

## Antidiabéticos Não Insulínicos na Abordagem da Hiperglicemia nos Doentes Hospitalizados por Doença Aguda Não Crítica

### Non-Insulin Antidiabetic Agents in the Management of Hyperglycaemia of Non-Critical Hospitalized Patients

Sofia MONTEIRO LOPES<sup>1,2</sup>, Ariana MAIA<sup>1,3</sup>, Pedro MELO<sup>1,4</sup>, Silvestre ABREU<sup>1,5</sup>, Isabel PAIVA<sup>1,2</sup>, Luísa BARROS<sup>1,2</sup>  
*Acta Med Port* 2024 Mar;**37(3):207-214** • <https://doi.org/10.20344/amp.20858>

#### RESUMO

A hiperglicemia afeta mais de 30% dos adultos hospitalizados por doença não crítica e está associada a um risco aumentado de desfechos clínicos adversos. A insulino terapia é amplamente utilizada pela sua segurança e eficácia. Contudo, face à disponibilidade crescente de novos fármacos anti-diabéticos com benefícios além do controlo glicémico, surgem desafios quanto à sua utilização em contexto hospitalar. Este artigo tem como objetivo rever e sumarizar a evidência e as recomendações mais recentemente disponibilizadas sobre o papel dos antidiabéticos não insulínicos na gestão da hiperglicemia a nível hospitalar. A insulino terapia mantém-se como o método de eleição. Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 podem ser considerados em casos de hiperglicemia ligeira a moderada, como alternativa ou de forma complementar à insulino terapia. Os agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* têm recentemente revelado resultados promissores, com elevada eficácia no controlo glicémico e risco baixo de hipoglicemia. Existem preocupações relativas ao risco acrescido de acidose com a metformina, sobretudo em casos de doença aguda, apesar de não existir evidência que suporte a sua suspensão em doentes selecionados e com relativa estabilidade clínica. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 devem ser descontinuados em situações clínicas que possam predispor a cetoacidose, incluindo episódios de doença aguda. A utilização hospitalar das sulfonilureias e das tiazolidinedionas é desaconselhada.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus Tipo 2/tratamento farmacológico; Hiperglicemia/tratamento farmacológico; Hipoglicemiantes/uso terapêutico

#### ABSTRACT

Hyperglycaemia affects more than 30% of adults hospitalized for non-critical illness and is associated with an increased risk of adverse clinical outcomes. Insulin therapy is widely used for its safety and efficacy. However, given the growing availability of new drugs and new classes of antidiabetic agents with benefits beyond glycaemic control, challenges arise regarding their use in the hospital setting. This article aims to review and summarize the most recently available evidence and recommendations on the role of non-insulin antidiabetic agents in the management of hyperglycaemia in hospitalized patients. Insulin therapy remains the method of choice. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors can be considered in mild to moderate hyperglycaemia. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists have recently shown promising results, with high efficacy in glycaemic control and low risk of hypoglycaemia. There are concerns regarding the increased risk of acidosis with metformin use, especially in cases of acute illness, although there is no evidence to support its suspension in selected patients with relative clinical stability. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors should be discontinued in clinical situations that may predispose to ketoacidosis, including episodes of acute illness. The hospital use of sulfonylureas and thiazolidinediones is not advised.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Type 2/ drug therapy; Hyperglycemia/drug therapy; Hypoglycemia; Hypoglycemic Agents/therapeutic use

#### INTRODUÇÃO

Em 2021, a diabetes *mellitus* (DM) afetou um em cada cinco internamentos nos hospitais portugueses.<sup>1,2</sup> O número de episódios em que a DM surge como diagnóstico principal ou associado aumentou 3,7% entre 2017 e 2021.<sup>1</sup> Adicionalmente, em 2021, os internamentos com DM como diagnóstico principal tiveram uma duração média de 10,7 dias, um valor superior à média dos internamentos no Serviço Nacional de Saúde (SNS), de 8,4 dias.<sup>2</sup>

Em estudos observacionais noutros países, estima-se que mais de 30% dos adultos apresentem hiperglicemia durante o período de internamento, definida por glicemia > 140 mg/dL.<sup>3</sup>

A hiperglicemia em doentes hospitalizados torna-se particularmente relevante por se associar a um pior prog-

nóstico, aumento do tempo de internamento, da morbimortalidade e dos custos de saúde.<sup>4-7</sup>

Pela sua eficácia, flexibilidade no ajuste posológico e vasta evidência de utilização, a insulino terapia mantém-se como tratamento de eleição na maioria dos casos de hiperglicemia a nível hospitalar.<sup>4,8</sup>

No entanto, a insulino terapia requer experiência e conhecimentos técnicos da equipa de saúde,<sup>3</sup> aumenta a variabilidade glicémica e implica vigilância frequente para evitar ou corrigir episódios de hipoglicemia.<sup>9</sup>

Tradicionalmente, as recomendações indicam a suspensão dos antidiabéticos não insulínicos (ADNI) em regime de internamento. Contudo, face à disponibilidade crescente de novas terapêuticas com diferentes mecanismos

