

Joana Filipa Mota Rodrigues

Hipoglicémia - Da Bioquímica à Clínica

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Orientador/a: Isabel Ribeiro

Lisboa

2014

Joana Filipa Mota Rodrigues

Hipoglicémia - Da Bioquímica à Clínica

Dissertação apresentada para obtenção do mestrado no curso de Ciências Farmacêuticas pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientador/a: Isabel Ribeiro

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Lisboa

2014

Resumo

Apesar dos hidratos de carbono representarem apenas 1% do peso corporal, são essencialmente importantes nas reações químicas que fornecem energia às células, principalmente ao cérebro. A glicose é o monossacarídeo com maior relevância para obtenção de energia. As outras oses provenientes dos hidratos de carbono vão-se integrar no metabolismo da glicose.

Para manter a glicémia dentro do intervalo de valores de referência, há um sistema de regulação endócrino, do qual a insulina e o glucagon desempenham um papel predominante.

A hipoglicémia define-se como um estado metabólico caracterizado por níveis de glicémia inferiores a 55 mg/dL, acompanhada de manifestações clínicas de intensidade e expressão variáveis, que refletem sintomas como a ansiedade, palpitações, tremores, défice cognitivo e coma.

A glicose presente no organismo pode ser proveniente da dieta, ou da produção endógena. Deste modo, a hipoglicémia pode resultar de um consumo excessivo de glicose (exercício físico ou aumento de perdas externas) ou de um inadequado aporte de glicose (produção endógena insuficiente ou inanição).

A hipoglicémia é uma complicação aguda, muito frequente, que surge como consequência do tratamento da diabetes com insulina e/ou sulfonilureias e, com muito menos frequência, no indivíduo não diabético. Neste, a hipoglicémia pode ser consequência primária de uma patologia, ou seja, por intervenção direta no metabolismo da glicose, ou consequência secundária de uma patologia, ou seja, por um mecanismo não direto. O estado de jejum ou pós-prandial do indivíduo quando surge a hipoglicémia também auxilia no diagnóstico diferencial.

Para estabelecer o diagnóstico é necessário se verificar a tríade de Whipple: (1) sinais e sintomas compatíveis com hipoglicémia; (2) baixa concentração de glicémia; (3) melhoria dos sintomas após aumento da glicémia. O tratamento da hipoglicémia passa pela administração de hidratos de carbono, nomeadamente sacarose.

O presente trabalho tem como objetivo, numa primeira parte, fazer a revisão, do ponto de vista bioquímico, dos mecanismos associados ao metabolismo dos glúcidos e da regulação da glicémia que contribuem para a rápida correção da hipoglicémia. Numa segunda parte, pretende-se descrever-se as manifestações clínicas, as várias classificações de hipoglicémia e os mecanismos em cada caso/patologia. Numa terceira parte apresenta-se a abordagem diagnóstica na suspeita de hipoglicémia e qual a terapêutica mais adequada.

Por último pretende-se evidenciar a relação da hipoglicémia versus hiperglicemia. Enquanto estados crónicos de hiperglicemia têm sido associados a disfunções de vários órgãos a longo prazo, episódios hipoglicémicos, apesar de pontuais, estão associados, a lesões neurológicas a curto prazo e até morte. Associações científicas como The American Diabetes Association e The Endocrine Society têm vindo a disponibilizar informação para uma maior compreensão do episódio hipoglicémico, as suas implicações e estratégias para prevenção. Neste sentido, concluiu-se que é essencial identificar o mecanismo que conduziu à hipoglicémia de modo a prevenir a sua recorrência.

Índice

1.	Glúcidos: classificação e metabolismo.....	1
1.1.	Definição e Classificação	1
1.2.	Hidrólise enzimática	2
1.3.	Metabolismo dos glúcidos	2
1.3.1.	Catabolismo.....	3
1.3.1.1.	Glicólise	3
1.3.1.2.	Formação de Acetil-CoA.....	4
1.3.1.3.	Ciclo de Krebs	4
1.3.1.4.	Cadeia transportadora de eletrões	4
1.3.1.5.	Glicogenólise	5
1.3.2.	Anabolismo	5
1.3.2.1.	Glicogénese	5
1.3.2.2.	Neoglicogénese	6
2.	Regulação endócrina da glucose	6
2.1.	Pâncreas Endócrino	6
2.2.	Efeito da insulina e do glucagon	7
2.3.	Ação das outras hormonas	8
2.4.	Resposta fisiológica à hipoglicémia	9
3.	Manifestações clínicas	11
3.1.	Sinais e Sintomas.....	11
3.2.	Sequelas Neurológicas da Hipoglicémia.....	12
4.	Classificação da Hipoglicémia	14
4.1.	Tríade de Whipple	14
4.2.	Classificação da hipoglicémia no indivíduo diabético e não diabético	14
4.2.1.	Hipoglicémia na Diabetes Mellitus	14
4.2.2.	Hipoglicémia no indivíduo não diabético	15
4.2.2.1.	Class. de hipoglicémia segundo o estado de jejum e pós-prandial	15
4.2.2.2.	Classificação segundo a etiologia	17
5.	Causas de Hipoglicémia	19
5.1.	Hipoglicémia primária	19
5.1.1.	Insulinomas	19
5.1.2.	Disfunção não tumoral.....	19
5.1.3.	Hipoglicémia autoimune	20
5.1.4.	Erros inatos do metabolismo da glucose.....	20
5.2.	Hipoglicémia secundária	21
5.2.1.	Deficiência hormonal	21

5.2.1.1.	Défice de Cortisol e Hormona do Crescimento	22
5.2.1.2.	Défice de Glucagon e Epinefrina	22
5.2.2.	Tumores das células não beta	22
5.2.3.	Outras patologias	23
5.2.3.1.	Insuficiência Hepática	23
5.2.3.2.	Insuficiência Renal.....	23
5.2.3.3.	Insuficiência Cardíaca	24
5.2.3.4.	Sépsis	24
5.2.3.5.	Inanição	24
5.2.4.	Hipoglicémia induzida por fármacos	24
5.2.5.	Hipoglicémia induzida pelo álcool	26
5.3.	Hipoglicémia induzida por exercício físico extenuante	27
5.4.	Hipoglicémia secundária a cirurgia gástrica.....	27
6.	Abordagem diagnóstica	28
7.	Tratamento	30
8.	Prevenção da Hipoglicémia Recorrente	31
9.	Hiperglicémica vs Hipoglicémia	32
10.	Conclusão.....	34
11.	Bibliografia.....	36

1. Glúcidos: classificação e metabolismo

1.1. Definição e Classificação

Os hidratos de carbono são biomoléculas amplamente distribuídos pelas plantas e animais onde têm funções estruturais e metabólicas importantes. ^[1, 2] Os hidratos de carbono são compostos de átomos de carbono, hidrogénio e oxigénio nas proporções representadas pela fórmula empírica $C_n(H_2O)_n$, onde n é um número inteiro. ^[3, 4] O elevado número de átomos de oxigénio presentes nesta molécula, torna-a relativamente polar, sendo solúvel em solutos polares como a água. ^[1, 2]

Os hidratos de carbono são classificados segundo três classes principais: monossacáridos, dissacáridos e polissacáridos. ^[2, 3]

Os monossacáridos, também designados por açúcares simples, consistem num único polihidroxialdeído ou polihidroxiketona, consoante contenha um grupo aldeído ou cetona, respectivamente. ^[1, 2] Os monossacáridos podem conter três carbonos (trioses), quatro carbonos (tetroses), cinco carbonos (pentoses) ou seis carbonos (hexoses). ^[1, 3, 4, 5]

A grande maioria são constituídos por cinco e seis carbonos. ^[1, 2, 3, 4, 6] Os monossacáridos mais importantes de cinco carbonos são a ribose e a desoxirribose, constituintes dos ácidos ribonucleicos (RNA) e desoxirribonucleico (DNA), respetivamente. ^[3] Os açúcares de seis carbonos com maior importância são a glicose, a frutose e a galactose, sendo estas oses isómeros, uma vez que têm o mesmo tipo e número de átomos, mas diferem no seu arranjo tridimensional. ^[1, 3, 6]

Os dissacáridos são compostos que têm dois monossacáridos ligados entre si por ligações covalentes denominadas por ligações glicosídicas. ^[3, 5, 6] Destes, os mais frequentemente encontrados são a maltose (associação de duas oses de glicose), a lactose (associação de uma ose de glicose com uma ose de galactose) e a sacarose (associação de glicose e frutose). ^[2, 3, 5, 6, 7]

A maltose e a lactose têm carácter redutor, uma vez que a função semiacetálica de uma das suas oses está ligada ao oxidrilo alcoólico da segunda ose, por uma ligação osídica. Pelo contrário, a sacarose não tem carácter redutor, pelo que as suas oses estão ligadas pelas suas funções semiacetálicas. ^[1, 3, 5]

Os polissacáridos são constituídos por um grande número de monossacáridos que estão ligados entre si para formar polímeros. Estes podem ser constituídos por

moléculas da mesma ose - homopolissacáridos ou de oses diferentes – heteropolissacáridos. [3, 5]

O glicogénio é um homopolissacárido constituído por moléculas de glicose, sendo uma importante molécula de reserva, no fígado e nos músculos, onde a glicose pode ser metabolizada rapidamente a partir da molécula de glicogénio e a energia resultante usada pelas células. [6, 7]

1.2. Hidrólise enzimática

Para que os hidratos de carbono possam ser absorvidos é necessário o desdobramento sucessivo dos polissacáridos em moléculas com cadeias menores, sendo transformadas em dissacáridos e monossacáridos, designando-se este processo por digestão. [3, 5]

O processo de digestão inicia-se na cavidade oral, onde o amido e o glicogénio são parcialmente hidrolisados por amilases salivares, que catalisam a rutura das ligações glucosídicas α -1,4. No estômago, as amilases salivares são inativadas pelo pH ácido do suco gástrico, mas a digestão dos glícidos continua pela ação da amílase gástricas. No intestino delgado, onde o pH é mais alcalino, a digestão do amido e do glicogénio, a dextrina e a maltose é completada pela amílase pancreática. A maltose, lactose e sacarose são hidrolisados por enzimas presentes na mucosa intestinal (dissacaridases), em monossacáridos glucose, frutose e galactose. Estes monossacáridos são absorvidos na parede intestinal por cotransporte mediado por um gradiente dos iões sódio e entram na veia porta em direção ao fígado, onde são metabolizados. [3, 5, 7]

Os hidratos de carbono de reserva são constituídos exclusivamente por glicose. As outras oses provenientes dos hidratos de carbono vão-se integrar no metabolismo da glucose. [3, 5]

1.3. Metabolismo dos glícidos

O metabolismo celular é a soma de todas as reações catabólicas e anabólicas que ocorrem na célula.^[1,2] A oxidação das moléculas dos alimentos liberta energia que é usada na síntese de ATP. Este, por sua vez, é usado noutras reações químicas ou noutros processos do organismo. [6, 7]

A glicose chega à maioria das células por difusão facilitada, sendo imediatamente convertida em glucose-6-fosfato, pela via da glicólise, não tendo, esta molécula, a capacidade de atravessar a membrana plasmática. A glucose-6-fosfato pode ser utilizada para obtenção de energia ou poderá ser utilizada para formar reservas energéticas, via catabólica ou via anabólica, respetivamente [6, 7]

1.3.1. Catabolismo

1.3.1.1. Glicólise

O catabolismo dos glícidos inicia-se com a via da glicólise, consistindo esta numa série de reações químicas no citosol, durante a qual se dá o desdobramento da glicose em duas moléculas de ácido pirúvico. [4, 5, 7]

A glicólise divide-se em 4 etapas principais: [4, 5, 7]

1. A primeira etapa requer energia em forma de duas moléculas de ATP. Numa primeira reação dá-se a fosforilação da glicose em glucose-6-fosfato. Esta molécula por isomerização transforma-se em frutose-6-fosfato que posteriormente é fosforilada em frutose1,6-difosfato.
2. A molécula frutose1,6-difosfato sofre clivagem, formando duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato. A primeira molécula forma-se diretamente e a segunda por rearranjo da molécula de dihidroxiacetona-fosfato.
3. As moléculas de gliceraldeído-3-fosfato são oxidadas em ácido 1,3-difosfoglicérico, formando cada molécula, uma de NADH (molécula transportadora de eletrões de alta energia).
4. As últimas reações deste processo consistem na formação de duas moléculas de ATP e uma de ácido pirúvico a partir de cada molécula de ácido 1,3-difosfoglicérico.

