

Orientações para o Tratamento da Hipoglicemia em Adultos com Diabetes*

Guidelines for Treating Hypoglycemia in Adults with Diabetes**

D. Nascimento do Ó¹, A.C. Paiva¹, A.L. Pereira¹, F. Rosário¹, I. Correia¹, M. J. Afonso¹, T. Laginha¹, L. Serrabulho¹, J.M. Boavida¹, J.R. Raposo^{1,2}

1 – APDP – Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

2 – CEDOC – Centro de Estudos de Doenças Crónicas, NOVA Medical School- Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal.

Resumo

Perante a necessidade de uniformizar conceitos e atitudes dos profissionais de saúde que estão envolvidos na consulta com a pessoa com diabetes e de forma a promover uma abordagem da hipoglicemia de forma padronizada, eficaz e segura, nas diferentes áreas clínicas, propõe-se com este documento apresentar as orientações para o tratamento das hipoglicemias. A intervenção dos profissionais de saúde deve ser facilitadora dos processos que contribuem para que as pessoas com diabetes adotem os comportamentos dos autocuidados fundamentais para a boa compensação da diabetes, prevenção e tratamento adequado da hipoglicemia e, desta forma melhorarem os resultados em saúde. Na gestão diária do regime terapêutico torna-se fundamental que a pessoa com diabetes detenha as competências necessárias para a prevenção, identificação e tratamento da hipoglicemia. É importante realçar que cada unidade local de saúde pode ter necessidade de adaptar estas orientações de acordo com a realidade local.

Summary

Given the need to standardize the concepts and attitudes of health professionals who are involved in consultations with people with diabetes and in order to promote a standardized, effective and safe approach to hypoglycemia in different clinical areas, this document proposes to present guidelines for the treatment of hypoglycemia. The intervention of health professionals should facilitate the processes that contribute to people with diabetes adopting self-care behaviors that are fundamental for the good compensation of diabetes, prevention and adequate treatment of hypoglycemia and, in this way, improve health outcomes. In the daily management of the therapeutic regimen, it is essential that the person with diabetes has the necessary skills for the prevention, identification and treatment of hypoglycemia. It is important to emphasize that each local health unit may need to adapt these guidelines according to the local reality.

> INTRODUÇÃO

A hipoglicemia é considerada como complicação aguda da diabetes relacionada com a terapêutica hipoglicemiante injetável e/ou oral, ^(1,2) (que aumenta os níveis de insulina e, portanto, reduz as concentrações plasmáticas de glicose). Aproximadamente 90% das pessoas com diabetes insulino-tratadas já experienciaram episódios de hipoglicemia ⁽³⁾ e cerca de 1/5 das pessoas com diabetes referem episódios de hipoglicemias ligeiras a moderadas nos últimos três meses. ⁽⁴⁾

A importância do impacto dos episódios de hipoglicemia no dia-a-dia das pessoas com diabetes depende da

gravidade do episódio, da resposta e da duração da recuperação. Em alguns estudos ficaram demonstradas as associações entre a hipoglicemia e a ocorrência de eventos cardiovasculares – por exemplo, arritmias, isquemia do miocárdio e insuficiência cardíaca, ^(5,6) demência ⁽⁷⁾ e aumento de peso – relacionado com alimentação “defensiva”. ⁽⁸⁾ As manifestações neurológicas associadas à hipoglicemia, nomeadamente sintomas de irritabilidade, agressividade, pensamento e discurso lentificados, confusão, desorientação, alterações comportamentais, apatia, convulsões, hemiparesias transitórias, alterações do estado de consciência e coma podem ser de duração, gravidade e impacto variáveis. Os

* Não se aplicam ao tratamento das pessoas com diabetes com sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina.

** Do not apply to the treatment of people with diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion system.

acidentes e incapacidades resultantes das manifestações neurológicas ampliam o impacto das hipoglicemias. As hipoglicemias severas representam um custo substancial para as pessoas com diabetes, sociedade e Serviço Nacional de Saúde.⁽⁹⁾

Estes episódios de hipoglicemia podem representar uma barreira importante na manutenção dos objetivos de tratamento definidos e na adesão terapêutica,^(1,10) uma vez que, por medo, ansiedade e depressão,⁽¹¹⁾ ou por se associarem a uma redução da percepção na qualidade de vida, aumento do absentismo, redução da produtividade e aumento dos custos de saúde^(12,13,14) podem promover comportamentos “defensivos”.

