

O Impacto da Hipoglicemia no Resultado Clínico de Doentes Diabéticos Não-críticos Internados em Serviços Médicos: Um Estudo de Caso-controllo

Impact of Hypoglycemia on the Clinical Outcome of Non-critical Hospitalized Diabetic Patients: A Case-control Study

M. T. Pereira¹, H. M. Tavares^{1,2}, A. C. Carvalho¹

1- Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

2- Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto, Portugal

Resumo

Introdução: Estudos têm demonstrado que a ocorrência de hipoglicemia em diabéticos críticos hospitalizados associa-se a um aumento do tempo de internamento e mortalidade. Pretendeu-se avaliar a existência de uma associação entre ocorrência de hipoglicemia intra-hospitalar e resultados clínicos adversos em doentes diabéticos não-críticos.

Métodos: Analisaram-se retrospectivamente os doentes que se encontravam internados no dia 14-Novembro-2013 e 2014 nos Serviços de Endocrinologia e Medicina Interna de um hospital terciário. Estabeleceram-se dois grupos segundo a ocorrência/não ocorrência de hipoglicemia e avaliou-se a associação entre hipoglicemia e tempo-internamento, número de diagnósticos à data-alta e mortalidade intra-hospitalar.

Resultados: Em 258 doentes, 116(45%) eram diabéticos, com idade mediana 75 anos; destes, 39 (33,6%) apresentaram ≥ 1 hipoglicemia intra-hospitalar. Não houve diferenças entre os grupos tendo em conta: mortalidade intra-hospitalar (7,7 vs 7,8%, $p=0,985$) e diagnósticos à data-alta (15 ± 6 vs 14 ± 4 , $p=0,067$). O número total de dias de internamento foi distinto entre grupos, com pelo menos 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), $p=0,005$].

Conclusões: A hipoglicemia é frequente nos diabéticos internados em enfermarias não-críticas. 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 minimizar as hipoglicemias intra-hospitalares em doentes diabéticos.

Palavras-chave: hipoglicemia intra-hospitalar, doentes diabéticos não-críticos hospitalizados, tempo de internamento, mortalidade.

Abstract

Introduction: Studies have shown that hypoglycemia in hospitalized critically-ill diabetic patients is associated with increase(s) in length-of-stay and mortality. Our aim was to evaluate whether inpatient hypoglycemia was associated with poor clinical outcomes in non-critical diabetic patients, admitted in Endocrinology and Internal Medicine wards.

Methods: A retrospective study was performed in a tertiary hospital, analyzing all the inpatients present on 14th November 2013-2014. Based on the occurrence or not of hypoglycemia, patients were categorized into two groups; the association between hypoglycemic episodes and length-of-stay, number-of-diagnosis at discharge and inpatient mortality was evaluated.

Results: Of the 258 patients, 116(45%) were diabetic with a median age of 75 years-old; among these, 39(33.6%) had ≥ 1 hypoglycemia. There was no significant difference in both groups regarding inpatient mortality (7.7 vs 7.8%, $p=0.985$) or number of diagnosis at discharge (15 ± 6 vs 14 ± 4 , $p=0.067$). The length-of-stay was different between the 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), $p=0.005$].

Conclusions: Hypoglycemic episodes are common in diabetics admitted into non-critical general wards. The occurrence of hypoglycemia in these patients was associated with an increase in the length-of-stay. Although it is not possible to define causality, it is important to minimize the occurrence of in-hospital hypoglycemia in diabetic patients.

Keywords: inpatient hypoglycemia, non-critical hospitalized diabetic patients, length of hospital stay, mortality.