1. Grupo de Estudos de Diabetes. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

3. Serviço de Endocrinologia. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

4. Serviço de Endocrinologia. Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Portugal.

5. Serviço Regional de Saúde da Região Autónoma da Madeira. Funchal. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Sofia Monteiro Lopes. [11979@chuc.min-saude.pt](mailto:11979@chuc.min-saude.pt)

**Recebido/Received:** 24/10/2023 - **Aceite/Accepted:** 16/01/2024 - **Publicado Online/Published Online:** 05/02/2024 - **Publicado/Published:** 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



de ação e comodidade de administração, é cada vez mais frequente a admissão hospitalar de doentes tratados em ambulatório com diferentes classes de antidiabéticos, pelo que surgem desafios na sua utilização em contexto hospitalar.<sup>4,10,11</sup>

Apesar de não estarem formalmente recomendados, os ADNI nem sempre são descontinuados, sobretudo a metformina.<sup>10,12-15</sup> Um estudo retrospectivo publicado em 2015 incluiu 5439 doentes de 789 hospitais em Espanha, dos quais, 1000 tinham antecedentes de DM ou apresentavam hiperglicemia. Neste estudo, verificou-se que em 8,9% dos casos, foram prescritos agentes ADNI orais, principalmente a metformina (em 6,5%), seguida dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) (em 2,3%) e das sulfonilureias (em 1,2%).<sup>15</sup>

O presente artigo visa sumarizar a evidência e recomendações recentemente publicadas sobre a utilização de ADNI na abordagem da hiperglicemia em adultos hospitalizados por doença aguda não-crítica.

Esta revisão não se aplica a pessoas com diagnóstico de DM tipo 1 ou com ausência de reserva pancreática, situações particulares em que, pela insulinopenia apresentada, a insulinoterapia se torna mandatária.<sup>8</sup>

Os inibidores da alfa-glucosidase e as glinidas não serão mencionados nesta revisão pela ausência de estudos recentes em doentes hospitalizados, o que reflete a sua utilização cada vez mais residual no tratamento da DM em ambulatório e o facto de estarem gradualmente menos presentes no momento da admissão hospitalar.<sup>16</sup>

## ANTIDIABÉTICOS NÃO INSULÍNICOS

### Inibidores da dipeptidil peptidase 4

Os iDPP4 são fármacos seguros, com baixa taxa de efeitos adversos e baixo risco de hipoglicemia, mesmo perante agravamento da função renal.<sup>4,10</sup>

Pasquel *et al* publicaram um ensaio clínico que incluiu 277 adultos hospitalizados, com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) previamente tratados com dieta, antidiabéticos orais ou insulinoterapia ( $\leq 0,6$  U/kg/dia). Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, para receberem tratamento com insulina basal e sitagliptina ou com insulina basal-bólus; nos dois grupos foi administrada insulina de correção quando glicemia  $> 140$  mg/dL. Houve redução da glicemia média diária, sem diferenças entre os grupos. No grupo sob sitagliptina e insulina, o número de injeções diárias de insulina foi menor. Não houve diferenças entre grupos na ocorrência de hipoglicemia, hiperglicemia ou na proporção de registos glicémicos entre 70 - 180 mg/dL (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>17</sup>

Um ensaio clínico aleatorizado (RCT) que incluiu pessoas internadas com DM2, previamente tratadas com insu-

lina ( $\leq 0,4$  U/kg/dia) ou com antidiabéticos orais, comparou a eficácia e segurança entre a sitagliptina e a insulinoterapia. Os valores médios de glicemia e a ocorrência de hipoglicemia foram semelhantes entre grupos. A dose diária total de insulina (DDT) foi menor nos doentes tratados com sitagliptina e insulina *versus* insulinoterapia basal-bólus (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>18</sup>

Outro estudo prospetivo incluiu pacientes com DM2 admitidos para realização de procedimento cirúrgico, previamente tratados com dieta, antidiabéticos orais ou insulinoterapia ( $\leq 0,5$  U/kg/dia). O objetivo foi comparar a eficácia e segurança da linagliptina com insulinoterapia basal-bólus; nos dois grupos, foi administrada insulina de correção para glicemia  $> 140$  mg/dL. Nos doentes com glicemia ocasional  $< 200$  mg/dL, a glicemia média diária foi semelhante entre grupos, com menos eventos de hipoglicemia no grupo sob linagliptina. Contudo, nos doentes com glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dL, a glicemia média diária foi maior no grupo sob linagliptina. A percentagem de registos de glicemia entre 70 - 180 mg/dL foi semelhante entre grupos. Não houve diferença na dose de insulina de correção administrada (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>19</sup>

Em 2017, Garg *et al* publicaram um RCT que comparou a eficácia da saxagliptina com insulinoterapia basal-bólus em doentes internados. O estudo incluiu indivíduos com DM2 com hemoglobina glicada (HbA1C)  $\leq 7,5\%$  previamente tratados com 1 ADNI ou com HbA1C  $\leq 7,0\%$  previamente tratados com 2 ADNI. Nos dois grupos, foi administrada insulina de correção quando glicemia  $> 150$  mg/dL. Não houve diferença entre grupos na glicemia média diária, na percentagem de hipoglicemia ( $< 70$  mg/dL) ou de hiperglicemia ( $> 200$  mg/dL). No grupo sob saxagliptina, o número de injeções diárias e a DDT foram menores (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>20</sup>