Os resultados do Estudo DAWN 2 (*Diabetes Attitudes Wishes and Needs*)⁽¹⁵⁾ realçaram os receios das pessoas com diabetes e familiares/cuidadores relativamente à ocorrência de hipoglicemias, em especial às hipoglicemias noturnas.

> HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia é caracterizada por uma redução na concentração de glicose no plasma a um nível que pode induzir sintomas ou sinais, tais como alterações da consciência e/ou estimulação do sistema nervoso simpático. Define-se pela **Tríade de Whipple** – valor de glicose baixo no sangue, sintomas associados à diminuição da concentração sanguínea de glicose e reversão ou melhoria desses sintomas com a reversão da hipoglicemia (após administração de solução de glucose).^(16,17,18)

Sinais e Sintomas

Os sintomas de hipoglicemia alertam a pessoa para o seu início, variam consideravelmente entre as diferentes pessoas, variando com a idade, com o tratamento e com os anos de diagnóstico da diabetes e podem modificar-se ao longo do tempo.⁽¹⁹⁾

No caso de mau controlo metabólico, com hiperglicemias mantidas, por vezes podem surgir sintomas de hipoglicemia com valores normais de glicemia – euglicémicos.

Os sintomas podem ser classificados como autonómicos e neuroglicopénicos (Quadro I).

Classificação

A classificação de hipoglicemia tem sofrido alterações e evoluções ao longo do tempo. Recentemente, o Grupo Internacional para o Estudo da Hipoglicemia definiu um consenso de classificação das hipoglicemias⁽²⁰⁾ e adap-

tado pela ADA na publicação dos *Standards of Medical Care*, 2019⁽²¹⁾ apresentado no Quadro II.

Quadro I - Sintomas de hipoglicemia.

Autonómicos	Neuroglicopénicos
Tremores Taquicardia Sudorese Ansiedade Fome Parestesias Irritabilidade	Dificuldade de concentração Alterações no comportamento Fraqueza Sonolência Alterações da visão Dificuldade em falar Cefaleia Tonturas Confusão Convulsões Coma

Quadro II - Classificação de hipoglicemias.

Classificação de hipoglicemia	
Nível	Critério/descrição
Nível 1	Se Glicemia < 70 mg/dl e ≥ 54mg/dl
Nível 2	Se Glicemia < 54 mg/dl
Nível 3	Adulto não cooperante e/ou sem capacidade de deglutição ou inconsciente

Fatores de Risco

O risco de hipoglicemia está intimamente ligado a fatores orgânicos muito heterogêneos e à complexidade decorrente da duração da doença, da rede social de apoio, da motivação, da aprendizagem da gestão da diabetes, da fase do ciclo de vida e da terapêutica da diabetes. Em caso de incapacidade física ou cognitiva a resposta comportamental ao tratamento da hipoglicemia pode ser afetada. Existem diferentes fatores de risco como apresentado no Quadro III.

Da terapêutica da diabetes fazem parte alguns fármacos que se associam a um maior risco de hipoglicemia:

- Insulina – risco mais elevado nas insulinas de ação rápida; o risco é menor nos análogos de insulina de ação lenta (glargina, detemir, degludec);
- Segretagogos – Os fármacos que estimulam a libertação de insulina têm risco associado de hipoglicemia – o grupo das Sulfonilureias e a metaglinidas. Destes fármacos, o risco é maior nos agentes com maior duração de ação (glibenclamida);
- Os restantes antidiabéticos orais ou injetáveis não possuem risco aumentado de hipoglicemias *per se*. No entanto, quando associados a terapêutica com insulina ou com segretagogos aumentam esse risco. A adição de Sulfonilureias à Metformina confere um risco de hipoglicemias ligeiras a moderadas 6 vezes

- superior ao das associações Metformina e inibidores DPP4, ou de Metformina e pioglitazona ⁽²²⁾;
- Vários outros fármacos foram associados a risco de hipoglicemia, mas existe pouca evidência acerca desta associação;
 - A ingestão de bebidas alcoólicas pode potenciar a ocorrência de hipoglicemia e maior dificuldade na sua correção.

Quadro III - Fatores de risco para a hipoglicemia.