CORRESPONDÊNCIA

Maria Teresa Rocha e Pinho Pereira
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto
Tel.: +351 222 077 500
Fax: +351 222 053 218
E-mail: teresa.rocha.pereira@gmail.com

> INTRODUÇÃO

A hipoglicemia é a complicação aguda mais frequente e potencialmente mais grave associada à terapêutica com insulina e secretagogos de insulina nos doentes diabéticos.^[1] Ela constitui, com frequência, o principal fator limitante na intensificação da terapêutica hipoglicemiante nestes doentes e na obtenção de um controlo glicémico óptimo.^[2]

Muitos trabalhos epidemiológicos têm demonstrado que a diabetes *mellitus* (DM) se associa a um maior número de internamentos, com influência negativa na sua duração, evolução clínica e taxa de mortalidade intra-hospitalar.^[3,4] A persistência de hiperglicemia intra-hospitalar, em unidades de doentes críticos, também se parece associar a resultados clínicos mais desfavoráveis.^[5] No entanto, a evidência existente no que diz respeito ao impacto clínico de um controlo glicémico mais intensivo tem sido discordante. No subgrupo de doentes críticos internados em unidades de cuidados intensivos, a instituição de terapêutica insulínica intensiva aparece associada a um aumento do risco de mortalidade, convulsões e coma, o que poderá ser justificado pela indução de um número maior de episódios hipoglicémicos.^[6]

Estima-se que em cerca de 8% a 18% dos doentes internados com diabetes ocorra, pelo menos, um evento hipoglicémico.^[7,8] Estudos observacionais internacionais descrevem uma associação positiva entre a ocorrência de hipoglicemias intra-hospitalares e o aumento significativo do número de dias de internamento, readmissão hospitalar e risco de mortalidade em doentes diabéticos.^[7,9-12] A ocorrência de hipoglicemias sintomáticas está, por sua vez, relacionada com um aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos e morte por todas as causas.^[13]

Tendo em conta a escassez de dados que abordem os doentes diabéticos admitidos em enfermarias médicas a nível nacional e internacional, pretendeu-se com este trabalho avaliar o impacto clínico da ocorrência de hipoglicemias intra-hospitalares nos diabéticos internados em serviços médicos de doentes não-críticos.

> MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo baseou-se numa análise retrospectiva e observacional dos doentes diabéticos não-críticos internados no dia 14 de Novembro (Dia Mundial da Diabetes) de 2013 e 2014, nas enfermarias dos serviços de Endocrinologia e Medicina Interna do Departamento de Medicina do Centro Hospitalar do Porto.

Para tal, foram selecionados todos os doentes adultos (≥ 18 anos) com critérios diagnósticos de DM (assumido com base no registo clínico do doente: diagnóstico prévio de DM e/ou uso de terapêutica hipoglicemiante; ou pela presença de ≥ 2 valores de glicemia plasmática ou capilar aleatória ≥ 200 mg/dL durante o episódio de internamento em avaliação), com mais de 24 horas de internamento e com registo de pesquisas intra-hospitalares de glicemia capilar. Incluíram-se como variáveis de estudo: dados demográficos dos doentes (idade e género), proveniência à admissão, número total de dias com registos de glicemia capilar, registo mínimo de glicemia capilar, número de dias com ≥ 1 episódio de hipoglicemia, número total de episódios de hipoglicemia, terapêutica intra-hospitalar (insulina e/ou antidiabéticos orais), número de diagnósticos à data da alta, dias de internamento e mortalidade intra-hospitalar.

Os registos clínicos orientaram a subclassificação em DM subtipos 1 e 2; todos aqueles classificados com DM, mas sem registo prévio da doença, foram assumidos como DM provável.

O evento de hipoglicemia foi definida como um valor de glicemia capilar ≤ 70 mg/dL e hipoglicemia grave como um valor de glicemia capilar ≤ 50 mg/dL,^[14] registado e disponível no sistema informatizado de registos clínicos. Os valores de glicemia capilar registados foram obtidos a partir do método enzimático da glicose oxidase do glicómetro Precision Xtra® (Abbot Diabetes Care, EUA).

A mortalidade intra-hospitalar foi definida como a morte ocorrida durante o período do internamento. O número total de dias de internamento foi determinado tendo em conta as datas de admissão e de alta de cada doente.

Tendo em conta os episódios hipoglicémicos, os doentes foram categorizados em dois grupos: um grupo em que não se registaram hipoglicemias intra-hospitalares (grupo NHipo, controlo) e outro grupo constituído por doentes expostos a ≥ 1 episódio de hipoglicemia intra-hospitalar no decurso do internamento (grupo Hipo, caso). Foi realizada uma análise comparativa entre os dois grupos, no que diz respeito às variáveis tempo de internamento, número de diagnósticos à data da alta e mortalidade intra-hospitalar.

