

Hipoglicemias. Causas, diagnóstico e abordagem terapêutica

Bruno Manuel do Vale*



* Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina, ano lectivo 2009/2010

Corresponding Author:

Bruno Manuel do Vale

Palavras-chave:

Glucose, Hipoglicemia, Tríade de Whipple, Diabetes

Key words:

Glucose, Hypoglycemia, Whipple`s triad, Diabetes

Word count: 3422

Endereço do autor e “reprint request”: Travessa da Boavista, nº 102 4870-568 Santo Tirso (Portugal)

Tel: (00351) 252 857139

E-mail: b.vale@sapo.pt

Agradecimentos: Dra. Helena Ramos, tutora deste trabalho (Chefe de Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António, Porto, Portugal)

Potential Conflict of interests:

The author has nothing to disclose

Precis: Este trabalho centra-se na descrição das causas de hipoglicemia, da resposta fisiológica a esta condição e das suas consequências, abordagem diagnóstica e terapêutica.

RESUMO

A hipoglicemia é uma situação clínica de ocorrência frequente nos doentes diabéticos sendo muitas vezes causada por fármacos utilizados no tratamento desta doença. Contudo a sua incidência na população não diabética é também significativa, podendo ser causada pela exposição a outro tipo de fármacos, ao álcool, ou por outro tipo de disfunções como o insulinoma, sepsis, doenças metabólicas hereditárias e outras situações. A sua fisiopatologia é caracterizada pela activação de uma resposta homeostática glicorreguladora em que intervém o sistema nervoso autónomo em articulação com diversos órgãos: o hipotálamo, hipófise, fígado, pâncreas, supra-renais além de diversos mediadores fisiológicos como: insulina, glucagon, adrenalina, cortisol e hormona do crescimento. Sendo clinicamente caracterizada pela tríade de Whipple (sinais e sintomas consistentes com hipoglicemia, concentração plasmática de glicose baixa e resolução da síndrome com o aumento da glicose plasmática), o seu diagnóstico pode ser por vezes complicado, e a determinação da sua etiologia nem sempre clara numa primeira abordagem. Este trabalho tem como objectivo fazer uma revisão das causas, diagnóstico e tratamento da hipoglicemia.

ABSTRACT

Hypoglycemia is a clinical syndrome of frequent occurrence among the diabetic patients, being frequently caused by the administration of hypoglycemic drugs. Despite the above, its incidence is significant among the non diabetic population which can be caused by the exposure to other types of drugs, like alcohol or conditions like insulinomas, sepsis or hereditary metabolic diseases, and other kind of situations mentioned in this article. The pathophysiology is characterized by the activation of a glucohomeostatic response in which intervenes the autonomic nervous system in articulation with other organs like: hypothalamus, pituitary, liver, pancreas, adrenal glands and many physiologic mediators like: insulin, glucagon, adrenaline, cortisol and growth hormone. It's clinically characterized by the Whipple's triad (signs and symptoms of hypoglycemia, low glucose plasma concentration and the resolution of the syndrome with the raising of the plasmatic glucose concentration), the diagnostic can sometimes be complicated and the determination of its etiology not always strait forward in the first approach. This paper has the objective of reviewing the causes, diagnostic work up and treatment of hypoglycemia.

INTRODUÇÃO

A hiperglicemia é a característica major da diabetes mellitus, sendo a sua frequência elevada nesta população de doentes. Por outro lado, a hipoglicemia é muito menos frequente. Assim sendo, porquê escrever um artigo de revisão acerca deste tema?

Em primeiro lugar, este artigo descreve os mecanismos fisiológicos de contra-regulação e homeostase da glicose que contribuem para a rápida correcção da hipoglicemia. A eficácia com que estes mecanismos fisiológicos actuam ajuda-nos a explicar o porquê da hipoglicemia ser uma situação pouco comum na população em geral, exceptuando nos diabéticos. Além disso, anormalidades nestes mesmos mecanismos de contra-regulação fisiológica da glicemia ajudam a explicar a razão pela qual a hipoglicemia ocorre em outras situações patológicas. Em segundo lugar, a hipoglicemia é comum em alguns grupos de doentes como por exemplo os diabéticos e os alcoólicos. Em terceiro lugar, o tratamento da hipoglicemia baseado no conhecimento da sua fisiopatologia, ajuda a eliminar ou a reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas a esta síndrome clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo de revisão foi realizado com base numa pesquisa bibliográfica de artigos científicos da área da Endocrinologia, tendo sido utilizada a pesquisa pela internet como meio para reunir os artigos, e como “motor de busca” a PubMed, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (JCEM), New England Journal of Medicine (NEJM). Como palavras-chave foram utilizadas: hipoglicemia, contra-regulação da hipoglicemia, diagnóstico, causas e tratamento da hipoglicemia. Foram utilizados trabalhos do tipo experimental e revisões científicas publicadas entre 1987 e 2009.