Fatores Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Controlo glicémico rigoroso - História anterior de hipoglicemia grave - Tratamento inadequado de hipoglicemias anteriores - Monitorização inadequada da glicemia - Terapêutica hipoglicemiante (insulina ou secretagogos de insulina) - Lipodistrofias - Primeiro trimestre da gravidez, parto e pós-parto - Amamentação - Diminuição da sensibilidade às hipoglicemias - Disfunção hepática grave - Fases tardias da doença renal - Disfunção cognitiva/ - Demência - Polimedicação
Estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> - Desajuste entre a atividade física e a ingestão de hidratos de carbono ou da medicação - Estilo de vida irregular - Perda de peso acentuada sem ajustes da medicação da diabetes
Nutricionais	<ul style="list-style-type: none"> - Má absorção de alimentos - Omissão ou atraso das refeições - Ingestão de bebidas alcoólicas - Vômitos ou diarreia

Casos Especiais

Insuficiência Renal Crónica

A insuficiência renal crónica implica alterações no equilíbrio da glicemia, que variam consoante a sua gravidade. Numa fase inicial, condiciona aumento da resistência à insulina e, conseqüentemente, elevação dos valores de glicemia. Em fases mais avançadas, a redução da neoglicogénese renal, a redução da excreção de insulina (com a conseqüente elevação da sua concentração) e de outros fármacos hipoglicemiantes conduz a um maior risco de ocorrência de hipoglicemia.

A insuficiência renal reduz o metabolismo do etanol, potenciando o efeito hipoglicemiante das bebidas alcoólicas. Pelo aumento do risco de hipoglicemia, a existência de insuficiência renal implica medidas preventivas, tais como a redução e acerto de doses de insulina ou de sulfonilureias, podendo mesmo conduzir à suspensão parcial ou total da terapêutica em curso.

A correção de hipoglicemia em contexto de insuficiência renal deve ter em conta as seguintes particularidades:

- Podem ser mais prolongadas (por redução de excreção de agentes hipoglicemiantes);
- A correção não deve consistir em sumos de fruta.

Doença Cardiovascular

A hipoglicemia tem mais implicações em pessoas com doença cardiovascular instalada:

- o risco de alterações cognitivas mais severas é maior com doença cerebrovascular associada;
- o risco de episódios cardiovasculares agudos (nomeadamente arritmia e morte súbita) é maior em pessoas com patologia cardiovascular, podendo ocorrer no imediato ou nos dias subseqüentes a um episódio de hipoglicemia.

Neuropatia Autonómica

Em pessoas com neuropatia autonómica a perceção de hipoglicemia é menor, a identificação hipoglicemia pode ocorrer com valores já muito reduzidos e facilitar a ocorrência de coma hipoglicémico.

Em doentes com gastroparésia podem surgir hipoglicemias por atraso na absorção das refeições. O uso de insulina ou de sulfonilureias deverá ser mais cauteloso. A correção da hipoglicemia poderá ser mais complexa e demorada, também por atraso de absorção de hidratos de carbono de absorção rápida. Se existir o conhecimento prévio de gastroparésia, poderá ser antecipada a administração de glucagon ou a utilização endovenosa de glicose. ⁽²¹⁾

Pessoas Idosas

As pessoas idosas apresentam uma maior prevalência de co-morbilidades associadas a disfunção orgânica e de complicações associadas aos anos de duração da diabetes:

Doença Cardiovascular, Insuficiência Renal Crónica, Neuropatia Autonómica.

A disfunção cognitiva, também mais prevalente neste grupo etário, condiciona:

- dificuldade de reconhecimento das hipoglicemias e dificuldade de identificação pelos profissionais de saúde;
- a subnutrição constitui um fator de risco para hipoglicemias;
- comparativamente com os adultos mais jovens, os sintomas autonómicos ocorrem com níveis de gli-

cose plasmática inferiores, e os sintomas cognitivos com níveis de glicose mais elevados;

- A recorrência dos episódios de hipoglicemia agrava a função cognitiva e a perda de autonomia, favorecem as quedas e o risco de fraturas e as hospitalizações.

Insuficiência Hepática

A insuficiência hepática, por redução de neoglicogénese condiciona a ocorrência de maior número de hipoglicemias com maior duração e maior dificuldade de correção. A utilização de glucagon é menos eficaz.

O efeito hipoglicemiante associado a bebidas alcoólicas é potenciado, com maior gravidade de hipoglicemias.