Em suma, a via da glicólise gera duas moléculas de ácido pirúvico, duas moléculas de NADH e duas moléculas de ATP, por cada molécula de glicose oxidada. [4, 5, 7]

No metabolismo da glicose, a partir deste ponto, a glicose pode seguir diferentes vias bioquímicas, de acordo com a disponibilidade do oxigénio. [4, 7]

Quando o oxigénio é utilizado mais rapidamente do que aquele que é fornecido às células, como por exemplo no exercício físico intenso, o ácido pirúvico produzido na glicólise é convertido em ácido láctico por ação da lactato-desidrogenase. [5, 7] Nesta reação obtém-se duas moléculas de ATP por cada molécula de glicose metabolizada.

[8, 9] O ácido láctico é transportado do músculo para o fígado, onde é convertido a glicose – Ciclo de Cori. [5, 7]

A respiração aeróbia compreende o desdobramento da glicose na presença de oxigénio, para produzir dióxido de carbono, água e 36 ou 38 moléculas de ATP. [4, 5, 7]

A respiração aeróbia consiste em quatro fases. A primeira é a via da glicólise, descrita anteriormente, que decorre no citosol, e as restantes são a formação de Acetil-CoA, Ciclo de Krebs e cadeia transportadora de eletrões, que decorrem na mitocôndria. [7]

1.3.1.2. Formação de Acetil-CoA

Corresponde à descarboxilação oxidativa do ácido pirúvico em acetil-CoA, sendo o elo de ligação entre a glicólise o ciclo de Krebs. Este processo realiza-se na matriz mitocondrial e é catalisado por um complexo enzimático designado piruvato-desidrogenase, resultando daí duas moléculas de acetil-CoA, duas moléculas de dióxido de carbono e duas de NADH, por cada molécula de glicose metabolizada. [4, 5, 7]

1.3.1.3. Ciclo de Krebs

Este ciclo inicia-se com a produção de ácido cítrico, a partir da combinação de acetil-CoA com uma molécula de ácido oxaloacético, designando-se, também por ciclo do ácido cítrico. [4, 5, 7]

Pelas subseqüentes reações químicas, volta-se a formar o ácido oxaloacético que, ao combinar-se com uma molécula de acetil-CoA, pode reiniciar o ciclo. [4, 5, 7]

Por cada molécula de glicose metabolizada forma-se, a partir do ciclo de Krebs, duas moléculas de ATP, seis moléculas de NADH, duas de FADH₂ e quatro de dióxido de carbono. [7]

1.3.1.4. Cadeia transportadora de eletrões

Esta fase consiste numa sequência de transportadores destas partículas na membrana mitocondrial interna. Os eletrões libertados pelas moléculas de NADH e de FADH₂, formados nas fases anteriores, passam de um transportador de eletrões ao seguinte numa série de reações de oxidação-redução, para a síntese de ATP e água. [4, 7]

Cada molécula de FADH₂ forma duas moléculas de ATP. No caso da molécula de NADH forma três moléculas de ATP. [4, 7]

As duas moléculas de NADH produzidas pela glicólise no citosol não atravessam a membrana mitocondrial interna, pelo que os seus eletrões são cedidos a uma

molécula transportadora que os leva à cadeia transportadora de eletrões. Dependendo do sistema de transporte, cada molécula glicolítica de NADH pode produzir duas ou três moléculas de ATP. Nas células do fígado, coração e rim os eletrões do NADH são cedidos através do circuito malato-aspartato, havendo regeneração da molécula da NADH na mitocôndria e, portanto, são produzidas três moléculas de ATP. Nas células do cérebro e músculo-esquelético a cedência de eletrões faz-se pelo circuito glicerol-fosfato, havendo formação de FADH_2 na mitocôndria havendo formação de duas moléculas ATP por cada molécula de NADH. [4, 7]

Balanço energético

No cérebro e músculo-esquelético há formação de 36 moléculas ATP por cada molécula de glicose metabolizada. No fígado, coração e rim são sintetizadas 38 moléculas de ATP por cada molécula de glicose metabolizada. [5, 7]

1.3.1.5. Glicogenólise

Dá-se o nome de glicogenólise ao processo pelo qual o glicogénio é degradado em monómeros de glicose. [4, 5, 7]

A degradação do glicogénio faz-se por ação da glicogénio fosforilase formando uma molécula de glicose-1-fosfato e glicogénio com menos uma molécula de glicose. As reações de fosforólise continuam até chegar a uma ramificação (ligações α -1,6) onde atua a enzima desramificante ou amilo 1,6-glicosidase. [4, 5]

1.3.2. Anabolismo

1.3.2.1. Glicogénese

Dá-se o nome de glicogénese à formação de glicogénio a partir de moléculas de glucose. A maior parte do glicogénio está armazenada no fígado e músculo-esquelético. [7, 8] Neste processo, a glucose-6-fosfato sofre isomerização a glucose-1-fosfato. Esta molécula combina-se com a uridina-trifosfato (UTP) para formar uridina-difosfato-glucose (UDPG). A enzima glicogénio-sintetase é responsável por catalisar a formação das cadeias lineares, ou seja, as ligações α -1,4, enquanto a enzima ramificante ou amilo (1,4 -1,6) transglicosidase é responsável pela formação das ligações α -1,6. [4, 5]

1.3.2.2. Neoglicogénese

Quando os níveis de glicogénio no fígado são insuficientes para suprir a manutenção da glicose ocorre a neoglicogénese, que consiste na formação de glicose a partir de precursores não-glicosídicos (piruvato, lactato, glicerol, alanina e outros aminoácidos glicogénicos). [8, 10, 11] Este processo é a via inversa da glicólise, e ocorre apenas no fígado e no rim, uma vez que só nestes órgãos estão presentes enzimas-chave que permitem a formação de glicose a partir dos precursores não glicídicos. O músculo, não tendo estas enzimas, converte a glicose em ácido láctico, que é transportado até ao fígado e neste órgão é convertido em glicose. [4, 6, 7]

A maioria dos precursores não-glicosídicos podem ser convertidos em moléculas do ciclo de Krebs, ácido pirúvico, que são convertidos em glicose, nos órgãos referidos. O glicerol entra neste processo, transformando-se em gliceraldeído 3-fosfato. [4, 6, 7]

2. Regulação endócrina da glucose

2.1. Pâncreas Endócrino

O pâncreas endócrino é formado por sensivelmente um a três milhões de agregados celulares microscópicos, os Ilhéus de Langerhans. Num adulto, a maioria dos Ilhéus de Langerhans, também designados por Ilhéus Pancreáticos, mede de 100 a 200 μm . Consistem em quatro tipos celulares principais e dois secundários. Os quatro tipos principais são as células β , α , δ e PP (polipeptídeo pancreático). Representam 68%, 20%, 10% e 2 %, respetivamente, da população dos Ilhéus pancreáticos num adulto. [8, 10]

Enquanto as células β produzem insulina, as células α secretam glucagon, tendo ambas uma função de relevo na regulação da glicose. [2, 3, 4, 16] As células δ contêm somatostatina, que suprime tanto a libertação de insulina quanto a de glucagon. As células PP contêm um polipeptídeo pancreático único que possui vários efeitos gastrointestinais, como a estimulação da secreção de enzimas gástricas e intestinais e a inibição da motilidade intestinal. [8, 10, 11]

Os dois tipos celulares secundários correspondem às células D_1 e às células enterocromafins. As células D_1 produzem o polipeptídeo intestinal vasoativo, uma hormona que atua a nível gastrointestinal. As células enterocromafins estão presentes na mucosa gastrointestinal e sintetizam serotonina e histamina. [10]

2.2. Efeito da insulina e do glucagon

A segregação das hormonas pancreáticas, insulina e glucagon, é regulada pelos níveis de glicémia, tendo um papel de extrema relevância na homeostase da glicose. [4, 6, 7, 12]

As principais células alvo da insulina são as células musculares, as células do tecido adiposo e as células hepáticas. [4, 6, 7]

A estrutura primária da insulina é a pré-pro-insulina, que é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso e é transportada para o complexo de Golgi, onde uma série de clivagens proteolíticas gera a insulina madura e um peptídeo residual, o peptídeo C. [10, 12] Tanto a insulina madura como o peptídeo C são armazenados em grânulos secretores e libertados após estimulação fisiológica. [6, 44]

A estimulação fisiológica para a secreção de insulina resulta do metabolismo da glicose, que através da glicólise gera ATP. O aumento dos níveis intracelulares de ATP leva ao fecho dos canais de potássio, ocorrendo despolarização. Em resposta à variação do potencial, são abertos canais de cálcio controlados por voltagem e a sua entrada na célula estimula a exocitose de vesículas de insulina (Figura 1). [9, 10, 11]

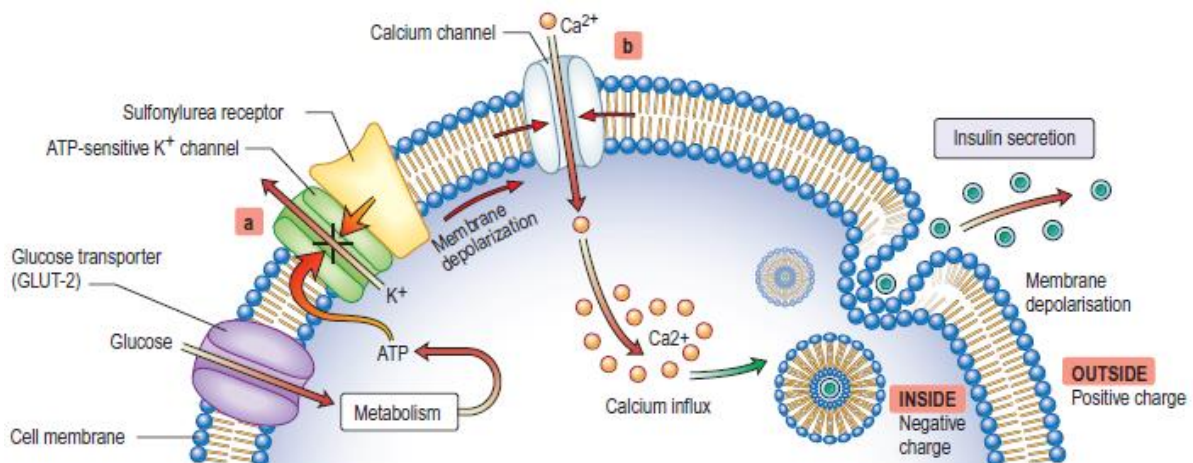


Figura 1 – Representação da regulação da secreção de insulina nas células β .