GLICOSE, A SUA IMPORTÂNCIA E A SUA REGULAÇÃO

Em condições fisiológicas normais a glicose é o principal substrato energético do sistema nervoso central (SNC), não sendo este capaz de sintetizar ou armazenar glicose em quantidades suficientes para subsistir além de alguns minutos quando privado da reserva orgânica. A passagem de glicose do plasma através da barreira hematoencefálica para o SNC, realiza-se em função directa da sua concentração plasmática e do número de transportadores de glicose presentes ao nível da barreira hematoencefálica. Em circunstâncias normais existe um excesso de glicose relativamente ao que é necessário tendo em conta o metabolismo do SNC. Como alternativa à glicose, o SNC pode utilizar os corpos cetónicos como fonte de energia se estes se apresentarem em circulação em concentrações adequadas.

Outros tecidos que dependem obrigatoriamente da glicose são: a retina, a medula renal, e os elementos corpusculares do sangue.

Fisiologicamente os níveis de glicose são mantidos constantes (geralmente entre os 70 e 110 mg/dl), apesar das alterações agudas causadas pela ingestão de alimentos ou pelos períodos de jejum mais ou menos prolongado. Tal facto é conseguido a partir de um sistema de controlo neuro-hormonal que protege o organismo contra amplas variações da concentração de glicose. A glicose provém de 3 fontes possíveis: a absorção intestinal, a glicogenólise e a gliconeogénese.

Depois de uma refeição, a glicemia aumenta em relação directa com o conteúdo de carboidratos da refeição e com o nível de absorção intestinal. O aumento da glicemia e a concomitante libertação de hormonas gastrointestinais promove a secreção de insulina. A insulina favorece a utilização de glicose por parte dos tecidos periféricos, favorecendo também os processos anabólicos e opondo-se aos processos catabólicos.

Em particular, ao nível hepático, a insulina promove a síntese de glicogénio enquanto inibe a glicogenólise e a gliconeogénese. Após o final da absorção intestinal de glicose (5 a 6 horas após a refeição), inicia-se a fase pós - absorptiva. Nesta altura, a glicemia tende a diminuir e a secreção de insulina reduz-se, enquanto aumenta a secreção de glucagon e outras neuro-hormonas contra-reguladoras (catecolaminas, cortisol e hormona do crescimento). A velocidade de produção de glicose torna-se igual à sua velocidade de consumo, que nos adultos é em média 2,2 mg/kg/min. A produção endógena de glicose é mantida pelo fígado (e em menor parte pelo rim) que possuem a enzima glicose-6-fosfatase que permite a libertação de glicose da célula.^(4,5) Inicialmente, são prevalentes os processos glicogenolíticos, mas uma vez que as reservas hepáticas são limitadas, outros mecanismos são necessários para a manutenção de níveis plasmáticos de glicose adequados.

O prolongamento do jejum promove um aumento da gliconeogénese.⁽⁶⁾ Os principais substratos para este último processo são: o lactato, o piruvato, os aminoácidos (alanina em particular) e o glicerol. O lactato e o piruvato derivam principalmente de processos glicolíticos ao nível dos elementos corpusculares do sangue e do tecido muscular, os aminoácidos, da proteólise muscular e o glicerol, da lipólise dos ácidos gordos no tecido adiposo. Após 12-24 horas de jejum os ácidos gordos livres (AGL) provenientes da lipólise tornam-se o principal substrato energético dos tecidos que não são obrigatoriamente dependentes da glicose. A nível hepático, os AGL são utilizados na cetogénese, produzindo os corpos cetónicos (β -hidroxibutirato, acetoacetato e acetona) que depois podem ser utilizados pelo SNC como alternativa à glicose. No jejum prolongado, os corpos cetónicos fornecem 80 a 90% da energia necessária ao funcionamento do SNC.

Fundamentalmente, os mesmos mecanismos que mantêm normal a glicemia no jejum prolongado são os que intervêm na contra-regulação da hipoglicemia aguda. Em

particular, nos indivíduos normais, a diminuição da glicemia é caracterizada por uma redução da secreção de insulina, ao mesmo tempo que se verifica um aumento dos níveis circulantes de glucagon, catecolaminas, cortisol e hormona do crescimento. O resultado final desta resposta hormonal, é um retorno para os níveis fisiologicamente normais de glicemia, a partir de um aumento da produção hepática de glicose e uma diminuição do seu consumo por parte dos tecidos periféricos, que utilizam como substrato alternativo os AGL.