Doença de Addison

A doença de Addison pode ser concomitante com a Diabetes tipo 1. Nestes doentes a constatação de hipoglicemias poderá indiciar uma descompensação da terapêutica glicocorticóide, pelo que deve ser efetuada avaliação nesse sentido.

Em episódios agudos com gravidade deverá ser efetuada a administração de hidrocortisona endovenosa como forma de precaução.

> TRATAMENTO

Em qualquer situação de suspeita de hipoglicemia, é importante avaliar a glicemia capilar. No entanto, se não for possível a avaliação da glicemia capilar e a pessoa apresentar sintomas, o tratamento deve ser iniciado.

A hipoglicemia deve ser tratada sempre que a glicemia seja ≤ 70 mg/dl, com ou sem sintomas. No geral, o tratamento requer a ingestão de hidratos de carbono de absorção rápida até glicemia > 70 mg/dl e ausência de sintomas. Dependendo das circunstâncias (valor da glicemia, estado de consciência e capacidade de deglutição) apresentam-se de seguida os procedimentos necessários. Ver Figura 1.

A – Adulto Consciente e com Capacidade de Deglutição

NÍVEL 1 – Glicemia < 70 e ≥ 54 mg/dl

1º Passo – Ingestão oral de 15 a 20g de hidratos de carbono (HC) de absorção rápida:

- preferencialmente a glicose, sob a forma de comprimidos/pastilhas de glicose ou solução oral de glicose, que fornece exclusivamente o que o organismo

necessita (glicose pura) e que resulta numa elevação mais rápida da glicemia. ^(21,23,24,25)

Se não estiver disponível, outras fontes de glicose podem ser utilizadas para tratar a hipoglicemia:

- 3 pacotes de açúcar (de 5g cada) diluído num pouco de água;
- 150-200 ml de bebida açucarada com 10g HC/100ml (não são adequadas as bebidas *light*, *diet* ou zero);
- 1-2 *shot*/saqueta de xarope de açúcar *invertido****;
- 1 colher de sopa de mel (20g).

*** O açúcar invertido consiste em um xarope quimicamente produzido a partir do açúcar comum, a sacarose depois de aquecida e na presença de água para ocorrer a hidrólise do açúcar, provocando a quebra da sacarose em dois açúcares que formam a sua molécula: glicose e frutose.

2º Passo – Repetir avaliação da glicemia capilar após 10-15 minutos:

- se **glicemia < 70 mg/dl**, repetir o tratamento. Se a glicemia não normalizar após três ⁽³⁾ tratamentos, administrar 1 mg de glucagon intramuscular (IM) e/ou infusão intravenosa (IV) de dextrose a 10% 100 ml/h ou 300-400 ml de dextrose a 5% em 15 minutos, ⁽²⁶⁾ seguido de dextrose a 5% a 100 ml/h; ^(16,20,27)
- se **glicemia > 70 mg/dl**, a pessoa deverá fazer a refeição/lanche habitual para evitar a repetição da hipoglicemia. Se faltar mais de 1h para a ingestão da refeição, deve fazer um lanche extra com 15-20g de HC de absorção mais lenta (ex.: 3 tostas integrais, 30g pão de mistura). ^(6, 24)

Notas

A glicose é um monossacarídeo que não necessita de digestão antes de ser absorvido. A sacarose (açúcar comum) é um dissacarídeo que necessita de ser previamente convertido em dois monossacarídeos – glicose e frutose (pela ação da sacarose intestinal) antes da absorção.

Os sumos/refrigerantes diferem entre si nas quantidades de HC e na quantidade da bebida por embalagem, podendo originar falta ou sobrecarga de HC, pelo que não são tão aconselháveis para o tratamento habitual da hipoglicemia.

Alimentos que para além de hidratos carbono, contenham gordura e/ou proteína (ex: chocolates, bolos, bolachas, leite, gelados), são desaconselhados para o tratamento da hipoglicemia, uma vez que atrasam a absorção dos HC e deste modo atrasa a elevação da glicemia. ^(21,23)

Em pessoas com diabetes tipo 2, a ingestão de alimentos ricos em proteína pode estimular a produção de insulina sem aumentar a concentração plasmática de glicose, pelo que este tipo de alimentos não deve ser usado para tratar ou prevenir as hipoglicemias.

