia, como a condução ou atividades de recreação e desportivas, pode ter impacto significativo na vida dos doentes.²¹

4.4 | CUSTOS ECONÓMICOS

Eventos hipoglicémicos estão associados a custos económicos, não só para os serviços de saúde, como também para o doente e para a família.¹⁵

A hipoglicemia contribui significativamente para os custos globais dos cuidados de saúde da DM.^{21,51} A média de custos médicos por episódio de hipoglicemia severa foi de 1.186 dólares nos Estados Unidos, 2.942 euros na Alemanha, 1.370 euros na Espanha, 1.269 euros no Reino Unido e 2.806,80 euros na Suécia.⁵¹ Embora os custos sejam mais significativos naqueles episódios que requerem hospitalização, os episódios não severos de hipoglicemia também têm um impacto económico substancial.¹⁵ A média de custo de um episódio de hipoglicemia moderada na Suécia foi de 26 euros.⁵¹

Custos indiretos são muitas vezes negligenciados.⁵¹ Tendo em conta que episódios de hipoglicemia ocorrem sobretudo nos dias de trabalho, a perda de produtividade^{15,50,51} gera custos substanciais, tanto para o empregado como para o empregador.¹⁵ Um estudo recente mostrou que quando os eventos ocorreram durante as horas de trabalho, 18,3% dos inquiridos perderam uma média de 9,9 horas de trabalho. Quando os eventos ocorreram fora do trabalho, levaram 23,7% dos inquiridos a chegar atrasados ou a perder todo o dia de trabalho. O impacto na produtividade foi mais substancial para episódios de hipoglicemia noturna, com mais de 14,7 horas de trabalho perdidas.¹⁵

Estes custos indiretos deveriam ser considerados quando os custos da hipoglicemia são avaliados. Reviriego *et al* reportaram que a média global dos custos da hipoglicemia compreende 65,4% de custos diretos e 34,6% de custos indiretos. Os custos globais em 300.000 doentes com DM2 na Suécia foram estimados em aproximadamente 4.250.000 euros.⁵¹

5 | TRATAMENTO

O objetivo do tratamento na hipoglicemia é restaurar os níveis plasmáticos de glicemia para valores dentro do intervalo fisiológico, idealmente entre 80 e 100mg/dL, além de prevenir a hipoglicemia recorrente.¹⁹ É dependente da severidade e da duração do episódio: muitos dos casos, em que se verifica hipoglicemia leve a moderada, podem ser adequadamente tratados em ambulatório,^{10,21} contudo, casos de hipoglicemia severa, além de implicarem a intervenção de terceiros para a sua resolução, deverão ser encaminhados para avaliação hospitalar.¹⁰

Podem ser distinguidas 3 fases no tratamento da hipoglicemia: intervenção aguda, terapia de manutenção e medidas subsequentes (**Figura 5**).

