

Estudo da Prevalência de Hipoglicémias no Serviço de Urgência de um Hospital

Artigo científico

Luana Marisa Almeida da Silva¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Número de aluno: 2009026097

Telemóvel: 915263083

Endereço de correio eletrónico: luanamarisa@gmail.com

Índice

Lista de Abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	7
Introdução.....	9
Métodos.....	11
Recolha de dados.....	11
Análise estatística	12
Resultados	12
Caraterização da amostra.....	12
Análise das variáveis	13
Discussão e Conclusões	16
Agradecimentos	20
Bibliografia.....	21

Índice de Figuras

Figura - Tratamento hipoglicemiante crónico.....	13
--	----

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Características clínicas e prioridade atribuída para amostra à entrada no SU.....	14
Tabela 2 - Características clínicas da amostra colhidas durante a permanência no SU e destino após alta	15
Tabela 3 - Relação entre a glicémia mais baixa registada e algumas variáveis	16

Lista de Abreviaturas

ADA	American Diabetes Association
ADO	Antidiabéticos orais
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
CV	Cardiovascular
DGS	Direcção Geral de Saúde
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2
DP	Desvio padrão
DPP-IV	Dipeptidil peptidase IV
HC	Hidratos de carbono
HTA	Hipertensão arterial
HUC	Hospital Universitário de Coimbra
SU	Serviço de Urgência
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Resumo

Introdução: A hipoglicémia iatrogénica em doentes diabéticos tipo 2 constitui um dos principais obstáculos ao controlo glicémico eficaz. Este estudo teve como objetivo caracterizar os diabéticos tipo 2 com hipoglicémias que se apresentaram num serviço de urgência (SU) de um hospital central num ano, a relação com a medicação crónica e conhecer a sua prevalência.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente as hipoglicémias em diabéticos tipo 2 que deram entrada no SU do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, pólo do Hospital Universitário, em 2012. Foram obtidas características demográficas e clínicas dos doentes, o destino após a alta e feita a relação entre a glicémia na crise e a triagem de Manchester, terapêutica crónica, comorbilidades e terapêutica no SU (análise estatística “SPSS statistics v21”).

Resultados: Foram admitidos 78 casos, cuja idade média era 76,5 anos \pm SD 12,0 e 65,4% eram mulheres. A maioria dos casos foi triado com emergente (vermelho) e mais de metade era tratado com insulina exclusiva (insulina 61,8%; insulina + antidiabéticos orais [ADO] 21%; ADO orais 17,1%) e a metformina foi o ADO mais frequente (32,9%) seguido pelas sulfonilureias (14,7%); 67,9% apresentou comorbilidades sendo as mais comuns a hipertensão e a dislipidémia. Não houve relação entre as glicémias na crise e género, medicação crónica, comorbilidades e tratamento no SU, porém verificou-se uma relação entre glicémias mais baixas e gravidade do caso pela triagem de Manchester ($p=0.16$) e com a presença de infeção ($p=0,2$). A prevalência foi de 48 por 100 000.

Conclusão: Esta amostra caracterizou-se por uma população idosa, maioritariamente medicada com insulina e com múltiplas comorbilidades para além de infeção aguda. Não houve relação entre a glicémia na crise e o tipo de medicação crónica realizada pelos doentes. A prevalência de diabéticos tipo 2 com hipoglicémia no SU foi baixa.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2; Hipoglicémia; Medicação Hipoglicemiante; Urgência/Emergência; Serviço de Urgência.

Abstract

Introduction: Iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetic patients is one of the main obstacles to effective glycemic control. This study aimed at characterizing the hypoglycemia in type 2 diabetic patients attending the emergency department (ED) of a central hospital in a year, the connection with chronic therapy and learning prevalence.

Methods: We analyzed retrospectively hypoglycemia events in type 2 diabetics presented at the ED of the University Hospital of Coimbra, University Hospital pole, in 2012. Demographic and clinical characteristics of patients and destination after discharge were obtained and the relationship between blood glucose levels during the event and the Manchester Triage System, chronic therapy, comorbidities and ED treatment was evaluated.