(a) Despolarização da membrana de Ca^{2+} dependente da voltagem como consequência do metabolismo da glicose, do qual resulta um aumento da razão citoplasmática de ATP/ADP, inibindo o canal de potássio na membrana das células β sensíveis ao ATP. (b) O aumento da concentração de cálcio intracelular estimula a libertação de insulina armazenada nos grânulos. Adaptado de: Kumar, Parveen, Clark, Michael, *Clinical Medicine*, 8th Edition, London, Saunders Elsevier, 2012, p. 1015; 1001-1032.

A insulina produz os seus efeitos por se ligar um recetor específico à superfície da membrana plasmática das células alvo. Este recetor é uma glicoproteína composta por duas subunidades α e duas subunidades β . As subunidades β do recetor tem atividade tirosina quinase e autofosforilam-se e vão fosforilar enzimas alvo, ativando ou inibindo-as. As vias de transdução de sinal desencadeadas conduzem à ação metabólica da insulina como o aumento, na membrana plasmática, do número de proteínas que fazem o transporte da glicose (GLUTs), e o aumento da síntese de glicogénio, de proteínas e de lípidos. [3, 4, 5, 6, 7, 13] Existem diferentes transportadores (GLUTs) e a sua afinidade para a glicose varia com o tipo de tecido. [11, 12]

O glucagon exerce o seu efeito sobretudo no fígado. Ao combinar-se com recetores específicos da membrana plasmática ativa a proteína G, que por sua vez estimula a adenilciclase a produzir o segundo mensageiro, AMP-cíclico. Há favorecimento, deste modo, da glicogenólise e da neoglicogénese, libertando glicose para a corrente sanguínea. [3, 4, 5, 6, 7, 13,]

2.3. Ação das outras hormonas

No organismo humano existe, um conjunto de hormonas que contribuem para manter os níveis plasmáticos de glicose dentro de um intervalo de valores normais. São essas hormonas, não só a insulina e o glucagon, mas também a epinefrina, o cortisol, a hormona do crescimento e as hormonas da tiroide. [3, 4]

Quando há um aumento de glicémia, por exemplo, após uma refeição, há inibição do glucagon, da epinefrina, do cortisol e da hormona do crescimento, verificando-se redução da libertação de glicose por parte dos tecidos. Em paralelo, há um aumento da estimulação parassimpática do pâncreas, que conduz ao aumento da produção de insulina. Adicionalmente as hormonas tiroideias (T3 e T4) contribuem para a secreção de insulina e estimulam a rápida captação da glicose. [3, 4, 5, 6, 7, 12]

Quando os níveis de glicose baixam (Figura 2), por exemplo, no estado de jejum, constata-se um aumento dos níveis de glucagon, assim como um aumento da estimulação simpática do pâncreas, que em conjunto com a epinefrina, o cortisol e a hormona do crescimento, conduzem à inibição da secreção de insulina e consequentemente à diminuição da captação da glicose pelas células. [3, 4, 5, 6, 7, 14]

A epinefrina é uma hormona secretada pela glândula suprarrenal, que inibe a secreção de insulina e estimula a secreção de glucagon. O cortisol e a hormona do crescimento são hormonas que inibem a captação da glicose e estimulam a neoglucogénese. As

três hormonas referidas rapidamente previnem a hipoglicémia mas a sua produção é independente da concentração de glicose plasmática. [3, 4, 5, 6, 7]

As hormonas da tiroide (T3 e T4) são hormonas que estimulam a glicólise e a gliconeogénese. Estas hormonas aumentam a absorção da glicose a nível gastrointestinal e a rápida captação de glicose pelas células. [3, 4, 5, 6, 7, 12]

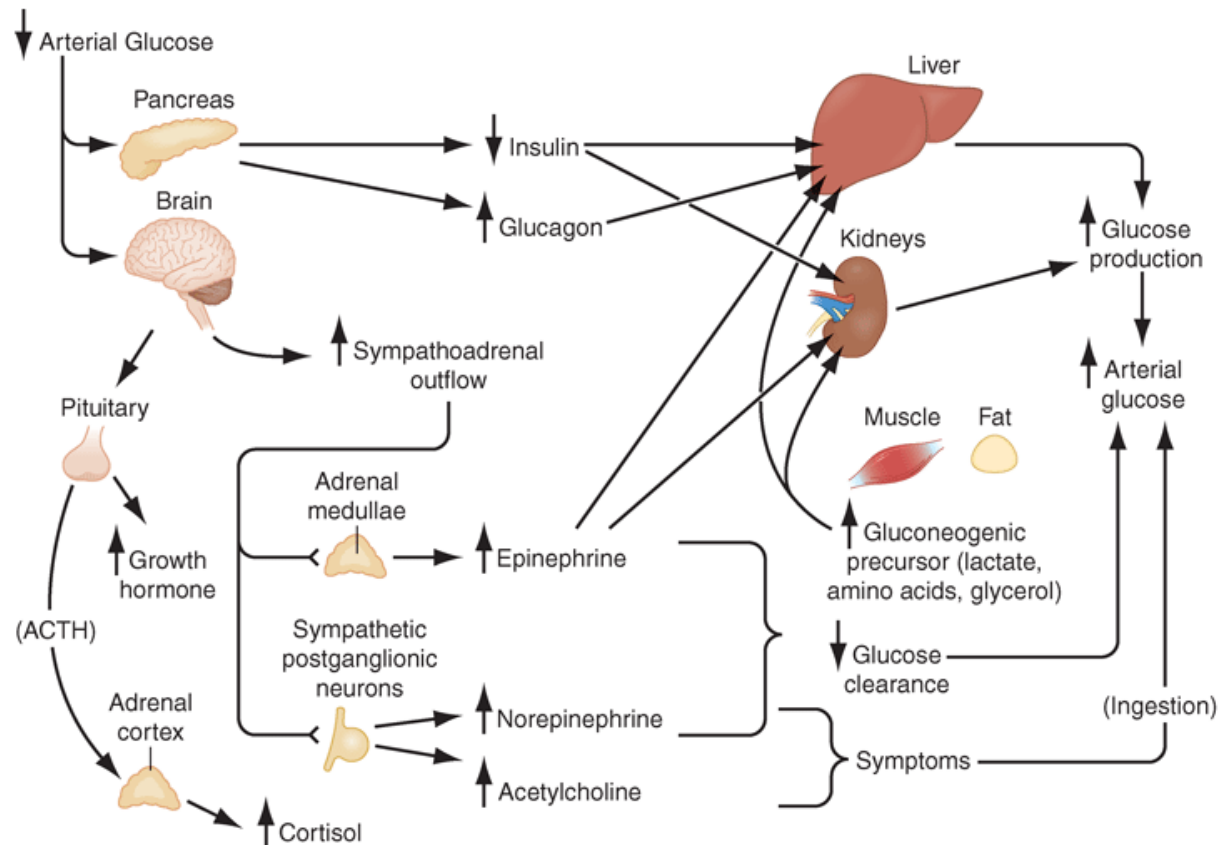


Figura 2 – Representação esquemática do mecanismo fisiológico face à diminuição da glicose.

Mecanismo que normalmente previne ou rapidamente corrige a hipoglicémia. Adaptado de : Longo, Dan L., Kasper, Dennis L., Jameson, J. Larry, Fauci, Anthony S., Hauser, Stephen L., Loscalzo, Joseph, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition, McGraw-Hill, 2012, p. 3003-3009.

2.4. Resposta fisiológica à hipoglicémia

Quando os níveis de glicemia plasmática sofrem uma diminuição, mas ainda se encontram dentro dos valores fisiologicamente normais há diminuição da secreção de insulina. Em paralelo, há o aumento de dois processos que promovem o aumento de glicose - glicogenólise e a neoglicogénese. Assim, uma redução da secreção de insulina representa o primeiro mecanismo de regulação desencadeado face à diminuição da glicémia. [14, 15]

Quando os níveis de glicose reduzem para valores um pouco inferiores ao limite fisiológico, há uma estimulação para a produção de glucagon, sendo este, o segundo mecanismo de regulação desencadeado. [14, 15]

A epinefrina estimula a glicogenólise e a neoglicogénese. Uma vez que estimula a secreção de glucagon, a epinefrina apresenta um papel crítico quando o glucagon exhibe um défice, tornando-se o terceiro mecanismo de regulação desencadeado face à diminuição da glicémia. [14, 15]

O cortisol e a hormona do crescimento apoiam a produção de glicose endógena e limitam a sua utilização, embora em menor percentagem que a epinefrina. [14, 15]

Abaixo de 70mg/dL pode surgir sintomas como a fome, no entanto, para níveis de glicémia significativamente baixos, na ordem dos 55 mg/dL, surgem sintomas severos como tremores, diaforese e palpitações que funcionam como uma sinalética para necessidade de ingestão de hidratos de carbono. Valores mais baixos irão provocar défice a nível cognitivo. [14, 15]

A tabela I apresenta as Respostas fisiológicas face à diminuição da concentração de glicose plasmática. [14]

Tabela I - Respostas fisiológicas face à diminuição da concentração de glicose plasmática

Resposta	Nível de Glicémia a que se verifica a resposta mg/dL	Efeito Fisiológico	Papel na prevenção da hipoglicémia
↓ Insulina	80-85	↑T _P (↓ T _U)	Primeiro mecanismo de regulação face à diminuição da glicémia
↑ Glucagon	65-70	↑T _P	Segundo mecanismo de regulação face à diminuição da glicémia
↑Epinefrina	65-70	↑T _P ↓ T _C	Terceiro mecanismo de regulação face à diminuição da glicémia
↑Cortisol e Hormona do Crescimento	65-70	↑T _P ↓ T _C	Mecanismo adjuvante desencadeado face à diminuição da glicémia
Sintomas	50-70	↑ Glicose exógena	Perceção cognitiva face à hipoglicémia
↓Cognição	< 50	-	Comprometimento da perceção cognitiva

Nota: T_P, taxa de produção de glicose plasmática através do aumento de produção hepática e renal; T_C, taxa da clearance da glicose; utilização da glicose em relação à concentração de glicose no plasma disponível para utilização; T_U, taxa da utilização de glicose pelo cérebro (não pode ser alterado pelas hormonas glicoregulatórias) e pelos tecidos sensíveis à insulina.

Adaptado de : Longo, Dan L., Kasper, Dennis L., Jameson, J. Larry, Fauci, Anthony S., Hauser, Stephen L., Loscalzo, Joseph, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition, McGraw-Hill, 2012, p. 3003-3009.

