U.PORTO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

centro hospitalar do Porto

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

A ASSOCIAÇÃO DA HIPOGLICEMIA AO RESULTADO CLÍNICO DE DOENTES DIABÉTICOS NÃO-CRÍTICOS INTERNADOS NO HOSPITAL DE SANTO ANTÓNIO – CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

Helena Maria Santos Tavares

Orientador: Dr. André Filipe Couto de Carvalho

Porto 2015

U.PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

centro hospitalar do Porto

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

A ASSOCIAÇÃO DA HIPOGLICEMIA AO RESULTADO CLÍNICO DE DOENTES DIABÉTICOS NÃO-CRÍTICOS INTERNADOS NO HOSPITAL DE SANTO ANTÓNIO – CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
Ano letivo 2014/2015

Autor: Helena Maria Santos Tavares[1]

Orientador: Dr. André Filipe Couto de Carvalho[2]

[1] Aluna do 6º ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço: Rua Maria Feliciana, nº17 1ºF, 4465-280 São Mamede de Infesta
Contacto eletrónico: tavares2510@hotmail.com

[2] Licenciado em Medicina
Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do HSA-CHP
Professor convidado do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-UP

Porto 2015

AGRADECIMENTOS

A realização desta tese de mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não se teria tornado uma realidade. Tenho de agradecer a todos aqueles que, direta ou indiretamente, participaram e me ajudaram neste trabalho.

Ao Doutor André Carvalho, agradeço pela sua orientação, total apoio, disponibilidade, pela partilha do saber, pelas opiniões e críticas, e por todas as palavras de incentivo.

Aos meus amigos, em especial à Filipa Simões e à Sara Silva, que estiveram sempre presentes durante esta fase, agradeço pela amizade e companheirismo, pela partilha de bons momentos e pela força e apoio em certos momentos difíceis.

Ao Hugo, um agradecimento especial pelo apoio e carinho diários, pela paciência demonstrada, pela transmissão de força e confiança em todos os momentos. Por tudo, a minha enorme gratidão!

Por último, dirijo um agradecimento especial aos meus pais e irmãs, por acreditarem sempre em mim, pelo apoio incondicional, incentivo e total ajuda na superação dos obstáculos que foram surgindo ao longo desta caminhada. A eles dedico este trabalho.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas 4

Resumo 5

Palavras-chave 6

Abstract 7

Key Words 8

Introdução 9

Materiais e Métodos 14

- **Tipo de estudo e seleção de doentes** 14
- **Definições e Medidas de avaliação clínica** 15
- **Análise estatística** 15

Resultados 17

- **Caraterísticas da população** 17
- **Hipoglicemia** 18
- **Resultados clínicos** 19

Discussão 22

Conclusão 29

Referências Bibliográficas 31

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE – *American Association of Clinical Endocrinologists*

ACE – *American College of Endocrinology*

ADA – *American Diabetes Association*

ADOs – Antidiabéticos orais

CHP – Centro Hospitalar do Porto

DM – Diabetes *mellitus*

EUA – Estados Unidos da América

HSA - CHP – Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

IGF-1 – *Insulin-like growth factor 1*

NaDIA - *National Diabetes Inpatient Audit*

OND – Observatório Nacional de Diabetes

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

RESUMO

Introdução

Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento no número de doentes diabéticos internados, constituindo a exposição à hipoglicemia intra-hospitalar uma preocupação atual, uma vez que se associa a aumento do tempo de internamento e da mortalidade em doentes diabéticos críticos. No entanto, ainda não é claro se estes resultados clínicos adversos podem ser inferidos para os doentes diabéticos não-críticos hospitalizados.

Objetivo

O presente estudo pretende determinar se existe uma associação entre a exposição a pelo menos um episódio hipoglicémico intra-hospitalar em doentes diabéticos internados em serviços com doentes não-críticos e o desenvolvimento de resultados clínicos adversos.

Materiais e Métodos

Este estudo observacional retrospetivo avaliou a coorte de doentes diabéticos internados nos serviços de Endocrinologia e Medicina Interna no Centro Hospitalar do Porto nos dias 14 de novembro de 2013 e 2014. Com base na ocorrência de hipoglicemia, os doentes foram categorizados em dois grupos: o grupo com pelo menos um episódio de hipoglicemia e o grupo de doentes sem registos de hipoglicemia intra-hospitalar. Por último, avaliou-se o tempo de internamento, o número diagnósticos à data de alta e a taxa de mortalidade intra-hospitalar nos dois grupos.

Resultados

Dos 258 doentes analisados, 116 (45,0%) eram diabéticos. Destes, 39 (33,6%) tiveram pelo menos um episódio de hipoglicemia (≤70mg/dL), sendo que mais de metade (53,8%) teve um registo mínimo de hipoglicemia correspondente a hipoglicemia grave (≤50mg/dL). Observou-se recorrência da hipoglicemia em mais de metade dos casos (51,3%). Verificou-se que não houve diferença significativa nos dois grupos relativamente ao número de óbitos intra-hospitalares (7,7 *vs* 7,8%, p = 0,985) nem no número de diagnósticos à data de alta (15±6 *vs* 14±4, p = 0,067). Por outro lado, o número de dias de internamento foi diferente entre grupos, com pelo meno metade dos diabéticos expostos a hipoglicemia a necessitarem de mais 12 dias de internamento do que os restantes diabéticos (27 [14-44] *vs* 15 [10-28], p = 0,005).

Conclusão

A hipoglicemia é frequente nos doentes diabéticos internados em enfermarias com doentes não-críticos. Neste estudo a ocorrência de hipoglicemia em diabéticos hospitalizados associou-se a aumento do tempo de internamento. Apesar de não ser possível definir uma relação de causalidade, é importante evitar ou minimizar a ocorrência de hipoglicemia intra-hospitalar nesta população de doentes de alto risco.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes *mellitus*; Doente internado; Hipoglicemia; Tempo de internamento; Mortalidade intra-hospitalar

ABSTRACT

Background

In recent years there has been an increase in the number of hospitalized diabetic patients. The impact of in-hospital hypoglycemia is associated with an increased length of hospital stay and inpatient mortality in critically ill diabetic patients. However, it is not yet clear whether this adverse clinical outcome can be extrapolated to diabetic patients admitted in general wards.