A análise estatística dos dados foi efetuada recorrendo aos programas *Microsoft Excel 2013* (Microsoft corporation, EUA) e *IBM Statistics* versão 22.0 (IBM corporation, EUA). A análise descritiva foi realizada recorrendo a medidas de tendência central e de dispersão, sendo os resultados apresentados sob a forma de média $\pm$ desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil) para as variáveis.

veis 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 dois grupos em estudo foi efetuada com base no teste *t-student* e *Mann-Whitney* para análise das variáveis contínuas e no teste *Qui-quadrado* para análise das variáveis categóricas. Foi assumido o nível de significância estatística para $p < 0,05$.

> RESULTADOS

Características de Base da População

No dia 14 de Novembro dos anos de 2013 e 2014 encontravam-se internados 258 doentes nos serviços de Endocrinologia e Medicina Interna; destes, 116 (45%) cumpriam os critérios de DM. Noventa e um doentes (78,5%) tinham o diagnóstico de DM estabelecido previamente ao internamento e a maioria realizou terapêutica hipoglicemiante durante o internamento ($n=107$, 92,2%) (Quadro I).

Hipoglicemias em Doentes Diabéticos Hospitalizados

Dos 116 doentes diabéticos elegíveis para o estudo, 39 (33,6%) apresentaram ≥ 1 episódio de hipoglicemia du-

Quadro I - Características de base da população em estudo ($n = 116$ doentes).

Variável	
Género, n (%)	
Feminino	67 (57,8)
Idade* (anos)	
	75 (66-83)
Proveniência, n (%)	
Serviço de Urgência	94 (81,0)
Consulta Externa	22 (19,0)
Serviço de Internamento, n (%)	
Endocrinologia	23 (19,8)
Medicina Interna	93 (80,2)
Diabetes mellitus, n (%)	
Tipo 1	3 (2,6)
Tipo 2	88 (75,9)
Provável	25 (21,5)
Terapêutica hipoglicemiante, n (%)	
Exclusiva com insulina	68 (58,6)
Exclusiva com ADOs	2 (1,7)
Mista com insulina e ADOs	37 (31,9)
Sem terapêutica	9 (7,8)

* Mediana e intervalo interquartil.

rante o internamento, num total de 130 episódios de hipoglicemia (mediana de 2 por cada doente diabético internado e sujeito a hipoglicemia). Destes 39 doentes, 21 (53,8%) e 20 (51,3%) apresentaram hipoglicemia grave e/ou recorrência de evento hipoglicémico, respetivamente (Quadro II).

Quadro II - Características do grupo de doentes expostos a hipoglicemia - grupo Hipo ($n = 39$ doentes).

Variável	
Registo mínimo de hipoglicemia* (mg/dL)	50 $\pm$ 15
Número de episódios de hipoglicemia**	2 (1-4)
Registo mínimo de hipoglicemia ≤ 50 mg/dL, n (%)	21 (53,8)
Recorrência de episódios de hipoglicemia, n (%)	20 (51,3)

* Média $\pm$ desvio-padrão.

** Mediana e intervalo interquartil.

Resultados Clínicos – Tempo de Internamento, Número de Diagnósticos à Data da Alta e Mortalidade Intra-hospitalar

Não foram identificadas diferenças significativas no que diz respeito à idade, distribuição por género, proveniência à admissão, serviço de internamento e terapêutica hipoglicemiante realizada entre os diabéticos com ≥ 1 episódio de hipoglicemia (grupo Hipo) e os que não tiveram qualquer registo de hipoglicemia durante o internamento (grupo NHipo) (Quadro III).

Em relação aos resultados clínicos, não houve também diferenças significativas no número de óbitos intra-hospitalares entre os dois grupos ($p=0,985$), bem como no número de diagnósticos à data da alta. Contudo, verificou-se uma tendência para que existisse um número, em média, ligeiramente superior de diagnósticos à data da alta no grupo Hipo ($p=0,067$). No que diz respeito ao número total de dias de internamento, este foi significativamente superior no grupo de doentes com episódios de hipoglicemia, com mais de metade destes a necessitarem de, pelo menos, mais 12 dias de internamento do que os restantes diabéticos [27 (14-44) versus 15 (10-28), $p=0,005$].

