

Internamentos por Hipoglicemia num Serviço de Medicina Interna: Uma Análise de 8 Anos

Hypoglycemia Hospitalizations in an Internal Medicine Department: An 8-Year Analysis

Y. Mamade¹, M. Vasconcelos¹, R. Valente¹, Á. Chipepo¹, C. Machado¹, F. Araújo¹, J.L. Araújo¹

1 – Serviço de Medicina Interna, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.

Resumo

Introdução: A hipoglicemia pode ter complicações graves e originar custos significativos.

Objetivo: Caracterizar os internamentos por hipoglicemia nos 8 anos de existência de um hospital distrital.

Métodos: Estudo retrospectivo, transversal e descritivo, dos internamentos no serviço de Medicina entre Março de 2012 e Dezembro de 2019. Os dados foram extraídos dos processos clínicos e analisados em *Microsoft Excel*[®].

Resultados: Ocorreram 153 internamentos por hipoglicemia. A maioria eram mulheres (54,2%), com média de idades de 75,5 anos. Registaram-se 13% das hipoglicemias em não diabéticos, sendo a causa mais frequente a omissão da refeição. Nos 133 doentes com diabetes a maioria (97%) tinha diabetes tipo 2 e o principal fator precipitante foi a iatrogenia (65,4%). Os diagnósticos concomitantes mais frequentes foram as infeções (28%) e a doença renal crónica (17,6%). A maioria estava medicada com sulfonilureias (63,9%). À data de alta 12,4% dos doentes suspenderam terapêutica. A mortalidade foi de 12% nos doentes diabéticos e 25% nos não diabéticos.

Conclusões: A hipoglicemia foi uma causa pouco frequente de internamento e a sua incidência parece estar a decrescer. Para isso contribuiu um maior alerta por parte dos clínicos e o reconhecimento precoce por parte dos doentes. Os doentes com diabetes tipo 2 constituem a maioria da amostra, sendo os fármacos com maior expressão as sulfonilureias, na maioria suspensas após a alta.

Palavras-chave: hipoglicemia; diabetes; sulfonilureias.

Abstract

Introduction: Hypoglycemia leads to severe complications and significant costs.

Objective: To characterize hospitalizations due to hypoglycemia throughout the 8 years of a hospital's existence.

Methods: Retrospective, cross-sectional and descriptive study of hospitalizations in an Internal Medicine ward between March 2012 and December 2019. Data was extracted from patient files and analyzed with *Microsoft Excel*[®].

Results: There were 153 admissions due to hypoglycemia. Females were predominant (54,2%), with a mean age of 75,5 years. 13% of hypoglycemia occurred in non-diabetic patients, the majority associated with fasting. Of the 133 patients with diabetes, 97% had type 2 diabetes and the main precipitating factor was iatrogenesis (65,4%). The most frequently associated diagnosis were infections (28%) and chronic kidney disease (17,6%). Most patients were medicated with sulfonylureas (63,9%). At discharge, 12,4% of the patients discontinued all therapy. Mortality was 12% in diabetic patients and 25% in non-diabetic patients.

Conclusions: Hypoglycemia was an infrequent cause of hospitalization and its incidence is decreasing. This can reflect an increased awareness among clinicians and earlier symptom recognition by patients. Most patients had type 2 diabetes and were taking sulfonylureas. In the majority of cases, these drugs were discontinued at discharge.

Keywords: hypoglycemia; diabetes; sulfonylureas.