Estes estudos mostram que, em contexto hospitalar, os iDPP4 – em particular a sitagliptina, linagliptina e saxagliptina – podem representar uma alternativa segura e eficaz aos esquemas de insulinoterapia fixos, com redução do número de injeções e da dose de insulina necessária e menor risco de hipoglicemia.<sup>4</sup>

Assim, em doentes com DM2 que, previamente ao internamento, apresentem hiperglicemia ligeira a moderada (definida como HbA1c recente  $< 7,5\%$ , glicemia plasmática persistentemente  $< 180$  mg/dL e, se insulinotratados, com DDT  $\leq 0,6$  U/kg/dia), pode ser considerada a utilização tanto de esquema fixo de insulinoterapia como de iDPP4 com insulina de correção.<sup>4,13,17,19,21</sup> O esquema fixo de insulina define-se como a combinação de insulina de ação intermédia ou longa (insulina basal) e insulina de ação rápida

(administrada previamente às refeições ou como correção com base na glicemia capilar). No doente sob iDPP4 que apresente glicemia persistentemente superior a 180 mg/dL, deve adicionar-se esquema fixo de insulina.<sup>4</sup>

Apesar de os iDPP4 serem utilizados mesmo com disfunção renal, o ajuste de dose à função renal é necessário na maioria dos agentes desta classe farmacológica, nomeadamente a alogliptina, sitagliptina, saxagliptina e vildagliptina.

De acordo com o relatório público europeu de avaliação da Agência Europeia do Medicamento (EMA) relativo à saxagliptina<sup>22</sup> e com o aviso de segurança publicado pela Food and Drug Administration (FDA), vários RCT demonstraram que a saxagliptina e a alogliptina podem associar-se a um aumento do risco de insuficiência cardíaca, sobretudo se existir doença renal concomitante.<sup>23-25</sup> Assim, a suspensão destes fármacos deve ser considerada nos pacientes em risco de insuficiência cardíaca, devido ao maior risco de hospitalização associada.<sup>23,26</sup>

A relação entre o tratamento com iDPP4 e o risco aumentado de pancreatite aguda permanece discutível.<sup>27</sup> A exclusão de pacientes com história prévia de pancreatite é uma limitação transversal aos estudos revistos. Nestes casos, a insulino terapia mantém-se como a abordagem mais segura para o controlo glicémico a nível hospitalar.<sup>10,18</sup>

### Agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1*

O interesse na utilização dos agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* (arGLP-1) resulta de estes fármacos apresentarem outros efeitos benéficos além do controlo glicémico, em particular na redução de eventos cardiovasculares.<sup>10,26,28</sup> Esta classe farmacológica tem sido cada vez mais utilizada em ambulatório, sendo já recomendada como uma das opções terapêuticas de primeira linha na DM2.<sup>28</sup>

Recentemente, têm sido desenvolvidos estudos que comparam o controlo glicémico da insulino terapia com o dos arGLP-1 em doentes hospitalizados.

Um RCT que incluiu pessoas com DM2 comparou três abordagens para controlo glicémico perioperatório – liraglutide, insulina em perfusão ou insulina em bólus endovenosos. A mediana da glicemia 1 hora após o procedimento cirúrgico foi menor no grupo tratado com liraglutido, mas com aumento da ocorrência de náuseas. Não houve diferença no número de episódios hipoglicémicos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>29</sup>

Uma revisão sistemática que incluiu dois ensaios clínicos que compararam arGLP-1 com insulino terapia em doentes hospitalizados demonstrou uma redução absoluta no risco hipoglicémico [RR 0,09 (IC 95% 0,01 - 0,66)] e menor glicemia média diária (redução média de 15 mg/dL)

nos pacientes sob arGLP-1. Contudo, o tratamento com arGLP-1 associou-se a um risco seis vezes superior de náuseas/vómitos [RR 5,95 (IC 95% 1,07 - 33,03)].<sup>9,30-32</sup> Nestes dois estudos, os autores ressaltam que os resultados não podem ser extrapolados para pacientes com patologia pancreática, em que a utilização dos arGLP-1 pode ser inapropriada, dado o potencial risco de pancreatite.<sup>9,31</sup>

Um dos ensaios analisados na revisão supracitada, que incluiu adultos com DM2 submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos, comparou o tratamento com liraglutido *versus* insulino terapia. Nos dois grupos, administrou-se insulina prandial quando glicemia > 150 mg/dL. O tratamento com liraglutido associou-se a menor glicemia pós-prandial, menor necessidade de insulina adicional e menos eventos hipoglicémicos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>9</sup>

A utilidade dos arGLP-1 tem sido também explorada no contexto da doença cerebrovascular. A hiperglicemia após isquemia cerebrovascular aguda é frequente<sup>33</sup> e cursa com pior prognóstico.<sup>34</sup> Com a insulino terapia, os benefícios neurológicos do controlo glicémico são em parte contrariados pelo risco de hipoglicemia iatrogénica.<sup>34,35</sup> A elevada eficácia glicémica dos arGLP-1 associada ao baixo risco hipoglicémico tornam-nos potencialmente úteis neste contexto.

