A Hipoglicemia no Diabético: Controvérsia na Avaliação, à Procura das suas Implicações

Hypoglycemia in the Diabetic Patient: The Controversy in its Study, in Search of its Implications

César ESTEVES, Celestino NEVES, Davide CARVALHO
Acta Med Port 2012 Nov-Dec;25(6):454-460

RESUMO

A hipoglicemia é uma das principais limitações ao tratamento atual da diabetes, assim como uma complicação aguda dispendiosa. As suas consequências não se limitam ao episódio de hipoglicemia, nem às infrequentes sequelas objectiváveis. A ocorrência de hipoglicemia é frequentemente acompanhada por um descalamento das estratégias de tratamento da diabetes, com o risco subsequente de desenvolver complicações crónicas. Adicionalmente, as suas consequências a médio e longo prazo ainda não estão esclarecidas à luz de estudos recentes, que renovaram o receio do aumento da mortalidade cardiovascular com a sua ocorrência.

A controvérsia à volta da sua definição, assim como graves limitações metodológicas, conduziu a grandes disparidades nos resultados dos estudos de incidência e custos. A baixa adesão de um número significativo de diabéticos à auto-vigilância glicémica nos momentos sintomáticos conduz a grande incerteza diagnóstica e, ocasionalmente, agravamento do controlo glicémico. Os estudos baseados nos serviços de saúde resultam em grande subestimação da incidência de hipoglicemia, uma vez que muitos dos episódios são ligeiros, e um número significativo dos episódios graves são tratados pelos familiares ou amigos do diabético. Estudos recentes revelaram que uma percentagem significativa dos diabéticos tratados por profissionais de saúde é tratada no domicílio, sem ser observada no Serviço de Urgência. Os mesmos dados sugerem que a maior parte dos custos directos e indirectos da hipoglicemia no diabético refere-se aos episódios observados em contexto hospitalar, particularmente se resultarem em internamento.

Nos últimos anos tem-se assistido ao investimento em múltiplas estratégias de evicção da hipoglicemia, nomeadamente da monitorização contínua da glicose intersticial, assim como o uso de novos fármacos. Apesar dos esforços, a hipoglicemia permanece um problema incontornável no tratamento da diabetes.

ABSTRACT

Hypoglycemia is one of the greatest limitations regarding the treatment of diabetes, as well as one of the most expensive. Its relevance goes beyond the episode itself or the rare sequel. The occurrence of hypoglycemia is frequently followed by treatment adjustments involving the glycemic target, which can result in long term diabetes complications. Its medium and long term consequences are not yet understood in light of recent studies, which have renewed fears regarding an increased cardiovascular risk with its occurrence.

Controversy around its definition, as well as serious methodological limitations, led to disparities between the results of the multiple studies of incidence and costs. The low adhesion of a significant number of diabetic patients to glycemic self-monitoring during symptomatic episodes leads to diagnostic uncertainty and, occasionally, to a worsening of the glycemic control. The health-care based studies result in great underestimation of its incidence given the fact that many episodes are mild in nature, and some severe hypoglycemic episodes are treated by the patient´s family or friends. Recent studies revealed that a significant number of severe hypoglycemic episodes treated by health-care professionals doesn´t involve transportation to an Emergency Department. The same data suggest that the largest portion of the direct and indirect costs of diabetic hypoglycemia is related to the episodes that are treated at the Hospital, particularly if the patient is admitted in the ward.

In the past decades a great investment has been made in the development of multiple strategies for the avoidance of hypoglycemia, namely the continuous blood glucose monitoring devices, as well as new drugs. In spite of the efforts, hypoglycemia remains as one of the most important problems in the treatment of diabetes.

INTRODUÇÃO

Quase 90 anos após o início da comercialização da insulina para tratamento da diabetes, a hipoglicemia continua a ser uma das principais limitações que estes doentes encontram na gestão da sua doença[1,2], impedindo-os de atingir valores glicémicos próximos do normal. Este problema torna a diabetes uma doença habitualmente controlável, mas quase sempre aquém dos objectivos que permitiriam reduzir o risco de morbimortalidade precoce para um valor próximo do da população não diabética.