> DISCUSSÃO

Este trabalho permitiu documentar e corroborar a existência de uma associação positiva entre a ocorrência de, pelo menos, um episódio de hipoglicemia intra-hospitalar em doentes diabéticos não-críticos e alguns resultados clínicos desfavoráveis, em particular no aumento

Quadro III - Comparações clínicas entre os dois grupos em estudo (Grupo Hipo e NHipo).

Variável	Grupo Hipo (n=39)	Grupo NHipo (n=77)	p
Género, n (%)			0,850
Feminino	23 (59,0)	44 (57,1)	
Maculino	16 (41,0)	33 (42,9)	
Idade* (anos)	74 (64-82)	76 (66-83)	0,474
Proveniência, n (%)			0,071
Serviço de Urgência	28 (71,8)	66 (85,7)	
Consulta Externa	11 (28,2)	11 (14,3)	
Terapêutica hipoglicemiante, n (%)			0,330
Exclusiva com insulina	24 (61,5)	44 (57,1)	
Exclusiva com ADOs ou mista	14 (35,9)	25 (32,5)	
Sem terapêutica	1 (2,6)	(10,4)	
Tempo de internamento* (dias)	27 (14-44)	15 (10-28)	0,005
Número de diagnósticos à data da alta**	15 ± 6	14 ± 4	0,067
Mortalidade intra-hospitalar, n (%)	3 (7,7)	6 (7,8)	0,985

* Mediana e intervalo interquartil.

** Média ± desvio-padrão.

do número de dias de internamento. Em Portugal, segundo o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que abordou especificamente esta temática e que procurou relacionar estas variáveis para perceber o real impacto das hipoglicemias no tempo de internamento, número de diagnósticos à data da alta e mortalidade intra-hospitalar.

Entre o vasto número de efeitos negativos das hipoglicemias, destacam-se o aumento do risco de desestabilização da placa aterosclerótica devido a um aumento da atividade simpática, indução de eventos isquémicos a nível cardíaco e cerebral, secundários a um aumento da atividade e agregação das plaquetas, arritmias cardíacas e complicações do foro neurológico. [13,15,16] Vários autores consideram ser estes efeitos o motivo pelo qual a hipoglicemia intra-hospitalar também se associa a um aumento de eventos e piores resultados clínicos. [13]

A maioria dos dados apresentados por nós relativamente ao impacto das hipoglicemias nos resultados clínicos do internamento são consistentes com alguns dos achados já publicados em estudos internacionais. [7,12,17] Do total de doentes internados nos serviços de Endocrinologia e Medicina Interna no Dia Mundial da Diabetes em