Objective

This study aims to assess the association between exposure to at least one hypoglycemic episode in diabetic patients hospitalized in a non-critical care setting and the development of an adverse clinical outcome.

Materials and Methods

This retrospective study evaluated the cohort of diabetic patients hospitalized in the Medicine and Endocrinology wards at *Centro Hospitalar do Porto* on 14 November of 2013 and 2014. Based on the occurrence of hypoglycemia, patients were categorized into two groups: one with at least one episode of hypoglycemia and another without any intra-hospital hypoglycemia record. The association between hypoglycemic episodes and length of hospital stay, number of diagnoses at discharge and inpatient mortality rate was evaluated.

Results

From the 258 patients analyzed, 116 (45.0%) were considered diabetic. Of these, 39 (33.6%) had at least one episode of hypoglycemia (≤70mg/dL), and more than half (53.8%) had at least one severe hypoglycemia (≤50mg/dL). Recurrence of hypoglycemia was observed in more than half of these patients (51.3%). There was no significant difference in both groups regarding inpatient mortality (7.7 *vs* 7.8%, p= 0,985) or number of diagnoses at discharge (15 ± 6 vs 14 ± 4, p = 0.067). The length of stay was different between groups, with at least half of the diabetics exposed to hypoglycemia requiring 12 more days of hospitalization than other diabetic inpatients (27 [14-44] *vs* 15 [10-28], p = 0.005).

Conclusion

Hypoglycemic episodes are common in diabetic patients admitted into non-critical general wards. In this study, the occurrence of hypoglycemia in diabetic inpatients was associated with an increase in the length of stay. Although it is not possible to define a causality, it is important to avoid or minimize the occurrence of in-hospital hypoglycemia in these high risk patients.

KEY WORDS

Diabetes *mellitus*; Inpatient; Hypoglycemia; Length of stay; Inpatient mortality

INTRODUÇÃO

A Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica crónica que está em larga expansão em todo mundo [1]. Apesar dos enormes investimentos realizados, não tem sido possível conter esta crescente epidemia. Atualmente, afeta cerca de 382 milhões de pessoas, mais de 8% da população mundial entre os 20 e 79 anos de idade, e é responsável, direta ou indiretamente, por mais de cinco milhões de mortes todos os anos [2]. A Federação Internacional de Diabetes estima que em 2035 o número de pessoas com diabetes no mundo seja cerca de 592 milhões (um aumento superior a 55%) [2]. Portugal encontra-se entre os países da Europa com maior prevalência de diabetes; de acordo com o último relatório do Observatório Nacional de Diabetes (OND), a prevalência de DM em Portugal no ano de 2013 atingiu os 13,0% da população portuguesa entre os 20 e 79 anos (aproximadamente 1 milhão) [2, 3].

Tendo em consideração a expetativa de duplicação da prevalência mundial de diabetes nos próximos 30 anos, a Organização Mundial de Saúde declarou esta patologia como a pandemia do século XXI, tornando a intervenção contra a diabetes numa das principais prioridades da Saúde Pública [4]. Desta forma, a luta contra o crescimento exponencial desta doença com a implementação de medidas de prevenção efetivas e programas de diagnóstico e tratamento precoces pode mudar este cenário [1, 2, 4]. É importante que se consiga obter um controlo glicémico adequado, através de intervenções a nível do estilo de vida e, muitas vezes, com terapêutica farmacológica. A estratégia terapêutica individualizada deve encontrar um equilíbrio entre a tentativa de alcançar as metas glicémicas propostas e o minimizar dos efeitos adversos próprios da terapêutica antidiabética [5]. A ocorrência de hipoglicemia é um dos efeitos adversos

mais graves que a maioria das terapêuticas da diabetes tem em comum e constitui a principal limitação na obtenção de um controlo glicémico ótimo [5, 6].

De acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), a hipoglicemia num doente diabético é definida por níveis de glicemia iguais ou inferiores a 70 mg/dL (≤3,9 mmol/L) [7]. No entanto, esta definição, isoladamente, não é satisfatória, uma vez que as evidências clínicas da hipoglicemia podem surgir com níveis de glicemia mais altos, consoante a idade, sexo e estado de saúde do doente [8]. Esta é a complicação aguda mais frequente associada ao tratamento farmacológico da DM e aproximadamente 90% dos diabéticos que realizam insulinoterapia já foram expostos a episódios de hipoglicemia [9]. Esta pode condicionar uma variedade de alterações desde ansiedade, diaforese, palpitações até alterações do comportamento, perda de consciência, coma e mesmo a morte, dependendo da sua duração e gravidade [1, 10, 11]. A hipoglicemia tem sido associada a complicações a curto e longo prazo, como eventos cardiovasculares e cerebrovasculares *major*, incluindo enfarte do miocárdio, arritmias ventriculares e acidentes vasculares cerebrais [11]. Para além disso, pode influenciar a qualidade de vida e o quotidiano do doente diabético exposto à hipoglicemia, uma vez que tem implicações no sono, condução, emprego e na prática de exercício físico [11].

A DM apresenta um impacto desfavorável sobre o tempo de internamento e a taxa de mortalidade intra-hospitalar [12]. Os doentes diabéticos apresentam o dobro da probabilidade de serem hospitalizados e são frequentemente internados por complicações da diabetes ou para tratamento de outras condições clínicas associadas [3, 13, 14]. A presença de diabetes, por si só, pode precipitar a necessidade de internamento em doentes que de outra forma poderiam ser tratados em ambulatório [15]. É comum ocorrer uma desestabilização do controlo glicémico dos doentes diabéticos internados