Definição

Classicamente, a hipoglicemia pode ser entendida à luz da tríade de Whipple: 1) Sintomas típicos de hipoglicemia 2) Confirmação bioquímica de hipoglicemia (glicemia plasmática < 70 mg/dL) 3) Melhoria sintomática após ingestão ou administração de glícidos.[2] Esta definição, apesar de importante no diagnóstico da hipoglicemia na população em geral, pode ser considerada insuficiente no caso dos diabéticos. De facto, tendo em atenção que numa percentagem importante dos eventos sintomáticos não se realiza confirmação bioquímica, e a hipoglicemia é um efeito adverso muito frequente da medicação anti-diabética, a utilização da tríade de Whipple é limitada neste contexto. Ao longo das últimas duas décadas foram feitas diversas tentativas para avaliar a dimensão do problema, isto é, registar fielmente a frequência dos eventos. Foram igualmente pro-

C.E., C.N., D.C.: Serviço de Endocrinologia. Centro Hospitalar São João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto. Portugal.
Recebido: 13 de Fevereiro de 2012 - Aceite: 04 de Novembro de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

postas várias definições ao longo das décadas, sem nunca reunir consenso dentro da comunidade científica. Em 2005, o Grupo de Estudo da Hipoglicemia da ADA,[2] optou por considerar na sua definição todo o valor de glicemia anormalmente baixo, potencialmente capaz de causar dano ao diabético, tendo em atenção que esse valor de glicemia será inferior ao limiar normal de activação da resposta contra-reguladora, acompanhado ou não de sintomas, ou superior, se acompanhado de sintomas característicos. No contexto desta abrangente definição de hipoglicemia, foi elaborada a seguinte classificação:

1) Hipoglicemia grave – Evento que carece da assistência de outrem para administrar activamente glícidos. Pode acompanhar-se de convulsões ou coma. Mesmo sem confirmação bioquímica, considera-se que a recuperação neurológica obtida com a elevação da glicemia é prova suficiente da imputabilidade deste distúrbio metabólico relativamente ao quadro sintomático.

2) Hipoglicemia sintomática documentada – Evento acompanhado dos sintomas típicos de hipoglicemia com registo de glicemia inferior a 70 mg/dL.

3) Hipoglicemia assintomática – Evento não acompanhado dos sintomas típicos de hipoglicemia mas com obtenção de glicemia inferior a 70 mg/dL. Uma vez que períodos repetidos com hipoglicemia bioquímica podem atenuar a sintomatologia habitualmente associada, este valor é considerado critério diagnóstico em diabéticos, dado que é o limite inferior da referência em indivíduos não-diabéticos, excluindo mulheres grávidas.

4) Hipoglicemia sintomática provável – Evento durante o qual ocorrem sintomas de hipoglicemia que cedem após ingestão alimentar, mas não é feita confirmação bioquímica de glicemia inferior a 70 mg/dL. Neste grupo encontra-se um grande número de hipoglicemias em diabéticos que optam por ingerir glícidos sem primeiro obter confirmação bioquímica.

5) Hipoglicemia relativa – Evento durante o qual o doente relata sintomas de hipoglicemia mas o valor obtido é superior a 70 mg/dL. Geralmente trata-se de doentes diabéticos com mau controlo metabólico, nos quais o limiar sintomático é superior ao normal.

É relevante referir que o valor bioquímico compatível com hipoglicemia varia de acordo com a fonte. Segundo a ADA, a glicemia plasmática de 70 mg/dL deve ser utilizada como referência porque é, habitualmente, o valor abaixo do qual ocorre activação dos mecanismos de contra-regulação em indivíduos não diabéticos. No entanto, para aumentar a especificidade do teste de glicemia para diagnóstico de hipoglicemia na investigação de fármacos anti-diabéticos, a EMA (European Medicines Agency)[3] recomenda a utilização de um valor inferior a este, nomeadamente 54 mg/dL. É de notar que os valores obtidos pelos doentes no domicílio e a grande maioria dos registados pelos profissionais de saúde correspondem a amostras de sangue capilar, cerca de 15% inferiores aos das amostras de sangue venoso que servem de referência para a definição. Sendo assim, uma parte das hipoglicemias diagnosticadas sem recurso a análise laboratorial corresponde a falsos positivos.