Para pessoas que necessitem de uma dieta restrita em potássio (devido a doença renal crónica) não se recomendam os sumos de fruta para o tratamento da hipoglicemia.

TRATAMENTO DA HIPOGLICEMIA EM ADULTOS

CONSCIENTE E COM CAPACIDADE DE DEGLUTIR

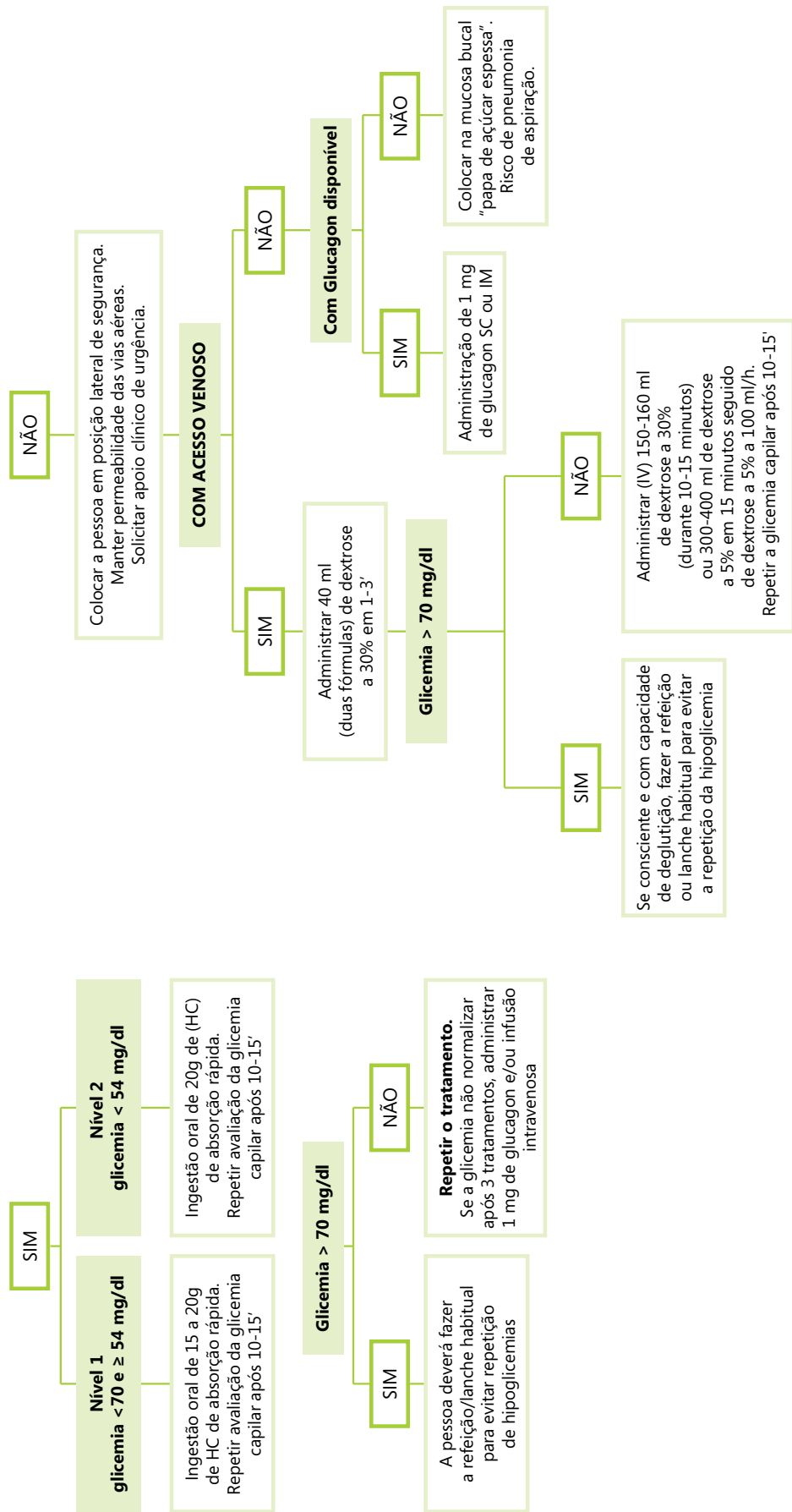


Figura 1 - Fluxograma do tratamento das hipoglicemias nos adultos.