devido ao *stress* provocado pela doença aguda ou por um qualquer procedimento médico, assim como por alterações na dieta e no tratamento antidiabético habitual do doente [16]. Vários trabalhos têm demonstrado que o tempo de internamento e os custos hospitalares são superiores nos doentes diabéticos e que estes permanecem duas vezes mais tempo internados do que os restantes indivíduos [13, 14]. Nos últimos anos, em Portugal, tem-se assistido a um crescimento do número de doentes internados em que a DM se assume como diagnóstico principal ou associado [3]. Em 2013, cerca de um quarto dos portugueses que faleceram nos hospitais tinham DM [3]. Na atualidade tem-se assistido a um foco crescente no controlo glicémico em doentes hospitalizados [17, 18], uma vez que níveis de glicemia mal controlados nos diabéticos hospitalizados se associam a resultados clínicos adversos, nomeadamente a um aumento do tempo de internamento, da morbilidade e da mortalidade, assim como a elevados custos hospitalares [19-22]. Durante a última década, uma série de trabalhos internacionais tem avaliado o impacto clínico de um controlo glicémico mais intensivo com resultados discordantes. Estudos iniciais apresentaram melhorias na taxa de mortalidade e na redução de eventos adversos [23-25], ao passo que outros estudos mais recentes demonstraram um efeito contrário, em especial em doentes críticos [26-28]. Com base nas constatações dos primeiros estudos, a *American College of Endocrinologists* (ACE), a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e a ADA publicaram em 2004 recomendações que orientavam para um controlo rigoroso da glicemia nos doentes internados com diabetes (em especial se em ambiente de cuidados intensivos) [29, 30]. Contudo, e após demonstração de que a hipoglicemia, tanto espontânea como iatrogénica, muitas vezes decorrente do controlo intensivo da glicemia, é um acontecimento frequente em doentes críticos, com aumento do risco de mortalidade,

estas recomendações foram atualizadas de forma a aumentar a tolerância hiperglicémica [26, 27, 31-33]. A prevalência de hipoglicemia em doentes diabéticos hospitalizados é difícil de se obter, em parte devido à dificuldade em avaliar dados provenientes de estudos com metodologias, populações e pontos-de-corte de hipoglicemia bastante distintos [34]. Por exemplo, a elevada variedade na definição de hipoglicemia leva a que a prevalência publicada referente aos EUA varie entre 3 e 30% dos doentes diabéticos internados [34]. A maioria dos estudos realizados reporta-se a hipoglicemias intra-hospitalares detetadas em doentes diabéticos admitidos em unidades de cuidados intensivos, tendo-se verificado nestes um aumento do tempo de internamento e da mortalidade, independentemente da fase de evolução da diabetes [35-38]. Ainda não é claro qual o mecanismo que leva a hipoglicemia a associar-se a um aumento da mortalidade. Há teorias que defendem que a própria hipoglicemia é a causa direta da morte do doente por um mecanismo não completamente esclarecido, mas que poderá estar relacionado com o prolongamento do intervalo QT e morte súbita ou, ainda, com a morte cerebral, quando há um défice considerável de aporte de glicose ao sistema nervoso central [39, 40]. Outra explicação possível defende que a hipoglicemia é apenas um marcador de condições clínicas que se associam a aumento da mortalidade, tais como sépsis, neoplasias malignas, insuficiência cardíaca, desnutrição e insuficiência renal [41]. Por último, há ainda outra teoria que enfatiza o facto de a ocorrência de hipoglicemia poder ser uma barreira relevante no controlo da hiperglicemia e ser esta permissividade para valores glicémicos elevados a conduzir ao evento adverso [42].

Estes resultados clínicos podem não ser facilmente extrapolados para os doentes diabéticos internados em serviços com doentes não-críticos, uma vez que a etiologia da hipoglicemia intra-hospitalar nestes dois contextos é muitas vezes diferente [43].

Uma vez que a maioria dos doentes diabéticos internados se encontra em serviços de doentes não-críticos, torna-se relevante compreender se existe esta associação clínica entre a presença de hipoglicemia intra-hospitalar e resultados clínicos mais desfavoráveis. A escassez de dados sobre esta temática em Portugal e na literatura internacional motivou a realização deste estudo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo e seleção de doentes

De forma observacional e retrospetiva foi avaliada uma coorte de doentes diabéticos não-críticos internados no Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto (HSA-CHP).

Da totalidade de doentes internados no dia 14 de novembro (Dia Mundial da Diabetes) de 2013 e de 2014, foram selecionados aqueles com idade ≥ 18 anos que apresentavam critérios de DM (ver *Definições e Medidas de avaliação clínica*), registo de pesquisas intra-hospitalares de glicemia capilar e um mínimo de 24 horas de internamento numa enfermaria do Serviço de Endocrinologia e Medicina Interna do Departamento de Medicina. Excluíram-se os indivíduos internados nas enfermarias dos outros Serviços do Departamento (Cardiologia, Hematologia, Infeciologia, Nefrologia e Pneumologia).

Incluíram-se dados demográficos dos doentes, proveniência à admissão, serviço de internamento, número total de dias com registos de glicemia capilar, registo mínimo de glicemia capilar, número de dias com pelo menos 1 episódio de hipoglicemia, número de episódios de hipoglicemia, serviço de internamento com o registo da 1ª hipoglicemia, terapêutica intra-hospitalar com insulina e/ou antidiabéticos orais (ADOs), número de diagnósticos à data de alta, dias de internamento e mortalidade intra-hospitalar. Os valores registados de glicemia capilar foram obtidos a partir do método enzimático da glucose oxidase do glucómetro Precision Xtra® (Abbot Diabetes Care, EUA).

Analisaram-se todos os dias de internamento dos doentes selecionados e com base na ocorrência de pelo menos um episódio hipoglicémico, os doentes foram

categorizados em dois grupos: um grupo sem registos de hipoglicemia intra-hospitalar e outro grupo de doentes expostos a pelo menos uma hipoglicemia intra-hospitalar. Por último, comparou-se os resultados clínicos obtidos entre os dois grupos, nomeadamente no que concerne ao tempo de internamento, número de diagnósticos à data de alta e mortalidade intra-hospitalar.

Definições e Medidas de avaliação clínica

O diagnóstico de DM foi assumido com base no registo clínico do doente (registo prévio de diagnóstico de DM e/ou uso de terapia antidiabética) ou pela presença de pelo menos 2 valores de glicemia venosa ou capilar aleatória ≥ 200 mg/dL durante o episódio de internamento em avaliação. A diferenciação em subtipos 1 e 2 baseou-se nos registos clínicos; todos aqueles classificados com DM mas sem registo prévio da doença foram assumidos como DM provável.

A hipoglicemia foi definida como um valor de glicemia capilar ≤ 70 mg/dL registado no sistema informatizado de registos clínicos e baseado nas recomendações da ADA e da AACE [7]. A hipoglicemia grave foi definida como um valor de glicemia capilar ≤ 50 mg/dL.