Assim, o bloqueio da secreção de insulina é considerado como o primeiro e mais importante mecanismo de defesa contra hipoglicemia.⁽²⁾ Por outro lado, o aumento da secreção de glucagon e adrenalina é um evento precoce que se inicia quando a concentração plasmática de glicose diminui para um valor de 70 mg/dl, e que através dos seus efeitos fisiológicos ajuda a manter os níveis de glicose dentro dos intervalos normais.⁽²⁾

A secreção de glucagon, é considerada o segundo mecanismo de defesa contra a hipoglicemia, e a sua actuação fisiológica decorre da ligação ao seu receptor a nível hepático, que através da formação de mensageiros intracelulares secundários aumenta a glicogenólise e a gliconeogénese hepáticas, aumentando dessa forma a produção hepática de glicose.

A secreção de adrenalina não é considerada um mecanismo fundamental na homeostase da glicemia em situações em que a secreção de glucagon é normal. Contudo, em situações em que a resposta do glucagon está comprometida, a secreção de adrenalina reveste-se de especial relevo uma vez que se torna no terceiro mecanismo de defesa contra a hipoglicemia. Os seus efeitos fisiológicos são mediados através de receptores alfa e beta adrenérgicos, cuja acção se desenvolve de forma semelhante à que é produzida pelo glucagon, e que provoca de igual forma um

aumento da glicogenólise e da gliconeogénese hepática, mas também em menor extensão pelo rim.

Em situações de hipoglicemia mais prolongada, também o cortisol e a hormona de crescimento intervêm, contribuindo para os mecanismos de euglicemia através das suas acções fisiológicas que aumentam a produção de glicose e ao mesmo tempo diminuem a sua utilização pelos tecidos que não dependem em exclusivo deste substrato energético.⁽²⁾

Tabela 1. Resposta fisiológica à diminuição da glicemia.

Tipo de resposta	Nível de glicemia a que se verifica a resposta (mg/dl)	Efeito fisiológico	Papel na prevenção da hipoglicemia
↓Insulina	80-85	A, D	Primeira defesa contra a hipoglicemia
↑Glucagon	65-70	A	Primeiro factor contra-regulador da glicose, segunda defesa contra a hipoglicemia
↑Epinefrina	65-70	A, D	Factor crítico quando glucagon não está presente, terceira defesa contra hipoglicemia
↑Cortisol e Hormona do Crescimento	65-70	A, D	Não é um mecanismo crítico
Sintomas	50-55	↑glicose exógena	Defesa comportamental (ingestão de alimentos)
↓Cognição	<50		Compromete a defesa comportamental

A, aumenta a concentração de glicose plasmática através do aumento de produção hepática e renal; D, diminui a utilização de glicose pelos tecidos sensíveis à insulina. Adaptado de: Cryer PE em Williams Textbook of Endocrinology 11th. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2008.

MECANISMOS DE HIPOGLICEMIA E SUA CLASSIFICAÇÃO

A hipoglicemia indica que o grau de utilização da glicose por parte dos tecidos é superior à sua disponibilidade plasmática, isto é, a saída de glicose do plasma é superior à sua entrada. Tal pode resultar de um excessivo consumo de glicose (devido ao exercício físico ou a um aumento das perdas externas), ou pode resultar de um inadequado aporte de glicose (produção endógena insuficiente ou inanição).

De uma forma geral estes dois mecanismos (aumento da saída e diminuição de entrada) actuam em consonância para produzir a síndrome hipoglicémica. Também podem contribuir para o aparecimento da hipoglicemia vários defeitos ao nível dos mecanismos de regulação hormonal (excesso de insulina ou deficiência em glucagon ou adrenalina), defeitos enzimáticos ou deficiências de substrato gliconeogénico.

A classificação de hipoglicemia utilizada nesta revisão é aquela que do ponto de vista clínico é mais prática, e logo, mais utilizada, pois divide as hipoglicemias em duas categorias: pós-absortivas e/ou pós-prandiais. Contudo, esta classificação está longe de ser perfeita pois existem situações em que o doente tipicamente deveria apresentar sintomas de hipoglicemia pós-absortiva (como no insulinoma), mas na verdade alguns doentes apresentam sintomas de hipoglicemia pós-prandial, e vice-versa, situações em que seria esperado o doente apresentar uma hipoglicemia pós-prandial (como na gastrectomia), podem apresentar sintomas durante o jejum.⁽²⁹⁾

A hipoglicemia de jejum pode resultar da administração de fármacos, doença crítica como insuficiência hepática, renal ou sépsis entre outras causas (tabela 2). A hipoglicemia pós-prandial resulta comumente de cirurgia gástrica, podendo mais raramente ser causada por outros distúrbios (tabela 2).