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Yasmin Mamade
Serviço de Medicina Interna
Hospital Beatriz Ângelo
Avenida Carlos Teixeira 3
2674-514 Loures
Portugal
Móvel/Mobile: +351 926887138
E-mail: yasminmamade@gmail.com

> INTRODUÇÃO

Define-se hipoglicemia nos doentes diabéticos, de acordo com a Associação Americana de Diabetes e a Agência Europeia do Medicamento, como “qualquer redução anormal da glicemia que expõe o indivíduo a um potencial dano”, tendo sido proposto o valor de 70 mg/dL como *cut-off*. Estratificam-se as hipoglicemias de acordo com a sua gravidade em: nível 1 – entre 54 e 70 mg/dL; nível 2 – inferior a 54 mg/dL e nível 3 – doentes com evento grave com alteração do estado mental e/ou físico que necessite de assistência de terceiros para recuperação. ⁽¹⁾

As conclusões retiradas de estudos como o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ⁽²⁾ e o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ⁽³⁾ apontam para que a grande maioria dos episódios de hipoglicemias esteja relacionada com a medicação, nomeadamente antidiabéticos orais ou insulina. Outras causas mais raras incluem tumores pancreáticos, doenças auto-imunes, doenças do metabolismo, infeções ou exercício intenso. ⁽⁴⁾ A mortalidade por hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 1 ou 2 tem vindo a aumentar de acordo com estudos recentes ^(3,5,6) nomeadamente em doentes com diabetes tipo 1 com episódios de hipoglicemia grave, sendo responsáveis por 5-6% da mortalidade nestes casos. A diminuição da resposta simpática à hipoglicemia por disfunção autonómica nestes doentes pode estar na base do problema.

A hipoglicemia está associada a um aumento das complicações macrovasculares, como mostrado no estudo ADVANCE. ⁽⁷⁾ Resulta ainda numa diminuição do bem-estar psicológico e na qualidade de vida geral dos indivíduos diabéticos, sendo um dos fatores limitantes no seu tratamento. A hipoglicemia está ainda associada a um aumento do risco de demência em indivíduos com mais de 65 anos. ⁽³⁾

Apesar da evolução no tratamento da diabetes, as hipoglicemias continuam a ser responsáveis por internamentos e complicações como quedas e acidentes de viação, principalmente em doentes sob terapêutica com insulina ou sulfonilureias. ⁽⁴⁾

Num estudo realizado no Centro Hospitalar no Porto, registaram-se 315 episódios de hipoglicemia no serviço de urgência (SU) do referido hospital em 2 anos, sendo registados como principais precipitantes o aporte inadequado de hidratos de carbono e a terapêutica excessiva. De referir que a maioria destes doentes se encontrava sob insulina (65,1% e 72,5% em cada ano) e 86,6% tiveram alta diretamente do SU. ⁽⁸⁾

O programa de estudos HIPOS (*Hypoglycemia in Portu-*

gal), constituiu uma sequência de 3 estudos observacionais para analisar o panorama das hipoglicemias em Portugal nos diferentes locais de prática clínica: ambulatório (HIPOS-PHARMA), urgência (HIPOS-ER) e internamento (HIPOS-WARD). Destaca-se o HIPOS-ER, com referência a 238 eventos, em que a omissão de refeição foi identificada como a causa mais frequente em 56% dos casos. ⁽⁹⁾ Numa sub-análise do estudo HIPOS-WARD, verificou-se que dos 176 doentes com diabetes, 32,95% tinham tido pelo menos uma hipoglicemia no ano anterior. A salientar que 50% dos doentes estava sob terapêutica com insulina e 30,1% com secretagogos (10,2% encontravam-se sob terapêutica dupla com secretagogo e insulina). Confirmou-se o elevado impacto económico dos episódios repetidos de hipoglicemia e da morbimortalidade associada aos mesmos (> 2000 €/evento com hospitalização). ⁽¹⁰⁾

Outro estudo mostrou uma elevada prevalência na prescrição de secretagogos nos doentes internados por hipoglicemia e uma elevada mortalidade a longo prazo por complicações macrovasculares. ⁽¹¹⁾

> OBJETIVOS E MÉTODOS

Os autores apresentam um estudo retrospectivo, transversal e descritivo dos internamentos no serviço de Medicina Interna entre Março de 2012 e Dezembro de 2019. A seleção de casos foi feita com base na codificação (ICD-9 até 2016 e ICD-10 posteriormente) dos internamentos por hipoglicemia no respectivo período, correspondendo aos códigos de hipoglicemia em doentes com e sem diabetes *mellitus*.