A mortalidade intra-hospitalar foi definida como aquela morte que ocorreu durante o período de internamento em estudo. Relativamente ao número total de dias de internamento, este calculou-se com base nas datas de admissão e de alta.

Análise estatística

A análise descritiva foi realizada com recurso a medidas de tendência central e de dispersão, sendo os resultados apresentados como média ± desvio-

padrão ou mediana ± intervalo interquartil para as variáveis contínuas, e com recurso a proporções com percentagens (%) para as variáveis categóricas. A determinação da normalidade da distribuição das variáveis contínuas baseou-se no teste de *Shapiro-Wilk*. A análise comparativa dos 2 grupos em estudo foi efetuada com base no teste *t-student* e *Mann-Whitney* (não paramétrico) para análise das variáveis contínuas e no teste *Qui-quadrado* para análise das variáveis categóricas. Foi assumido o nível de significância estatística para $p < 0,05$.

A análise estatística dos dados foi efetuada através dos programas Microsoft Excel 2013 (Microsoft corporation, EUA) e IBM SPSS *Statistics* versão 22.0 (IBM corporation, EUA).

RESULTADOS

Caraterísticas da população

Dos 258 doentes internados nos serviços de Endocrinologia e de Medicina Interna nos dias 14 de novembro de 2013 e 2014, 116 (45,0%) cumpriam os critérios de inclusão neste estudo. Destes doentes, 91 (78,5%) tinham o diagnóstico de DM estabelecido previamente ao internamento em questão. A maioria dos doentes teve proveniência do Serviço de Urgência (81,0%). Relativamente ao serviço de internamento, a maioria dos doentes esteve internada em Medicina A (39,7%), seguida de Medicina B (27,6%), Endocrinologia (19,8%) e, por fim, Medicina C (12,9%). À admissão, os doentes apresentavam uma idade mediana de 75 anos e 57,8% eram do género feminino. A grande maioria dos doentes realizou terapêutica anti-hiperglicemiante (92,2%) durante o internamento, sendo que 68 receberam insulinoterapia (58,6%), 2 realizaram antidiabéticos orais (1,7%) e 37 ambas as terapêuticas (31,9%).

Tabela I: Caraterísticas e resultados clínicos da população em estudo (n=116).

Variável	Total (%)
Género	
Feminino	67 (57,8%)
Masculino	49 (42,2%)
Idade*	75 (66-83)
Proveniência	
Serviço de Urgência	94 (81,0%)
Consulta Externa	22 (19,0%)
Serviço de Internamento	
Endocrinologia	23 (19,8%)

Medicina A	46 (39,7%)
Medicina B	32 (27,6%)
Medicina C	15 (12,9%)
Diabetes *mellitus*	
Tipo 1	3 (2,6%)
Tipo 2	88 (75,9%)
Provável	25 (21,5%)
Terapêutica anti-hiperglicemiante	
Com insulina exclusiva	68 (58,6%)
Com ADOs exclusiva	2 (1,7%)
Mista com insulina e ADOs	37 (31,9%)
Sem terapêutica	9 (7,8%)
Tempo de internamento (dias)*	18 (11-38)
Número de diagnósticos à data de alta**	14 ± 5
Mortalidade intra-hospitalar	9 (7,8%)

*Mediana e desvio interquartil
**Média e desvio padrão

Hipoglicemia

Dos 116 doentes diabéticos incluídos no presente estudo, 39 (33,6%) tiveram pelo menos um episódio de hipoglicemia (≤70mg/dL). Destes 39 doentes, 21 (53,8%) tiveram um registo mínimo de hipoglicemia correspondente a uma hipoglicemia grave (≤50mg/dL). A média dos valores mínimos de hipoglicemia registados foi de 50 ± 15 mg/dL. O número total de episódios de hipoglicemia foi de 130, com uma mediana de episódios hipoglicémicos de 2 por doente internado e sujeito a hipoglicemia. Neste grupo de doentes houve recorrência de episódios de hipoglicemia em mais de metade dos casos (51,3%).

Tabela II: Caraterísticas do grupo de doentes expostos a hipoglicemia (n=39).

Variáveis	Total (%)
Serviço de internamento com o registo da 1ª hipoglicemia	
Endocrinologia	13 (33,3%)
Medicina A	12 (30,8%)
Medicina B	9 (23,1%)
Medicina C	5 (12,8%)
Registo mínimo de hipoglicemia (mg/dL)**	50 ± 15
Número de episódios de hipoglicemia*	2 (1-4)
Registo mínimo de hipoglicemia ≤ 50 mg/dL	21 (53,8%)
Recorrência de episódios de hipoglicemia	20 (51,3%)

*Mediana e desvio interquartil
**Média e desvio padrão

Resultados clínicos

Ao comparar a amostra de doentes com pelo menos um episódio de hipoglicemia e a amostra de doentes sem qualquer registo de hipoglicemia durante o internamento verifica-se que os grupos são semelhantes na distribuição de género e de idade (ver tabela III) e que também não apresentam diferenças significativas no que diz respeito à proveniência à admissão (p = 0,071), nem ao serviço de internamento (p = 0,072). A maioria dos doentes diabéticos internados no serviço de Endocrinologia desenvolveu pelo menos um episódio de hipoglicemia (56,5% *vs* 43,5%, p = 0,009). Dos 39 doentes que apresentaram pelo menos um episódio hipoglicémico, apenas um doente não realizou qualquer tipo de terapêutica anti-hiperglicemiante durante o internamento (2,6%) e a maioria realizou insulinoterapia (61,5%). Por outro lado, no grupo sem episódios hipoglicémicos, 57,1% dos doentes realizou terapêutica apenas com insulina e

10,4% dos doentes não efetuaram qualquer terapêutica para a DM. Os dois grupos não apresentam diferenças estatisticamente significativas relativamente à terapêutica anti-hiperglicemiante (p = 0,330).

No que concerne aos resultados clínicos avaliados, verifica-se que não houve diferença no número de óbitos intra-hospitalares (7,7% *vs* 7,8%, p = 0,985). Em média, os doentes com pelo menos um episódio hipoglicémico intra-hospitalar apresentam um número ligeiramente superior de diagnósticos à data de alta (15±6) que os doentes sem hipoglicemias (14±4); mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,067). O número total de dias de internamento foi diferente entre grupos, com mais de metade dos diabéticos expostos a hipoglicemia a necessitarem de mais 12 dias de internamento do que os restantes diabéticos (27 [14-44] *vs* 15 [10-28], p = 0,005).