Um RCT de fase 2 que incluiu doentes com hiperglicemia após episódio agudo de isquemia cerebrovascular comparou a evolução a curto prazo em pacientes sob exenatido *versus* insulino terapia *standard*. Apesar de não se terem verificado diferenças na evolução das sequelas neurológicas a curto prazo, a frequência de hiperglicemia foi menor no grupo sob exenatido e não se registaram hipoglicemias. Em 4,0% dos doentes sob exenatido foram reportadas náuseas/vómitos. Os arGLP-1 poderão representar uma alternativa eficaz, mais segura e mais simples do que a insulino terapia após episódio agudo de isquemia cerebrovascular (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>36</sup>

Assim, a revisão da literatura reforça a elevada eficácia glicémica dos arGLP-1, incluindo no período pós-prandial,<sup>9</sup> com baixo risco hipoglicémico.<sup>4,13,30,34</sup> Os arGLP-1 associam-se, contudo, à ocorrência consideravelmente aumentada de náuseas/vómitos.<sup>10,30</sup>

Apesar destes resultados promissores, em particular com a utilização de liraglutido ou exenatido, é necessária mais evidência com ensaios de maior escala, de modo a concluir sobre o benefício da utilização hospitalar deste grupo farmacológico,<sup>10,13</sup> nomeadamente em contexto perioperatório, em que os efeitos secundários gastrointestinais podem revelar-se mais problemáticos.

Apesar de não haver causalidade claramente

estabelecida,<sup>37</sup> em pacientes com antecedentes de pancreatite, deve ser evitada a utilização deste grupo farmacológico.<sup>10</sup>

Outro aspeto a considerar é o desenvolvimento recente de arGLP-1 semanais, cuja duração de ação mais duradoura se prolonga durante a hospitalização, mesmo com administração prévia ao internamento.<sup>10</sup>

## Inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2

Em conjunto com os arGLP-1, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2) mudaram o paradigma do controlo em ambulatório da DM2. Além do seu esquema posológico simples, permitiram a evolução de uma abordagem maioritariamente glucocêntrica para objetivos mais abrangentes, incluindo a prevenção de eventos cardiovasculares, da progressão da doença renal e da hipoglicemia.<sup>10,26</sup>

Contudo, a utilização dos iSGLT2 levanta preocupações relativas à sua segurança – sobretudo pelo risco acrescido de cetoacidose diabética (CAD) euglicémica, depleção de volume e lesão renal aguda – condicionando a sua utilização em pacientes internados.<sup>4,13,38,39</sup>

Num estudo observacional que incluiu dados de 173 episódios de efeitos adversos dos iSGLT2, as infeções micóticas foram a complicação mais frequentemente descrita. A CAD representou a segunda complicação mais comum, sendo que em 98% dos casos ocorreram em pacientes hospitalizados (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>40</sup>

Apesar de vários RCT<sup>41,42</sup> descreverem baixas taxas de CAD em pessoas com DM2, esta mantém-se a principal preocupação associada à utilização dos iSGLT2.

Segundo o aviso de segurança lançado pela FDA em 2015, corroborado pela comunicação divulgada pela EMA em 2016, alguns dos fatores que predisõem a cetoacidose incluem: febre, redução da ingestão calórica e desidratação por doença aguda ou contexto perioperatório, insulinopenia e alcoolismo. Estas duas agências reguladoras recomendam a descontinuação dos iSGLT2 em caso de suspeita de cetoacidose (p. ex., presença de clínica sugestiva ou de cetonemia/cetonúria) e sugere ainda a sua descontinuação temporária em situações que possam predispor a cetoacidose, tais como o jejum prolongado, doença aguda ou o período perioperatório.<sup>39,43,44</sup>

Atualmente, a utilização dos iSGLT2 para controlo glicémico a nível hospitalar é ainda experimental.<sup>10</sup> Os dados sobre a sua segurança e eficácia em doentes hospitalizados são limitados, sendo ainda difícil de definir o equilíbrio entre os riscos e os benefícios associados.<sup>39</sup>

Em 2017, Gerards *et al* publicaram um ensaio randomizado que incluiu doentes hospitalizados por exacerbação

aguda de doença pulmonar obstrutiva crónica, que teve como objetivo avaliar o efeito da dapagliflozina na hiperglicemia induzida pela corticoterapia. A dapagliflozina não foi superior ao placebo no controlo da hiperglicemia, quando adicionada à medicação antidiabética do domicílio (metformina e/ou sulfonilureias e/ou insulina) (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>45</sup>

Em 2021, Huang *et al* publicaram um estudo coorte, que incluiu pacientes com DM2 hospitalizados, comparando os iSGLT2 com iDPP4. Os resultados mostraram eficácia glicémica semelhante e sugeriram segurança na utilização dos iSGLT2 – sem diferenças na taxa de mortalidade ou ocorrência de cetonemia ou acidose (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>46</sup>

A American Diabetes Association recomenda que, até se obter melhor esclarecimento sobre a sua segurança e eficácia no controlo da hiperglicemia,<sup>4,26</sup> a utilização dos iSGLT2 por rotina em doentes internados não está recomendada.<sup>26</sup> No caso de procedimentos cirúrgicos eletivos, a sua suspensão deve ser considerada nos três dias prévios (quatro dias no caso da ertugliflozina).<sup>26</sup>

A utilização dos iSGLT2 com outros intuitos além do controlo glicémico, nomeadamente na hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada ou evento cardiovascular agudo, constitui um tópico que transcende o âmbito desta revisão.