Posteriormente foram avaliadas variáveis demográficas como o sexo, idade; diagnóstico prévio de diabetes, características da diabetes como o tipo (1 ou 2), tempo de evolução, complicações conhecidas associadas e valor de hemoglobina glicada. Foi ainda avaliado o número de internamentos por ano, a taxa de filtração glomerular à admissão, a causa mais provável de hipoglicemia, diagnósticos concomitantes, a terapêutica antidiabética prévia e na alta e a mortalidade no internamento.

Todos os dados foram extraídos do processo clínico electrónico e avaliados posteriormente em *Microsoft Excel 2015* através de análise estatística descritiva (média, desvio padrão, percentagens).

> RESULTADOS

Durante os oito anos avaliados (entre 2012 e 2019) ocorreram 153 internamentos por hipoglicemia, correspondendo a 0,42% do total de internamentos. O número de

hipoglicemias tem vindo a decrescer, tendo-se, no entanto, observado um ligeiro aumento no ano de 2017, como descrito na Figura 1.

A maioria dos doentes eram mulheres (54,2%) com média de idades de 75,5 anos (DP= 12,5 anos), com um mínimo de 30 anos e um máximo de 95 anos (Figura 2).

Dos 153 casos de hipoglicemia identificados, 133 ocorreram em doentes com diabetes, enquanto 13% ocorreram em doentes não diabéticos. Nos doentes com diabetes, 4 (3,01%) tinham diabetes tipo 1 e 129 (96,99%) tinham diabetes tipo 2.

A caracterização da diabetes foi feita com base na sua divisão em diabetes tipo 1 ou 2, tempo de evolução, complicações conhecidas da doença e hemoglobina glicada.

Relativamente ao tempo de evolução, 27,8% dos doentes apresentavam diabetes com mais de 10 anos de evolução, sendo que em cerca de 42% dos doentes não foi possível apurar o tempo de evolução da doença.

A hemoglobina glicada (HbA1c) média dos doentes avaliados era de 6,9% (35,3% dos doentes com HbA1c inferior a 6,5%), sendo de 8,1% nos doentes insulino-tratados. As complicações da diabetes mais frequentemente identificadas foram a nefropatia diabética (41%), a doença

vascular cerebral (25%) e a doença arterial coronária (23%). Na Figura 3 estão representados os números absolutos de cada uma das complicações.

Relativamente à disfunção renal, a taxa de filtração glomerular média (calculada pela fórmula MDRD) nos doentes com diabetes foi de 52,2 ml/min, com 25,6% a apresentarem uma TFG inferior a 30 ml/min e 69,9% uma TFG inferior a 60 ml/min. Nos doentes sem diabetes a taxa de filtração glomerular média foi de 56 ml/min.

Quanto à causa da hipoglicemia, a avaliação foi dividida entre doentes com e sem diabetes. Relativamente aos diabéticos, as causas mais frequentes de hipoglicemia foram a iatrogenia (65,4%), omissão de refeição (29,3%) e infeções (23,3%). Nos doentes não diabéticos, as causas mais frequentes foram a omissão de refeição (50%) e a infeção (35%). Todas as causas de hipoglicemia identificadas estão representadas na Figura 4.

De realçar que foi considerada iatrogenia sempre que os doentes referiam cumprimento terapêutico na dose prescrita e negavam jejum prolongado ou omissão de refeição. Considerou-se erro na medicação quando o doente tomou uma dose superior à prescrita. Nalguns casos foram consideradas mais do que uma causa provável de hipoglicemia.