A quantidade de HC necessária para o tratamento da hipoglicemia pode ser superior, dependendo do tipo e dos níveis de insulina em circulação, do tipo de exercício físico efetuado previamente, entre outros fatores.

O Glucagon pode ser menos eficaz em pessoas tratadas com sulfonilureias, pessoas com baixas reservas de glicogénio hepático ou sob influência de álcool ou doença hepática grave.⁽²⁷⁾ Se a hipoglicemia foi tratada com Glucagon, o lanche extra deve conter o dobro dos HC, de forma a garantir a reposição das reservas hepáticas de glicose.⁽⁶⁾

NÍVEL 2 – Glicemia < 54 mg/dl

1º Passo – Ingestão oral de 20g de HC de absorção rápida, preferencialmente glicose,⁽⁶⁾ ou quando não disponível, qualquer uma das opções mencionadas no exemplo anterior (nível 1 – 1º passo), adaptando as respetivas quantidades.

2º Passo – Repetir os passos descritos para o tratamento da hipoglicemia com valores entre 54 mg/dl e 70 mg/dl a partir do 2º passo.

B – Adulto Não Cooperante e/ou Sem Capacidade de Deglutição ou Inconsciente

NÍVEL 3

- Colocar a pessoa em posição lateral de segurança.
- Manter permeabilidade das vias aéreas.
- Solicitar apoio clínico de urgência e/ou contactar 112.

1. Pessoa com acesso venoso

Administrar 40 ml (duas fórmulas) de dextrose a 30% em 1–3 minutos.

– Se **glicemia < 70 mg/dl**, administrar (IV) 150–160 ml de dextrose a 10% (durante 10–15 minutos) ou 300–400 ml de dextrose a 5% em 15 minutos⁽²⁶⁾ seguido de dextrose a 5% a 100 ml/h.^(6,20,27)

Repetir a glicemia capilar após 10–15 minutos.

– Se **glicemia > 70 mg/dl** e a pessoa estiver consciente e recuperar a capacidade de deglutição, deverá fazer a refeição ou lanche habitual para evitar a repetição da hipoglicemia. Se faltar mais de 1h para a refeição, deve fazer um lanche extra com 30–40 g de HC de absorção mais lenta, de forma a garantir a reposição das reservas hepáticas de glicose.⁽⁶⁾

2. Pessoa sem acesso venoso

– Com Glucagon disponível

Administração de 1 mg de glucagon subcutâneo (SC) ou intramuscular (IM).

O Glucagon permite habitualmente a recuperação da consciência em cerca de 15 minutos, podendo ser pro-

cedido de náuseas e vômitos. Para a adequada administração e ação desta terapêutica é fundamental a preparação correta do fármaco.

Se necessário, repetir, uma ou duas vezes a administração de glucagon,⁽²⁸⁾ com intervalo de 15 minutos.

A ação do Glucagon está dependente das reservas de glicogénio hepático. Poderá ser menos eficaz em pessoas com baixas reservas de glicogénio hepático, sob influência do álcool ou doença hepática grave.⁽⁶⁾

Está contra-indicado em pessoas com insulinooma e feocromocitoma.

– Sem Glucagon disponível

Em Portugal, a utilização de pasta de açúcar na face interna da “bochecha” faz parte das recomendações no protocolo de atuação do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) quando não é possível recorrer ao glucagon ou na ausência de acesso venoso.⁽²⁹⁾

Alguns autores referem haver absorção da glicose na cavidade oral, por difusão passiva, mas também por mecanismos de transporte especializados e principalmente no dorso da língua com maior afinidade para a glicose-D.⁽³⁰⁾ No entanto, mesmo ocorrendo alguma absorção de glicose na cavidade oral, já foi demonstrado como sendo um processo não eficaz.⁽³¹⁾ Além disso, resultados de estudos mais recentes, revelaram que a utilização de açúcar ou glicose na cavidade oral não tem efeitos significativos na glicemia,^(32,33) e até à data considera-se não existir evidência científica para a sua eficácia no tratamento da hipoglicemia grave, não sendo recomendado por Associações Internacionais de Diabetes (*ADA, Diabetes Canada, Diabetes UK, ISPAD*).

No entanto, alguns autores⁽³⁴⁾ sugerem que na ausência de outro tratamento e durante a espera de ajuda especializada os acompanhantes podem colocar na mucosa bucal “papa de açúcar espessa”. De notar que a administração de uma solução oral ou sublingual aumenta o risco de pneumonia de aspiração.