3. Manifestações clínicas

3.1. Sinais e Sintomas

As manifestações clínicas de hipoglicémia podem ser divididas em sintomas adrenérgicos, decorrentes da ativação do sistema nervoso autónomo e sintomas neuroglicopénicos, decorrentes da concentração de glicose no sistema nervoso central.^[16]

Os sintomas adrenérgicos, também denominadas por autonómicos, decorrem da descida rápida da glicose plasmática, resultando respostas adrenérgicas e colinérgicas.^[16] Resultante da libertação da epinefrina ocorre diaforese, tremores, fome, palpitações e ansiedade.^[3, 14, 17] Estes sintomas são de fácil perceção e podem ocorrer mesmo se o nível da glicose plasmático não for inferior a 50 mg/dL.^[3, 18]

Os sintomas neuroglicopénicos surgem por uma lenta descida da glicose plasmática que compromete o sistema nervoso central, uma vez que a atividade normal do cérebro depende de um adequado fornecimento de glicose.^[15] Da descida da glicémia a valores que rondem os 20 a 30 mg/dL e, conseqüentemente, do bloqueio simpático, podem resultar sintomas como o défice cognitivo, confusão, alterações de comportamento, alterações psicomotoras e convulsões.^[3, 14, 17] No caso de haver um prolongamento da hipoglicémia sem resolução poderá conduzir ao coma.^[3]

Na Tabela II estão descritos os sintomas resultantes de uma rápida e de uma lenta descida de glicose com os respetivos valores de glicémia a partir do qual se manifestam.^[18]

Há, ainda, outros sintomas de mal-estar inespecífico, como cefaleias e náuseas, que podem-se confundir com outras patologias^[18]

Tabela II – Sintomas de hipoglicémia

Sintomas Autonómicos	Glicémia 55 – 70 mg/dL
Fome	
Ansiedade	
Palpitações	
Tremor	
Diaforese	
Parestesias periorais	
Sintomas Neuroglicopénicos	Glicémia < 55 mg/dL
Défice cognitivo	
Confusão	
Alterações Comportamentais	
Alterações Psicomotoras	
Convulsões	Glicémia < 30 mg/dL
Comas	

Adaptado de: Reis, Roberto Palma, *Guia Prático de Medicina em Urgência: Do Diagnóstico à Terapêutica*, 1ª Edição, Lisboa, VERLAG DASHOFER, 2010, p. 167-173.

3.2. Sequelas Neurológicas da Hipoglicémia

O cérebro consome pelo menos 50% do total de glucose do organismo. ^[9] Durante um jejum muito prolongado a concentração de glucose é insuficiente para suprir as necessidades do cérebro, podendo este usar corpos cetónicos para obtenção de energia. ^[19]

Algumas regiões do cérebro são mais sensíveis à hipoglicemia que outras. A privação de glucose leva, inicialmente, a lesões seletivas nos grandes neurónios piramidais do córtex cerebral, o que pode resultar em necrose pseudolaminar do córtex, envolvendo predominantemente as camadas de III a V, caso haja comprometimento severo. ^[10]

O hipocampo também é sensível à depleção de glucose tanto como o é à hipoxia. As células de Purkinje do cerebelo também são sensíveis mas não tanto como apresentam o ser à hipoxia. ^[10]

Durante um episódio de hipoglicémia, uma resposta simpatoadrenal atenuada, em grande parte por redução significativa da resposta neuronal simpática, pode provocar um síndrome com relevância clínica de desconhecimento da hipoglicémia, isto é, perda dos avisos adrenérgicos e dos sintomas colinérgicos que permitem ao indivíduo reconhecer e contrariar o episódio por ingestão de hidratos de carbono. ^[14, 20] Desta dessensibilização, poderá resultar situações em que os sintomas adrenérgicos não

ocorram antes dos sintomas cognitivos, sendo potencialmente perigoso, havendo um risco seis vezes maior de desenvolverem um episódio de hipoglicemia grave. ^[11]

Se o nível e a duração da hipoglicémia forem suficientemente extensíveis, poderão resultar lesões generalizadas em várias partes do cérebro e, mesmo que haja restaurado dos níveis de glicose plasmática, alguns danos não serão reversíveis. ^[10, 19]

4. Classificação da Hipoglicémia

4.1. Tríade de Whipple

A tríade de Whipple é um conjunto de critérios que permitem estabelecer se existe realmente uma alteração hipoglicémica. [21, 8]

Os critérios da tríade de Whipple são: [9]

1. Sinais e/ou sintomas consistentes com a hipoglicémia
2. Baixa concentração plasmática de glucose
3. Resolução dos sinais e sintomas posterior ao aumento da concentração da glucose plasmática.

Já vimos que, por definição, hipoglicémia é uma concentração de glucose plasmática suficientemente baixa para causar sinais e sintomas, incluindo dano na função cerebral. As manifestações clínicas da hipoglicémia não são específicas e com um único valor baixo de glucose plasmática não se poderá afirmar categoricamente que estamos na presença de um episódio de hipoglicémia. Para que se possa documentar o episódio de hipoglicémia os critérios descritos têm que ser verificados. [15]

4.2. Classificação da hipoglicémia no indivíduo diabético e não diabético

Na avaliação clínica de um indivíduo com hipoglicémia é necessário fazer o diagnóstico diferencial do indivíduo diabético, do indivíduo não diabético, havendo deste modo uma abordagem diferente em cada caso. Sendo a hipoglicemia um dos efeitos adversos mais frequentes do tratamento da diabetes, a determinação à priori desta patologia, permite excluir outras doenças e minimizar a recorrência de hipoglicémia. [18]

4.2.1. Hipoglicémia na Diabetes Mellitus

No indivíduo diabético, a hipoglicémia é uma complicação aguda, secundária ao tratamento com insulina ou com sulfonilureias. [9]

Os especialistas reconheceram o problema da hipoglicemia iatrogénica desde a primeira utilização da insulina, em 1922. [6] Esta complicação resulta de um desequilíbrio entre a insulina injetada e a dieta normal ou necessidade de insulina basal. [9]

Os episódios de hipoglicémia recorrentes estão associados à perda gradual dos avisos adrenérgicos e sintomas colinérgicos que permitem ao indivíduo reconhecer e contrariar o episódio, tornando-se esta dessensibilização potencialmente perigosa. [14, 21]

Indivíduos com diabetes tipo 1 sofrem, em média, dois episódios de hipoglicemia sintomática por semana e pelo menos um episódio grave. Estima-se que 6 a 10% destes doentes morrem como resultado de hipoglicemia. [14, 22]

A hipoglicémia ocorre com menor frequência na diabetes tipo 2. [14] Numa fase inicial, a diabetes tipo 2 pode tratar-se exclusivamente com fármacos que muito raramente dão origem a hipoglicémia. Incluem-se neste grupo as biguanidas (metformina), tiazolidinedionas ou glitazonas (pioglitazona, rosiglitazona), inibidores das α -glucosidase (acarbose, miglitol), agonistas do GLP-1 (exenatide, liraglutide) e inibidores da DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina). No entanto, poderá haver um aumento desta frequência quando estes fármacos são associados a sulfonilureias ou insulina. [18, 14, 22]

No diabético, os períodos de maior risco para a ocorrência de hipoglicémia são antes das refeições, durante a noite e durante o exercício. Hábitos alimentares irregulares, esforço físico fora do comum e/ou excesso de álcool podem precipitar episódios hipoglicémicos mais rapidamente do que no indivíduo não diabético. Outros casos parecem ser simplesmente devido à variação da absorção de insulina. [9]

4.2.2. Hipoglicémia no indivíduo não diabético

No indivíduo adulto não diabético, a ocorrência de hipoglicémia é rara. Valorizam-se valores de glicémia inferiores a 55mg/dL e deve-se procurar no historial clínico, a etiologia subjacente. [18]

4.2.2.1. Classificação de hipoglicémia segundo o estado de jejum e pós-prandial

A classificação tradicional de hipoglicémia em indivíduos não diabéticos, subdivide a hipoglicémia em jejum (pós-absortiva) e pós-prandial (Tabela III). [8, 17, 16] Esta classificação tem sido um desafio, uma vez que não permite uma clara distinção etiológica da hipoglicémia. Exemplificando: indivíduos que apresentem insulinoma, desenvolvem normalmente hipoglicémia pós-absortiva, no entanto, podem apresentar hipoglicémia pós-prandial. Noutro exemplo, indivíduos em situação de pós-

gastrectomia, normalmente têm hipoglicémia pós-prandial mas podem ter sintomas idênticos a uma hipoglicémia pós-absortiva. ^[15]

A hipoglicémia pós-prandial, também denominada por hipoglicémia reativa, foi tema de muitos debates. Muitos editoriais e artigos foram publicados sobre a verdadeira existência de hipoglicemia pós-prandial ou reativa. ^[20] Nos primeiros estudos efetuados acreditava-se que a hipoglicémia pós-prandial era uma potencial explicação “orgânica” para uma variedade de queixas que poderiam ter sido consideradas psicossomáticas.

[9]

Tabela III – Classificação da Hipoglicémia segundo o estado de jejum e pós-prandial

Hipoglicémia Pós-absortiva (jejum)
<u>Fármacos</u> Pentamidina, quinina Raramente salicilatos, sulfonamidas <u>Álcool</u> <u>Outros</u>
<u>Hiperinsulinismo endócrino</u> Disfunção das células β pancreáticas - Tumor (insulinoma) - Disfunção não tumoral (hipertrofia das células β pancreáticas) Hipoglicemia autoimune - Anticorpos anti-insulina - Anticorpos contra os recetores de insulina - Secreção de insulina ectópica
<u>Doenças Críticas</u> Insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, sepsis, inanição
<u>Deficiência Hormonal</u> Cortisol ou Hormona do crescimento, ou ambas Glucagina e adrenalina
<u>Outras causas</u> Tumores de células não β Desnutrição grave
Hipoglicémia Pós-prandial
<u>Hiperinsulinismo endógeno</u> Hipoglicemia pancreática das células não β
Pós-gastrectomia
Erros inatos do metabolismo
Hipoglicemia factícia, acidental

Adaptado de: Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service, *Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, J. Clin. Endocrinol. Metab., Mar 2009, 94: 709-728.