dois anos consecutivos, foram selecionados 116 doentes adultos (45%) com diagnóstico de DM que cumpriam os critérios elegíveis para o estudo. Esta prevalência elevada de DM intra-hospitalar foi também identificada num estudo retrospectivo recente realizado durante um período de 6 meses no Centro Hospitalar do Porto, em que 42,8% dos doentes admitidos nas enfermarias de Medicina Interna tinham um diagnóstico de DM (principal ou secundário). [18] Uma prevalência mais baixa de DM intra-hospitalar (27,7%) foi documentada por Silva A. e co-autores, em 2011, num estudo transversal de um dia realizado em todas as enfermarias da mesma instituição hospitalar. [19] Utilizando apenas os registos de diagnóstico à saída, os últimos dados do Observatório Nacional da Diabetes (OND) (2014) apresentam uma prevalência de DM cerca de quatro vezes inferior à encontrada neste estudo (10,2%). [20] Os dados internacionais também não são consensuais na dimensão do problema. Em Espanha, Zapatero e co-autores (2014), documentaram uma prevalência de DM de 27% entre doentes hospitalizados em enfermarias de Medicina Interna. [12] De acordo com os dados da *National Diabetes Inpatient Audit* (NaDIA), no Reino Unido e apresentados em 2013, os doentes diabéticos representavam cerca de 15,8% do total de indivíduos internados na altura da auditoria, uma prevalência cerca de três vezes inferior à encontrada no nosso trabalho. [21] Nos EUA, os dados são ligeiramente diferentes, com uma prevalência reconhecida de DM de mais de 25% entre americanos hospitalizados. [22] Esta heterogeneidade nas prevalências da DM em internamento hospitalar (10-45%) poderá, em parte, ser explicada por diferenças na amostra populacional utilizada nos diferentes estudos, com a prevalência mais alta registada nas enfermarias de Endocrinologia e Medicina Interna, tendo em conta as características intrínsecas destes doentes crónicos mais envelhecidos e com maior número de comorbilidades e fatores de risco cardiovascular. A idade poderá ser o principal responsável por estas diferenças, pois a prevalência da DM aumenta nas classes etárias mais avançadas. [18,19] A comprovar este efeito está a idade mediana de 75 anos no nosso estudo vs 63-71 anos nos restantes estudos já discutidos. [7,19] Outras características da população internada nas enfermarias de Endocrinologia e Medicina Interna sobre as quais este estudo incidiu foram concordantes com estudos prévios: [18,19] predominância do género feminino (67%), internamento a partir do Serviço de Urgência (81%) nos serviços de Medicina Interna (80,2%), com DM tipo 2 (76%) e sob terapêutica exclusiva com insulina ou mista com insulina e antidiabéticos orais (58,6% e 31,9%, respetivamente).

A proporção elevada de doentes que desenvolveu, pelo menos, um episódio de hipoglicemia durante o internamento (33,6%) é aproximadamente duas vezes superior à descrita recentemente por Silva S. e co-autores (16% de hipoglicemias sintomáticas) e cerca de quatro vezes superior à documentada por Silva A. e co-autores (7,3%).^[18,19] Também no que diz respeito à maioria dos dados da literatura internacional, o nosso estudo registou uma prevalência significativamente superior de hipoglicemias e de hipoglicemias graves.^[8] A exceção a esta observação foi o estudo de Kim e co-autores, onde se identificaram hipoglicemias em 35% das admissões hospitalares de doentes adultos não-críticos sob terapêutica com insulina.^[23] Nirantharakumar e co-autores, no Reino Unido (2012), e num estudo desenvolvido com uma metodologia e ponto-de-corte de hipoglicemias semelhante ao nosso, registaram uma prevalência de hipoglicemias de 10,2% (2,3% de hipoglicemias graves), cerca de três vezes inferior à nossa.^[24] Também no Reino Unido, a auditoria NaDIA de 2013 detetou que 22% dos doentes diabéticos internados apresentava, pelo menos, um episódio de hipoglicemia, um valor relevante e algo inferior ao encontrado por nós.^[21] Em 2009, Turchin e co-autores^[7] mostraram que 7,7% dos doentes não-críticos com diabetes admitidos em enfermarias hospitalares apresentaram hipoglicemia durante o internamento e, mais recentemente, em 2013 Brodovicz e co-autores^[25] documentaram prevalências de hipoglicemia e hipoglicemia grave de 20% e 7%, respetivamente, em doentes internados sob terapêutica insulínica. Por sua vez, um trabalho realizado em Espanha e que utilizou uma base de dados nacional de registo dos doentes internados, encontrou uma percentagem bastante inferior de hipoglicemias (5%).^[12] Estas diferenças na frequência de hipoglicemias poderão ser explicadas por múltiplos factores, em especial: 1. aspetos metodológicos de construção do estudo e de definição de variáveis (nomeadamente de hipoglicemia); 2. período de tempo de investigação e exposição ao risco; 3. terapêutica hipoglicemiante usada e sua intensificação (existência de esquemas insulínicos mais agressivos nas enfermarias de Endocrinologia e Medicina Interna, quando comparados com outros serviços hospitalares de doentes não-críticos). A existência de factores de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia como: idade avançada, desnutrição, gravidade das patologias crónicas (mais pronunciadas na população hospitalizada nas enfermarias de Medicina Interna), aumento da frequência de síndromes demenciais e utilização de fármacos com efeitos metabólicos glicídicos nefastos, assim como factores intrínsecos à própria dinâmica de trabalho de cada