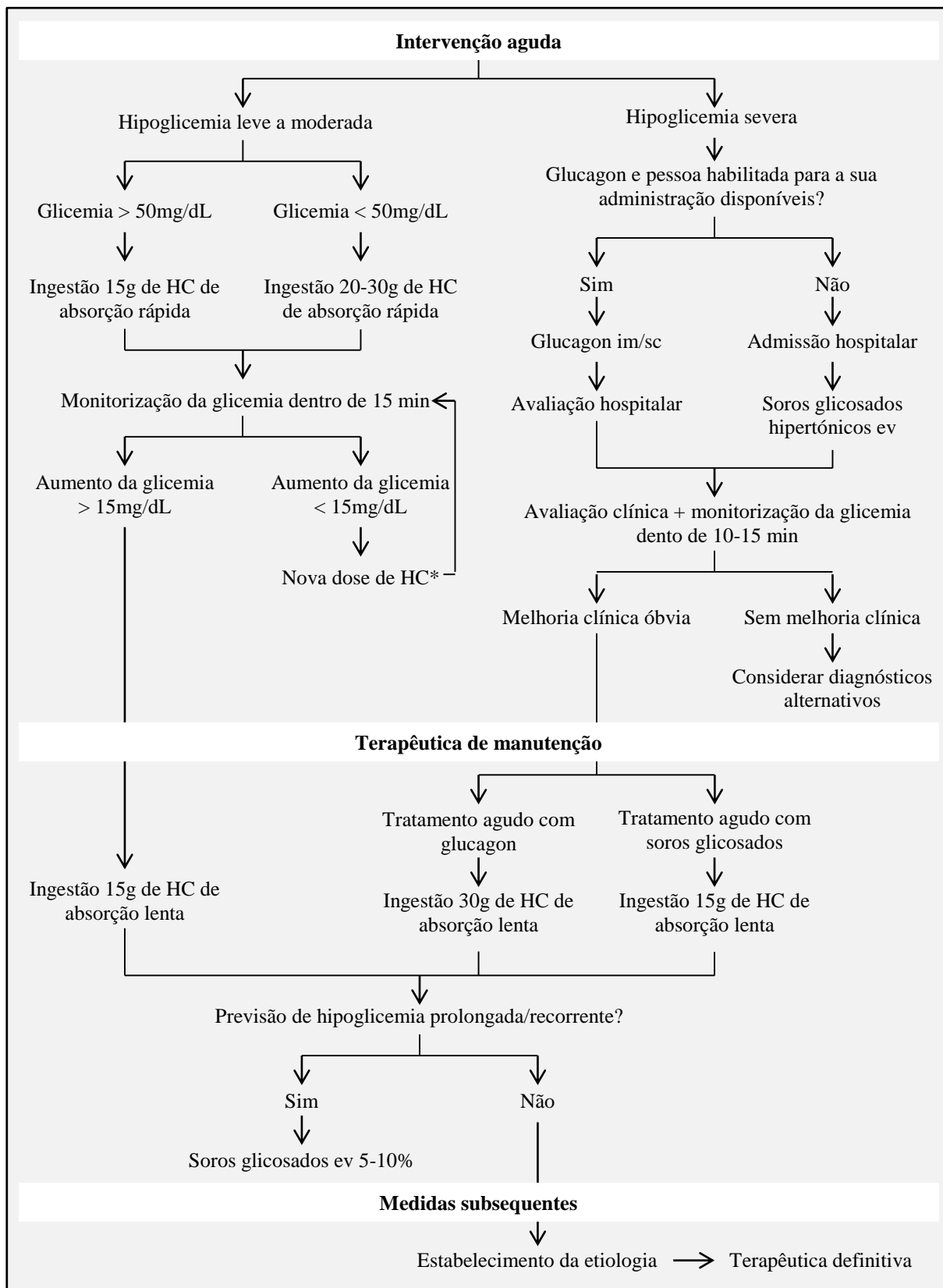


Figura 5: Tratamento da hipoglicemia.

* Até três doses, a partir daí recorrer a ajuda médica pois poderão ser necessárias outras intervenções.

HC: hidratos de carbono; im: intramuscular; sc: subcutâneo; ev: endovenoso.

5.1 | INTERVENÇÃO AGUDA

Tem por finalidade prevenir e minimizar o dano neurológico.¹⁰

O tratamento de base para qualquer hipoglicemia é a administração de glicose. A forma de administração e a quantidade a ser administrada vão depender de três condicionantes principais: (i) níveis de glicose plasmática, (ii) nível de consciência do doente e (iii) disponibilidade de acessos.

Em casos de hipoglicemia leve a moderada, a ingestão de HC simples, de absorção rápida, deve ser prioritária e imediata,^{1,10,19} de forma a evitar a morte celular causada por um evento prolongado.¹ Nesta situação aplica-se a “regra dos quinze”: 15 gramas de HC irão aumentar o nível de glicose em cerca de 15mg/dL em aproximadamente 15 minutos.^{1,10} Quando a glicemia for inferior a 50mg/dL, a dose de HC deverá ser superior, entre 20 a 30 gramas. Deverá ser feita a monitorização da glicemia, e caso esta regra não seja cumprida, uma segunda dose de glicose deverá ser ingerida, e ocasionalmente uma terceira dose, mas a partir daí deverá ser procurada ajuda médica, uma vez que poderão ser necessárias outras intervenções. Esta administração controlada de glicose irá diminuir o risco de hiperglicemia secundária.¹⁰

Por outro lado, na presença de hipoglicemia severa, a administração oral de glicose não é possível. Nestes casos o tratamento pode passar por glicose endovenosa ou pela administração intramuscular ou subcutânea de glucagon.^{10,19,21}

A administração endovenosa de glicose apenas é possível em ambiente hospitalar por requerer acessos venosos. Uma vez que a hipoglicemia deve ser tratada o mais precocemente possível, a utilização de 1 mg de glucagon intramuscular ou subcutâneo^{1,10,21} é o tratamento inicial mais adequado e irá resultar num aumento da glicemia em 5 a 10 minutos.¹⁰ Uma administração precoce de glucagon está associada a menor necessidade de hospitalização subsequente,²¹ e evidência substancial mostra que é eficaz na restauração dos níveis

plasmáticos de glicose e da consciência, e é seguro e tolerável no tratamento da hipoglicemia severa enquanto injetado por via intramuscular ou subcutânea.²¹ Assim sendo, o treino de pessoas próximas dos doentes diabéticos com risco de hipoglicemia para o uso de *kits* de glucagon é crucial para assegurar a sua administração precoce, e para garantir que dessa administração não decorrerá ameaça à integridade física do doente.^{1,21} Contudo, este recurso continua a ser subvalorizado e subutilizado, apesar dos seus benefícios documentados, o que pode ser em parte atribuído à falta de educação e treino adequados ou aos medos infundados de lesar o doente ou dos efeitos secundários.²¹

Apesar das suas vantagens comprovadas, os doentes deverão ser avaliados no serviço de urgência devido à depleção das suas reservas hepáticas de glicogénio, o que pode levar a hipoglicemia mais tardiamente.²¹

Deve ter-se em atenção que nos casos em que a neoglicogénese é defeituosa, como no jejum extremo, falência hepática ou hipoglicemia induzida por álcool, o glucagon pode não ser eficaz devido à depleção das reservas de glicogénio,^{1,10} podendo mesmo paradoxalmente agravar a hipoglicemia ao estimular a secreção de insulina.¹⁰ Por este motivo, apenas deve ser administrado em diabéticos tipo 1 ou diabéticos tipo 2 com doença em estadios avançados, nos quais a secreção de insulina estimulada pelo glucagon não será significativa. Devido a estes problemas, os soros glicosados hipertónicos endovenosos permanecem como tratamento de escolha da hipoglicemia severa:¹⁰ quando não há resposta ao glucagon, a glicose endovenosa deve ser administrada logo que possível.²¹