A hipoglicemia como complicação da diabetes e suas consequências

A compreensão da hipoglicemia como complicação do tratamento do diabético evoluiu ao longo do tempo. Desde que a insulina é utilizada no tratamento da diabetes que se reconhece a hipoglicemia como uma barreira frequentemente encontrada, relevante pela sintomatologia resultante e consequente redução da qualidade de vida. Inicialmente, o objectivo fundamental do tratamento da diabetes era reduzir os sintomas de hiperglicemia e prevenir a cetoacidose, evitando a ocorrência de sintomas de hipoglicemia. Não era efetuado controlo glicémico no momento e apenas a utilização de tiras de glicosúria permitia ter uma ideia imperfeita e deslocada no tempo do grau de controlo obtido. Mas a hipoglicemia tornou-se rapidamente uma fonte de medo entre os diabéticos, a sua família e os profissionais de saúde envolvidos, pela possibilidade de causar danos permanentes, nomeadamente coma hipoglicémico ou morte, ou até lesão decorrente de acidentes de trabalho ou viação durante um episódio. Apesar deste facto, com a constatação da redução do risco de complicações tardias da diabetes nos indivíduos tratados com esquemas intensivos, tanto na Diabetes tipo 1 (DM1) como na Diabetes Tipo 2 (DM2), a obtenção de um bom controlo glicémico tornou-se essencial na gestão desta doença, mesmo que tal implique um aumento da frequência de hipoglicemia.[4-7] Estima-se que 2 a 4 por cento dos diabéticos tipo 1 faleçam na sequência de uma hipoglicemia grave. Se considerarmos o *dead in bed syndrome* uma consequência de episódios de hipoglicemia, esta percentagem aumenta para 6% aos 40 anos de idade.[8] Apesar de, infrequentemente, serem documentados episódios de morte cerebral após hipoglicemia, há muito que se teoriza sobre a ocorrência de sequelas de lesões cerebrais após recuperação de um episódio grave, ou ligeiro, quando prolongado ou repetido no tempo. Este tema tem sido estudado exaustivamente. Um estudo de seguimento do DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) verificou não ocorrer agravamento da função cognitiva em diabéticos tipo 1, mesmo após ocorrência de hipoglicemia grave. Várias vozes críticas repararam que o tempo de evolução da amostra do DCCT é curto – 18 anos, sendo muito precoce concluir sobre a evolução da função cognitiva nestes doentes.[9] Por outro lado, Ferguson constatou a presença de atrofia cerebral ligeira e redução do desempenho intelectual em adultos com diagnóstico precoce de diabetes tipo 1, definido como efetuado até aos sete anos de idade, com história de hipoglicemia grave.[10] Esta disfunção não foi tão relevante ou, pelo menos, tão marcada, em doentes diagnosticados mais tardiamente, talvez por apresentarem um desenvolvimento cerebral capaz de conferir resistência à privação metabólica. Por oposição à aparente resistência à lesão cerebral que os diabéticos tipo 1 adultos apresentam, os doentes com diabetes tipo 2 idosos, talvez por possuírem uma vascularização cerebral débil ou incapacidade para encontrar vias metabólicas alternativas

à glicose, sofrem sequelas mais frequentemente após um episódio de hipoglicemia grave, registando um aumento significativo do risco de demência.[11]

O miocárdio constitui outro provável alvo da lesão hipoglicémica. Em 2008, o estudo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), comparando o tratamento intensivo com o convencional em diabéticos tipo 2, registou um acréscimo do risco de morte por qualquer causa ou por evento cardiovascular nos doentes do primeiro grupo. Esta observação motivou uma interrupção precoce do estudo,[12] mas várias questões podem ser suscitadas relativamente a esta atitude. Para obter um controlo óptimo da diabetes, foram utilizadas em larga escala fármacos do grupo das tiazolidinedionas, das quais a rosiglitazona - já referenciada como potencial agravante do risco cardiovascular - foi uma das mais prescritas. No entanto, é de referir que a análise por medicamentos não sugeriu que qualquer dos fármacos utilizados pudesse ser responsável pelo acréscimo de mortalidade. Observou-se maior aumento de peso no grupo sob tratamento intensivo, o que poderá ter contribuído para o agravamento do risco cardiovascular. Cerca de metade das mortes em excesso foi classificada como provável evento cardiovascular, fragilizando qualquer tipo de ilações relativamente às respectivas causas. O facto de terem ocorrido num grupo de tratamento intensivo pode ter resultado da selecção de indivíduos com doença mais grave, polimedicados, com maior debilidade orgânica e, portanto, maior risco de hipoglicemia, morte por qualquer causa, ou após hipoglicemia em particular. De encontro a esta hipótese, no estudo VADT,[13] um dos factores de risco identificados para o aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares foi a intensificação do tratamento da diabetes após mais de 15 anos de evolução desta, sendo que o risco duplicava em indivíduos com mais de 20 anos de evolução da doença. Este estudo verificou também que a ocorrência de hipoglicemia aumentava o risco de sofrer um evento cardiovascular. No entanto, no estudo ACCORD, dentro do grupo de tratamento intensivo, os indivíduos com maior taxa de mortalidade foram os que não atingiram o alvo de controlo glicémico e que apresentavam maior risco de hipoglicemia, apesar de apresentarem maior A1c.[12,14] Tal parece sugerir que, ao invés da hipoglicemia isolada, a instabilidade glicémica poderá estar relacionada com o excesso de mortalidade. De facto, no estudo ADVANCE,[15] o tratamento intensivo, apesar de associado a maior risco de hipoglicemia, não se acompanhou de aumento da ocorrência de eventos macrovasculares ou de mortalidade por qualquer causa. Portanto, neste momento não há razões para atribuir um excesso de morte cardiovascular ao aumento da frequência de hipoglicemia *per si.*[16] Poderá esta constituir apenas um marcador de eventos adversos? Alguns estudos parecem sugerir que esta afirmação será verdadeira,[17,18] sendo que no estudo de Donnely, vinte por cento dos doentes estudados faleceu no seguimento de 15 meses após o episódio. No entanto, não se pode excluir por completo a possibilidade da hipoglicemia conferir risco aumentado de morte. De facto, apesar das pertinentes críticas aos ensaios clínicos, já se registou com sucesso a ocorrência de alterações isquémicas assintomáticas utilizando um monitor electrocardiográfico e um monitor contínuo de glicemia durante episódios de hipoglicemia e de variação súbita da glicemia (redução de 100 mg/dL em 60 minutos), em doentes diabéticos tipo 2 com doença coronária.[19] Verificou-se ainda a ocorrência de prolongamento do intervalo QT em diabéticos tipo 1 durante episódios de hipoglicemia nocturna detectados por monitorização contínua da glicose intersticial. Coloca-se a hipótese de ser este o mecanismo das arritmias fatais que se acredita estarem por trás do *dead in bed syndrome.*[8] Apesar das pistas fornecidas por estes estudos, ainda não há evidência definitiva sobre a relevância destes efeitos no aumento do risco cardiovascular em diabéticos.