enfermaria como: plano alimentar prescrito (por vezes inadequado à situação clínica), falhas na coordenação entre a administração de insulina e as refeições e monitorização inadequada da tendência dos níveis de glicose, poderão também condicionar um aumento da frequência de hipoglicemias intra-hospitalares.^[26-29] Os episódios repetidos de hipoglicemia, ao reduzirem o nível de glicose que precipita os mecanismos necessários para a restauração da euglicemia, podem evoluir para um ciclo vicioso de hipoglicemia recorrente.^[14] O nosso estudo demonstrou que a recorrência de hipoglicemias surge em mais de 50% dos casos. Existem poucos dados publicados sobre este assunto, mas a nossa prevalência aproxima-se da descrita por Varghese e co-autores,^[32] onde 44% dos doentes hospitalizados apresentaram mais do que um episódio de hipoglicemia. Ao contrário do que foi publicado por outros, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente ao esquema hipoglicemiante prescrito, onde se apontava para uma prevalência superior de hipoglicemias nos doentes hospitalizados tratados com esquemas de insulina,^[25,30] No nosso trabalho, a ocorrência de hipoglicemia em doentes internados associou-se a um aumento significativo do tempo de internamento [27 dias (14-44) *versus* 15 dias (10-28)]. Estes achados são consistentes com os de Nirantharakumar e co-autores, no Reino Unido, 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 hipoglicemias [11 dias (4,7-21,1) *versus* 17 dias (8,0-37,2) *versus* 5,9 dias (2,1-12,9), respetivamente].^[24] Esta associação parece também persistir apesar da diferença no significado de hipoglicemia, dado que Turchin e co-autores, nos EUA, concluíram que os doentes com, pelo menos um episódio hipoglicémico (definido como glicemia ≤ 50 mg/dL) estiveram internados mais 2,8 dias relativamente ao grupo de doentes diabéticos sem hipoglicemias.^[7] Kuan e co-autores documentaram um tempo de internamento superior em 4,5 dias no grupo de doentes com hipoglicemias. Outros autores (McEwan no Reino Unido, Brodovicz nos EUA e Zapatero em Espanha) mostraram que os doentes expostos a hipoglicemias tiveram um aumento mediano do tempo de internamento entre 1 a 7 dias.^[12,25,33] Entre as possíveis explicações para o aumento do tempo de internamento nos doentes com hipoglicemia intra-hospitalar estão a necessidade de controlo da sintomatologia adrenérgica/neuroglicopénica associada aos episódios, a necessidade de melhorar o controlo glicémico

antes da alta hospitalar ou, ainda, a necessidade de realizar mais exames diagnósticos ou procedimentos terapêuticos mais prolongados nestes doentes. É possível inferir também que, muitas vezes, será o prolongado tempo de internamento motivado pela doença primária que propicia a ocorrência de hipoglicemias, seja pela intensificação da terapêutica, seja pela maior exposição ao risco com igual aumento do número total de pesquisas de glicemia capilar.^[34] A metodologia deste estudo não nos permite inferir a direção desta associação, ou seja, se a hipoglicemia condiciona um aumento do tempo de internamento ou se é o próprio prolongar do tempo de internamento que aumenta a probabilidade de ocorrência de hipoglicemias.

A mortalidade intra-hospitalar identificada por nós entre doentes que registaram eventos hipoglicémicos foi de 7,7% e é inferior à registada por Zapatero e co-autores (10,2%).^[12] Em ambos os estudos não foram encontradas diferenças significativas no que respeita às taxas de morte entre os grupos com e sem hipoglicemia. De forma contrária, vários autores observaram uma associação positiva entre a ocorrência de hipoglicemia intra-hospitalar em enfermarias de doentes não críticos e um risco significativamente superior de mortalidade intra-hospitalar. Na análise multivariada (ajustada para os fatores de risco conhecidos para hipoglicemia), Kuan e co-autores, num estudo prospetivo que incluiu 8,916 doentes, documentaram um risco de morte intra-hospitalar com hipoglicemia aumentado em cerca de duas vezes (OR 2,2; IC95% 1,79-2,67).^[17] Resultados semelhantes foram encontrados em estudos de Brodovicz e co-autores, McEwan e co-autores, Zapatero e co-autores e Turchin e co-autores, a documentarem um aumento da mortalidade em cerca de 85% à medida que o número de episódios hipoglicémicos aumentava.^[7,12,25,33]