4.2.2.2. Classificação segundo a etiologia

Outro modo de classificar a hipoglicémia baseia-se na causa primária ou secundária da hipoglicémia, sendo esta classificação mais útil do ponto de vista diagnóstico (Tabela IV). Esta classificação distingue a hipoglicémia como consequência primária de uma patologia, da hipoglicémia como consequência secundária à patologia ou por ingestão de fármacos ou outras drogas. ^[15]

Os critérios tríade de Whipple deverão ser comprovados mas o episódio hipoglicémico deverá ser estudado para se verificar a etiologia. ^[21]

Existem algumas patologias que conduzem à hipoglicémia por um mecanismo não direto, ou seja, existe uma alteração fisiologia que a médio/longo prazo vai resultar numa diminuição da glicémia entre outras alterações pré-existentes como causa direta da disfunção. Dentro deste grupo temos por exemplo a insuficiência hepática que pode manifestar-se com icterícia, ascite, hemorragias e diminuição do apetite, e que a longo prazo, com o progressivo consumo das reservas de glicogénio do organismo, conduzir à hipoglicémia. Trata-se de uma hipoglicémia secundária. ^[15]

Noutro grupo temos patologias que conduzem à hipoglicémia por intervenção direta no metabolismo da glicose. Estas alterações conduzem à hipoglicémia a curto/médio prazo, dependendo se o indivíduo está ou não em jejum. Dentro deste grupo temos, por exemplo, os insulinomas que por produção excessiva de insulina conduzem à hipoglicémia, uma das suas consequências imediatas. Trata-se de uma hipoglicémia primária. ^[15]

Num episódio de hipoglicémia recomenda-se a revisão do historial clínico, a avaliação dos sinais e sintomas, assim como complementar a avaliação com os dados laboratoriais disponíveis, no sentido investigar a presença de alterações específicas, como possíveis drogas ou fármacos, doente alcoólico, doenças críticas, disfunção hormonal ou tumor das células não β . ^[15]

Quando a causa do distúrbio hipoglicémico não é evidente, caso da hipoglicémia secundária, devem ser feitas medições laboratoriais adicionais, enquanto o nível de glicose é baixo, e proceder a outros exames de modo a diagnosticar a causa. ^[14]

Tabela IV – Classificação de hipoglicémia segundo a etiologia

Hipoglicémia primária
Hiperinsulinismo endógeno - Hipoglicémia pós-gastrectomia - Insulinoma - Disfunção não tumoral (hipertrofia das células β pancreáticas) - Hipoglicemia autoimune (anticorpos anti insulina e anticorpos contra os recetores de insulina) - Secreção de insulina ectópica
Hipoglicémia secundária
Fármacos e outras drogas
Álcool
Doença crítica - Insuficiência hepática, renal ou cardíaca - Sépsis - Inanição
Deficiência Hormonal - Cortisol ou Hormona do crescimento, ou ambas - Glucagon e adrenalina
Tumor das células não beta

Adaptado de: Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service, Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J. Clin. Endocrinol. Metab., Mar 2009, 94: 709-728.

A concentração de glicose no sangue em recém-nascidos é muito mais baixa do que nos adultos (aproximadamente 35 mg/dL) e reduz rapidamente após o nascimento, quando as reservas de glicogénio são mais baixas. Os valores de concentrações de glicémia normal em recém-nascidos prematuros ou com redução do tempo de gestação é de 20 mg/dL nos primeiros três dias de vida, para recém-nascidos a termo é de 30 mg/dL para o mesmo período de tempo e são considerados valores de glicémia igual ou superior a 40 mg/dL a partir das 72 horas de vida. ^[19]

As causas mais comuns de hipoglicémia em neonatologia incluem diabetes gestacional, redução do tempo de gestação e toxémia gravídica. Normalmente são episódios transitórios. Não obstante, a hipoglicémia em crianças tem carácter menos transitório e pode resultar de erros inatos do metabolismo da glicose, desenvolvendo-se, geralmente, após jejum. ^[19]

5. Causas de Hipoglicémia

5.1. Hipoglicémia primária

5.1.1. Insulinomas

Os insulinomas são neoplasias das células β dos ilhéus pancreáticos, caracterizados pela produção excessiva de insulina. [23, 24]

Os insulinomas são os tumores mais comuns do pâncreas endócrino, podendo produzir uma quantidade de insulina suficiente para induzir a hipoglicémia clinicamente significativa. [10, 24]

O insulinoma tem uma incidência de 1/1.000.000 de habitantes, sendo que só cerca de 80% dos casos é único e benigno. Na relação sexo masculino/feminino há uma ligeira predominância nas mulheres (2:3). [25]

Os sintomas de hipoglicémia ocorrem principalmente no estado de jejum, mas pode ocasionalmente ocorrer num período pós-prandial. [15]

O diagnóstico é caracteristicamente tardio, podendo ocorrer de alguns meses a vários anos, após o início da sintomatologia, sendo a idade média de diagnóstico os 50 anos. [25]

5.1.2. Disfunção não tumoral

A nesidioblastose, uma hiperinsulinémia funcional, resulta da hiperplasia das células β pancreáticas. A proliferação das células endócrinas provenientes do epitélio dos ductos pancreático tem como consequência a hipersecreção inapropriada de insulina. [26]

Esta patologia é encontrada ocasionalmente em adultos, ocorrendo, geralmente, em recém-nascidos ou em crianças até um ano de idade, como resultado da diabetes gestacional. [10, 27]

Na diabetes gestacional, o feto, devido a uma longa exposição à hiperglicémia do sangue materno, responde com um aumento do tamanho e número de ilhéus pancreáticos. No período pós-natal esses ilhéus pancreáticos hiperativos podem ser responsáveis por episódios graves de hipoglicémia. O fenómeno é geralmente transitório, mas alterações nos mecanismos de deteção da glicose ou nos mecanismos secretores de insulina pelas células β , podem causar problemas persistentes. [26]

5.1.3. Hipoglicémia autoimune

A hipoglicémia autoimune ocorre, principalmente, devido ao desenvolvimento de anticorpos que se ligam à insulina e, mais raramente, devido ao desenvolvimento de anticorpos que se ligam aos recetores de insulina. ^[14]

A hipoglicémia resultante do desenvolvimento de anticorpos que se ligam à insulina é uma doença rara, relatada essencialmente entre indivíduos de etnia Japonesa ou Coreana e significativamente com menor frequência em Caucasianos. ^[15] Estes anticorpos ligam-se à insulina secretada durante e após a refeição. Num período pós-prandial, esta ligação é dissociada, havendo libertação irregular de insulina, que conduz a um cenário de hipoglicémia. ^[15]

Os anticorpos que se ligam aos recetores de insulina conduzem à hipoglicémia tanto em estado de jejum como em período pós prandial, por mecanismo agonista. ^[14]

5.1.4. Erros inatos do metabolismo da glicose

Os erros inatos no metabolismo da glicose pertencem a um grupo de doenças genéticas que vão repercutir em alterações no metabolismo da glicose como o défice de uma ou mais enzimas intervenientes no metabolismo da glicose, afetando a regulação da mesma. Em algumas destas alterações surge a hipoglicémia como assinatura laboratorial. ^[13]

Uma das doenças mais frequentes, em que a hipoglicémia surge como resultado do défice enzimático, é a doença de Von Gierke. Esta doença resulta da deficiência ou mesmo ausência da enzima glucose-6-fosfatase, no fígado, que é essencial na fase final da conversão de glucose-6-fosfato a glicose. ^[3]

Crianças com esta doença têm uma pequena estatura e um grande abdómen devido ao aumento do fígado. Além da hipoglicémia, esta doença é ainda caracterizada pelo aumento da concentração plasmática de ácido láctico e dislipidemia. ^[3]

Tabela V – Doenças resultantes de erros inatos do metabolismo do glicogénio

Tipo	Defeito Enzimático	Sintomas
I (Doença de von Gierke)	Glucose-6-fosfatase	Hepatomegalia, atraso no crescimento, hipoglicémia grave, acidose láctica, dislipidemia.
II (Doença de Pompe)	α – 1,4 -glucosidase	<u>Forma infantil</u> : cardiomegalia, fraqueza muscular, morte precoce. <u>Formas jovens e adultos</u> : miopatia esquelética com fraqueza muscular lentamente progressiva.
III (Doença de Cori)	Amilo -1,6 -trans-glicosidase	Hepatomegalia, fraqueza muscular, hipoglicémia.
IV (Doenças de Anderson)	Amilo-1,4-1,6 -trans-glicosidase	Hepatomegalia, cirrose, atraso no crescimento, morte precoce.
V (Doença de McArdle)	Glicogénio-fosforilase muscular	Cãibras musculares após exercício, mioglobínúria.
VI (Doença de Her)	Fosforilase hepática	Hepatomegalia, atraso no crescimento, hipoglicémia com cetose moderada, aumento das transaminases séricas, colesterol e triglicéridos.
VII (Doença de Tauri)	Fosfofrutoquinase muscular	Cãibras musculares após exercício, mioglobínúria.
VIII	Adenilquinase	Descerebração, elevada concentração de catecolaminas, morte precoce.
IX	Fosforilase b quinase	Hepatomegalia, aumento da concentração do glicogénio no fígado
X	AMP cíclico quinase dependente	Hepatomegalia

Adaptação de: Andreson, Sauna C., Cockayne, Susan, *Clinical Chemistry: Concepts and Applications*, 1^a Edition, Mc Graw-Hill, 2003, p. 153-175

5.2. Hipoglicémia secundária

5.2.1. Deficiência hormonal

A deficiência da hormona do crescimento (especialmente com a coexistência da deficiência da ACTH), de glucocorticoides, de hormona da tiroide ou de glucagon podem conduzir à hipoglicémia. [9,19]

5.2.1.1. Défice de Cortisol e Hormona do Crescimento

O défice de cortisol e hormona do crescimento não são críticos na regulação da glicemia, pelo menos no adulto. ^[15] No entanto, a hipoglicémia pode desenvolver-se em casos de jejum prolongado na presença de insuficiência adrenal primária (doença de Addison) e no hipopituitarismo. ^[11]

Astenia, fadiga, perda de peso, anorexia e aumento da pigmentação da pele são características típicas da deficiência de cortisol crónica. Esta doença está associada à insuficiente neoglucogénese resultante da diminuição dos precursores (aminoácidos glicogénicos) e aumento da captação da glicose pelas células. ^[7]

5.2.1.2. Défice de Glucagon e Epinefrina

O défice de glucagon muitas vezes pode não ser evidente uma vez que a descompensação daí resultante é compensada pelo efeito da epinefrina. Deficiências combinadas de glucagon e de epinefrina desempenham um papel preponderante no desenvolvimento da hipoglicémia. ^[15]

A deficiência de epinefrina pode explicar episódios de hipoglicémia que ocorram em indivíduos submetidos a adrenalectomia. Contudo, a hipoglicémia não é uma característica da deficiência da epinefrina resultante da adrenalectomia bilateral, desde que a suplementação com glucocorticoides seja adequada, não haja bloqueio adrenérgico farmacológico e as restantes defesas do sistema de regulação estejam intactas. ^[14]

5.2.2. **Tumores das células não beta**

A hormona do crescimento, secretada pela hipófise anterior, exerce a sua ação sobre o crescimento mediante regulação de fatores de crescimento (IGF – “insulin-like growth factor”), proteínas com estrutura e atividade semelhante à insulina. Os IGFs (IGF-I e IGF-II) são produzidos predominantemente no fígado e atuam na maioria dos órgãos e tecidos do organismo tendo um papel crucial na proliferação celular mitótica e diminuição da apoptose. ^[6, 14]

Enquanto a produção de IGF-I é dependente da estimulação da hormona do crescimento, o IGF-II é independente desta hormona, encontrando-se este sempre em maior concentração em circulação. ^[5, 12]

Quando há um aumento destes fatores de crescimento, quer na acromegalia (aumento de secreção da hormona do crescimento), quer nos hepatomas (aumento direto da produção dos fatores) ou outra mutação, pode resultar em episódios de hipoglicémia. Os IGF's não complexam normalmente com as proteínas de ligação em circulação e, portanto, estão mais disponíveis para os tecidos-alvo. Quando os IGF's, que se encontram aumentados nestes tumores, se libertam ou se ligam às células, resulta numa utilização excessiva de glicose por estes tecidos-alvos, podendo conduzir à hipoglicémia^[15]