Dimensão do problema e dificuldades na avaliação da hipoglicemia

Nos estudos de investigação de hipoglicemia, são habitualmente contemplados os episódios de hipoglicemia grave, hipoglicemia sintomática documentada e hipoglicemia assintomática. No entanto, na prática clínica, não é de subvalorizar o relato da hipoglicemia sintomática provável, dado que, apesar das dificuldades inerentes ao seu estudo, é muito frequente e deve levar o clínico a intervenção de acordo com o seu julgamento clínico. A documentação de todos os episódios sintomáticos compatíveis com hipoglicemia irá certamente sobrestimar a verdadeira incidência da hipoglicemia na população em estudo. Pramming[20] verificou que só havia hipoglicemia bioquímica de facto em 29% dos episódios sintomáticos compatíveis em diabéticos tipo 1, concluindo que a confirmação com o glicómetro é uma condição essencial para o diagnóstico.

A diminuída percepção (sintomática) da hipoglicemia que surge em muitos diabéticos conduz a hipoglicemia assintomática e constitui mais um factor de confusão no estudo desde problema. Resulta da ocorrência repetida de episódios de hipoglicemia, com atenuação da resposta adrenérgica, que normalmente é ativada com valores de glicemia abaixo dos 70 mg/dL, e consequente desaparecimento dos sintomas de alarme associados a este mecanismo.[1,21] Como resultado, o doente apenas constata a presença de hipoglicemia quando efectua o controlo glicémico regular ou quando surgem sintomas neuroglicopénicos, que ocorrem mais tarde na evolução do episódio, com valores mais baixos de glicemia e com maior risco de dano permanente para o doente. Este problema desenvolve-se em até 51% dos doentes tipo 1[5] e a sua incidência em diabéticos tipo 2 é muito díspar de estudo para estudo, podendo afectar entre 8%-46% dos doentes,[19,22,23] consoante o tipo de tratamento efetuado. No que diz respeito ao estudo da hipoglicemia, a ocorrência deste problema resulta numa estimativa por defeito dos episódios, sendo difícil obter dados concretos sobre a sua incidência, até porque a tecnologia necessária para a sua documentação é recente. Num estudo de 1990, a fracção de hipoglicemia assintomática estimada foi de 84%.[20] Atualmente, a monitorização contínua da glico-

se intersticial não oferece apenas novas possibilidades no controlo glicémicos dos doentes, particularmente quando insulinotratados: pode também ser utilizada no estudo da hipoglicemia, assim como na sua prevenção.[24] Um ensaio clínico utilizando um monitor contínuo de glicose intersticial em diabéticos tipo 1 constatou a presença de hipoglicemia assintomática durante uma média de 91 minutos por dia.[25] As potenciais consequências daí resultantes ainda não são conhecidas.