Results: Seventy eight cases were admitted, whose average age was 76.5 years \pm SD12.0 and 65.4 % were women. Most of the cases were screened as emergent (red) and more than half were treated only with insulin (61.8 % insulin, insulin + oral antidiabetic medication [OAM] 21%; OAM 17.1%); metformin was the most frequent OAM (32.9%) followed by sulfonylureas (14.7%); 67.9 % had comorbidities being the most common hypertension and dyslipidemia. There was no association between blood glucose levels during the event and gender, chronic therapy, comorbidities and ED treatment, but there was a relationship between lower blood glucose levels and the severity of the case according to the Manchester Triage System ($p = 0.16$) and with the presence of infection ($p = 0.2$). The prevalence was 48 per 100 000.

Conclusion: The sample was constituted of elderly population, mostly treated with insulin and with multiple comorbidities besides acute infection. There was no association between blood glucose in crisis and the type of chronic therapy held by patients. The Prevalence of type 2 diabetics with hypoglycemia in the ED was low.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2; Hypoglycemia; Hypoglycemic Agents; Emergencies; Emergency Department.

Introdução

A hipoglicemia iatrogénica constitui uma das complicações mais frequentes do tratamento do doente diabético, sendo uma grande limitação na obtenção de um controlo glicémico eficaz [1,2].

Segundo a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association - ADA) e a Sociedade de Endocrinologia (The Endocrine Society), a hipoglicemia iatrogénica no doente diabético é definida como "episódios que cursam com glicémia anormalmente baixa que expõem o indivíduo a dano potencial, sendo convencionado como valor de alerta concentrações abaixo dos 70 mg/dl" [3]. No entanto, na prática clínica, os sintomas podem ocorrer com glicémias mais altas ou mais baixas, dependendo do doente e do controlo da sua doença. É definida como hipoglicemia grave aquela que necessita de ajuda de terceiros para administrar tratamento [1].

Os sintomas da hipoglicemia são vários sendo o mais importante a alteração das funções cognitivas (com diversos graus de gravidade) devido ao aporte deficiente de glicose para o cérebro [4].

Foi demonstrado que a taxa de hipoglicemia grave é semelhante entre os doentes com diabetes tipo 2 (DM2) insulinocontrolados mal-controlados e com doença complicada e os diabéticos do tipo 1 (DM1) [5]. Como os primeiros são mais prevalentes e a longo prazo a maioria será insulinocontrolada, o número absoluto de hipoglicémias nesta população pode ser significativo [1,6]. Para além do tratamento com insulina, os antidiabéticos orais (ADO), particularmente os secretagogos de insulina com destaque para as sulfonilureias, também estão na génese de episódios de hipoglicemia grave [7,8]. Nos diabéticos de longa data, que tem hipoglicémias recorrentes, podem verificar-se episódios assintomáticos que são devidos a defeitos no mecanismo de contrarregulação

que em condições normais protegem o indivíduo, induzindo comportamentos protetores como a ingestão de hidratos de carbono (HC) sobretudo os de absorção rápida. Estes doentes têm maior propensão à ocorrência de hipoglicémias graves [1,6]. A diabetes aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento de doença infecciosa e esta por sua vez pode induzir um estado quer de hiperglicémia [9,10] quer de hipoglicémia em diabéticos do tipo 2 [11].

As consequências que advêm desta complicação são inúmeras, estando relacionadas com a elevada morbidade e mortalidade. As hipoglicémias graves podem ser muito lesivas, resultando em defeitos cognitivos, coma ou mesmo morte [1]. Também podem ocorrer acidentes de trabalho, de viação e outros tipos de traumatismo na sequência do episódio [5]. Na tentativa de manter o aporte cerebral de glicose, durante uma hipoglicémia aguda, ocorrem respostas fisiológicas a nível cardiovascular (CV) que resultam num aumento marcado do trabalho cardíaco e alterações da repolarização. A hipoglicémia também compromete a função endotelial e tem um efeito pró-coagulante, o que pode contribuir para a ocorrência de eventos trombóticos. Numa população mais idosa, com DM2 e possivelmente com doença CV de base, estas alterações podem culminar com complicações CV agudas [1,12]. Em estudos prospetivos em que foram avaliados os efeitos do controlo rigoroso da glicémia e a ocorrência de eventos CV a longo prazo, foi relatado que em relação ao grupo controlo, o grupo com terapia intensiva apresentou hipoglicémias mais frequentes sem, no entanto, haver redução significativa da mortalidade por fenómenos CV [13–15].