## Biguanidas

A metformina constitui um dos fármacos de primeira linha no tratamento da DM2 e é um dos mais prescritos a nível global.<sup>27,47</sup> No entanto, a sua utilização é geralmente desaconselhada em casos de aumento do metabolismo anaeróbio (sépsis, hipoxia), redução da *clearance* de creatinina (disfunção renal), redução da *clearance* de ácido láctico (doença hepática) ou etilismo crónico, pelo risco de acidose metabólica.<sup>10,13,47</sup> Efetivamente, vários relatos de caso descrevem episódios de acidose associada à metformina em pacientes com estes fatores de risco (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>47</sup>

A FDA recomenda a descontinuação da metformina quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e ponderar a sua descontinuação para valores entre 30 - 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>43</sup>

Assim, relativamente à utilização deste fármaco em meio hospitalar, existem preocupações quanto à ocorrência de acidose, que se considera ser mais provável em contexto de doença aguda.<sup>4</sup>

Apesar destas preocupações, vários estudos suportam que em doentes selecionados – com relativa estabilidade

clínica, na ausência de lesão renal ou de patologia aguda que se associe a risco acrescido de acidose metabólica – a sua utilização poderá ser segura.

Uma revisão sistemática de Cochrane que incluiu 347 estudos realizados em adultos com DM2 comparou a metformina com placebo ou com outros agentes antidiabéticos, não tendo havido diferenças no risco de acidose láctica entre grupos. Porém, importa referir que os critérios de exclusão numa percentagem importante dos estudos abrangeram: lesão renal, doença hepática e idade superior a 65 anos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>48</sup>

O estudo COSMIC avaliou o risco de acidose láctica ou outros eventos adversos graves associados à metformina em adultos com DM2. Os critérios de inclusão abrangeram ausência de lesão renal, doença hepática ou história prévia de acidose metabólica. Não houve diferenças na ocorrência de efeitos adversos graves entre indivíduos tratados com metformina ou com outros antidiabéticos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>49</sup>

Um estudo retrospectivo publicado em 2019 avaliou o controlo glicémico em adultos com DM hospitalizados e sob nutrição entérica (n = 40; 97,5% com DM2). Os doentes incluídos foram tratados com metformina ou insulina. Os alvos glicémicos (108 - 216 mg/dL) foram atingidos em 66% dos doentes sob metformina. Ao contrário da insulino-terapia, o tratamento com metformina não cursou com eventos hipoglicémicos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>50</sup>

Apesar de, na ausência de fatores de risco para a ocorrência de acidose láctica, não existir evidência que suporte a sua suspensão na admissão hospitalar de forma generalizada,<sup>10,13,27</sup> a utilização de metformina carece ainda de estudos prospetivos randomizados, pelo que as conclusões sobre a sua eficácia e segurança são maioritariamente obtidas de forma indireta<sup>27</sup> e as recomendações existentes não defendem o seu uso neste âmbito.<sup>13,47</sup>

No caso de procedimentos cirúrgicos eletivos, a American Diabetes Association sugere a suspensão deste fármaco.<sup>26</sup>

### Sulfonilureias

A hipoglicemia é um efeito adverso frequente do tratamento com sulfonilureias,<sup>51</sup> cada vez mais reconhecido na terapêutica da DM em contexto de ambulatório.<sup>52</sup> A nível hospitalar, o risco de hipoglicemia é também relevante por se associar a aumento da mortalidade e da duração do internamento.<sup>53,54</sup>

Um estudo observacional retrospectivo comparou a ocorrência de hipoglicemia em adultos com DM (n = 866)

sob tratamento com insulina, sulfonilureia ou combinação de insulina e sulfonilureia, durante o período de internamento. Em 31,8% dos casos, os episódios hipoglicémicos ocorreram no grupo sob sulfonilureia em monoterapia. Não houve diferença no número de hipoglicemias entre os grupos. A maioria das hipoglicemias ocorreu no período noturno (65% dos casos), com uma frequência relativa maior no grupo sob sulfonilureias (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>52</sup>

Um estudo retrospectivo publicado em 2017 teve como objetivo identificar fatores de risco associados à ocorrência de hipoglicemia em pacientes com DM internados (n = 9584). No grupo com eventos hipoglicémicos, era mais frequente o tratamento com sulfonilureias. Outros preditores de hipoglicemia em meio hospitalar incluíram idade superior a 75 anos e a admissão hospitalar urgente (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>55</sup>

Os resultados de um estudo caso-controlo que incluiu adultos tratados com sulfonilureia durante o período de internamento (117 casos definidos pela ocorrência de hipoglicemia; 117 controlos sem registo de hipoglicemia) mostraram que 19% dos doentes sob sulfonilureia experienciaram pelo menos um evento hipoglicémico. Alguns dos preditores de hipoglicemia incluíram idade igual ou superior a 65 anos, TFG  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e terapêutica concomitante com insulina (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>54</sup>