Para além da ocorrência de episódios não identificados de hipoglicemia, os investigadores da área depararam-se com outros problemas: constatou-se redução da referência a episódios de hipoglicemia mesmo após períodos relativamente curtos de seguimento – ao fim de uma semana após uma hipoglicemia ligeira[26] e, apesar de constituir um evento bem mais marcante, ao fim de um ano após uma hipoglicemia grave.[26,27] Este fenómeno ficou bem patente num artigo de Jorgensen[28] no qual os coabitantes dos doentes com hipoglicemia grave relataram 270 episódios/100 doentes-ano vs 160 episódios/100 doentes-ano relatados pelos próprios doentes. À partida, os estudos retrospectivos encontram a barreira do fenómeno de esquecimento. Os estudos prospectivos estarão por sua vez limitados no que diz respeito ao período em estudo, habitualmente curto e, se o período entre consultas de seguimento for muito prolongado, com uma franca redução da referência a episódios de hipoglicemia ligeira. Para aumentar a fiabilidade dos resultados, alguns autores elaboraram formulários a utilizar pelos doentes, nos quais estes deveriam relatar os episódios de sintomas compatíveis com hipoglicemia logo após recuperação, de preferência, mas não obrigatoriamente, acompanhados de confirmação bioquímica. Vários destes estudos[17,29] registaram valores de hipoglicemia muito superiores aos obtidos nos dois primeiros estudos. No entanto, qualquer protocolo de investigação estará limitado pela dúvida sobre o significado dos episódios de hipoglicemia sintomática provável, dada a relativa frequência com que os doentes diabéticos optam por não confirmar bioquimicamente a hipoglicemia. Mesmo que a utilização da monitorização contínua da glicose intersticial contribua para elucidar alguns destes aspectos relacionados com o estudo da hipoglicemia, a adesão dos próprios doentes será sempre uma questão: os doentes que mais aderem às instruções dos investigadores serão provavelmente uma selecção dos que mais cuidados têm com a sua diabetes.

Face ao exposto anteriormente, é de prever dificuldades metodológicas na obtenção de dados fiáveis sobre a hipoglicemia em diabéticos. Ao longo dos anos vários autores tentaram captar a real dimensão do problema, com resultados variáveis, conforme pode ser observado na tabela 1. O DCCT,[1,5,6] em 1991, acompanhando uma amostra cuidadosamente seleccionada de doentes diabéticos tipo 1 durante 10 anos, registou uma incidência anual de 61,2 episódios de hipoglicemia grave por 100 doentes/ano entre os indivíduos em tratamento intensivo, afectando cerca de 65% destes, três vezes mais que no grupo tratado de forma convencional, onde se registou uma incidência e prevalência de 35 episódios/100 doentes.ano em 19% dos doentes. Estes doentes sofriam também, em média, dois episódios de hipoglicemia sintomática não grave por semana. O UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study),[30] em 1998, estudou diabéticos tipo 2 durante 10 anos, e estimou a prevalência anual de hipoglicemia grave – definida no artigo como em evento tratado por um profissional de saúde - em 1.8% nos doentes tratados intensivamente, e 20 a 30% para todos os episódios de hipoglicemia.

Estes dois estudos, seminais na compreensão da hipoglicemia, não estão isentos de limitações. Estudaram amostras seleccionadas de doentes, com um seguimento provavelmente mais frequente que o habitual na população. No DCCT, a amostra apresentava um nível escolar superior ao da população geral. De forma a obter dados representativos da população diabética, alguns autores optaram por estudar amostras aleatórias obtidas em clínicas de tratamento de diabéticos, teoricamente aproximando-se da população local. Nestes estudos, a incidência da hipoglicemia grave é muito variável. A título de exemplo, a prevalência anual da hipoglicemia grave em diabéticos tipo 2 insulinotratados foi calculada em 15% por Henderson[23] e 7.3% por Leese[31]. Donelly[17] estimou a incidência anual de hipoglicemia grave em diabéticos tipo 1 em 1,15 episódios/doente; o UK Hypoglycaemia Study Group,[29] complementando a informação dos doentes com dados obtidos por monitorização contínua da glicose intersticial, estimou a incidência anual da hipoglicemia grave em 1,1 a 3,2 episódios / doente em diabéticos tipo 1 e 0,1 – 0,2 episódios / doente em diabéticos tipo 2, consoante a duração da evolução da sua doença – menos de 5 anos e mais de 15 anos respectivamente. Poder-se-á teorizar que os centros de tratamento onde são efetuados os estudos contêm viéses de amostra significativos (raça, questões socioeconómicas), contribuindo para as disparidades constantes entre os estudos de incidência de hipoglicemia. Como poderemos observar, os protocolos de gestão da hipoglicemia variam significativamente quando comparamos os resultados entre países ou até centros médicos em cidades diferentes (Tabela 1).