Em meio hospitalar pode optar-se pela administração de 25¹ a 50mL¹⁰ de solução endovenosa de glicose a 50%.^{1,10,21} O tratamento da hipoglicemia através do uso de injeção de bólus de glicose a 50% muitas vezes leva a recorrência da hipoglicemia e tratamento prolongado.¹ Além disso, uma vez que a solução é altamente hipertónica, pode causar necrose tecidual^{1,21} e tromboflebitas.¹ Mesmo soluções de glicose a 25% são altamente necróticas

devido às suas propriedades de hiperosmolaridade.²¹ Soluções de glicose a 10% ou 20% são menos hipertônicas, constituindo uma opção mais segura no tratamento da hipoglicemia severa.^{1,21}

Os valores da glicemia devem ser verificados 10 a 15 minutos após o tratamento inicial.¹ De qualquer forma, a resposta clínica à glicose endovenosa ou ao glucagon intramuscular ou subcutâneo deverá ser rápida e dramática: a recuperação da consciência deverá ocorrer em 5 a 10 minutos no caso de tratamento com glicose, admitindo-se em média uma demora de mais 2 a 3 minutos no caso de tratamento com glucagon. A recuperação cognitiva completa pode demorar até 30 a 60 minutos após a reposição dos níveis de glicose plasmática. Se não houver uma melhoria óbvia dos sintomas ou do estado de consciência dentro de 10 a 15 minutos, diagnósticos alternativos, como o acidente vascular cerebral (AVC), deverão ser considerados.¹⁰

5.2 | TERAPÊUTICA DE MANUTENÇÃO

Tem por objetivo prevenir a recorrência da hipoglicemia.¹⁰

A ingestão de 15 gramas de HC de absorção lenta é mandatória 15 minutos após a ingestão de HC de absorção rápida no caso de hipoglicemia leve a moderada, ou após a recuperação da consciência no caso de hipoglicemia grave tratada com soros glicosados, já que, tanto glicose oral de absorção rápida quanto glicose endovenosa, têm ação transitória.^{1,10} A quantidade de HC de longa ação dada a doentes tratados com glucagon deve ser duplicada para repor as reservas hepáticas de glicogênio.¹

Nos casos em que se prevê que a hipoglicemia seja prolongada ou recorrente, devido por exemplo a dose excessiva de insulina de ação prolongada ou sulfonilureias, deverá ser iniciada a perfusão com soro glicosado a 5 a 10%, e continuada de acordo com as necessidades.¹⁰

5.3 | MEDIDAS SUBSEQUENTES

Concluída a estabilização inicial do doente, medidas subsequentes deverão ser tomadas de forma a estabelecer a causa etiológica e prevenir eventos futuros.¹⁰

Num doente diabético previamente estável que desenvolve hipoglicemia, dever-se-á suspeitar de início de nefropatia, doença de *Addison* concomitante ou medicações, como os IECAs. O conhecimento dos sintomas e da sua relação com as refeições é importante, tal como a história farmacológica e a história de cirurgia gástrica. Uma vez que a causa subjacente seja estabelecida, uma terapêutica definitiva deveria ser oferecida.¹⁰

Com base nas alterações metabólicas verificadas na hipoglicemia recorrente, foi proposto um papel terapêutico para vários agentes, que aumentam a resposta contra-regulatória e que assim poderão prevenir o desenvolvimento de IAAH e diminuir o risco de hipoglicemia recorrente:

- Inibidores seletivos da recaptção da serotonina: provocam amplificação da resposta das catecolaminas, embora a resposta do glucagon permaneça inalterada,^{11,19,23} contudo, durante alguns estudos, alguns doentes experienciaram aumentos da frequência da hipoglicemia aquando do início desta terapêutica;²³
- Antagonistas adrenérgicos: o bloqueio das respostas α e β adrenérgicas previne a atenuação das respostas simpato-adrenais à hipoglicemia recorrente em humanos, efeito que parece ser devido ao bloqueio β 1 adrenérgico, e que idealmente não deveria interferir nas ações β 2 adrenérgicas das catecolaminas, devido aos seus efeitos no aumento da glicemia e na geração de efeitos sintomáticos;^{11,19}
- Antagonistas dos recetores opióides: a infusão de naloxona aumenta a resposta da epinefrina plasmática à hipoglicemia e, quando administrada durante a hipoglicemia, previne a diminuição da resposta da epinefrina plasmática a hipoglicemias subsequentes em humanos;^{8,11,19,22,23}

- Frutose: amplifica as respostas da epinefrina e do glucagon e aumenta a produção de glicose durante a hipoglicemia em humanos;¹¹
- Agonistas seletivos dos canais de potássio dependentes de ATP: a sua ativação diminui os níveis de GABA no hipotálamo e aumenta as respostas da epinefrina e do glucagon à hipoglicemia.^{11,19,23}

6 | PREVENÇÃO

A prevenção da hipoglicemia passa por um conjunto de medidas que englobam tanto o doente e os seus familiares, quanto os profissionais de saúde. Estas medidas incluem a individualização da terapêutica, no que se refere aos fármacos utilizados mas também aos alvos terapêuticos, uma monitorização adequada dos valores de glicemia, sobretudo em momentos críticos, e a educação dos doentes e familiares no que se refere aos sinais e sintomas de um evento hipoglicémico em desenvolvimento, à alimentação e ao exercício físico.