A grande maioria dos episódios de hipoglicemia ocorre em pacientes diabéticos na sequência da utilização de fármacos como a insulina, as sulfonilureias e outros secretagogos, ou então na sequência da utilização de álcool. A combinação destes dois últimos factores pode ser devastante.

Tabela 2. Classificação clínica das causas de hipoglicemia

HIPOGLICEMIA PÓS-ABSORTIVA (JEJUM)
<p>Fármacos</p> <p>Insulina, sulfonilureias, álcool, pentamidina, quinina</p> <p>Raramente salicilatos, sulfonamidas</p> <p>Outros</p> <p>Doenças Críticas</p> <p>Insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, sepsis, inanição</p> <p>Deficiência Hormonais</p> <p>Cortisol ou Hormona do crescimento, ou ambas</p> <p>Glucagon e adrenalina</p> <p>Hiperinsulinismo endócrino</p> <p>Disfunção das células β pancreáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor (insulinoma) • Disfunção não tumoral (hipertrofia das células β pancreáticas) <p>Hipoglicemia auto-imune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticorpos anti-insulina • Anticorpos contra os receptores de insulina • Anticorpos contra as células β pancreáticas • Secreção de insulina ectópica <p>Outras causas</p> <p>Tumores de células não β</p> <p>Hipoglicemia da infância</p>
HIPOGLICEMIA PÓS-PRANDIAL (REACTIVA)
<p>Hiperinsulinismo endógeno</p> <p>Anticorpos anti-insulina</p> <p>Hipoglicemia pancreática das células não β</p> <p>Deficiências congênitas de enzimas do metabolismo dos carboidratos</p> <p>Outros</p> <p>Hipoglicemia de inanição</p> <p>Hipoglicemia factícia, acidental</p>

Adaptado de: Cryer PE 2008 Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology 11th ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.; 1503-1533

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HIPOGLICEMIA

Os sintomas de hipoglicemia podem ser divididos em dois grupos: os sintomas neuroglicopénicos e sintomas autonómicos.⁽⁹⁻¹¹⁾ O primeiro grupo de sintomas resulta da privação de glicose no SNC, e inclui entre outras, alterações comportamentais (tabela 3). No caso de se verificar uma hipoglicemia prolongada, poder-se-ão verificar convulsões, danos cerebrais irreparáveis e até morte.

Os sintomas autonómicos são o resultado da activação do sistema nervoso autónomo (activação simpática-adrenal), resultante da hipoglicemia. Esta resposta autonómica tem uma componente adrenérgica e uma colinérgica (tabela 3). A resposta neurogénica à hipoglicemia é iniciada através da activação de um grupo de neurónios específicos localizados no hipotálamo (núcleo ventromedial), que tem a capacidade de “perceber” a concentração de glicose plasmática, sendo activados quando esta concentração desce para níveis entre os 50-55 mg/dl.⁽¹²⁾

Frequentemente, em doentes com diabetes mellitus tipo 1 e, também, em doentes com diabetes mellitus tipo 2 avançada, pode-se observar uma resposta neurogénica inapropriada à hipoglicemia que se designa como insuficiência autonómica associada à diabetes, e que resulta na “não percepção” por parte do doente afectado do seu estado hipoglicémico. Tal resposta inadequada, resulta de uma activação insuficiente ou até de uma total inactivação da resposta neurogénica devido a episódios de hipoglicemia anteriores, que causam uma diminuição no limite inferior da concentração de glicemia plasmática ao qual a resposta neurogénica se verifica.⁽³⁾ Assim, um episódio de hipoglicemia recente, podendo até ser causado por uma hipoglicemia nocturna assintomática, reduz a resposta adrenérgica e os sintomas de hipoglicemia num episódio subsequente.^(13,14) Os mecanismos que causam esta disfunção ainda são na sua

maioria largamente desconhecidos, mas acredita-se que envolvam uma resposta mediada pelo cortisol, e que este actua a nível do SNC. Contudo o papel e a importância relativa do cortisol na génese da disfunção autonómica associada à hipoglicemia não está bem definido.⁽³⁾

Outra explicação para este fenómeno poderá estar relacionada com o facto de episódios sucessivos de hipoglicemia causarem um aumento na expressão de transportadores de glicose (GLUT 1) ao nível da barreira hemato-encefálica, o que por sua vez iria permitir que apesar da redução das concentrações de glicose plasmática, o transporte de glicose através da barreira hemato-encefálica permanecesse mais ou menos constante. Dessa forma, reduzir-se-ia gradualmente o limite inferior da concentração plasmática de glicose a que ocorre activação autonómica, o que por sua vez contribuiria para a disfunção autonómica associada à hipoglicemia. Mais uma vez os dados acerca desta teoria são controversos.⁽³⁾

Existem evidências que para além dos episódios de hipoglicemia recentes, também situações de hipoglicemia que ocorrem durante o sono ou durante a prática de exercício físico podem estar associadas ao aparecimento da disfunção autonómica associada à hipoglicemia.