Tabela III: Caraterísticas e resultados clínicos dos 2 grupos em estudo.

Variável	Com hipoglicemia (≤70 mg/dL), n=39	Sem hipoglicemia, n=77	p
Género			0,850
Feminino	23 (59,0%)	44 (57,1%)	
Masculino	16 (41,0%)	33 (42,9%)	
Idade (anos, mediana e intervalo interquartil)	74 (64-82)	76 (66-83)	0,474
Proveniência			0,071
Serviço de Urgência	28 (71,8%)	66 (85,7%)	
Consulta Externa	11 (28,2%)	11 (14,3%)	
Serviço de internamento			0,072
Endocrinologia	13 (33,3%)	10 (13,0%)	
Medicina A	12 (30,8%)	34 (44,1%)	
Medicina B	9 (23,1%)	23 (29,9%)	
Medicina C	5 (12,8%)	10 (13,0%)	

Terapêutica anti-hiperglicemiante			0,330
Com insulina exclusiva	24 (61,5%)	44 (57,1%)	
Com ADOs exclusiva ou mista (insulina e ADOs)	14 (35,9%)	25 (32,5%)	
Sem terapêutica	1 (2,6%)	8 (10,4%)	
Tempo de internamento (dias, mediana e intervalo interquartil)	27 (14-44)	15 (10-28)	0,005
Número de diagnósticos à data de alta (média e desvio padrão)	15 ± 6	14 ± 4	0,067
Mortalidade intra-hospitalar	3 (7,7%)	6 (7,8%)	0,985

DISCUSSÃO

O presente estudo procurou inferir uma possível associação entre a ocorrência de pelo menos um episódio de hipoglicemia na população de doentes diabéticos não-críticos internados nos dias 14 de novembro de 2013 e 2014 no HSA-CHP e alguns resultados clínicos desfavoráveis.

Do total de doentes internados nos serviços de Endocrinologia e Medicina Interna nos dias 14 de novembro de 2013 e 2014, 45% cumpriam os critérios de diagnóstico de DM impostos neste estudo, sendo a maioria do tipo 2 (75,9%). Esta prevalência de DM nos doentes internados foi superior à já apresentada por Silva *et al.* num estudo realizado em 2011 no Centro Hospitalar do Porto (CHP), em que a prevalência foi de 27,7%, e cerca de quatro vezes superior à apresentada pelo OND relativamente ao ano de 2013 (10,1%) [3, 44]. De acordo com os dados da *National Diabetes Inpatient Audit* (NaDIA) realizada no Reino Unido em 2013, os doentes diabéticos internados representavam 15,8% do total de indivíduos internados na altura da auditoria, uma prevalência cerca de três vezes inferior à observada neste estudo [45]. Estas diferenças observadas poderão ser justificadas pela limitação do estudo aos serviços de Endocrinologia e Medicina Interna, mais vocacionados para doentes crónicos e com DM e, ainda, à idade mais avançada da nossa amostra (por exemplo comparativamente com a amostra do estudo do CHP em 2011, 71,3 ± 11,5 anos). A prevalência de diabetes assim como de outras patologias crónicas aumenta com a idade, condicionando assim um aumento da probabilidade dos indivíduos idosos admitidos num hospital terem DM.

Considerando esta população de doentes diabéticos hospitalizados em estudo, cerca de um terço (33,6%) desenvolveu pelo menos um episódio de hipoglicemia durante o internamento. Este valor foi cerca de 3 vezes superior ao apresentado por

Nirantharakumar et al. (10,2%) num estudo realizado no Reino Unido em 2012 com uma metodologia e um ponto-de-corte de hipoglicemia semelhantes ao presente estudo [46] e cerca de 4 vezes superior à apresentada por Silva *et al.* no estudo realizado no CHP (7,3%) [44]. Uma auditoria recente no Reino Unido (NaDIA) efetuada em 2013 detetou que 22,0% dos doentes diabéticos internados apresentava pelo menos um episódio de hipoglicemia, um valor algo inferior ao encontrado neste estudo, mas igualmente relevante [45]. A diferença encontrada na prevalência de hipoglicemia pode ser explicada pelas razões acima descritas para a prevalência da DM, às quais se pode acrescentar talvez o uso mais frequente de esquemas mais agressivos de insulina nos serviços de Endocrinologia e de Medicina Interna, quando comparados com outros serviços hospitalares de doentes não-críticos. O presente estudo investigou a presença de hipoglicemias em qualquer momento do internamento em questão, tal como *Nirantharakumar et al.* [46] enquanto que no estudo de Silva *et al*., a ocorrência de hipoglicemia foi avaliada apenas num dia e na NaDIA a hipoglicemia foi investigada apenas nos últimos 7 dias de internamento [44, 45].

A hipoglicemia constitui uma intercorrência comum em doentes diabéticos hospitalizados devido a uma variedade de razões. A administração de insulina exógena ou a estimulação de secreção de insulina endógena por fármacos secretagogos (sulfonilureias e meglitinidas) constituem a causa mais frequente de hipoglicemia nos diabéticos internados ou em ambulatório [1, 34]. Contudo, neste estudo não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente à terapêutica anti-hiperglicemiante. A redução do limiar inferior dos níveis séricos de glicose necessário para o desencadear dos mecanismos de contra-regulação, em especial nos casos de mau controlo glicémico crónico ou hipoglicemias frequentes, parecem

contribuir para a ocorrência de hipoglicemia intra-hospitalar [34, 47]. Os episódios recorrentes de hipoglicemia, ao reduzirem o nível de glicose plasmática que precipita estes mecanismos necessários para a restauração da euglicemia, podem evoluir para um ciclo vicioso de hipoglicemia recorrente [7]. Neste estudo observou-se que houve recorrência da hipoglicemia durante o internamento em pelo menos metade dos doentes com hipoglicemia (51,3%). Esta prevalência é próxima da descrita por *Varghese et al.* (2007), onde 44% dos diabéticos hospitalizados apresentaram mais do que um episódio de hipoglicemia [48].