Através de uma prevenção eficaz de eventos de hipoglicemia, será possível prevenir o desenvolvimento de hipoglicemia sem pródromos e as complicações inerentes à hipoglicemia. Para evitar e resolver a hipoglicemia sem pródromos é necessária a adoção de um regime terapêutico que evite escrupulosamente a ocorrência de hipoglicemia.

6.1 | TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

No que se refere ao uso de antidiabéticos orais, deverão ser preferidas outras classes de fármacos em detrimento dos secretagogos da insulina.^{9,10,15,17,20} A monoterapia com metformina, a terapia de primeira-linha recomendada na DM2, não está geralmente associada a hipoglicemia. Quando está contraindicada, como em situações que aumentam o risco de

acidose láctica e em doentes com níveis aumentados de creatinina sérica, outros fármacos com baixo potencial hipoglicémico deverão ser preferidos, como é o caso da pioglitazona ou da terapêutica baseada no sistema das incretinas,²⁰ como os agonistas do recetor GLP-1 injetáveis e os inibidores da DPP-4 orais que, apesar de estimularem a secreção de insulina e inibirem a secreção de glucagon, o fazem de forma sensível à glicose, estando associados a um risco mínimo de hipoglicemia.^{9,12}

Além do risco de induzir uma hipoglicemia, outros aspetos deverão ser tidos em conta quando se escolhe um antidiabético para o tratamento da DM: o efeito no peso, a durabilidade do controlo glicémico, a proteção cardiovascular, a experiência individual com o fármaco, o método de administração e o perfil de efeitos secundários.^{20,46,52}

Num doente que necessite de insulino-terapia, os análogos da insulina deverão ser preferidos à insulina humana ou NPH,^{1,10} por apresentarem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos que se aproximam mais dos da insulina endógena em indivíduos saudáveis. Estudos mostram de forma consistente que os análogos da insulina promovem um controlo glicémico tão bom ou melhor que a insulina humana ou NPH, e que reduzem o risco de hipoglicemia tanto na DM1 quanto na DM2.¹⁵ De forma a mimetizar o perfil fisiológico da insulina, e assim reduzir o risco de hipoglicemia, a melhor alternativa é recorrendo à insulina basal e a múltiplas injeções diárias de insulina de ação rápida, ou através de infusão contínua de glicose.^{1,4,10}

Em doentes com DM1, o transplante pancreático total ou parcial, de células dos ilhéus pancreáticos, resulta na melhoria marcada do controlo glicémico e quase abolição da hipoglicemia iatrogénica.^{10,17}

Além da escolha do fármaco mais adequado em cada situação, a individualização do objetivo terapêutico é de máxima importância.^{20,46,52} É fundamental alcançar um equilíbrio no qual se consiga prevenir as complicações de uma hiperglicemia crónica e simultaneamente

evitar a hipoglicemia e as suas complicações associadas.¹² A Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos aconselha a que os doentes alcancem níveis de glicemia tão próximos do normal quanto possível, sem induzir hipoglicemia clinicamente significativa.²⁰

Geralmente recomenda-se um nível de A1C inferior a 7%.^{20,52} Para a maioria dos diabéticos tipo 2 no início do seu quadro clínico, quando são tratados apenas com alterações do estilo de vida e metformina, medidas não associadas a risco de hipoglicemia, este limiar é apropriado.¹⁷ Contudo, com a progressão da doença, a probabilidade de serem necessárias alterações no regime de tratamento que impliquem um risco de hipoglicemia mais elevado, adicionalmente à presença de complicações ou comorbilidades que limitam a esperança de vida, a revisão do objetivo terapêutico poderá ser primordial, devendo ser baseada em vários fatores:¹⁷

- Risco de desenvolvimento de hipoglicemia: doentes tratados com insulina ou secretagogos da insulina, doentes propensos a episódios repetidos de hipoglicemia;^{20,46,52}
- Risco decorrente da hipoglicemia: doentes idosos,^{17,46} doentes propensos a desenvolvimento de arritmia, por exemplo após um evento cardiovascular,⁴⁶ doentes com risco de queda e fratura,^{17,46} doentes com comorbilidades;^{12,17,20,40}
- Benefício provado decorrente de um controlo glicémico mais apertado: efeito benéfico provado inferior em doentes com doença prolongada,⁴⁶ idosos,^{17,46,52} doentes com complicações relacionadas com a DM estabelecidas,⁴⁶ com esperança de vida curta^{15,17,46,52} ou com comorbilidades.^{12,17,20,52}

Assim, enquanto o objetivo para a A1C pode continuar a ser 7%, para doentes jovens, sem comorbilidades, com DM2 em risco de complicações microvasculares,^{17,52} sem doença cardiovascular significativa^{12,52} e com expectativa de vida suficiente,^{17,52} os objetivos deverão ser menos exigentes em doentes com longa duração da DM2,^{20,21,52} doença cardiovascular

conhecida,^{12,17} comorbilidades importantes (por exemplo, doença renal ou demência)^{12,17,20,52} ou esperança de vida limitada¹⁷ (**Figura 6**). Nas crianças, em que a hipoglicemia pode pôr em risco o desenvolvimento cerebral, esta deve ser evitada a todo o custo.¹⁷



Figura 6: Individualização do alvo glicémico.