Assim, nestes doentes, a deficiência de secreção de insulina endógena com níveis desregulados de insulina exógena (1º mecanismo de defesa), a ausência de resposta contra-reguladora do glucagon (2º mecanismo de defesa) e uma reduzida resposta adrenérgica e dos sintomas autonómicos (3º mecanismo de defesa), constituem os elementos-chave da insuficiência autonómica associada à diabetes. Contudo, estes episódios podem ser revertidos com uma cuidada monitorização dos níveis de glicemia e evitando concentrações de glicose plasmática muito baixas.

Tabela 3. Sinais e sintomas da hipoglicemia

Sintomas Neuroglicopénicos

Sensação de calor, fraqueza, confusão e dificuldade de concentração, astenia, lipotimia, dificuldade em falar, visão distorcida

Sintomas Autonómicos

Sudorese, fome, parestesias, tremor, palpitações, ansiedade e nervosismo

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

As manifestações de hipoglicemia são inespecíficas e variam de pessoa para pessoa, podendo também sofrer variações no mesmo indivíduo ao longo do tempo.

A tríade de Whipple (sinais e sintomas consistentes com hipoglicemia, concentração de glicose plasmática baixa e resolução da síndrome com o aumento da glicose plasmática após administração), é a melhor e mais sólida evidência para o diagnóstico de hipoglicemia. O diagnóstico de hipoglicemia não deverá ser baseado unicamente nas medições da glicose plasmática, a não ser que estas sejam inequivocamente subnormais. De acordo com aquilo que foi exposto anteriormente nesta revisão, torna-se claro que não existem valores específicos e bem delimitados a partir dos quais se pode esperar que os sintomas de neuroglicopenia ocorram, ou pelo contrário que não ocorram. Assim, embora em indivíduos saudáveis sintomas de neuroglicopenia ocorram normalmente quando se atingem valores de glicose abaixo dos 55 mg/dl,⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ tal pode não se verificar em indivíduos diabéticos mal controlados, em que pode haver sintomas de neuroglicopenia com concentrações glicémicas mais altas,⁽¹⁸⁾ ou por outro lado em indivíduos diabéticos muito bem controlados cujos sintomas se podem manifestar com concentrações muito mais baixas.⁽¹⁸⁾

Contudo, de uma forma geral existem alguns intervalos de valores de glicemia que ajudam o clínico a estabelecer a necessidade de efectuar investigações adicionais para um possível episódio de hipoglicemia. Desta forma, valores de glicemia plasmática superiores a 70 mg/dl após uma noite de jejum são considerados normais, valores entre os 54-70 mg/dl sugerem hipoglicemia, e aqueles abaixo dos 54 mg/dl, indicam hipoglicemia de jejum.

É de ter em atenção, a possibilidade de se verificarem níveis falsamente baixos de glicose plasmática devido a condições que resultem dum consumo de glicose pelos elementos figurados do plasma (pseudohipoglicemia), situação que é particularmente comum em casos de leucocitose, policitemia, trombocitose ou pela demora no processamento da amostra.

Todos os pacientes com hipoglicemia de jejum requerem uma abordagem diagnóstica que clarifique a causa ou o mecanismo desta condição.

A figura 1, representa o algoritmo de abordagem diagnóstica do paciente com hipoglicemia.