Incidência da hipoglicemia grave

No sentido de obter resultados fiáveis, alguns autores optaram por estudar apenas a hipoglicemia grave. O seu relato é mais fiável que o da hipoglicemia ligeira, apesar estar sujeito a redução da referenciação em 15% ao fim de 1 ano.[27] Segundo Holstein,[32] apesar dos episódios de hipoglicemia grave representarem apenas uma pequena porção de todos os episódios de hipoglicemia, a sua frequência constitui um bom marcador epidemiológico desta complicação e é responsável pela maior parte dos custos financeiros e da morbilidade a si associados, assim como causadora de grande stress psicológico para o indivíduo e para os seus próximos. Estudos baseados nos serviços efetuados por profissionais de saúde - em emergência pré-hospitalar, em contexto de Unidades de Cuidados de Saúde Primários e/ou nos Serviços de Urgência (SU) Hospitalares - teriam a vantagem de obter informação sobre a maior parte dos

Tabela 1: Incidência de hipoglicemia grave em diabéticos de tipo 1 e tipo 2.

Estudo	Autores / ano	Incidência (episódios/100 doentes.ano)
Diabetes tipo 1		
Tayside	Donnelly et al / 2005[17]	115
DCCT	DCCT Research Group / 1993[5,6]	35 / 62 [a]
Risk of hypoglycemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration	UK Hypoglycemia Study Group / 2007[29]	110 / 320 [b]
The Impact of Severe Hypoglycemia and Impaired Awareness of Hypoglycemia on Relatives of Patients With Type 1 Diabetes	Jorgensen et al[28]	270 [c]
Diabetes tipo 2		
Tayside	Donnelly et al / 2005[17]	35
UKPDS	UKPDS Study Group / 1998[30]	7-18 [d]
Risk of hypoglycemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration	UK Hypoglycemia Study Group / 2007[29]	10-20 [e]
Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness	Henderson et al[23]	28 [f]

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

a - Incidência nos grupos sob tratamento convencional e intensivo, respectivamente.

b - Diabéticos tipo 1 com menos de 5 e mais de 15 anos de evolução, respectivamente.

c - Incidência baseada em relatos de familiares de diabéticos tipo 1.

d - Incidência variável consoante terapêutica utilizada, máxima no grupo sob insulinoterapia.

e - Diabéticos tipo 2 tratados com sulfonilureia e insulina respectivamente.

f - Apenas insulinotratados.

episódios de hipoglicemia grave de forma mais metódica e fiável que junto dos doentes.

Vários estudos acompanharam a ocorrência de hipoglicemia em contexto de urgência utilizando várias metodologias. Um estudo realizado em Edimburgo[33] determinou retrospectivamente a incidência de hipoglicemia observada no SU limitando-se aos registos médicos obtidos no SU. Identificou potenciais limitações em estudos semelhantes: 16% das hipoglicemias não estava codificada como tal e 23% dos casos constituíam falsos positivos. Quarenta e seis por cento dos doentes foram admitidos por co-morbilidades relacionadas com o episódio de hipoglicemia, que frequentemente eram consideradas o diagnóstico primário, por oposição à hipoglicemia. Frequentemente não era realizada confirmação bioquímica do diagnóstico, ocasionalmente por administração prévia de tratamento.

Ginde[34] estudou retrospectivamente os episódios de hipoglicemia observados nos SU de três hospitais académicos Norte-Americanos, ocorrido durante o período de 1993 a 2005. Verificou que a hipoglicemia estava presente à admissão no SU em 0,4% do total de episódios de SU, sem aumento da sua incidência ao longo do período em estudo. Em 45% dos casos, a causa do episódio não foi identificada e 41% dos doentes foi internada, com elevado acréscimo de custos. A maioria dos doentes internados era diabética tipo 2, de idade mais avançada, medicados com sulfonilureias, e sofrendo outras co-morbilidades, igualmente contribuindo para o aumento do custo de cada episódio. Confirmou-se também a grande variabilidade na frequência do recurso ao internamento por hipoglicemia em diabéticos, uma vez que no estudo de Brackenridge,[35] efetuado no Reino Unido, apenas 11% dos doentes observados foi internado. Ginde critica a prática médica no que diz respeito às recomendações pós-alta, na maioria dos casos insuficientes, com referência frequente à consulta de seguimento junto do Médico Assistente, e omissão relativamente aos outros aspectos que permitiriam reduzir a probabilidade de recorrência ou aumentar a percepção sintomática da hipoglicemia quando esta está diminuída.