A secreção de insulina é suprimida apropriadamente durante a diminuição da glicémia e, por conseguinte, só em situações muito extremas é que conduz a hipoglicémia grave.^[15]

5.2.3. Outras patologias

Doenças graves, como insuficiência renal, hepática ou cardíaca e quadros clínicos como sépsis e inanição estão entre as causas secundárias que conduzem a episódios de hipoglicémia.^[28]

Estas são doenças críticas que têm uma forte associação a episódios recorrentes de hipoglicémia e um risco acrescido de mortalidade.^[29]

5.2.3.1. Insuficiência Hepática

A hipoglicémia pode resultar da insuficiência hepática. O fígado pode manter uma produção normal de glicose mesmo quando apresenta lesões extensas, tornando-se num problema quando a insuficiência hepática é fulminante.^[9]

O fígado é o órgão principal de produção de glicose endógena, tanto pela glicogenólise como pela neoglucogénese, e a destruição de mais de 80% do tecido hepático, por exemplo na hepatite tóxica, produz hipoglicémia em jejum.^[14]

5.2.3.2. Insuficiência Renal

O rim tem um papel secundário na produção de glicose (via da neoglucogénese no córtex renal) e a sua falha poderá conduzir a episódios espontâneos de hipoglicémia, principalmente no que se refere a indivíduos desnutridos.^[9]

A hipoglicémia, em indivíduos com insuficiência renal que façam terapêutica com insulina, também é resultante da diminuição da depuração da insulina e redução da

mobilização dos precursores neoglucogénicos na insuficiência renal. Neste caso, faz-se uma correção e adaptação da dose de insulina. ^[14]

5.2.3.3. Insuficiência Cardíaca

O mecanismo que conduz à hipoglicémia por insuficiência cardíaca é ainda desconhecido. Uma das hipóteses propostas é o aumento do metabolismo resultante da diminuição de oxigénio nos tecidos, havendo uma diminuição do NAD essencial para as etapas de produção de glicose. Uma outra hipótese proposta envolve a congestão hepática resultante na maioria das vezes da insuficiência cardíaca. ^[14]

5.2.3.4. Sépsis

A sépsis é uma causa relativamente comum de hipoglicémia. ^[14] Na instalação de um quadro inflamatório há um aumento da produção e utilização da glicose induzida pela produção de citocinas em tecidos ricos em macrófagos, tal como o fígado, o baço e o pulmão. Geralmente a hipoglicémia desenvolve-se no caso de não se manter o ritmo de produção de glicose. ^[14, 30]

Em casos de sépsis, o episódio de hipoglicémia pode ser precipitado em indivíduos que fazem insulinoaterapia ou hipoperfusão hepática ou renal. ^[18, 31]

5.2.3.5. Inanição

A inanição pode resultar de jejum, de carência alimentar, de anorexia nervosa, de doença gastrointestinal grave, de acidente vascular cerebral ou de estado de coma. ^[14] O estado de desnutrição grave pode causar hipoglicémia por perda das reservas de gordura do organismo e esgotamento posterior dos precursores neoglicogénicos, como por exemplo os aminoácidos. ^[14]

5.2.4. Hipoglicémia induzida por fármacos

Como já foi referido anteriormente, a grande maioria dos episódios de hipoglicémia ocorre em pacientes diabéticos, na sequência da utilização de fármacos como a insulina ou sulfonilureias. ^[2, 32] A hipoglicémia acidental pode ocorrer por administração acidental e a hipoglicémia factícia é resultado da administração propositada de insulina ou sulfonilureias em concentração elevada, para causar hipoglicémia. ^[8]

Esta administração de insulina não controlada conduz a um quadro clínico com características muito semelhante à de um insulinoma. ^[9] A ingestão de sulfonilureias causa hipoglicémia, com níveis de peptídeo C aumentados, enquanto a insulina exógena provoca hipoglicémia com baixos níveis de peptídeo C, refletindo a supressão da secreção de insulina. ^[14] O abuso de sulfonilureas pode ser detetado por cromatografia do plasma ou da urina. ^[9]

Um grande número de outros fármacos tem sido associado com a hipoglicémia. ^[11] Alguns deles estão listados na Tabela VI, resultado de um estudo da evidência de fármacos que conduzem à hipoglicémia. ^[33]

A correção do episódio vai depender do tempo de semivida do fármaco. A hipoglicémia induzida pela insulina exógena é, de um modo geral, fácil de corrigir. Pelo contrário, a hipoglicemia induzida por sulfonilureias pode persistir ou recidivar nas primeiras 72 horas, pelo que obriga ao internamento do doente. Em outros casos, o que determina o agravamento do estado clínico não é o fármaco, mas a coexistência de doenças críticas, como por exemplo a insuficiência renal. ^[15]

Tabela VI - **Fármacos associados à hipoglicémia**

Evidência moderada
Cibenzolina
Gatifloxacina
Pentamidina
Quinina
Indometacina
Glucagina
Evidência baixa
Artesunato / artemisinina
Lítio
Propoxifeno / dextropropoxifeno
Evidência muito baixa
Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Antagonistas do recetor da angiotensina
Antagonistas do recetor b-adrenérgicos
Levofloxacina
Mifepristone
Disopiramida
Sulfametoxazol-trimetoprim
Heparina
6-Mercaptopurina

Adaptado de: Murad, M. Hassan, Coto-Yglesias, Fernando, Wang, Amy T., Sheidaee, Nasim, Mullan, Rebecca J., Elamin, Mohamed B., Erwin, Patricia J., Montori, Victor M., *Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review*, 2009, J Clin Endocrinol Metab, 94(3):741–745.

5.2.5. Hipoglicémia induzida pelo álcool

A hipoglicémia induzida por álcool é observada em estados de depleção de glicogénio, ou seja, em jejum prolongado. [8] Nestas circunstâncias, a neoglucogénese torna-se a via predominante para produção de glicose. [15]

A hipoglicémia induzida por álcool resulta do efeito do NADH, produzido durante o metabolismo do álcool, sobre a neoglucogénese. O NADH excedente desloca o equilíbrio das reações catalisadas pela lactato-desidrogenase, na direção da formação de lactato, reduzindo a conversão em glicose e provocando deste modo hipoglicémia.

[9]

O abuso de álcool por diabéticos que fazem insulinoaterapia pode levar rapidamente à progressão da diabetes, havendo uma maior recorrência de episódios de hipoglicémia.

[14]

5.3. Hipoglicémia induzida por exercício físico extenuante

Durante o exercício físico a estimulação simpática aumenta a secreção de epinefrina e de glucagon, que inibem a secreção de insulina. Durante a atividade continuada, é essencial que a glicose proveniente da glucogenólise e da neoglucogénese seja adequada para assegurar principalmente a função cerebral. O músculo-esquelético, também, está dependente de energia para o processo de contração mas esta energia pode ter outra fonte que não a glicose. ^[7]

No exercício físico extremamente intenso há um consumo significativo das reservas de glucose. Muitas vezes o oxigénio é utilizado mais rapidamente do que aquele que é fornecido às células, havendo oxidação da glucose em ácido láctico e ATP. Este ATP é utilizado para obtenção de energia adicional, mas o processo, nestas condições, não é tão eficiente na obtenção de energia. ^[6]

A diminuição drástica da glicose plasmática conduzida pelo exercício físico extenuante, no sentido de suprir as necessidades do organismo em esforço, é rara. A sua incidência aumenta quando associada a indivíduos mal nutridos ou em jejum, indivíduos que façam insulinoaterapia ou indivíduos com doenças críticas, como por exemplo a insuficiência hepática ou renal. ^[34]

5.4. Hipoglicémia secundária a cirurgia gástrica

A hipoglicémia pode resultar de esvaziamento gástrico acelerado que ocorre após cirurgias gástricas, como por exemplo, a gastrectomia e o bypass gástrico. ^[15]

A passagem acelerada dos alimentos para o intestino faz com que a absorção da glucose, assim como de outras moléculas, seja anormalmente rápida. A glucose plasmática aumenta para um nível elevado (pico precoce), mas decresce rapidamente para níveis de hipoglicémia. Este fenómeno ocorre pelo facto do aumento muito rápido para níveis elevados de glicémia plasmática conduzirem a uma secreção de insulina, anormalmente rápida e elevada, no sentido de regular a glicémia. Este pico de insulina faz baixar substancialmente a glucose e os sintomas ocorrem tipicamente cerca de duas horas após as refeições. ^[11, 35]

6. Abordagem diagnóstica

Na suspeita de hipoglicémia, a colheita de sangue para análise laboratorial deve ser realizada antes da administração de glicose e resolução do episódio, de modo a permitir a documentação da baixa concentração de glicose plasmática. ^[17] A confirmação do episódio exige o cumprimento da tríade de Whipple. ^[36]

Num indivíduo com o episódio de hipoglicémia documentado, o mecanismo plausível da causa da hipoglicemia pode ser deduzido a partir do historial clínico, exames físicos e dados laboratoriais disponíveis. ^[7] De uma forma geral, existem alguns intervalos de valores de glicémia que ajudam o clínico a estabelecer a necessidade de efetuar investigações adicionais. Desta forma, valores de glicémia plasmática superiores a 70 mg/dl após uma noite de jejum, são considerados normais; valores entre os 54-70 mg/dl sugerem hipoglicémia; valores abaixo dos 54 mg/dl indicam hipoglicémia de jejum. ^[37]

Fármacos, em particular os que são utilizados para o tratamento da diabetes, e o álcool são as primeiras causas a ponderar, mesmo na ausência de conhecimento do seu uso. Outras considerações incluem evidências de uma doença grave relevante, deficiência hormonal ou tumor das células não β . ^[38]

Na ausência de alterações aparentes, procede-se a uma pesquisa exaustiva com a determinação de insulina, sulfonilureias, péptido C e anticorpos anti insulina. ^[15]

A Figura 3 apresenta o algoritmo diagnóstico para indivíduos com suspeita de hipoglicémia. ^[39]

Os sintomas desaparecem após administração de glicose, não se observando fora da crise alterações nos exames laboratoriais. Em trabalhos de investigação pode-se recriar o episódio de hipoglicémia por meio do teste de 72 horas em jejum controlado ou observar-se a resposta da glicose plasmática à administração, por injeção, de glucagon (1mg). ^[15, 40]