As normas da ADA para 2012 recomendam usar os objetivos estabelecidos para adultos jovens também em idosos, apesar de também sugerirem que estes objetivos possam ser relaxados para doentes que não estejam funcional e cognitivamente intactos, ou que não tenham uma esperança de vida significativa.¹⁵ Doentes com disfunção cognitiva podem ter dificuldades em aderir a uma estratégia de tratamento complicada concebida para alcançar um nível baixo de A1C. Tais doentes irão beneficiar de uma simplificação da estratégia de tratamento com o objetivo de prevenir tanto quanto possível a hipoglicemia.¹⁷

6.2 | MONITORIZAÇÃO DA GLICEMIA

A monitorização regular da glicemia é primordial para a prevenção da hipoglicemia em doentes com DM.^{1,10,15} Este é um componente central na auto-gestão eficaz da DM nos doentes tratados com insulina.¹⁵

Doentes tratados com insulina ou secretagogos da insulina que experienciem sintomas compatíveis com uma hipoglicemia em curso deverão sempre verificar os seus níveis de glicose plasmática, de forma a confirmar a necessidade de ingestão de HC de ação rápida.¹⁷ Os níveis de glicemia deverão ainda ser verificados, em doentes com elevado risco de desenvolvimento de hipoglicemia, sempre que estes se preparem para fazer tarefas críticas, como a condução e o manuseamento de máquinas.¹ Doentes a fazer esquemas de insulina basal-bólus deverão verificar a sua glicemia a cada refeição e considerar este valor no cálculo da dose de insulina de ação rápida a administrar naquele momento.¹⁷

O doente deverá preocupar-se com a possibilidade de hipoglicemia quando na monitorização a glicemia estiver a diminuir rapidamente ou for inferior a 70mg/dL.¹⁰

Existem 2 modalidades para a monitorização: a monitorização contínua e a auto-monitorização da glicemia.¹⁵ Na decisão sobre a auto-monitorização e a monitorização contínua da glicemia para cada doente é importante diferenciar o que cada método fornece. A auto-monitorização pode ajudar a prever a hipoglicemia, permitindo ao doente fazer ajustes na dose de insulina e minimizar o risco de desenvolvimento de hipoglicemia. Por outro lado, a monitorização contínua fornece uma notificação em tempo real de um evento eminente: os sistemas de monitorização contínua da glicose não só exibem os valores de glicose sanguínea intersticial em tempo real como emitem alertas sonoros para mudanças extremas nos valores de glicose sanguínea. Qualquer doente com história de hipoglicemia noturna ou de IAAH deveria ser colocado sob monitorização contínua da glicose.^{9,15}

6.3 | EDUCAÇÃO DO DOENTE, FAMILIARES E PRESTADORES DE CUIDADOS

A incidência global dos episódios de hipoglicemia e a probabilidade de sofrer de um episódio severo pode ser reduzida com uma educação eficaz dirigida não apenas ao doente com DM, mas também aos familiares e prestadores de cuidados.²¹

O doente e pessoas próximas deverão conhecer as causas e os fatores de risco e as formas de os corrigir,^{9,15,19,21} saber reconhecer sinais e sintomas^{1,9,17,21} e saber tratar de forma apropriada episódios de hipoglicemia.^{1,9,15,17,21}

Esta educação é de especial importância naqueles doentes que sofrem hipoglicemias recorrentes, nos quais a valorização de pequenos sintomas, tipo cefaleias ou dificuldades de concentração, são de extrema importância. Existem mesmo programas de treino que ajudam na deteção de sinais subtis e de indicadores neuroglicopénicos precoces de hipoglicemia, na tentativa de se conseguir tratar o evento antes que este se torne incapacitante.¹⁷

Nos casos pediátricos, há uma maior dificuldade no reconhecimento dos sinais e sintomas precoces de hipoglicemia tanto pelas crianças como pelas suas famílias,^{17,21} pelo que o alerta acerca das situações em que é mais provável que a hipoglicemia aconteça é de máxima importância, de forma a iniciar um controlo glicémico mais apertado. Estas situações incluem alterações do regime terapêutico, níveis baixos de A1C, períodos em que a glicemia se apresente frequentemente baixa, quando há consciência diminuída dos sintomas, durante o sono ou após a ingestão de álcool. Quanto mais nova for a criança, mais problemática pode ser a identificação de uma hipoglicemia em curso.²¹

6.4 | INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Uma fonte de HC de absorção rápida e um *kit* de glucagon deverão sempre acompanhar o doente diabético, sobretudo aqueles medicados com terapêuticas hipoglicemiantes.^{17,21}