Segundo Leese,[31] a maior parte dos estudos sobre hipoglicemia grave em contexto de urgência limita-se a observar a sua ocorrência no SU e ignora a realidade do socorro extra-hospitalar, seja sob a forma de apoio de ambulância ou nos cuidados de saúde primários. O objectivo do seu trabalho foi identificar todos os episódios tratados por profissionais de saúde numa dada comunidade durante 12 meses. Para tal foi utilizada a base de dados DARTS (Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland), que re-

colhe informação sobre a população de diabéticos de Tayside (Escócia). Durante o período em estudo 7,1% dos diabéticos tipo 1, 7,3% dos diabéticos tipo 2 insulinotratados e 0,8% dos diabéticos tipo 2 medicados com antidiabéticos orais sofreram hipoglicemia grave no espaço de 12 meses. No total, cerca de 1 em 14 diabéticos sofreu um episódio de hipoglicemia grave. Apesar das instruções locais para transportar os doentes para o SU, verificou-se que 34% dos eventos tiveram apoio apenas da ambulância, 7% apenas em estabelecimento de saúde e 52% em ambos; 28% dos episódios resultaram em internamento. Constatou-se uma maior propensão que o esperado para hipoglicemia grave em diabéticos tipo 2 insulinotratados, aproximando-se da prevalência registada entre diabéticos tipo 1, e confirmando as suspeitas de que o desenvolvimento de um estado de insulinodependência é acompanhado por insuficiência das células beta das ilhotas pancreáticas. Os doentes que tiveram necessidade de ser observados por um profissional de saúde eram mais velhos, com maior duração da diabetes e valores mais elevados de A1c, reflectindo doença mais avançada. Também foi relacionada a privação social com a frequência de hipoglicemia grave, associação mais marcada nos diabéticos tipo 1.

Custos da hipoglicemia grave

O cálculo do custo deste problema é frequentemente dificultado por vários obstáculos. Em Tayside, o custo por episódio de hipoglicemia grave ascendeu a 377 libras. Observou-se descoordenação entre os serviços de ambulância e os Cuidados de Saúde Primários nos casos em que a hipoglicemia não resultou em internamento. Acima de tudo constatou-se uma propensão surpreendente para os diabéticos não serem avaliados em contexto de SU apesar de desenvolverem uma hipoglicemia grave.

O estudo de Leese permitiu fazer uma estimativa real sobre o custo das hipoglicemias tratadas por profissionais de saúde. Mas o seu trabalho aborda uma pequena percentagem das hipoglicemias graves. De facto, muitos destes episódios são tratados por indivíduos próximos do doente, sem contacto com um profissional de saúde, não deixando, no entanto, de ter custos, financeiros e pessoais. Em Portugal, o estudo baseado no Hospital de Curry Cabral mostrou que cerca de 73,2% dos diabéticos tipo 1 e 36,3% dos diabéticos tipo 2 são tratados em ambiente domiciliário, sem transporte para o SU.[36] Hammer[37] também verificou que esta tendência é mais marcada em diabéticos tipo 1, mas sem diferença relativamente aos diabéticos tipo 2 em dois dos países em análise - Alemanha e Espanha, onde, respectivamente, cerca de 2/3 e 1/3 dos diabéticos são tratados em ambiente domiciliário. O elevado custo desta complicação provém essencialmente do seu tratamento por profissionais de saúde, sendo mais dispendiosos os episódios verificados em diabéticos tipo 1, com um custo total entre 1306 e 3298€ por episódio; a hipoglicemia tratada no exterior custou entre 30 e 57€ por episódio para os dois tipos de diabetes. As diferenças significativas constatadas entre países no que diz respeito à gestão dos casos de hipoglicemia grave acarretam também disparidade a nível dos custos totais.

CONCLUSÃO

A hipoglicemia é o factor limitante no tratamento do diabético, com implicações na qualidade de vida do doente e da sua família, assim como envolvendo custos avultados no seu tratamento e prevenção. Atualmente, para além de se reconhecer a sua eventual influência nefasta ao nível do sistema cardiovascular, a sua ocorrência começa a ser identificada como um factor de predição de complicações futuras, inclusivamente da morte do doente.

O estudo da hipoglicemia tem sido marcado por diversas limitações, dificultando a estimativa da sua real incidência e das consequências resultantes da sua ocorrência, assim como dos custos envolvidos. Estes podem envolver, para além dos recursos utilizados no seu tratamento, maior utilização das consultas de seguimento no sentido de optimizar o controlo glicémico e reduzir o risco de recorrência, dias de ausência do emprego, ou até danos resultantes de acidentes. No entanto, a grande fatia dos gastos relaciona-se com os episódios observados em contexto hospitalar, particularmente à porção que é admitida no internamento. Este aspecto é, provavelmente, uma das causas para as grandes disparidades que se observam nos custos, entre países, dado que os critérios para transporte e internamento variam consoante a prática médica atual em cada país. Contudo, não há estudos que mostrem qual a razão para estas disparidades.