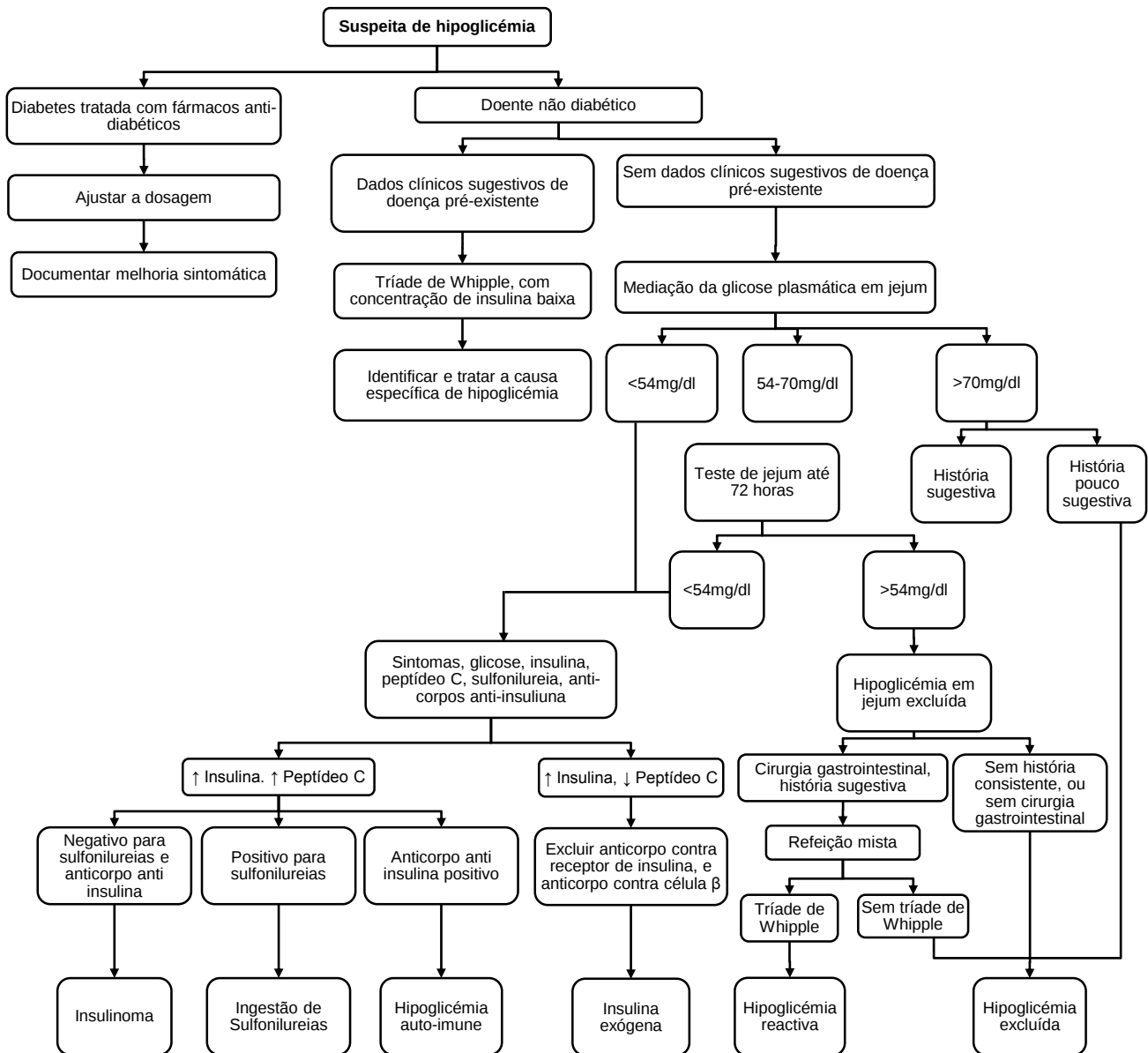


Figura 3 - **Abordagem diagnóstica de um indivíduo com hipoglicémia.**

Algoritmo diagnóstico para indivíduos com suspeita de hipoglicémia. Adaptado de: Cryer, P., *Glucose homeostasis and hypoglycemia*. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Edition, Saunders Elsevier, 2008, p. 1503-1533.

7. Tratamento

O tratamento pode e deve ser feito, sempre que possível, em casa, pelo próprio, aos primeiros sintomas adrenérgicos, decorrentes da ativação do sistema nervoso autónomo. Se já existem sintomas e sinais de neuroglicopénia o tratamento deverá ser feito por terceiros. ^[18]

Na suspeita de hipoglicémia, muitas vezes é necessário agir mesmo sem medição da glicémia em sangue capilar. Em casa ou na rua, em vez de sacarose ou glicose, o indivíduo poderá ingerir 100 a 200 mL de sumo de fruta ou refrigerante. Salvo situações excecionais, não é recomendado a ingestão de outros alimentos para tratamento da hipoglicémia, pois pode haver atraso na digestão e o quadro evoluir para hipoglicémia grave. ^[41]

Em meio hospitalar deve-se administrar 15 a 20 g de hidratos de carbono via oral, quer em forma de sacarose, quer em forma de glicose. Quando se trata de um diabético com tratamento de associação com inibidores das α -glucosidases, o tratamento por via oral da hipoglicémia deve ser feito com glicose e não com sacarose. ^[18]

Em indivíduos com alteração do estado de consciência, recusa de tratamento oral, dificuldades de deglutição ou sempre que a via entérica esteja contraindicada, deve-se proceder à administração endovenosa de 15 a 25 g de glicose. ^[38] Quando a via endovenosa está inacessível deve-se proceder à administração de 1 mg de glucagon por via intramuscular. ^[41]

Em todos os casos, deve-se reavaliar a glicémia capilar 15 a 20 minutos após à administração dos produtos citados. Se a glicémia continuar inferior a 70 mg/dL deve-se repetir o tratamento. ^[41]

Após correção da hipoglicémia deverá antecipar-se a refeição seguinte ou fornecer refeição intercalar rica em hidratos de carbono de absorção lenta. Se não for possível alimentação por via oral ou em casos de situação clínica instável, inicia-se perfusão de dextrose a 5% ou a 10%. ^[18]

O doente deve continuar sob vigilância nas horas seguintes, com especial atenção a indivíduos em que a causa da hipoglicémia foi atribuída a insulina basal da ação prolongada, cuja duração de ação poderá atingir as 24 horas ou tratamento com sulfonilureias, que podem causar hipoglicémia recorrente por períodos superiores a 24 horas. ^[41]

8. Prevenção da Hipoglicémia Recorrente

A prevenção da hipoglicémia recorrente requer a compreensão do mecanismo que conduz à hipoglicémia. ^[14]

A hipoglicémia resultante da administração de insulina e/ou sulfonilureias pode persistir por horas ou mesmo dias. É essencial que se proceda a refeições frequentes, principalmente antes de dormir, de modo a prevenir hipoglicémia noturna. A monitorização dos valores da glicémia é essencial de modo a ajustar a dose de insulina e/ou sulfonilureias. ^[18]

No défice hormonal pode haver suplementação adequada de modo a atenuar as repercussões da diminuição de determinadas hormonas. Falamos da administração de glucocorticoides no caso de défice de epinefrina e de cortisol e da administração de somatotropina no caso de défice da hormona de crescimento. ^[14]

No caso de tumores, dependendo do local e da sua extensão, pode-se proceder aos tratamentos convencionais como a quimioterapia e radioterapia, sendo a ressecção cirúrgica a melhor opção, quando esta é possível. ^[14, 23]

O tratamento da hipoglicémia autoimune baseia-se no uso de fármacos imunossupressores, sendo este tipo de tratamento limitado devido aos efeitos adversos daí decorrentes. ^[14]

A prevenção de hipoglicémia secundária à insuficiência renal, hepática ou cardíaca baseia-se no tratamento da patologia de origem, tendo sempre o cuidado de fazer a monitorização dos valores da glicémia. ^[14]

9. Hiperglicémica vs Hipoglicémia

A Diabetes Mellitus é classificada em tipo 1 e tipo 2. A Diabetes Mellitus tipo 1 é o resultado de deficiência completa ou quase total de insulina, enquanto que a Diabetes Mellitus tipo 2 é um grupo heterogéneo de doenças caracterizadas por graus variáveis de resistência à insulina. ^[42] Outras etiologias para Diabetes Mellitus incluem defeitos genéticos específicos na secreção ou ação de insulina, anormalidades metabólicas que prejudicam a secreção da mesma, anormalidades mitocondriais e uma série de condições que reduzem a tolerância à glicose. Pode, ainda, resultar de doenças pancreáticas que causam a destruição dos ilhéus de Langerhans, de doenças em que há produção de anticorpos que antagonizam a ação da insulina ou ainda infeções virais que afetem o pâncreas. ^[14]

A incidência crescente da Diabetes Mellitus na população mundial tem merecido particular atenção por parte da Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, WHO), e diferentes organizações e direções de Saúde (International Diabetes Federation (IDF), Direção-Geral de Saúde, (DGS), American Diabetes Association e The Endocrine Society). De facto, a diabetes é reconhecida como uma das principais causas de morbilidade crónica e perda de qualidade de vida. ^[43, 44]

Enquanto estados crónicos de hiperglicemia têm sido associados a lesões, disfunções e falências de vários órgãos a longo prazo, episódios hipoglicémicos, apesar de pontuais, estão associados a lesões neurológicas a curto prazo e até morte. ^[42]

Nos últimos anos, a American Diabetes Association e The Endocrine Society unem esforços para disponibilizar informações sobre o impacto da hipoglicémia e facultar orientações sobre como as novas informações devem ser incorporadas na prática clínica. ^[21]

Neste sentido, em 2005, a American Diabetes Association divulgou um relatório intitulado “Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes” e em 2009 The Endocrine Society divulgou uma directriz da prática clínica intitulada de “Evaluating and Management of Adult Hypoglycemia Disorders”. Mais recentemente, em 2012, a American Diabetes Association em conjunto com The Endocrine Society divulgou um novo relatório sobre o impacto da hipoglicémia em indivíduos com diabetes, incidindo nas implicações da hipoglicémia a longo e a curto prazo e em estratégias para prevenir a mesma. ^[21]

Em Portugal, recentemente foram efetuados estudos com objetivo de reavaliar a hipoglicémia como complicação aguda da Diabetes Mellitus e as suas Implicações. Um estudo realizado no Hospital de Curry Cabral e publicado na Revista Portuguesa de Diabetes, em 2010, demonstrou que a grande maioria dos episódios hipoglicémicos

são tratados em casa, limitando e dificultando as estimativas reais da sua incidência, uma vez que a grande maioria não é relatada a nível clínico e, portanto, não é monitorizada por especialistas. ^[44]

O artigo da Acta Médica Portuguesa publicado em 2012, refere a controvérsia em torno das profundas limitações metodológicas, de que resultaram grandes disparidades nos resultados dos estudos de incidência e de custo da hipoglicémia. Refere ainda o mesmo artigo que a baixa adesão dos diabéticos à autovigilância da glicémia conduz a grande incerteza no diagnóstico e agravamento do controle glicémico, pelo que os estudos baseados em dados fornecidos pelos serviços de saúde, resultam numa subestimação da incidência de hipoglicémia. Os dados destes estudos sugerem ainda que grande parte dos custos diretos e indiretos da hipoglicemia no diabético são relativos a episódios hipoglicémicos observados em âmbito hospitalar, particularmente resultantes de internamento. ^[45]

10. Conclusão

A hipoglicémia é uma condição médica caracterizada por uma concentração de glicose plasmática inferior ao aceite como intervalo de concentração de referência de glicémia. A hipoglicémia pode ser resultante de um leque variadíssimo de patologias, mas indubitavelmente a mais prevalente é a iatrogénica, associada ao tratamento da diabetes com insulina e/ou sulfonilureias. Deste facto nasce a necessidade de diferenciar o indivíduo diabético do indivíduo não diabético.