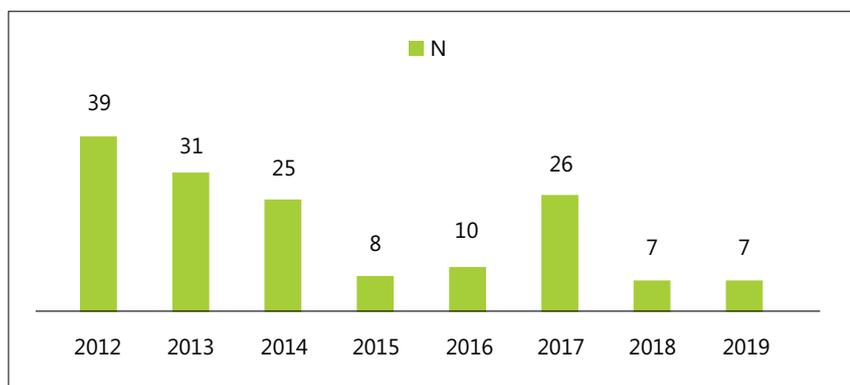


Figura 1 - Distribuição anual dos internamentos por hipoglicemia.

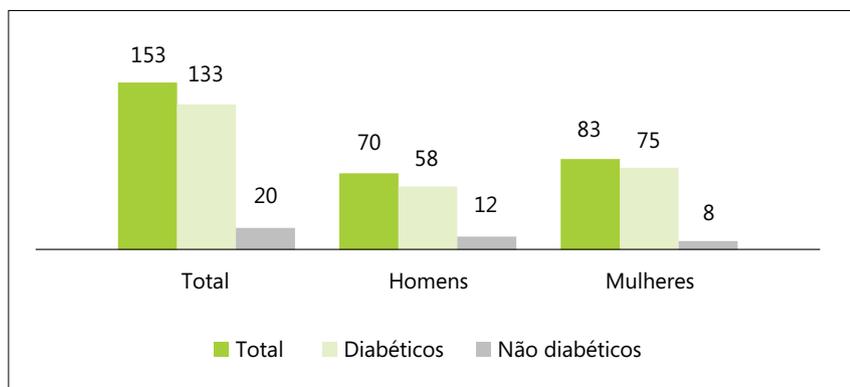


Figura 2 - Distribuição das hipoglicemias por sexo e diagnóstico de diabetes concomitante.

avaliando os hábitos medicamentosos dos doentes diabéticos admitidos por hipoglicemia identificou-se que a maioria deles estava medicada com sulfonilureias (63,9%), dos quais 42,7% com gliclazida, 36,6% com glibenclá-mida, 19,5% com glimepirida e 1,2% com glipizida. Os restantes fármacos mais frequentemente prescritos foram a metformina (52,6%) e insulina (38,3%), estando apenas 31,5% medicados com iDPP4 e 7,5% com outros fármacos. A descrição completa dos hábitos medicamentosos dos doentes no momento da admissão e no momento da alta está representada na Figura 5. De referir que nos doentes insulino-tratados, 57,7% encontrava-se sob análogos lentos, 28,8% insulina intermédia e 13,5% insulinas de mistura.

No que toca aos hábitos medicamentosos dos doentes à admissão, foi avaliada a percentagem que se encontrava medicada com sulfonilureias ao longo dos 8 anos avaliados (Figura 6). A prescrição desta classe farmacológica manteve-se estável (com exceção

do ano de 2015 em que o número de internamentos por hipoglicemia foi de apenas 8). Após o internamento por hipoglicemia, a maioria dos

doentes suspendeu a terapêutica com sulfonilureias (6% mantiveram a sulfonilureia) e/ou metformina. Houve ainda 12,4% dos doentes que suspenderam qualquer tipo de terapêutica para a diabetes. Relativamente aos doentes sob insulina, a dose foi ajustada com o objetivo de atingir um controlo metabólico adequado sem hipoglicemias (menos restritivo). Os diagnósticos concomitantes mais frequentes (Figura 7) foram as infeções respiratórias e urinárias (28%) e a doença renal crónica (17,6%). A mortalidade nos internamentos por hipoglicemias foi de 12% nos doentes com diabetes e 25% nos doentes sem diabetes.