A elevada ocorrência de hipoglicemia intra-hospitalar em doentes diabéticos pode ser explicada por fatores externos ao doente e que passam pela monitorização inadequada da tendência dos níveis séricos de glicose e por erros na administração da terapêutica antidiabética [49, 50]. Um outro fator importante no desenvolvimento de hipoglicemia é o estado nutricional do diabético, uma vez que a ingestão calórica dos doentes internados pode diminuir devido à diminuição da apetência alimentar causada pela doença aguda, pela necessidade de jejum ou pela ocorrência de vómitos e náuseas [8, 50, 51]. Quando os esquemas de terapêutica anti-hiperglicemiante não são ajustados a estas alterações na ingestão calórica ou de carbohidratos, a ocorrência de hipoglicemia é quase inevitável [51, 52]. Uma causa também frequente é a falha na coordenação entre a administração da terapêutica antidiabética e as refeições; um simples atraso no fornecimento da refeição pode, muitas vezes, ser a causa de hipoglicemia, particularmente naqueles que se encontram sob insulinoterapia [8, 52]. Determinados fármacos não-hipoglicemiantes, como as quinolonas, quinina, beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos recetores de angiotensina e IGF-1, podem igualmente precipitar a ocorrência de hipoglicemia devido

a interações medicamentosas ou por estimularem a produção de insulina [53]. O desmame da terapêutica com glucocorticóides constitui também um fator de risco frequente para hipoglicemia em doentes internados [42, 50]. Existem ainda outros fatores especificamente relacionadas com o indivíduo e com a situação clínica que podem igualmente aumentar o risco de hipoglicemia, dos quais se podem destacar a: idade avançada, DM com muitos anos de evolução, hipoalbuminemia e subnutrição, sépsis, anemia, neoplasias malignas, doença terminal, insuficiência cardíaca congestiva e a doença hepática ou renal crónica [1, 50, 51, 54, 55]. Neste estudo, concluiu-se que os dois grupos foram semelhantes na distribuição da idade (74 [64-82] *vs* 76 [66-83], p = 0,474), podendo excluir-se assim uma influência da idade avançada sobre a ocorrência de hipoglicemia.

A ocorrência de hipoglicemia em doentes internados associou-se a um aumento do tempo de internamento (27 dias [14-44] *vs* 15 dias [10-28]). Estes achados são consistentes com os de *Nirantharakumar et al.* (2012), que demonstraram que tanto os doentes com episódios de hipoglicemia leve a moderada como os doentes com pelo menos um episódio de hipoglicemia grave, apresentaram um aumento do tempo de internamento relativamente ao grupo de diabéticos sem hipoglicemia (11 dias [4,7-21,1] *vs* 17 dias [8,0-37,2] *vs* 5.9 dias [2,1-12,9], respetivamente) [46]. Esta associação parece também persistir apesar da diferença no significado de hipoglicemia, dado que *Turchin et al.* (2009) concluíram que os doentes com pelo menos um episódio hipoglicémico, definido como ≤ 50 mg/dL, estiveram internados mais 2,8 dias relativamente ao grupo de doentes diabéticos sem hipoglicemias [43]. Podem-se destacar algumas explicações para este aumento do tempo de internamento nos doentes com hipoglicemia intra-hospitalar. Com a hipoglicemia podem surgir eventos associados à sintomatologia

adrenérgica ou neurológica, que condicionam um aumento do tempo de internamento para resolução dos mesmos. A necessidade de melhorar o controlo glicémico, de ajustar a terapêutica anti-hiperglicemiante antes da alta hospitalar ou ainda da realização de exames diagnósticos ou procedimentos terapêuticos devido à ocorrência de hipoglicemia pode justificar, em parte, esta situação de prolongamento da alta. Por último, pode ocorrer o inverso, ou seja, aqueles doentes que, pela doença primária que motivou o internamento, apresentam um maior tempo de internamento estão sujeitos à tentação dos profissionais de saúde em intensificar a terapêutica anti-hiperglicemiante de forma a obter um controlo glicémico otimizado antes da alta, condicionando assim um maior risco de hipoglicemia. Por outro lado, também aqueles diabéticos que se encontram internados mais tempo apresentam um maior número de pesquisas de glicemia capilar e como tal um aumento na probabilidade de deteção de episódios de hipoglicemia com o simples prolongar do internamento. A metodologia deste estudo não permite inferir a direção desta associação, ou seja, se a hipoglicemia condiciona um aumento do tempo de internamento ou se o tempo de internamento prolongado aumenta a probabilidade de ocorrência de hipoglicemia. Desta forma, não é possível estabelecer uma relação de causalidade entre os episódios de hipoglicemia e o consequente aumento do tempo de internamento. Um tempo de internamento prolongado vai condicionar custos hospitalares adicionais, uma maior susceptibilidade de contrair infeções nosocomiais e até um acréscimo na mortalidade, sendo fundamental evitar prolongamentos desnecessários do tempo de internamento, minimizando a ocorrência de hipoglicemia intra-hospitalar. Para tal, deve-se identificar precocemente os fatores de risco e proceder a uma monitorização adequada (por vezes mais apertada) da glicemia dos doentes diabéticos não-críticos internados. Apesar de grande parte dos episódios de

hipoglicemia poder ser evitada, a maioria das instituições hospitalares apresenta apenas protocolos para o tratamento da hipoglicemia e não para a sua prevenção [55]. A vigilância destes episódios de hipoglicemia e a investigação das potenciais causas constituem importantes atividades de melhoria da qualidade de prestação de cuidados de saúde [7]. O tratamento da hipoglicemia através da administração endovenosa ou oral de glicose e até mesmo de glucagon por via intramuscular, conjuntamente com a resposta fisiológica do organismo para elevar a glicemia, poderá condicionar uma hiperglicemia subsequente, podendo assim criar-se um ciclo vicioso entre hipoglicemia e hiperglicemia. Desta forma, um controlo glicémico equilibrado, prevenindo a hiper- e a hipoglicemia, é a chave para se obter um controlo otimizado dos doentes diabéticos internados [56]. Os eventos hipoglicémicos podem ser prevenidos ou minimizados através da identificação e resolução dos fatores precipitantes da hipoglicemia, implementação de esquemas adequados de administração de insulina e de agentes antidiabéticos, monitorização e vigilância apertada da glicemia capilar, educação dos profissionais de saúde e do próprio doente sobre o reconhecimento dos sinais/sintomas da hipoglicemia e sobre o tratamento adequado e, por fim, através do fornecimento de nutrição adequada [7, 56]. Relativamente à monitorização da glicemia capilar, a ADA, ACE e a AACE preconizam que esta deve ser realizada pelo menos 4 vezes por dia, antes das 3 principais refeições e à ceia nos doentes internados que estão com nutrição entérica [57, 58].