Pseudo-hipoglicemia

A pessoa deverá fazer a refeição habitual com HC ou ingerir alimentos com cerca de 15g de HC (exemplos: fruta, bolachas, pão) até à próxima refeição.

Outros Casos

- As pessoas medicadas com hipoglicemiantes com maior duração de ação, como por exemplo as sulfonilureias de 1ª geração e/ou insulinas de ação prolongada, poderão ter indicação para internamento pelo risco de recorrência de hipoglicemia.
- Os inibidores das alfa-glicosidases (acarbose) devem ser utilizados com especial cuidado em pessoas sob

terapêutica com insulina ou secretagogos de insulina, pois dificultam a correção da hipoglicemia com ingestão oral de açúcar. Recomenda-se nestes casos, o tratamento da hipoglicemia com comprimidos de glicose, glicose em gel, dextrose a 30% per os, ou o mel quando os anteriores não estiverem indisponíveis.

- O efeito do tratamento é prejudicado em pessoas que consumiram mais de 2 bebidas alcoólicas padrão****, nas horas anteriores ou naqueles que têm doença hepática em estágio avançado.

Após a reversão da hipoglicemia é essencial identificar a causa por forma a prevenir a hipoglicemia recorrência das hipoglicemias.

É importante que a equipa de saúde aborde a experiência da pessoa relacionada com a hipoglicemia, incluindo a revisão das causas, frequência, sintomas, reconhecimento, gravidade e tratamento.

Após a identificação dos fatores precipitantes das hipoglicemias, é fundamental estabelecer um plano individualizado, não só em relação à terapêutica, nomeadamente a revisão da técnica e locais de administração de insulina como também em relação à monitorização da glicose, alimentação e atividade física.

**** As bebidas têm diferentes graduações alcoólicas, pelo que a medida padrão corresponde a 10–12 gramas de álcool por copo, por exemplo, 3dl cerveja, 1.65dl de vinho, 0.5dl aguardente.

> CONCLUSÃO

A educação terapêutica permite capacitar a pessoa para a prevenção das hipoglicemias e para uma gestão adequada do seu tratamento. Este pode ser complexo e requerer diferentes intervenções de acordo com o valor da glicemia.

Da pesquisa bibliográfica, realizada pelo grupo de trabalho, da análise e discussão das várias orientações e normas nacionais e internacionais, nasceram estas orientações que pretendem servir de base à educação das pessoas adultas com diabetes sem sistema de perfusão contínua de insulina, relativamente à prevenção, identificação e tratamento da hipoglicemia, e que devem ser adaptadas à realidade local, aos recursos disponíveis e à população a que se destina. <

Agradecimentos/Acknowledgments:

A todas as pessoas com diabetes, famílias e cuidadores que diariamente vivem na primeira pessoa, as experiências, os medos e os receios da hipoglicemia e que os partilham com a sua

equipa de saúde. A todos os elementos da equipa multidisciplinar da APDP aqui não mencionados, mas que muito contribuíram, através da partilha das suas experiências, para o enriquecimento destas recomendações/*To all people with diabetes, families and caregivers who daily live in the first person, the experiences, fears and apprehension of hypoglycemia and who share them with their healthcare team. To all the members of the APDP multidisciplinary team not mentioned here, but who contributed a lot, through the sharing of their experiences, to the enrichment of these recommendations.*

BIBLIOGRAFIA

1. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008 Dec; 57(12): 3169-76.
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng AY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes*. 2013 Apr; 37 Suppl 1: S1-3.
3. Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2012 Oct 1; 11(1): 17.
4. Torre C, Guerreiro JP, Romano S, Miranda A, Longo P, Alão S, Conceição J, Laires P. Real-world prevalence of mild to moderate hypoglycemic episodes in type 2 diabetes in Portugal: Results from the HIPOS-PHARMA study. *Prim Care Diabetes*. 2018 Dec; 12(6): 537-546.
5. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 May; 34(5): 1164-70.
6. JBDS-IP Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus, 3rd edition. Revised February 2018. Accessed on 28/11/2021 at: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_HypoGuideline_FINAL_280218.pdf
7. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009 Apr 15; 301(15): 1565-72.
8. Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Aug 9; 6: 541-8.
9. Conceição J, Dores J, Araújo F, Laires P, Carr R, Brodovicz K, Radican L, Nogueira AM. Hipos-ER (Hypoglycemia in Portugal Observational Study - Emergency Room): Clinical Outcomes in Admitted Patients. *Value Health*. 2014 Nov; 17(7): A332.
10. Brod M, Rana A, Barnett AH. Impact of self-treated hypoglycaemia in type 2 diabetes: a multinational survey in patients and physicians. *Curr Med Res Opin*. 2012 Dec; 28(12): 1947-58.
11. Green AJ, Fox KM, Grandy S; SHIELD Study Group. Self-repor-