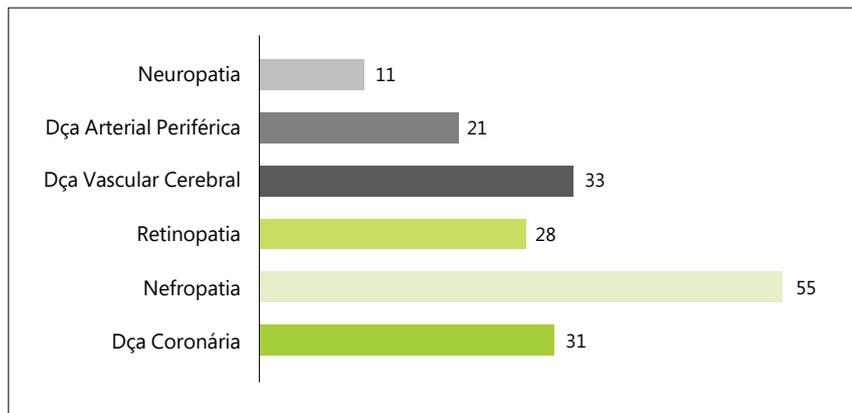


Figura 3 - Complicações da diabetes.

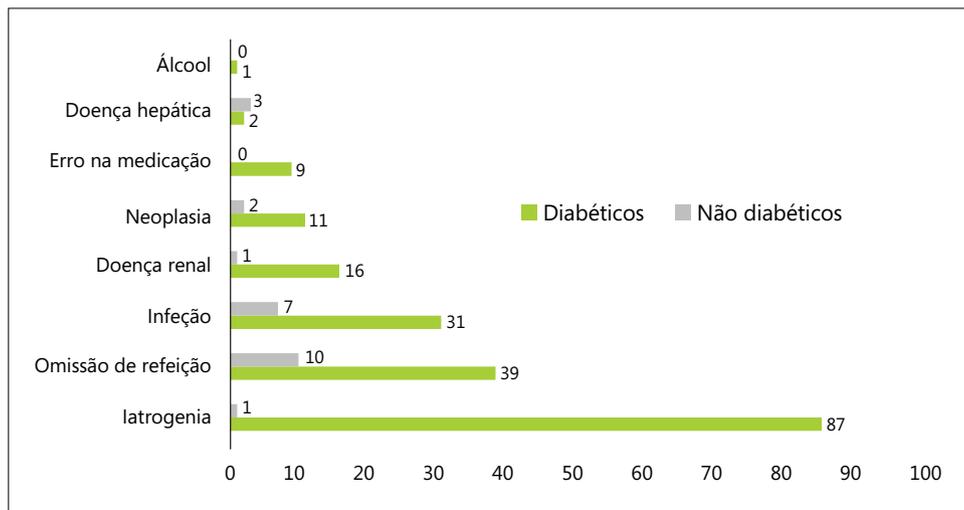


Figura 4 - Causas de hipoglicemia na totalidade dos doentes.