As estratégias para a sua prevenção são ainda insuficientes para eliminar definitivamente este problema da vida dos doentes. O desenvolvimento de novos fármacos é uma arma com grande potencial para a sua resolução, mas esta provavelmente passará pela apuração da técnica de monitorização contínua da glicose intersticial, que poderá ajudar a esclarecer a frequência da hipoglicemia assintomática e sintomática, e permitir a sua prevenção.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Cryer PE. Glucose Homeostasis and Hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology: Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1503-36.
2. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglygcemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2005;28:1245-9.

3. European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. London: EMEA; 2006.
4. Cryer PE. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab Clin N Am. 2010;39:641-54.
5. The DCCT Research Group. Epidemiology of Severe Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Med 1991;90:450-9.
6. The DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 1997;46:271-86.
7. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long Term Effects of Diabetes and Its Treatment in Cognitive Function. N Engl J Med. 2007;356:1842-52.
8. Gill GV, Woodward A, Casson F, Weston PJ: Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes – the "dead in bed" syndrome revisited. Diabetologia. 2009;52:42-5.
9. Austin EJ, Deary IJ: Effects of Repeated Hypoglycemia on Cognitive Function. Diabetes Care. 1999;22:1273-7.
10. Ferguson SC, BLANE A, Wardlaw J, Frier BM, Perros P, McCrimmon RJ et al. Influence of an Early-Onset Age of Type 1 Diabetes on Cerebral Structure and Cognitive Function. Diabetes Care. 2005;28:1431-7.
11. Whitmer R, Karter A, Yaffe k, Quesenberry C, Selby J. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA. 2009;301:1565-72.
12. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2009;360:129-39.
14. Riddle MC: Counterpoint: Intensive Glucose Control and Mortality in ACCORD – Still Looking for Clues. Diabetes Care. 2010;33:2722-4
15. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
16. Dluhy RG, Mcmahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. N Engl J Med. 2008;358:2630-3.
17. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R et al: Frequency and predictors of hypoglycemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. Diabet Med. 2005;22:745-55.
18. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L et al: Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. N Engl J Med. 2010;363:1410-8.
19. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia. Diabetes Care. 2003;26:1487-9.
20. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. The relationship between symptomatic and biochemical hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patients. J Intern Med. 1990;228:641-6.
21. Nicola NZ, Brian MF. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2005;28:2948-61.
22. Akram K, Pedersen-Bjegaard U, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Frequency and risk factors of severe hypoglycemia in insulin-treated Type 2 diabetes: a cross-sectional survey. Diabetic Med. 2006;23:750-6.
23. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. Diabet Med. 2003;20:1016-21.
24. The Juvenile Diabetes Research Foundation – Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1464-76.
25. The Juvenile Diabetes Research Foundation – Continuous Glucose Monitoring Study Group. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-Controlled Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1378-83.
26. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic Hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. Diabet Med. 1991;8:217-22.
27. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B: Recall of Severe Hypoglycaemia and Self-estimated State of Awareness in Type 1 Diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2003;19:232-40.
28. Jorgensen HV, Pedersen-Bjegaard U, Rasmussen AK, Borch-Johnsen K. The Impact of Severe Hypoglycemia and Impaired Awareness of Hypoglycemia on Relatives of Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2003;26:1106-9.
29. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007;50:1140-7.
30. UKPDS Study Group. UKPDS 16: Overview of 6 years´ therapy of type 2 diabetes. Diabetes. 1995;44:1249-58.
31. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W et al. Frequency of Severe Hypoglycemia Requiring Emergency Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2003;26:1176-80.
32. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. Diabetes Care. 2002;25:2109.
33. Hart SP, Frier BM. Causes, management and morbidity of acute hypoglycemia in adults requiring hospital admission. QJM. 1998;91:505-10.
34. Ginde A, Espinola J, Camargo C. Trends and Disparities in U.S. Emergency Department Visits for Hypoglycemia: 1993-005. Diabetes Care. 2008;31:511-3.
35. Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, Russell-Jones D. Emergency management of diabetes and hypoglycemia. Emerg Med J. 2006;23:183-5.
36. Figueira Coelho J, Burgi Vieira C, Lourenço S, Martins Batista A: Emergência e reanimação. Rev Port Diabetes. 2010;5:100-5.
37. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. J Med Econ. 2009;12:281-90.