Um estudo de coorte retrospectivo avaliou o risco de readmissão hospitalar em mais de 2 milhões de indivíduos com DM2 sob tratamento prévio com sulfonilureias *versus* outros agentes antidiabéticos orais. A taxa de readmissão hospitalar foi maior nos pacientes sob sulfonilureia (21,2% vs 16,1%;  $p = 0,017$ ), com um risco superior em cerca de 30% de reinternamento nos doentes sob sulfonilureia em monoterapia (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>53</sup>

A utilização hospitalar das sulfonilureias parece representar um fator de risco para a ocorrência de hipoglicemia e de readmissão hospitalar, sobretudo em doentes idosos, com lesão renal, sob insulino-terapia concomitante ou após admissão urgente.<sup>13,53–55</sup> Além disso, acrescem outros fatores de risco para hipoglicemia inerentes ao internamento, como a eventual necessidade de pausa alimentar.<sup>4,10</sup>

A Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care alerta para o risco de os episódios hipoglicémicos secundários às sulfonilureias serem frequentemente prolongados e difíceis de reverter, com eventual necessidade de infusão contínua de glucose.<sup>51</sup>

Assim, a evidência existente sugere que os riscos são

superiores aos benefícios, pelo que a utilização de sulfonilureias é geralmente desaconselhada a nível hospitalar.<sup>4</sup>

### Tiazolidinedionas

A utilização das tiazolidinedionas no tratamento da DM tem vindo a diminuir substancialmente na última década.<sup>7</sup>

Este grupo farmacológico associa-se a risco aumentado de retenção de fluídos. Raskin *et al* descrevem um RCT que avaliou a eficácia e segurança da rosiglitazona quando adicionada à insulino-terapia, no tratamento da DM2 em ambulatório. Foi comparado o tratamento com insulina e rosiglitazona *versus* insulina e placebo. Apesar da ocorrência significativa de edema, o controlo glicémico foi melhor nos grupos sob rosiglitazona (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).<sup>56</sup>

O tempo de latência até se observarem efeitos anti-hiperglicemiantes e se atingirem os alvos glicémicos (entre semanas a meses) e a predisposição das tiazolidinedionas para retenção de fluídos, com risco acrescido de agudização de insuficiência cardíaca, tornam este grupo farmacológico desaconselhado na abordagem da hiperglicemia no contexto hospitalar.<sup>4,6,13</sup>

### DISCUSSÃO

Apesar de as recomendações existentes refletirem a intenção de avanço relativamente à possibilidade de utilização de ADNI a nível hospitalar, a maioria baseia-se na opinião de peritos, devido à escassez de ensaios clínicos aleatorizados.

Com exceção da insulina, existe pouca evidência sobre a eficácia e segurança da abordagem terapêutica da hiperglicemia em indivíduos hospitalizados,<sup>39</sup> pelo que a insulino-terapia se mantém como opção preferencial na maioria dos casos.

No entanto, vários estudos acerca da utilização dos iDPP4 em contexto hospitalar são inovadores no sentido em que exploram uma opção terapêutica complementar ou alternativa à insulina num subgrupo de doentes internados com DM2 bem controlada, salvaguardando as situações de maior risco de insuficiência cardíaca, em que a sua suspensão deve ser considerada.<sup>26</sup>

Uma das vantagens desta abordagem é a redução da dose de insulina necessária e a simplificação dos esquemas de administração com maior conforto para o doente. Outra vantagem na introdução dos iDPP4 é a possibilidade de mitigar os eventos de hipoglicemia e reduzir a variabilidade glicémica, que está associada a pior prognóstico.<sup>20,27</sup>

Ensaio clínicos recentes sobre a utilização dos ar-GLP-1 em meio hospitalar mostram também resultados potencialmente promissores, pela sua eficácia elevada no controlo glicémico, associada a baixo risco de hipoglicemia

e esquemas de administração mais simples, comparativamente com a insulino-terapia. Contudo, é necessária mais evidência de modo a concluir sobre o benefício da sua utilização.<sup>10,13</sup>

Apesar das preocupações relativas à utilização da metformina em meio hospitalar, vários estudos descritos suportam que, em doentes selecionados e com relativa estabilidade clínica, este fármaco não se associa de forma significativa a aumento do risco de acidose, pelo que não existe evidência que suporte a sua suspensão de forma generalizada. Por outro lado, a utilização de metformina carece de estudos prospetivos randomizados em casos de maior risco, como na disfunção renal. Até então, as recomendações existentes não são favoráveis à utilização da metformina em doentes hospitalizados.

Relativamente aos iSGLT2, as recomendações publicadas pela American Diabetes Association em 2023 indicam que, até se obter melhor esclarecimento sobre a sua segurança e eficácia no controlo da hiperglicemia,<sup>4,26</sup> a utilização dos iSGLT2 em doentes internados não está recomendada.<sup>7,26</sup> A FDA recomenda ainda a descontinuação temporária dos iSGLT2 em situações clínicas que possam predispor a cetoacidose, que incluem episódios de doença aguda ou o período perioperatório.

A utilização das sulfonilureias associa-se à ocorrência de hipoglicemia e de readmissão hospitalar, pelo que a sua utilização é geralmente desaconselhada em doentes internados.

Da mesma forma, a utilização hospitalar das tiazolidinedionas é também desaconselhada, pelo risco acrescido de retenção de fluídos e agudização de insuficiência cardíaca.