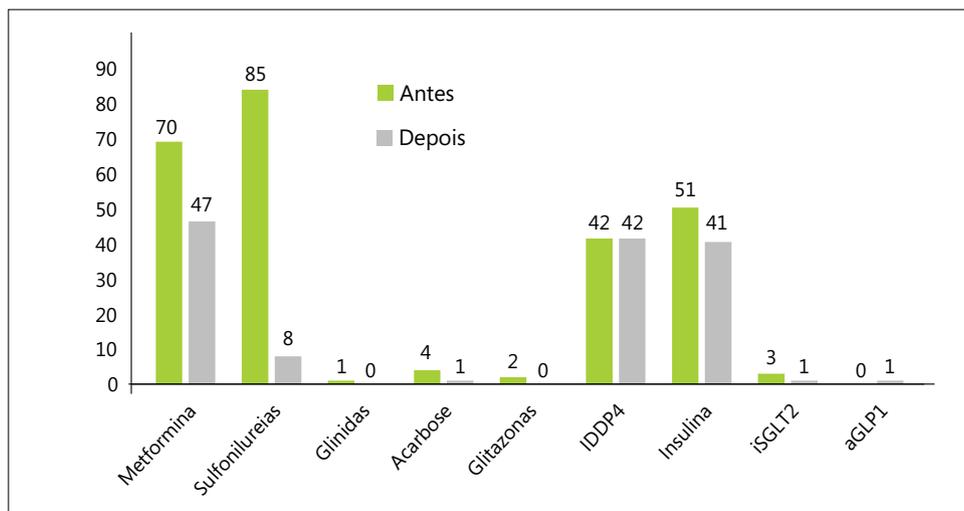


Figura 5 - Terapêutica antidiabética na admissão e na alta.

> DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A hipoglicemia é uma complicação frequente da terapêutica da diabetes, tanto por antidiabéticos orais como por insulina. Sabe-se também que existem terapêuticas mais frequentemente associadas a hipoglicemia, como é o caso das sulfonilureias e da insulina. A maioria dos doentes apresentava diabetes tipo 2, com longo tempo de evolução e múltiplas co-morbilidades, principalmente doença renal, mas também doença vascular cerebral e doença coronária.

A hemoglobina glicada média nos doentes avaliados era de 6,9% (com 35,3% dos doentes com hemoglobina glicada inferior a 6,5%), o que nos poderá levar a supor que os alvos para a população estudada, com as características já referidas, poderiam estar a ser demasiado estritos. No entanto, é importante ressaltar que, numa população com média de

idades de 75 anos e com elevado número de comorbilidades, o valor da hemoglobina glicada pode não reflectir devidamente a glicose média e, conseqüentemente, o controlo metabólico destes doentes.

Ao contrário do que aconteceu em estudos realizados no serviço de urgência ou em contexto pré-hospitalar, observou-se neste trabalho um predomínio dos doentes medicados com sulfonilureias face àqueles medicados com insulina. Uma vez que está recomendada a vigilância por 48 horas de doentes com hipoglicemias em contexto de toma de antidiabéticos orais, compreende-se o maior número de internamentos em doentes medicados com estes fármacos, podendo introduzir algum viés de seleção na população estudada.

Apesar do número de internamentos por hipoglicemia estar globalmente a diminuir, podemos ainda questionar a persistência da elevada prescrição de sulfonilureias, principalmente numa população com idade média superior a 75 anos e com múltiplas comorbilidades.

Como seria expectável, após o internamento por hipoglicemia observou-se um acentuado decréscimo na prescrição de sulfonilureias, privilegiando-se antidiabéticos com um perfil de segurança superior e risco de hipoglicemia vestigial. Verificou-se, uma prescrição reduzida de iSGLT2 e agonistas de GLP1 à data da alta do internamento, o que pode ser explicado por serem fármacos recentes, introduzidos no mercado durante o período do estudo.

A população acompanhada nos serviços e consultas de Medicina Interna é, em regra, uma população idosa, com múltiplas co-morbilidades, polimedicada e com dificuldade na gestão terapêutica. Nesse sentido, o presente trabalho reforça a importância de selecionar terapêuticas antidiabéticas seguras e de estabelecer alvos terapêuticos menos estreitos nesta população, de forma a evitar complicações relacionadas com a terapêutica. <

Colheita de dados e análise estatística/Data collection and statistical analysis:

A colheita de dados foi aprovada pela comissão de ética e direção de serviço local/*Data collection was approved by the local ethics committee and by the service direction.*