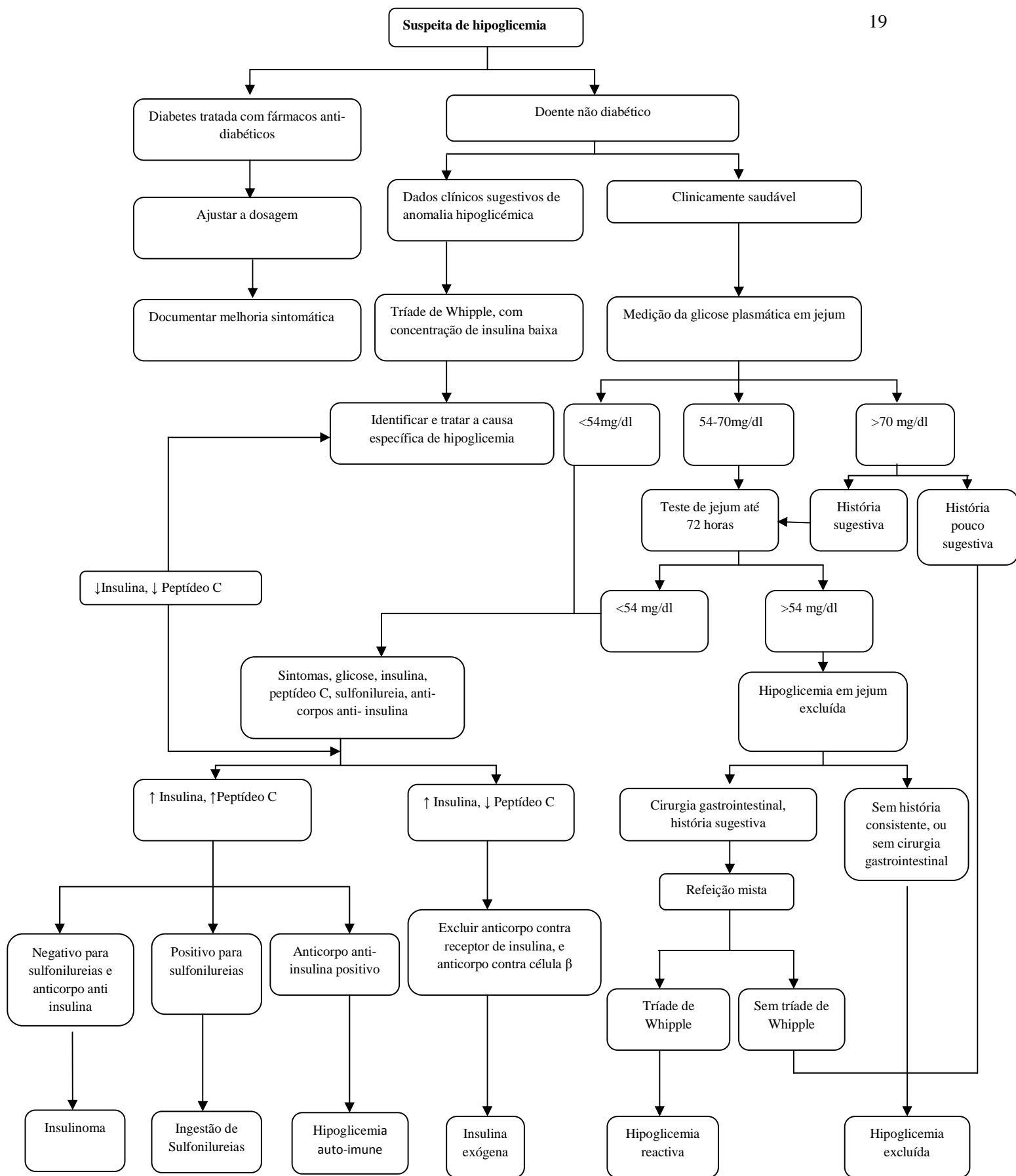


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para doentes suspeitos de hipoglicemia.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Para além de reconhecer e documentar os sintomas de hipoglicemia e de actuar de forma urgente nos casos em que isso se torne necessário, o adequado e eficaz tratamento da hipoglicemia requer em primeiro lugar um diagnóstico ou esclarecimento exacto acerca do mecanismo fisiopatológico subjacente, sendo depois possível adoptar medidas adequadas para minimizar ou eliminar o risco de nova ocorrência.

Tendo em conta a vulnerabilidade do SNC à hipoglicemia prolongada, a glicemia plasmática deverá ser aumentada assim que possível para níveis normais, e uma possível recorrência de hipoglicemia deverá ser evitada.

Porque se trata de um episódio limitado no tempo, a hipoglicemia pós-prandial (reactiva) normalmente não requer um tratamento urgente, mas sim a adopção de medidas preventivas como refeições ligeiras e frequentes ao longo do dia.

Contrastando com a hipoglicemia pós-prandial, a hipoglicemia de jejum requer por sua vez uma terapia adequada e duradoura, tendo em conta o processo fisiopatológico subjacente.

Sempre que possível, a presença de hipoglicemia deverá ser documentada antes de ser instituída a terapia, e a resposta à terapia deverá ser seguida por medições frequentes da glicose plasmática. Na ausência de uma resposta favorável ao tratamento 15 minutos após este ter sido instituído, dever-se-á proceder a uma nova administração, e à monitorização da glicose plasmática, assim como à infusão intravenosa de glicose.