De forma semelhante, Nirantharakumar e co-autores reportaram um aumento de 62% na mortalidade intra-hospitalar em doentes com hipoglicemias ligeiras a moderadas e um aumento de 105% em doentes com hipoglicemias graves.^[24] No presente estudo, apesar de se ter verificado uma elevada taxa de recorrência de hipoglicemias, assim como uma elevada frequência de hipoglicemias consideradas graves, estes fatores aparentemente não alteraram de forma significativa a taxa de mortalidade intra-hospitalar detetada. A falta de associação entre a exposição à hipoglicemia e a mortalidade intra-hospitalar pode ser devida à limitada amostra incluída neste trabalho (n = 258), subdimensionada para detetar estes eventos fatais raros e à ocorrência de poucos eventos hipoglicémicos, em termos absolutos. Os trabalhos internacionais que identificaram esta associa-

ção apresentaram amostras populacionais entre os 4,368 e os 107,312 doentes.^[7,24,25]

No nosso estudo, também não se observou uma diferença significativa nos dois grupos em relação ao número de diagnósticos à data da alta, que se traduziram pelo número de comorbilidades identificadas nos doentes incluídos em cada grupo. Nos EUA, Brodovicz e co-autores encontraram uma maior frequência de patologias como insuficiência cardíaca, doença renal crónica, infeção/sépsis no grupo de doentes não-críticos sujeitos a hipoglicemias.^[25] A principal limitação do presente estudo relaciona-se com a sua natureza retrospectiva, a qual não permite negar causalidade reversa. Por outro lado, dados clínicos importantes não foram incluídos, como o grau de nutrição dos doentes, presença de doenças crónicas ou de terapêutica com influência glicídica. O facto do estudo apresentar também uma população relativamente reduzida de doentes internados num único hospital pode impossibilitar a generalização dos resultados a outros contextos e instituições de cuidados de saúde.

Em conclusão, o nosso estudo identificou que cerca de 45% da população dos doentes internados era diabética e que destes, cerca de um terço desenvolveu, pelo menos, um episódio de hipoglicemia (metade das quais grave). Foi possível reconhecer uma associação positiva entre a ocorrência de hipoglicemia e o número dos dias de internamento, o que não se verificou com o número de diagnósticos à data da alta e mortalidade intra-hospitalar. Apesar de ainda não ser possível estabelecer uma relação de causalidade entre hipoglicemia e alguns dos resultados adversos intra-hospitalares, é fundamental a prevenção da hipoglicemia intra-hospitalar, de forma a reduzir as suas potenciais implicações clínicas e os custos hospitalares associados. Para tal, deve ser equacionada a implementação de protocolos mais ajustados e assertivos para a identificação, vigilância e orientação terapêutica dos doentes diabéticos não-críticos internados. <

BIBLIOGRAFIA

1. Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2012; 11: 17.
2. Anderson M, Powell J, Campbell K, Taylor J. Optimal management of type 2 diabetes in patients with increased risk of hypoglycemia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 7: 85-94.
3. Holman N, Hillson R, Young RJ. Excess mortality during hospital stays among patients with recorded diabetes compared with those without diabetes. *Diabet Med*. 2013; 30(12): 1393-402.
4. American Diabetes Association, Hospital Admission Guidelines for Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(1): S103.