Os doentes medicados com secretagogos da insulina de longa duração de ação deverão ser encorajados a fazer um plano de refeições previamente estabelecido, de forma a evitar a hipoglicemia. Sobretudo em doentes tratados com insulina, é essencial o conhecimento do conteúdo dos alimentos em HC e a forma como eles afetam a sua glicemia. Estes doentes devem ainda saber que a administração de insulina dissociada da refeição leva a grandes

flutuações na glicemia, pelo que as injeções de insulina de ação rápida devem sempre ser acopladas ao momento da refeição.¹⁷

A prevenção da hipoglicemia noturna é muito importante, e inclui a realização de merendas antes de deitar, devendo a sua composição ser individualizada e fazer parte de uma estratégia compreensiva (plano alimentar adaptado, educação do doente, regimes terapêuticos e medições da glicemia otimizadas e aconselhamento de atividade física).^{17,29}

Os efeitos do álcool deverão ser explicados, para que a pessoa perceba a importância de limitar o seu consumo.¹

A educação geral para a hipoglicemia deverá também sublinhar a importância de planear o momento das refeições, das administrações de insulina e da sua dose se os indivíduos se preparam para conduzir, viajar ou participar numa atividade recreativa.^{10,21}

6.5 | GESTÃO DO EXERCÍCIO

A hipoglicemia após o exercício pode ser prevenida ou minimizada por uma monitorização cuidadosa da glicemia, antes e depois do exercício, e pela adoção de medidas preventivas. Merendas antes do exercício deverão ser feitas quando os níveis de glicemia se apresentam em diminuição progressiva, sobretudo para valores próximos do limite inferior do intervalo fisiológico.¹⁷

Os doentes deverão ainda transportar consigo HC de absorção rápida sempre que vão fazer exercício, incluindo trabalho pesado esporádico em casa. Devido à cinética das insulinas de ação rápida e intermédia, poderá ser prudente ajustar empiricamente as doses de insulina nos dias de exercício planeado, especialmente em doentes com DM bem controlada com história de hipoglicemia relacionada com o exercício.¹⁷

6.6 | VIGILÂNCIA CLÍNICA

Uma monitorização estruturada da glicemia permite aos doentes e aos médicos identificar padrões glicémicos específicos, que podem ser corrigidos com intervenções farmacológicas ou do estilo de vida.^{15,17} Estudos recentes mostraram que existe uma melhoria significativa no controlo glicémico quando os médicos têm acesso a uma auto-monitorização estruturada da glicemia colhida e registada pelos doentes:¹⁵ deverão ser registados não só os níveis de glicemia mas também a data, o momento aproximado, a ocorrência ou não de sintomas de alarme e as circunstâncias do episódio de hipoglicemia.^{1,17}

É de importância crucial determinar os fatores precipitantes dos episódios de hipoglicemia para prevenir o seu acontecimento de novo.¹⁹ Idealmente, o próprio doente deveria ser capaz de identificar os fatores que estiveram na origem do seu evento hipoglicémico.¹⁷

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A hipoglicemia permanece uma questão clínica *major* no acompanhamento de doentes com DM1 e DM2, especialmente após a adoção de esquemas de controlo intensivo da glicemia, comprovadamente eficazes na prevenção das complicações microvasculares a longo-prazo associadas à doença.

Apesar deste efeito benéfico, o risco de hipoglicemia aumenta de forma significativa, sendo três vezes superior para a hipoglicemia severa. A dimensão do problema ganha proporções ainda maiores quando a maioria da evidência atual mostra que a hipoglicemia não é inócua para os doentes, podendo ter um impacto importante quer a curto quer a longo-prazo, condicionando morbidade significativa, que pode incluir eventos cardiovasculares agudos, alguns dos quais poderão mesmo culminar na morte do doente, disfunção cognitiva ou demência. Contudo, os resultados dos estudos já realizados, embora tenham permitido progressos significativos na compreensão do papel da hipoglicemia, por exemplo, nos eventos cardiovasculares, falharam em demonstrar claramente as implicações que esta pode acarretar, pelo que investigação futura será necessária.

A hipoglicemia recorrente está comprovadamente associada à atenuação da resposta contra-regulatória e, conseqüentemente, ao risco aumentado de desenvolvimento de hipoglicemia severa e das suas conseqüências. Assim, não só entender a complexa resposta neuroendócrina à hipoglicemia e as alterações que essa resposta sofre em indivíduos com DM, como também determinar quais os fatores envolvidos no desenvolvimento da IAAH, será fulcral para uma prevenção mais eficaz em doentes com risco elevado de hipoglicemia, nomeadamente os doentes insulino-tratados, a fazer esquemas intensivos.

Os profissionais dos Cuidados de Saúde Primários desempenham um papel chave na prevenção e na gestão da hipoglicemia em doentes diabéticos, embora muitas vezes não estejam suficientemente alertados para a multiplicidade das conseqüências da hipoglicemia e

da forma de lidar com elas. Torna-se assim essencial que (i) saibam identificar os doentes em maior risco de desenvolvimento de eventos hipoglicémicos, (ii) conheçam os sinais, sintomas e fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de eventos hipoglicémicos e os transmitam aos seus doentes, (iii) conheçam as opções terapêuticas disponíveis e usem medicações e regimes terapêuticos adequados e individualizados, (iv) adequem as técnicas de monitorização terapêutica ao doente em questão, com uma monitorização mais apertada em doentes com risco mais elevado de hipoglicemia ou em doentes com hipoglicemia sem pródromos.