Apesar da normal recuperação rápida de função por parte do sistema nervoso central, aquando da instituição de terapia para repor os valores normais de glicemia, tal pode não suceder em casos em que esteja presente um edema cerebral, por exemplo, sendo

nesse caso a recuperação mais prolongada. Um estado de inconsciência durante mais de 30 minutos após a elevação das concentrações de glicose para níveis normais é designada como coma pós-hipoglicémico, e costuma ser tratado com a administração de manitol (40 g em solução de 20% durante 20 minutos), ou dexametasona (10 mg), ou ambas, sempre com a manutenção de níveis de glicemia dentro dos valores normais.⁽¹⁹⁾

O tratamento definitivo das hipoglicemias de jejum requer a correção do mecanismo fisiopatológico subjacente, sempre que isso for possível. Quando tal não for possível dever-se-á providenciar um aumento do aporte de glicose exógena ou um aumento da produção da glicose endógena e uma menor utilização de glicose por aqueles tecidos que não são exclusivamente dependentes de glicose de forma a compensar a anomalia fisiológica verificada. Tais medidas podem ser conseguidas através da realização de pequenas refeições frequentes ao longo do dia. Em última instância, infusões gástricas nocturnas deverão ser utilizadas para evitar episódios de hipoglicemia nocturnos.

O tratamento da hipoglicemia causada pela administração de fármacos é limitado no tempo pela duração de acção do respectivo fármaco. O seu tratamento é simples: descontinuação do fármaco em causa, aumento da glicemia através da administração de glicose, e adequação da dose do fármaco para tratamentos futuros.

A hipoglicemia de jejum relacionada com hiperinsulinismo endógeno pode ser curada através de intervenção cirúrgica direccionada à remoção do insulinoma. Se tal procedimento não for possível devido à presença de metástases, ou por não se conseguir individualizar a lesão, recomenda-se a utilização de diazóxido que aumenta a concentração de glicose plasmática através da supressão da secreção de insulina (100-800 mg m adultos, e 5-30 mg/Kg/dia em crianças).⁽¹⁹⁾ Este fármaco liga-se com grande afinidade à albumina plasmática, e tem uma semi-vida plasmática de 20 a 30 horas. Quando administrado de forma rápida através de infusão intravenosa apresenta

potencial hipotensivo, por isso recomenda-se que seja administrado por via oral ou em infusão intravenosa lenta. Um potencial efeito adverso deste fármaco é a possibilidade de causar retenção de sódio. A co-administração de um diurético tiazídico poderá limitar esse efeito.⁽¹⁹⁾ Outros possíveis tratamentos seriam a administração de ocréotido ou bloqueadores dos canais de cálcio.

O tratamento da hipoglicemia relacionada com neoplasias das células não β envolve a adoção de medidas temporizadoras enquanto se aguarda tratamento definitivo (médico, cirúrgico ou radioterapêutico). Tais medidas consistem na administração de glucocorticoides ou de hormona do crescimento, que têm a capacidade de aliviar a hipoglicemia.

A hipoglicemia que resulta da deficiência em glucocorticoides é tratada com terapia de substituição hormonal.

O tratamento da hipoglicemia resultante de condições como: sépsis, insuficiência cardíaca, renal e hepática é feito intervindo-se sobre o processo base, e adotando medidas de manutenção da glicemia dentro de intervalos adequados através da monitorização e infusão de glicose quando necessário.

Nos pacientes diabéticos a maioria dos episódios detectados de hipoglicemia podem ser resolvidos com administração oral de sacarose, excepto em pacientes medicados com inibidores da alfa-glicosidase, que devem ingerir glicose ou receber soro glicosado ou glucagon. A dose recomendada é de 15 g de glicose para adultos ou 0.3 g/Kg em crianças. Contudo a resposta a esta intervenção é temporária, pelo que se aconselha assim que possível a ingestão de uma refeição mista mais substancial. Nos indivíduos hipoglicémicos que por motivos de alteração do estado de consciência não se encontrem em condições de ingerir alimentos ou bebidas calóricas sob o risco de aspiração pulmonar, deve-se proceder à infusão de soro glicosado. Também a administração de uma injeção subcutânea ou intramuscular de glucagon pode reverter

a hipoglicemia de forma temporária, sendo a dose *standard* em adultos de 1 mg e em crianças de 15 µg/Kg. Doses mais pequenas (10 µg/kg) em crianças com menos de 2 anos também são eficazes, e produzem menores efeitos colaterais (náusea e vômito). Além de estimular a secreção de insulina, o glucagon pode ter mais utilidade na diabetes tipo 1 que na diabetes tipo 2. No entanto, a acção hiperglicemiante do glucagon tem como base a utilização das reservas hepáticas de glicose, que em alguns casos podem estar esgotadas como por exemplo em pacientes alcoólicos, mal nutridos, com insuficiência hepática ou cirróticos.

CONCLUSÃO

A hipoglicemia tem muitas etiologias possíveis mas sem dúvida a mais comum é iatrogénica associada ao tratamento da diabetes mellitus tipo 1 e 2 (insulina, sulfonilureias), ou à ingestão de álcool.