5. Falciglia M, Freyberg R, Almenoff P, D'Alessio D, Render M. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009; 37(12): 3001-9.
6. Krinsley J, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007; 35(10): 2262-7.
7. Turchin A, Matheny M, Shubina M, Scanlon J, Greenwood B, Pendergrass M. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1153-7.
8. Wexler D, Meigs J, Cagliero E, Nathan D, Grant R. Prevalence of hyper and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care*. 2007; 30: 367-9.
9. Boucai L, Southern W, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not dug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med*. 2011; 124(11): 1028-35.
10. Curkendall S, Natoli J, Alexander C, Nathanson B, Haidar T, Dubois R. Economic and clinical impact of inpatient diabetic hypoglycemia. *Endocr Pract*. 2009; 15(4): 302-12.
11. Tan H., Flanagan D. The impact of hypoglycemia on patients admitted to hospital with medical emergencies. *Diabet Med*. 2013; 30(5): 574-80.
12. Zapatero A, Gómez-Huelgas R, González N, Canora J, Asenjo A, Hinojosa J, et al. Frequency of hypoglycemia and its impact on length of stay, mortality, and short-term readmission in patients with diabetes hospitalized in internal medicine wards. *Endocr Pract*. 2014; 20: 1007-15.
13. Hsu P, Sung S, Cheng H, Yeh J, Liu W, Chan W, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2013; 36(4): 894-900.
14. Seaquist E, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1384-95.
15. Duning T, van den Heuvel I, Dickmann A, Volkert T, Wempe C, Reinholz J, et al. Hypoglycemia aggravates critical illness-induced neurocognitive dysfunction. *Diabetes Care*. 2010; 33(3): 639-44.
16. Naidech A, Levasseur K, Liebling S, Gang R, Shapiro M, Ault M, et al. Moderate hypoglycemia is associated with vasospasm, cerebral infarction, and 3-month disability after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010; 12: 181-7.
17. Kuan Y, Khoo J, Tay T. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes mellitus admitted to the general ward in a hospital in Singapore. *Endocr Pract*. 2014; 20(10): 1093.
18. Silva S, Ferreira I, Cruz A, Ricardo M, Pereira C, Alves R, et al. Auditoria clínica ao tratamento da diabetes mellitus num serviço de Medicina Interna – o internamento como janela de oportunidade. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2015; 10(2): 141-6.
19. Silva A, Freitas C, Dores J, Borges F. Prevalência da diabetes mellitus no internamento de um hospital central. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2014; 9(1): 21-4.
20. Observatório Nacional de Diabetes. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2014 – Relatório Anual do Observatório Anual de Diabetes. 2015. Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa de Diabetologia.
21. 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 4 de Novembro de 2015).
22. Levetan C, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner R. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 1998; 21: 246-9.
23. Kim Y, Rajan K, Sims S, Wroblewski K, Reutrakul S. Impact of glycemic variability and hypoglycemia on adverse hospital outcomes in non-critically ill patients. *Diab Res Clin Pract*. 2014: 437-43.
24. Nirantharakumar K, Marshall T, Kennedy A, Narendran P, Hemming K, Coleman J. Hypoglycemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized. *Diabet Med*. 2012; 29(12): 445-8.
25. Brodovicz K, Mehta V, Zhang Q, Zhao C, Davies M, Chen J, 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): 101-7.
26. Elliott M, Schafers S, McGill J, Tobin G. Prediction and prevention of treatment-related inpatient hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6(2): 302-9.
27. 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): 407-12.
28. Smith W, Winterstein A, Johns T, Rosenberg E, Sauer B. Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62(7): 714-9.
29. Murad M, Coto-Yglesias F, Wang A, Sheidaee N, Mullan R, Elamin M, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(3): 741-5.
30. Rubin D, Golden S. Hypoglycemia in non-critically ill, hospitalized patients with diabetes: evaluation, prevention and management. *Hosp Pract (1995)*. 2013; 41: 109-16.
31. Cryer P, Davis S, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(6): 1902-12.
32. Varghese P, Gleason V, Sorokin R, Senholzi C, Jabbour S, Gottlieb J. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with antihyperglycemic agents. *J Hosp Med*. 2007; 2(4): 234-40.
33. McEwan P, Thorsted B, Wolden M, Jacobsen J, Evans M. Healthcare resource implications of hypoglycemia-related hospital admissions and inpatient hypoglycemia: retrospective record-linked cohort studies in England. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3(1): 1-6.
34. Arabi Y, Tamim H, Rishu A. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med*. 2009; 37(9): 2536-44.