- ted hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jun; 96(3): 313-8.
12. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2005 Sep; 21(9): 1477-83.
 13. Leiter LA. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemic management. *Canadian Journal of Diabetes.* 2005; 29:186-92.
 14. Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Bøgelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes.* 2014 Feb; 38(1): 45-52.
 15. Nascimento do Ó D, Serrabulho L, Ribeiro RT, Silva S, Covinhas A, Afonso MJ, Boavida JM, Raposo JF. Interpersonal relationships around diabetes: Collating views and experience of people with diabetes, informal care and healthcare professionals in Portugal. 2020. In press.
 16. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2005 May; 28(5): 1245-9.
 17. 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.
 18. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care.* 2005 Dec; 28(12): 2948-61.
 19. Dingle, M. Capítulo 11 - Hipoglicemia. In: *Insulina: Da Teoria à Prática.* 1ª Edição. Lisboa: Lidel; 2018. ISBN: 978-989-752-395-3.
 20. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017 Jan; 40(1): 155-157.
 21. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan; 42(Suppl 1): S1-S2.
 22. Direcção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. Norma nº 052/2011 de 27/12/2011 atualizada a 27/04/2015.
 23. Hanas R. *Diabetes Tipo 1 - em crianças, adolescentes e jovens adultos.* 3ª edição. Lisboa: Lidel; 2007. ISBN: 978-972-757-459-9.
 24. Aronson R, Goldenberg R, Boras D, Skovgaard R, Bajaj H. The Canadian Hypoglycemia Assessment Tool Program: Insights Into Rates and Implications of Hypoglycemia From an Observational Study. *Can J Diabetes.* 2018 Feb; 42(1): 11-17.
 25. Roach P. Why do I need glucose products to treat lows? *Diabetes Forecast.* The Healthy Living Magazine. March 2018. Accessed on 28/11/2021 at: <http://www.diabetesforecast.org/2018/02-mar-apr/why-do-i-need-glucose.html>
 26. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan; 97(1): 16-38.
 27. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013 May; 36(5): 1384-95.
 28. Glucagon (RX). Medscape. Accessed on 28/11/2021 at: <https://reference.medscape.com/drug/glucagen-glucagon-342712>
 29. INEM. Manual das Emergências Médicas. Manual TAS. Versão 2.0. 1ª Edição. Lisboa: INEM; 2012. ISBN 978-989-8646-03-3. Accessed on 28/11/2021 at: <https://www.inem.pt/wp-content/uploads/2017/06/Emerg%C3%Aancias-M%C3%A9dicas.pdf>
 30. Oyama Y, Yamano H, Ohkuma A, Ogawara K, Higaki K, Kimura T. Carrier-mediated transport systems for glucose in mucosal cells of the human oral cavity. *J Pharm Sci.* 1999 Aug; 88(8): 830-4.
 31. Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of instant glucose. Failure of absorption through oral mucosa. *JAMA.* 1978 Oct 6; 240(15): 1611-2.
 32. Chlup R, Zapletalova J, Peterson K, Poljakova I, Lenhartova E, Tancred A, Perera R, Smital J. Impact of buccal glucose spray, liquid sugars and dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009 Sep; 153(3): 205-9.
 33. Ramos Correia PM. Variação da glicemia após a administração sublingual de sacarose: implicações para o tratamento pré-hospitalar da hipoglicemia. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior. Accessed on 28/11/2021 at: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/904>
 34. Cryer PE, Hirsch IB, Mulder JE. *Hypoglycemia in adults with diabetes mellitus.* Wolters Kluwer 2019. Accessed on 28/11/2021 at: <https://www.uptodate.com/contents/hypoglycemia-in-adults-with-diabetes-mellitus>