De um ponto de vista clínico, esta síndrome é melhor caracterizada e consistentemente diagnosticada através da presença da tríade de Whipple.

Em todos os episódios de hipoglicemia o clínico deverá determinar a sua causa e o seu mecanismo fisiopatológico, com o objectivo de proceder a uma abordagem terapêutica adequada. Todas as hipoglicemias de jejum carecem de uma adequada investigação relativamente à sua causa. A determinação da etiologia ou do mecanismo fisiopatológico da hipoglicemia pode ser desvendada através da utilização dos passos ilustrados na figura 1 (algoritmo diagnóstico para doentes suspeitos de hipoglicemia).

A rápida e eficaz normalização dos níveis de glicemia plasmática é a primeira atitude terapêutica perante o indivíduo hipoglicémico. O subsequente estudo diagnóstico do doente afectado por crises de hipoglicemia e o esclarecimento da causa específica responsável pelas mesmas crises, deverá motivar uma intervenção terapêutica mais específica e definitiva.

REFERÊNCIAS

1. **Cryer PE** 1997 Hypoglycemia: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. New York: Oxford University Press
2. **Cryer PE** 2001 The prevention and correction of hypoglycemia. In Jefferson LS, Cherrington AD, eds. The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism, vol II, The Endocrine System. Handbook of Physiology. New York: Oxford University Press 1057-1092
3. **Cryer PE** 2004 Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 350:2272-2279
4. **Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, et al** 1995 Uptake and release of glucose by the human kidney. *J Clin Invest* 96:2528-2533
5. **Woerle HJ, Meyer C, Popa EM, et al** 2003 Renal compensation for impaired hepatic glucose release during hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 52:1386-1392
6. **Boden G** 2004 Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and disease. *J. Invest Med* 52:375-378
7. **Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer PE** 1993 Mechanisms of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes* 42:1791-1798
8. **McAuley V, Deary IJ, Frier BM** 2001 Symptoms of hypoglycemia in people with diabetes. *Diabetic Medicine* 18:690-705
9. **McCrimmon RJ, Deary IJ, Gold AE, et al** 2003 Symptoms reported during experimental hypoglycaemia: effect of method of induction of hypoglycaemia and diabetes per se. *Diabetic Medicine* 20:507-509
10. **Borg WP, Sherwin RS, Doring MJ, et al** 1995 Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. *Diabetes* 44:180-184
11. **DeRosa MA, Cryer PE** 2004 Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol* 287:E32-E41
12. **Cryer PE** 2005 Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 54:3592-3601
13. **Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, et al** 1987 Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the thresholds for symptoms. *J Clin Invest* 79:777-781
14. **Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al** 1991 Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 260:E67-E74
15. **Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al** 1994 Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of and deterioration of cognitive function in hypoglycemia in male and female humans. *Diabetologia* 37:797-807
16. **Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al.** Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release 1988 *Diabetes* 37:901-907
17. **Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, et al** 1993 Reversibility of hypoglycemia unawareness. *N Engl J Med* 329:834-839

18. **BoylePJ, Schwartz NS, Shah SD, et al** 1988 Plasma glucose concentration at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and nondiabetics. *N Engl J Med* 318:1487-1492
19. **Cryer PE** 2008 Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 11th ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.; 1503-1533
20. **Cherrington AD** 2005 The role of hepatic insulin receptors in the regulation of glucose production. *J Clin Invest* 45:1136-1139
21. **Gustavson SM, Chu CA, Nishizawa M, et al** 2003 Glucagon's actions are modified by the combination of epinephrine and gluconeogenic precursor infusion. *Am J Physiol* 285:E534-E544
22. **Ahrén B** 2000 Autonomic regulation of islet hormone secretion: implications for health and disease. *Diabetologia* 43:393-410
23. **Frizell RT, Jones EM, Davis SN, et al** 1993 Counterregulation during hypoglycemia is directed by widespread brain regions. *Diabetes* 42:1253-1261
24. **Heavener AL, Bergman RN, Donovan CM** 2000 Portal vein afferents are critical for the sympathoadrenal response to hypoglycemia. *Diabetes* 49:8-12
25. **Cryer PE, Davis SN, Shamoan H** 2003 Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26:1902-1912
26. **Segel SA, Paramore DS, Cryer PE** 2002 Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 51:724-733
27. **Banarer S, Cryer PE** 2003 Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes. *Diabetes* 52:1195-1203
28. **Ertl AC, Davis SN** 2004 Evidence for a vicious cycle of exercise and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 20:124-130
29. **Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ** 2009 Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 709-728
30. **Cryer PE** 2007 Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 117:868-870
31. **Guettier JM, Gorden P** 2006 Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:753-766
32. **Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM** 2009 Drug-Induced Hypoglycemia: A Systemic Review 94: 741-745