É preocupante verificar que um elevado número de eventos hipoglicémicos poderiam ser prevenidos. Isto ilustra a importância de uma educação apropriada dos doentes diabéticos acerca de possíveis medidas que podem adotar para prevenir esses episódios: no estudo ACCORD mais de metade dos eventos hipoglicémicos foram precedidos por uma diminuição da ingestão de HC.¹⁸

Nos últimos tempos temos assistido a avanços consideráveis nas terapêuticas disponíveis para o tratamento da DM, incluindo (i) múltiplas administrações de insulina e as bombas perfusoras de insulina subcutânea, que permitem uma simulação da secreção fisiológica da insulina, e (ii) o desenvolvimento de novos fármacos com baixo risco de desenvolvimento de hipoglicemia, como os que atuam no sistema das incretinas. Desafios futuros poderão incluir o desenvolvimento de um pâncreas artificial,^{9,17} livre do risco de indução de hipoglicemia iatrogénica.

Também os sistemas de monitorização têm evoluído, nomeadamente com o advento dos sistemas de monitorização contínua da glicemia. Deverá contudo continuar a fazer-se o esforço de tornar as técnicas de monitorização cada vez mais precisas, económicas e de fácil utilização.

A necessidade de personalização da terapêutica tornou-se clara nos últimos anos, tendo em consideração os resultados de vários estudos, que mostram que os benefícios de um controlo intensivo da glicemia variam de acordo com as características do doente: enquanto adultos jovens sem complicações da DM ou comorbilidades aparentam beneficiar de um controlo apertado da glicemia, o mesmo não se verifica para doentes idosos, com complicações da doença ou comorbilidades importantes. De acordo com estes resultados, a própria ADA, que durante anos recomendou a manutenção de valores de A1C abaixo dos 7%, recomenda nas novas diretrizes de abordagem da DM, publicadas em Abril de 2012, um objetivo menos restritivo, de 7,5% a 8%, quando tal se justifique, com base nomeadamente no risco de hipoglicemia. Esta mesma posição foi tomada pela Sociedade Europeia para o Estudo da Diabetes⁹ e adotada pela Sociedade Portuguesa para o estudo da Diabetes.⁵²

Deve-se, contudo, salientar que o risco de complicações a longo-prazo associadas a um controlo glicémico não otimizado ultrapassa os riscos da hipoglicemia.⁵ Assim, o objetivo central no tratamento de um doente com DM deve ser atingir um bom controlo glicémico, com minimização do risco de hipoglicemia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, à Professora Doutora Leonor Gomes, minha orientadora, pela inextinguível disponibilidade manifestada, pelo empenho no esclarecimento de dúvidas, orientação e correção científica.

Agradeço à Manuela e ao Jorge pela simpatia e pronta disponibilidade para revisão do *abstract*.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, irmãos e sobrinhas, por todo o carinho e apoio, por todo o esforço que têm feito ao longo deste percurso para tornar possível a realização de um sonho.

Agradeço aos meus amigos, família do coração, particularmente à Vanessa, à Liliana e ao Pedro, sempre presentes e atentos, pacientes e compreensivos, pelo apoio e amizade incondicionais, por tornarem cada dia melhor e mais fácil.

Agradeço à Alexandra, por ter sido o meu maior apoio durante os primeiros tempos nesta cidade que agora também considero minha, pelo enorme coração e pela mão amiga que sempre estende.

Agradeço às minhas colegas de casa, Sofia, Patrícia, Daniela, Inês e Flávia, que, além do apoio e da paciência infindáveis, conseguem amenizar as contrariedades que muitas vezes se impõe na partilha de uma habitação numerosa.

Agradeço, por fim, a todos aqueles que, de alguma forma, me dão força, acreditam em mim e desejam o meu sucesso nesta caminhada.

A todos dedico este trabalho, e por todos trabalho diariamente, para que um dia possa corresponder às expectativas que em mim depositam.

BIBLIOGRAFIA

1. Stefanova SD, et al. Hypoglycemia: causes risk factors and pathophysiology. *Nursing Standard*. 2013;27(42):42-48.
2. International Diabetes Federation *Diabetes Atlas*, 6th ed, 2013.
3. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, Portugal. *Diabetes: Factos e Números 2013*.
4. McCrimmon RJ. Update in the CNS Response to Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):1-8.
5. Lehecka KE, Renukuntla V, Heptulla RA. Insight into hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2012;19.
6. Esteves C, Neves C, Carvalho D. A Hipoglicemia no diabético: Controvérsia na Avaliação, à procura das suas Implicações. *Acta Med Port*. 2012;25(6):454-460.
7. Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Giulio CD, Mattei PA, Ballone E, et al. *J Child Neurol*. 2011.
8. McCrimmon RJ. The Response to Hypoglycemia: A Role for the opioid System? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3357-3359.
9. Oyer DS. The Science of Hypoglycemia in Patients with Diabetes. *Current Diabetes Reviews*. 2013;9:195-208.
10. Mukherjee E, Carroll R, Matfin G. Endocrine and Metabolic Emergencies: Hypoglycemia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(2):81-93.
11. Cryer P. Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:362-372.
12. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, Diabetes and Cardiovascular Disease. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012;12(1):S51-S58.

13. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycemia in patients with diabetes – a systematic review. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12:135.
14. Bergner DW, Goldberger JJ. Diabetes mellitus and sudden cardiac death: What are the data? *Cardiology Journal*. 2010;17(2):117-129.
15. Unger J. Uncovering undetected hypoglycemia events. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2012;5:57-74.
16. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. Impact of nocturnal hypoglycemic events on diabetes management, sleep quality, and next-day function: results from a four-country survey. *Journal of Medical Economics*. 2012;15(1):77-86.
17. Seaquist E, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1845-1859.
18. Bonds DE, Miller ME, Dudl J, Feinglos M, Ismail-Beigi F, Malozowski S, et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data. *BMC Endocrine Disorders*. 2012;12(5).
19. Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose Counterregulatory Responses to Hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;9(1):463-475.
20. Kushner P. Minimizing the risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:49-53.
21. Kedia N. Treatment of severe diabetic hypoglycemia with glucagon: an underutilized therapeutic approach. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2011;4:337-346.
22. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2010;1212:12-28.

23. Beall C., Ashford ML, McCrimmon RJ. The physiology and pathophysiology of the neural control of the counterregulatory response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302:R215-R223.
24. Bakatselos SO. Hypoglycemia unawareness. *Diabetes research and Clinical Practice.* 2011;93S:S92-S96.
25. Taborsky GJ, Mundinger J, Mundinger TO. Minireview: The role of the Autonomic Nervous System in Mediating the Glucagon Response to Hypoglycemia. *Endocrinology.* 2012;153(3):1055-1062.
26. Halimi S. Acute consequences of hypoglycemia in diabetic patients. *Diabetes & metabolism.* 2010;36:S75-S83.
27. Cryer PE. Severe Hypoglycemia Predicts Mortality in Diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:1814-1816.
28. Puente EC, Silverstain J, Bree AJ, Musikantow DR, Wozniak DF, Molaney S, et al. *Diabetes.* 2010;59:1055-1062.
29. Scheiner G. Exorcising the specter of Nighttime Hypos. *Diabetes Self-Management.* 2011.
30. Bolognesi R, Tsialtas D, Bolognesi MG, Giumelli C. Marked sinus bradycardia and QT prolongation in a diabetic patient with severe hypoglycemia. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2011;25:349-351.
31. Xu C, Yogaratnam J, Lua R, Naik S, Khoo CL, Pillai SS, et al. Persistent, severe hypoglycemia-induced organic brains syndrome with neurological sequelae: a case report. *General hospital Psychiatry.* 2011;33:412.e9-412.e11.
32. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermwers RA, Smith SA. Increased Mortality of Patients With Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia. *Diabetes care.* 2012;35:1897-1901.

33. Johnston SS, Conner CC, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2011;34:1164-1170.
34. Corley BT, Davenport C, Delaney L, Hatunic M, Smith D. Case report: Hypoglycemia-induced myocardial infarction as a result of sulphonylurea misuse. *Diabet. Med*. 2011;28:876-879.
35. Soydan N, Bretzel RG, Fischer B, Wagenlehner F, Pilatz A, Linn T. Reduced capacity of heart rate regulation in response to mild hypoglycemia induced by glibenclamide and physical exercise in type 2 diabetes. *Metabolism clinical and experimental*. 2013;62:717-724.
36. Adler GK, Bonyay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent Hypoglycemia Impairs Autonomic Cardiovascular Function. Implications for Rigorous Glycemic Control. *Diabetes*. 2009;58:360-366.
37. Ceriello A, Novials A, Ortega E, La Sala L, Pujada G, Testa R, et al. Evidence That Hyperglycemia After Recovery From Hypoglycemia Worsens Endothelial Function and Increases Oxidative stress and Inflammation in Healthy Control Subjects With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2012;61:2993-2997.
38. Jin WL, Azuma K, Mita T, Goto H, Kanazawa A, Shimizu T, et al. Repetitive hypoglycemia increases serum adrenaline and induces adhesion to the endothelium in rat thoracic aorta. *Diabetologia*. 2011;54:1921-1929.
39. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
40. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea,

- insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995;310:83-88.
41. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-2653.
 42. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.
 43. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358 (24):2545-2559.
 44. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
 45. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven P, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.
 46. Eldor R, Raz I. The Individualized Target HbA1c: A New Method for Improving Macrovascular Risk and Glycemia Without Hypoglycemia and Weight Gain. *Rev Diabet Stud*. 2009;6:6-12.
 47. Reijmer YD, Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:507-519.
 48. Khan MI, Barlow RB, Weinstock RS. Acute hypoglycemia decreases central retinal function in the human eye. *Vision Research*. 2011;51:1623-1626.
 49. Bjørgaas MR. Cerebral effects of severe hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2012;13:100-107.

50. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on daytime function and diabetes management among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Medical Economics*. 2012;15(5):869-877.
51. Ha WC, Oh SJ, Kim JH, Lee JM, Chang SA, Sohn TS, et al. Severe Hypoglycemia Is a Serious Complication and Becoming an Economic Burden in Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2012;36:280-284.
52. Duarte R, Nunes JS, Dores J, Medina JL. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2013;8(1):4-29.