Nos indivíduos não diabéticos, também houve necessidade de haver um diagnóstico diferencial que permita identificar as diferentes causas. Diferenciou-se, deste modo, patologias em que a hipoglicémia surja principalmente em jejum de outras patologias em que a hipoglicémia surja mais frequentemente em estado pós-prandial. Por outro lado, classificou-se o doente com episódio de hipoglicemia segundo as suas características clínicas, de modo a se poder diferenciar se estamos perante uma hipoglicémia como uma consequência secundária a uma patologia/causa ou se estamos na presença de uma hipoglicémia como consequência primária de uma patologia. Também houve necessidade de evidenciar as causas mais comuns que conduzem à hipoglicémia em neonatologia e que são muito mais frequentes nesta faixa etária do que no adulto.

A documentação da tríade de Whipple estabelece que existe efetivamente uma alteração hipoglicémica. Contudo, é necessário o diagnóstico ou esclarecimento exato acerca do mecanismo fisiopatológico implícito, sendo posteriormente possível adotar medidas adequadas para minimizar ou suprimir o risco de novo episódio.

Os sintomas adrenérgicos precedem usualmente os sintomas neuroglicopénicos, mas podem passar despercebidos. A dessensibilização, isto é, a perda dos avisos adrenérgicos e dos sintomas colinérgicos que permitem ao indivíduo reconhecer e contrariar o episódio hipoglicémico por ingestão de hidratos de carbono, é potencialmente perigosa havendo risco de desenvolvimento de hipoglicémia grave. A não reversão do quadro de hipoglicémia por um período prolongado pode conduzir a danos permanentes a nível cerebral.

Nos últimos anos, a American Diabetes Association e The Endocrine Society unem esforços para disponibilizar informações sobre o impacto da hipoglicémia e facultar orientações sobre como as novas informações devem ser incorporadas na prática clínica.

Em Portugal, os estudos efectuados têm como base a hipoglicémia como complicação aguda do tratamento da Diabetes Mellitus, verificando-se, ao longo do tempo, uma

maior compreensão do episódio hipoglicémico como um factor de predição de complicações futuras, inclusivamente da morte do doente.

Episódios recorrentes de hipoglicémia acarretam, não só uma grande morbilidade, como também mortalidade. Neste sentido, um estudo diagnóstico posterior do indivíduo afetado por estes episódios e o esclarecimento da causa específica responsável pelas mesmas crises, deverá motivar uma intervenção terapêutica cada vez mais específica e efetiva. É essencial identificar a causa e corrigi-la de modo a evitar novos episódios.

11. Bibliografia

- [1] Bender, David A., Botham, Katleen M., Kennelly, Peter J., Murray, Robert K., Rodwell, Victor W., Weil, Anthony P., *Harper Bioquímica Ilustrada*, 28ª Edición, Mc Graw-Hill, 2009, p. 75-83, 92-183.
- [2] Cox, Michael M., Nelson, David L., *Lehninger Principles of Biochemistry*, Fourth Edition, W.H. Freeman, 2005, p. 238-272, 489-630.
- [3] Andreson, Sauna C., Cockayne, Susan, *Clinical Chemistry: Concepts and Applications*, 1ª Edition, Mc Graw-Hill, 2003, p. 153-175
- [4] Halpern, Manuel Júdice, *Bioquímica*, 1ª Edição, Lidel, 1997, p. 145-158, 355-436.
- [5] Campos, Luís S., *Entender a Bioquímica*, 4ª edição, Escolar Editora, 2005, p. 267-350.
- [6] Windmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, Kevin T., *Vander, Sherman and Luciano, Fisiologia Humana – Os Mecanismos das Funções Corporais*, 9ª Edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S. A., 2006, p. 31-31, 84-87, 91-92, 399, 581-599.
- [7] Seeley, Rod R., Stephens, Trent D., Tate, Philip, *Anatomia e Fisiologia*, 6ª Edição, Lusociência, 2005, p. 90, 633, 901, 936-948.
- [8] Cortesão, Luísa, Saraiva, Antonio M., Guerreiro, Liliana, *Pâncreas Endócrino*, acta Médica Portuguesa, 1995; 8: p. 47-53.
- [9] Kumar, Parveen, Clark, Michael, *Clinical Medicine*, 8th Edition, London, Saunders Elsevier, 2012, p. 1015; 1001-1032.
- [10] Robbins, Stanley L., Cotran, Ramzi S., *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*, 7ª Edição, Saunders Elsevier, 1999, p. 1243-1246, 1260-1262, 1466.
- [11] Barrett, Kim E., Barman, Susan M., Boitano, Sott, Brooks, Heddwen L., *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd Edition, Mc Graw Hill, 2010, cap. 21.

- [12] Ashwood, Edward R., Burtis, Carl A. , Bruns, David E., Sawyer, Barbara G., *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6^a edition, Saunders Elsevier, 2008, p. 373-401, 450-458, 766-779.
- [13] Goldman, Lee, Schafer, Andrew I., *Goldman's Cecil Medicine*, 24th Edition, Saunders Elsevier, 2012, p. 1354-1357.
- [14] Longo, Dan L., Kasper, Dennis L., Jameson, J. Larry, Fauci, Anthony S., Hauser, Stephen L., Loscalzo, Joseph, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Editon, McGraw-Hill, 2012, p. 3003-3009.
- [15] Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service, *Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, J. Clin. Endocrinol. Metab., Mar 2009, 94: 709-728.
- [16] André, Odete, Gonçalves, João, *Hipoglicémia In: Rui Duarte e al Diabetologia Clínica*, 3^a Edição, Lidel 2002.
- [17] Longmore, Murray, Wilkinson, Ian, Cheung, Chee Kay, *Oxford Handbook of Clinical Medicine*, 7th Edition, Oxford University, 2007, p. 198-199.
- [18] Reis, Roberto Palma, *Guia Prático de Medicina em Urgência: Do Diagnóstico à Terapêutica*, 1^a Edição, Lisboa, VERLAG DASHOFER, 2010, p. 167-173.
- [19] Burtis, Carl A., Aswood, Edward R., *Tietz Textbook of clinical Chemistry*, 3^d Edition, Philadelphia, Saunders Company, 1999, p. 773-776.
- [20] Gulanski, Barbara I., Feyter, Henk M., Page, Kathleen A., Aguiar, Renata Belfort, Mason, Graeme F., Rothman, Douglas L., Sherwin, Robert S., *Increased Brain Transport and Metabolism of Acetate in Hypoglycemia Unawareness*, 2013, J Clin Endocrinol Metab, 98(9):3811–3820
- [21] *Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Assocation Workgroup on Hypoglycemia*, Diabetes Care, 2005, 28:1245-1249.

- [22] Seaquist, Elizabeth R., Anderson, John, Childs, Belinda, Cryer, Philip, Dagogo-Jack, Samuel, Fish, Lisa, Heller, Simon R., Rodriguez, Henry, Rosenzweig, James, Vigersky, Robert, *Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society*, 2013, J Clin Endocrinol Metab, 98(5):1845–1859.
- [23] Apodaca-Torrez, Franz R., Triviño, Tarcisio, Lobo, Edson J., Goldenberg, Alberto, Figueira, António, *Insulinomas do pâncreas: diagnóstico e tratamento*, 2003, Arq. Gastroenterol, 40(2), [Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S000428032003000200003>, consultado em 24/06/2013].
- [24] Ishigaki, Saori, Yoshihara, Ai, et al, *Insulinoma with Six Islet Cell Tumors Associated with Severe Hypoglycemia*, 2009, Inter Med, 48: 1041-1046.
- [25] Cavaco, Raquel, Man, Marcia, Jordao, Alda, Raposo, J., Clara, J. Gorjao, *Onde está o Insulinoma? A propósito de um caso clínico*, Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, 2009, 18(1): 33-36.
- [26] Costa; Raquel R., Maia, Frederico F.R., Araújo, Levimar, R., *Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente Endógena no Adulto: Relato de Caso*, 2007, Arq Bras Endocrinol Metab, 51(1):125-131.
- [27] Branco, Vitor A., Santos, Rui M., Cipriano, M. Augusta, Tralhão, Guilherme, Otero, M., Moura, José A., Sousa, F. Castro, Porto, armando, *Nesidioblastose do Adulto*, 2003, Acta Médica Portuguesa, 16: 465-470.
- [28] Bates, David W., *Unexpected Hypoglycemia in a Critically Ill Patient*, 2002, Ann Intern Med., 137(2):110-116.
- [29] The NICE-SUGAR Study Investigators, *Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients*, 2012, N Engl J Med, 367:1108-1118.
- [30] Branco, Ricardo Garcia, Tasker, Robert Charles, Garcia, Pedro C. R., Piva, Jefferson P., Xavier, Lisandra D., *Controle glicémico e terapia insulínica em sepse e doença crítica*, 2007, J. Pediatr. (Rio J.),83(5), [Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572007000700003&script=sci_arttext, consultado em 24/06/2013].

- [31] Brunkhorst, Frank M., Engel, Christoph, Bloos, Frank, et al., *Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis*, 2008, N Engl J Med, 358:125-139.
- [32] Budnitz, Daniel S., Lovegrove, Maribeth C., Shehab, Nadine, Richards, Chesley L., *Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans*, 2011, N Engl J Med., 365:2002-2012.
- [33] Murad, M. Hassan, Coto-Yglesias, Fernando, Wang, Amy T., Sheidaee, Nasim, Mullan, Rebecca J., Elamin, Mohamed B., Erwin, Patricia J., Montori, Victor M., *Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review*, 2009, J Clin Endocrinol Metab, 94(3):741–745.
- [34] Ahrén, B., *Autonomic regulation of islet hormone secretion - Implications for health and disease*, 2000, Diabetologia, 43: 393-410
- [35] Singh, Ekta, Vella, Adrian, *Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery*, 2012, *Diabetes Spectrum*, 25(4): 217-221
- [36] McPhee, Stephen J., Ganong, William F., *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*, 5th Edition, Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2006, p. 513-542.
- [37] McDermott, Michael T., *Endocrine Secrets*, 4th Edition, Mosby Elsevier, 2004, p. 67-72.
- [38] Foster, Corey; Mistry, Neville F.; Peddi, Parvin F.; Sharma, Shivak, *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 33rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, p. 824-826.
- [39] Cryer, P., *Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Edition, Saunders Elsevier, 2008, p. 1503-1533

[40] Porto, Celmo C., *Semiologia Médica*, 5ª edição, Guanabara kougan, 2005, p. 768-770.

[41] Irwin, Richard S.; Rippe, James M., *Manual of Intensive Care Medicine*, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, p. 549-554.

[42] *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, *Diabetes Care*, 2007, 30:S42-47.

[43] Wild, SH, Roglic, G, Green, A, Sicree, R, King, H, *Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030*, *Diabetes Care*, 2004, 27:2569-2569.

[44] Coelho, J. Figueira, Lourenço, S., Vieira, C. Burgi, et al, *Caracterização das Hipoglicémias Severas em Doentes Diabéticos Assistidos por uma viatura Médica de Emergência e Reanimação*, 2010, *Revista Portuguesa de Diabetes*, 5(3): 100-105.

[45] Carvalho, Davide, Esteves, César, Neves, Celestino, *A Hipoglicémia no Diabético: Controvérsia na Avaliação, à Procura das suas Implicações*, 2012, *Acta Médica Portuguesa*; 25 (6): 454-460.