A análise estatística do estudo foi repartida pelos autores/*The statistical analysis of the study was shared by the authors.*

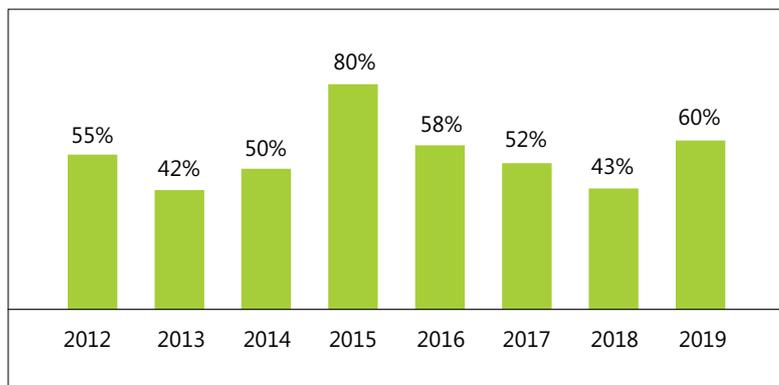


Figura 6 - Prevalência da prescrição de sulfonilureias em doentes internados por hipoglicemia.

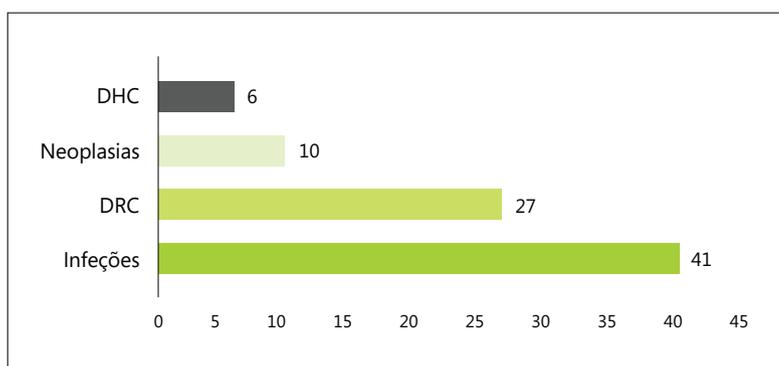


Figura 7 - Diagnósticos concomitantes mais frequentes.

Conflitos de interesse/Conflicts of interest:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse/*The authors declare that they have no conflicts of interest.*

Patrocínios/Sponsorships:

Os autores negam a existência de patrocínios/*The authors deny the existence of sponsorships.*

BIBLIOGRAFIA

1. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harri-man KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care.* 2017 Dec; 40(12): 1622-1630.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;

- 352(9131): 837-53.
3. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 2007 May 3; 356(18): 1842-52.
 4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar; 94(3): 709-28.
 5. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, Feltbower RG, Svensson J, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia.* 2007 Dec; 50(12): 2439-42.
 6. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010 Jan 8; 340: b4909.
 7. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010 Oct 7; 363(15): 1410-8.
 8. Almeida R, Pereira MT, Dores J. Caracterização dos Episódios de Hipoglicemia em Diabéticos Admitidos no Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2015; 10 (2): 70-77.
 9. Conceição J, Dores J, Araújo F, Laires PA, Carr RD, Brodovicz K, et al. Severe hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes requiring emergency hospital admission: The Hypoglycaemia In Portugal Observational Study-Emergency Room (HIPOS-ER). *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jan; 20(1): 50-59.
 10. Ferreira JP, Araújo F, Dores J, Santos L, Pape E, Reis M, et al. Hospitalization Costs Due to Hypoglycemia in Patients with Diabetes: A Microcosting Approach. *Diabetes Ther.* 2020 Oct; 11(10): 2237-2255.
 11. Fonseca R, Duarte J, Bello C, Santos F, Vasconcelos C. Internamento por Hipoglicémias – Fatores de Risco e Evolução. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2017; 12(1): 3-8.