Não se observou uma diferença significativa nos dois grupos em estudo relativamente ao número de diagnósticos à data de alta (15±6 *vs* 14±4, p = 0,067) e à mortalidade intra-hospitalar (7,7 *vs* 7,8%, p = 0,985), ao contrário do que foi descrito por vários autores que observaram uma associação entre a ocorrência de hipoglicemia

durante o internamento e um risco superior de mortalidade intra-hospitalar [43, 46, 59]. Apesar de se ter verificado uma elevada taxa de recorrência das hipoglicemias assim como uma elevada frequência de hipoglicemias consideradas graves, estes fatores aparentemente não alteraram de forma significativa a taxa de mortalidade. A falta de associação entre a exposição à hipoglicemia e a mortalidade intra-hospitalar pode ter sido devido à reduzida amostra deste estudo e à ocorrência de poucos eventos hipoglicémicos, em termos absolutos. O número de indivíduos incluídos neste estudo foi bastante inferior comparativamente à dos estudos de *Brodovicz et al.*, *Nirantharakumar et al.* e *Turchin et al.* em que as amostras estudadas se situaram entre os 4.368 e os 107.312 doentes [43, 46, 59].

Por fim, deve-se referir que este estudo apresenta algumas limitações. O estudo é retrospetivo e apresenta uma população reduzida de doentes internados num único hospital, o que poderá impossibilitar a generalização dos resultados a outros contextos e instituições de cuidados de saúde. A não inclusão de dados referentes a outras patologias, terapêuticas e nutrição não permitiu a análise de possíveis causas para a hipoglicemia, ficando aqui a ideia para um próximo estudo nesta área. Não se conseguiu, assim, inferir conclusões relativamente à possível causalidade entre a ocorrência de hipoglicemia e o prolongamento do tempo de internamento. Contudo, é importante enfatizar que este estudo é uma análise pioneira nesta área em Portugal, podendo estes aspetos ser melhorados em estudos futuros.

CONCLUSÃO

A Diabetes *mellitus* é uma doença crónica em larga expansão a nível mundial e com uma prevalência crescente de diagnóstico, principal ou associado, nos doentes internados. A instabilidade no controlo glicémico durante um internamento, associada a resultados clínicos desfavoráveis, como o aumento do tempo de internamento e do risco de mortalidade, levou recentemente à implementação de esquemas terapêuticos antidiabéticos mais intensivos. Estes esquemas intensivos, aliados a uma dieta, por vezes, inadequada, à idade avançada e às patologias crónicas presentes na maioria da população hospitalizada, condicionam um aumento na frequência de hipoglicemia intra-hospitalar e, consequentemente, no tempo de internamento e na mortalidade de doentes críticos. A escassez de dados sobre esta temática em doentes não-críticos hospitalizados tornou-se numa área de interesse atual, tendo motivado a realização de alguns estudos, que concluíram também haver uma associação entre a exposição à hipoglicemia e aumento do tempo de internamento e da mortalidade. Neste estudo cerca 45% da população de doentes internados nos dias analisados nos serviços de Endocrinologia e de Medicina Interna era diabética e, destes, cerca de um terço dos doentes diabéticos desenvolveu pelo menos um episódio de hipoglicemia. Estas prevalências são bastante superiores às encontradas na literatura, provavelmente devido à metodologia utilizada no presente estudo e às caraterísticas dos doentes incluídos. Apenas foi possível demonstrar haver uma associação entre hipoglicemia e aumento dos dias de internamento, sem se verificar qualquer relação com a taxa de mortalidade intra-hospitalar. Apesar de ainda não ser possível estabelecer uma relação de causalidade entre a hipoglicemia e os resultados adversos descritos, é fundamental proceder-se à sua prevenção e ao correto tratamento de forma a diminuir as suas implicações na saúde do

doente e nos custos hospitalares. Para tal, deve-se equacionar a implementação de protocolos mais assertivos para a identificação, vigilância e orientação terapêutica dos diabéticos internados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, *Diabetes: uma abordagem global*. 2ª ed. 2011, Portugal: euromédice, edições médicas.
2. International Diabetes Federation, *IDF DIABETES ATLAS*. sixth ed. 2013, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
3. Observatório Nacional de Diabetes, *Diabetes: Factos e Números 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes*. 6ª edição. 2014, Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa de Diabetologia.
4. Correia, L.G., *A Diabetes, um problema de Saúde Pública.* DIABETES - Viver em equilíbrio, 2015. Especial Observatório e Investigação 2015: p. 10-12.
5. Anderson, M., et al., *Optimal management of type 2 diabetes in patients with increased risk of hypoglycemia.* Diabetes Metab Syndr Obes, 2014. **7**: p. 85-94.
6. Cryer, P.E., *Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes.* Diabetologia, 2002. **45**(7): p. 937-48.
7. Seaquist, E.R., et al., *Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society.* Diabetes Care, 2013. **36**(5): p. 1384-95.
8. Hulkower, R.D., Pollack, R.M., Zonszein, J., *Understanding hypoglycemia in hospitalized patients.* Diabetes Manag (Lond), 2014. **4**(2): p. 165-76.
9. Shafiee, G., et al., *The importance of hypoglycemia in diabetic patients.* J Diabetes Metab Disord, 2012. **11**: p. 17.
10. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, *Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes*

Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care, 2005. **28**(5): p. 1245-9.