### CONTRIBUTO DOS AUTORES

SML: Aquisição, recolha e tratamento dos dados, redação do trabalho e aprovação da versão final.

AM: Redação do trabalho e aprovação da versão final.

PM, SA, IP, LB: Revisão crítica e aprovação da versão final.

### PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

### CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

### CONFLITOS DE INTERESSE

PM: Investigador principal em ensaios clínicos

promovidos pela Novo Nordisk. Teve apoio para participação em reuniões científicas: AstraZeneca, Novo Nordisk, Medinfar, Servier.

IP: Investigadora Principal de ensaio clínico promovido pela Novo Nordisk.

Os restantes autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: factos e números – o ano de 2019, 2020 e 2021 – relatório anual do observatório nacional da diabetes 03/2023. 10ª ed. Lisboa: Letra Solúvel – Publicidade e Marketing, Lda; 2023.
2. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional para a diabetes: desafios e estratégias 2023. Lisboa: DGS; 2023.
3. Godinho C, Jordão A, Dias A, Lopes A, Duarte A, Carvalho D, et al. Recomendações conjuntas da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) / Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) sobre a abordagem e tratamento da hiperglicemia em internamento (não crítico). Rev Port Diabetes. 2015;10:127-46.
4. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care settings: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:2101-28.
5. Evans NR, Dhatariya KK. Assessing the relationship between admission glucose levels, subsequent length of hospital stay, readmission and mortality. Clin Med. 2012;12:137-9.
6. Roberts A, James J, Dhatariya K. Joint British Diabetes Societies (JBDS) for inpatient care. management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care Group. Diabet Med. 2018;35:1011-7.
7. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:174-88.
8. Horton WB. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. In: Rodriguez-Saldana J, editors. The diabetes textbook. Cham: Springer; 2019: 655-68.
9. Kaneko S, Ueda Y, Tahara Y. GLP1 receptor agonist liraglutide is an effective therapeutic option for perioperative glycemic control in type 2 diabetes within Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols. Eur Surg Res. 2018;59:349-60.
10. Galindo RJ, Dhatariya K, Gomez-Peralta F, Umpierrez GE. Safety and efficacy of inpatient diabetes management with non-insulin agents: an overview of international practices. Curr Diab Rep. 2022;22:237-46.
11. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care. 2004;27:553-91.
12. Montejano L, Vo L, McMorro D. Transitions of care for people with type 2 diabetes: utilization of antihyperglycemic agents pre- and post-hospitalization. Diabetes Ther. 2016;7:91-103.
13. Pasquel FJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Debate on insulin vs non-insulin use in the hospital setting-is it time to revise the guidelines for the management of inpatient diabetes? Curr Diab Rep. 2019;19:65.
14. Bishay RH, Meyerowitz-Katz G, Chandrakumar D, Jayaballa R, Hng TM, Mclean M, et al. Evaluating the diabetes-cardiology interface: a glimpse into the diabetes management of cardiology inpatients in western Sydney's 'diabetes hotspot' and the establishment of a novel model of care. Diabetol Metab Syndr. 2018;10:90.
15. Ena J, Gómez-Huelgas R, Romero-Sánchez M, Gaviria AZ, Calzada-Valle A, Varela-Aguilar JM, et al; Diabetes and Obesity Working Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Hyperglycemia management in patients admitted to internal medicine in Spain: a point-prevalence survey examining adequacy of glycemic control and guideline adherence. Eur J Intern Med. 2015;26:392-8.
16. Heaton PC, Desai VC, Kelton CM, Rajpathak SN. Sulfonylurea use and

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

- the risk of hospital readmission in patients with type 2 diabetes. BMC Endocr Disord. 2016;16:4.
17. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:125-33.
  18. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care. 2013;36:3430-5.
  19. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, et al; Linagliptin Inpatient Research Group. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: a multicentre randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab. 2019;21:837-43.
  20. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5:e000394.
  21. Pérez-Belmonte LM, Gómez-Doblas JJ, Millán-Gómez M, López-Carmona MD, Guijarro-Merino R, Carrasco-Chinchilla F, et al. Use of linagliptin for the management of medicine department inpatients with type 2 diabetes in real-world clinical practice (lina-real-world study). J Clin Med. 2018;7:271.
  22. European Medicines Agency. Vipidia: EPAR - Product Information. Committee for Medicinal Products for Human Use; First published: 15/10/2013; Last updated: 21/07/2023. [consultado 2024 jan 12]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vipidia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vipidia-epar-product-information_en.pdf).
  23. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2014. [consultado 2023 jul 15]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes>.
  24. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369:1327-35.
  25. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. SAVOR-TIMI 53 steering committee and investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369:1317-26.
  26. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 16. Diabetes Care in the hospital: standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46:S267-78.
  27. Koufakis T, Mustafa OG, Zebekakis P, Kotsa K. Oral antidiabetes agents for the management of inpatient hyperglycaemia: so far, yet so close. Diabet Med. 2020;37:1418-26.
  28. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 9. pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46:S140-57.
  29. Polderman JA, van Steen SC, Thiel B, Godfried MB, Houweling PL, Hollmann MW, et al. Peri-operative management of patients with type-2 diabetes mellitus undergoing non-cardiac surgery using liraglutide, glucose-insulin-potassium infusion or intravenous insulin bolus

- regimens: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2018;73:332-9.
30. Seisa MO, Saadi S, Nayfeh T, Muthusamy K, Shah SH, Firwana M, et al. A systematic review supporting the endocrine society clinical practice guideline for the management of hyperglycemia in adults hospitalized for noncritical illness or undergoing elective surgical procedures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:2139-47.
  31. Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, Mize DL, Anzola I, Urrutia MA, et al. A randomized controlled trial on the safety and efficacy of exenatide therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42:450-6.
  32. Seisa MO. Supplement for systematic review supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the management of hyperglycemia in adults hospitalized for non-critical illness or undergoing elective surgical procedures. Figshare. Posted April 28, 2022. [consultado 2023 set 09]. Disponível em: [https://figshare.com/articles/journal\\_contribution/Hyperglycemia\\_Supplement-docx/19668861/2](https://figshare.com/articles/journal_contribution/Hyperglycemia_Supplement-docx/19668861/2)
  33. Muller C, Cheung NW, Dewey H, Churilov L, Middleton S, Thijs V, et al. Treatment with exenatide in acute ischemic stroke trial protocol: a prospective, randomized, open label, blinded end-point study of exenatide vs. standard care in post stroke hyperglycemia. *Int J Stroke*. 2018;13:857-62.
  34. Mustafa OG, Whyte MB. The use of GLP-1 receptor agonists in hospitalised patients: an untapped potential. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3191.
  35. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD005346.
  36. Bladin C, Cheung N, Dewey H, Churilov L, Middleton S, Thijs V, et al. Treatment of hyperglycaemia in acute stroke: results from the trial of exenatide in acute ischaemic stroke (TEXAIS). *Eur Stroke J*. 2022;7:S546-88.
  37. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S128-39.
  38. Thiruvankatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2019;123:27-36.
  39. Koufakis T, Mustafa OG, Ajan RA, Garcia-Moll X, Zebekakis P, Dimitriadis G, et al. The use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the inpatient setting: Is the risk worth taking? *J Clin Pharm Ther*. 2020;45:883-91.
  40. Patakfalvi L, Brazeau AS, Dasgupta K. Physician experiences with sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, a new class of medications in type 2 diabetes, and adverse effects. *Prim Health Care Res Dev*. 2018;20:e50.
  41. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
  42. Erondü N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care*. 2015;38:1680-6.
  43. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. FDA; 2017. [consultado 2023 jul 04]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain>.
  44. European Medicines Agency. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. Committee for Medicinal Products for Human Use; 2016. [consultado 2024 jan 12]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors>.
  45. Gerards MC, Venema GE, Patberg KW, Kross M, Potter van Loon BJ, Hageman IMG, et al. Dapagliflozin for prednisone-induced hyperglycaemia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1306-10.
  46. Huang W, Whitelaw J, Kishore K, Neto AS, Holmes NE, Marhoon N, et al. The comparative epidemiology and outcomes of hospitalized patients treated with SGLT2 or DPP4 inhibitors. *J Diabetes Complications*. 2021;35:108052.
  47. Pasquel FJ, Klein R, Adigweme A, Hinedi Z, Coralli R, Pimentel JL, et al. Metformin-associated lactic acidosis. *Am J Med Sci*. 2015;349:263-7.
  48. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD002967.
  49. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. *Diabetes Care*. 2005;28:539-43.
  50. Sarfo-Adu BN, Hendley JL, Pick B, Oyibo SO. glyceimic control during enteral tube feeding in patients with diabetes mellitus. *Cureus*. 2019;11:e3929.
  51. The Association of British Clinical Diabetologists. The hospital management of hypoglycaemia in adults with diabetes mellitus. The Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP); 2023. [consultado 2023 jul 07]. Disponível em: [https://abcd.care/sites/default/files/site\\_uploads/JBDS\\_Guidelines\\_Current/JBDS\\_01\\_Hypo\\_Guideline\\_with\\_QR\\_code\\_January\\_2023.pdf](https://abcd.care/sites/default/files/site_uploads/JBDS_Guidelines_Current/JBDS_01_Hypo_Guideline_with_QR_code_January_2023.pdf).
  52. Rajendran R, Kerry C, Rayman G; MaGIC Study Group. Temporal patterns of hypoglycaemia and burden of sulfonylurea-related hypoglycaemia in UK hospitals: a retrospective multicentre audit of hospitalised patients with diabetes. *BMJ Open*. 2014;4:e005165.
  53. Heaton PC, Desai VC, Kelton CM, Rajpathak SN. Sulfonylurea use and the risk of hospital readmission in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2016;16:4.
  54. Deussenberry CM, Coley KC, Korytkowski MT, Donihi AC. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. *Pharmacotherapy*. 2012;32:613-7.
  55. Stuart K, Adderley NJ, Marshall T, Rayman G, Sitch A, Manley S, et al. Predicting inpatient hypoglycaemia in hospitalized patients with diabetes: a retrospective analysis of 9584 admissions with diabetes. *Diabet Med*. 2017;34:1385-91.
  56. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1226-32.