11. Kalra, S., et al., *Hypoglycemia: The neglected complication.* Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(5): p. 819-34.
12. Holman, N., Hillson, R., Young, R.J., *Excess mortality during hospital stays among patients with recorded diabetes compared with those without diabetes.* Diabet Med, 2013. **30**(12): p. 1393-402.
13. Moss, S.E., Klein, R., Klein, B.E., *Risk factors for hospitalization in people with diabetes.* Arch Intern Med, 1999. **159**(17): p. 2053-7.
14. Fitzsimons, B., et al., *The Audit Commission review of diabetes services in England and Wales, 1998-2001*. Diabet Med, 2002. **19 Suppl 4**: p. 73-8.
15. American Diabetes Association, *Hospital Admission Guidelines for Diabetes.* Diabetes Care, 2004. **27**(1): p. S103.
16. McCulloch, D.K., Inzucchi, S.E., *Management of diabetes mellitus in hospitalized patients*. In *UpToDate*, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acedido a 15 de maio de 2015).
17. Mustafa, O.G., Choudhary, P., *Hypoglycaemia in hospital: a preventable killer?* Diabet Med, 2014. **31**(10): p. 1151-2.
18. American College of Endocrinology and American Diabetes Association., *Consensus statment on inpatient diabetes and glycemic control: a call to action.* Diabetes Care, 2006. **29**(8): p. 1955-1962.
19. Falciglia, M., et al., *Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis.* Crit Care Med, 2009. **37**(12): p. 3001-9.

20. Krinsley, J.S., *Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients.* Mayo Clin Proc, 2003. **78**(12): p. 1471-8.

21. American Diabetes Association, *Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007.* Diabetes Care, 2008. **31**(3): p. 596-615.

22. Umpierrez, G.E., et al., *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 978-82.

23. Van den Berghe, G., et al., *Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients.* N Engl J Med, 2001. **345**: p. 1359-1367.

24. Van den Berghe, G., et al., *Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU.* N Engl J Med, 2006. **354**: p. 449-461.

25. Krinsley, J.S., *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients.* Mayo Clin Proc, 2004. **79**(8): p. 992-1000.

26. Preiser, J.C., et al., *A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study.* Intensive Care Med, 2009. **35**(10): p. 1738-48.

27. Arabi, Y.M., Tamim, H.M., Rishu, A.H., *Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality.* Crit Care Med, 2009. **37**(9): p. 2536-44.

28. Marik, P.E., Preiser, J.C., *Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis.* Chest, 2010. **137**(3): p. 544-51.

29. American Diabetes Association, *Standards of medical care in diabetes.* Diabetes Care, 2005. **28**: p. S4-S36.

30. Garber, A.J., et al., *American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control.* Endocr Pract, 2004. **10**(2): p. 4-9.

31. Finfer, S., et al., *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.* N Engl J Med, 2009. **360**(1): p. 1283-1297.

32. Moghissi, E.S., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control.* Endocr Pract, 2009. **15**: p. 353-369.

33. American Diabetes Association, *Standards of Medical Care in Diabetes - 2013.* Diabetes Care, 2013. **36**(1): p. S11-S66.

34. Rubin, D.J., Golden, S.H., *Hypoglycemia in non-critically ill, hospitalized patients with diabetes: evaluation, prevention, and management.* Hosp Pract (1995), 2013. **41**(1): p. 109-16.

35. Krinsley, J., et al., *Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay.* Annals of Intensive Care, 2011. **1**: p. 49.

36. Krinsley, J.S., et al., *Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill.* Crit Care, 2011. **15**(4): p. R173.

37. Finfer, S., et al., *Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients.* N Engl J Med, 2012. **367**(12): p. 1108-18.

38. Hermanides, J., et al., *Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality.* Crit Care Med, 2010. **38**(6): p. 1430-4.

39. Cryer, P.E., *The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes.* Diabetes, 2008. **57**(12): p. 3169-76.

40. Cryer, P.E., *Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications.* Am J Med, 2011. **124**(11): p. 993-6.

41. Kagansky, N., et al., *Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients.* Arch Intern Med, 2003. **163**(15): p. 1825-9.

42. Braithwaite, S.S., et al., *Hospital hypoglycemia: not only treatment but also prevention.* Endocr Pract, 2004. **10 Suppl 2**: p. 89-99.

43. Turchin, A., et al., *Hypoglycemia and Clinical Outcomes in Patients With Diabetes Hospitalized in the General Ward.* Diabetes Care, 2009. **32**(7): p. 1153-7.

44. Maia Silva, A., et al., *Prevalência da diabetes mellitus no internamento de um hospital central.* Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, 2014. **9**(1): p. 21-24.

45. *National Diabetes Inpatient Audit (NaDIA) - 2013*. Disponível em http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13662/nati-diab-inp-audi-13-nat-rep.pdf (Acedido a 20 de abril de 2015).

46. Nirantharakumar, K., et al., *Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized.* Diabet Med, 2012. **29**(12): p. e445-8.

47. Cryer, P.E., Davis, S.N., Shamoon, H., *Hypoglycemia in diabetes.* Diabetes Care, 2003. **26**(6): p. 1902-1912.

48. Varghese, P., et al., *Hypoglycemia in hospitalized patients treated with antihyperglycemic agents.* J Hosp Med, 2007. **2**(4): p. 234-40.

49. Deal, E.N., et al., *Inpatient insulin orders: are patients getting what is prescribed?* J Hosp Med, 2011. **6**(9): p. 526-9.

50. Elliott, M.B., et al., *Prediction and prevention of treatment-related inpatient hypoglycemia.* J Diabetes Sci Technol, 2012. **6**(2): p. 302-9.

51. Pasala, S., Dendy, J., Chockalingam, V., Meadows, R., *An Inpatient Hypoglycemia Committee: Development, Successful Implementation, and Impact on Patient Safety.* Ochsner J, 2013. **13**(3): p. 407-12.

52. Smith, W.D., et al., *Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients.* Am J Health Syst Pharm, 2005. **62**(7): p. 714-9.

53. Murad, M.H., et al., *Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 741-5.

54. Boucai, L., Southern, W.N., Zonszein, J., *Hypoglycemia Associated Mortality is Not Drug-associated but Linked to Comorbidities.* Am J Med, 2011. **124**(11): p. 1028-35.

55. American Diabetes Association, *Standards of Medical Care in Diabetes - 2015.* Diabetes Care, 2015. **38**(1): p. S1-S94.

56. Tomky, D., *Detection, Prevention, and Treatment of Hypoglycemia in the Hospital.* Diabetes Spectrum, 2005. **18**(1): p. 39-44.

57. Handelsman, Y., et al., *American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015.* Endocr Pract, 2015. **21**(0): p. 1-87.

58. Moghissi, E.S., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control.* Diabetes Care, 2009. **32**(6): p. 1119-31.

59. Brodovicz, K.G., et al., *Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients.* Curr Med Res Opin, 2013. **29**(2): p. 101-7.