Dada a alta prevalência da diabetes na população portuguesa (11,7%) [16] e a frequência de hipoglicémias nestes doentes, os custos económicos, nomeadamente, os secundários ao tratamento por profissionais de saúde, ao eventual internamento e também ao absentismo laboral, são elevados [7,17]. Isto sucede particularmente nos

doentes com DM2, que por terem em geral idade mais avançada, apresentarem mais comorbilidades e estarem muitas vezes polimedicados, tem necessidade de investigação mais extensa, terapêutica variada e internamentos mais frequentes e longos [4,18].

Seria interessante avaliar esta problemática nos doentes que recorrem ao serviço de urgência de um hospital central. Assim, este estudo teve como objetivo principal conhecer a prevalência de diabéticos do tipo 2 com hipoglicémia no Serviço de Urgência (SU) do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), Pólo do Hospital Universitário de Coimbra (HUC), em 2012, de modo a caracterizar os episódios e os doentes em questão, bem como avaliar a relação com a medicação crónica, na tentativa de conhecer o perfil clínico e farmacológico destes doentes que fazem hipoglicémias, com a prespetiva de indicar eventuais medidas para correção.

Métodos

Recolha de dados

Para a realização deste estudo retrospectivo, foram analisados os relatórios de urgência (Serviço de Urgência do CHUC– Pólo HUC) referentes aos episódios de hipoglicémia em doentes com DM2 no ano de 2012, através do software de gestão hospitalar ALERT®.

Para a pesquisa, foram utilizados os discriminadores “diabetes mellitus”, “hipoglicémia” como diagnóstico final e como motivo de ida ao SU.

Posteriormente, através dos números de processo dos doentes, foram consultados os respetivos relatórios e selecionados apenas os que diziam respeito a doentes com DM2.

Foram também analisadas as cartas de alta de internamentos prévios (caso estes existissem) para complementar a informação relativa aos antecedentes.

Através dos documentos levantados foram colhidas informações sobre a idade, sexo, medicação crónica, hora de entrada e hora de saída, para cálculo do tempo médio de permanência, glicémia durante a crise e glicémia à data da alta, tratamento no SU, principais complicações macro e microvasculares da diabetes presentes, existência concomitante de infeção e/ou neoplasia e destino após a alta.

Foi dada autorização para realização do estudo pela Comissão de Ética do CHUC.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o software SPSS v21® para Windows. A população foi descrita como número de casos, as variáveis categóricas serão apresentadas sob a forma de proporções e as variáveis contínuas sob forma de média (+/- DP). A associação entre as variáveis categóricas foi analisada usando o teste de Quiquadrado ou Teste Exacto de Fisher. Em todas as análises estatísticas $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Caraterização da amostra

No período de um ano foram identificados 78 episódios de hipoglicémia em diabéticos do tipo 2. Analisando a composição da amostra, os doentes tinham em média $76,5 \pm DP$ 12,0 anos e a maioria dos casos eram do sexo feminino (65,4%), que tinham em média $79,1 \pm DP$ 10,4 anos. A média de idade dos casos do sexo masculino foi de $70,4 \pm DP$ 14,4 anos.

A glicémia média registada na crise foi $45,7 \pm SD 16,9$ mg/dl e a glicémia média à data da alta foi de $175,7 \pm SD 68,5$ mg/dl.

Análise das variáveis

A insulina foi o único tratamento hipoglicemiante crónico em 61,8% casos, 17,1% eram tratados somente com ADO e 21% realizava terapêutica combinada com insulina e ADO (Figura).

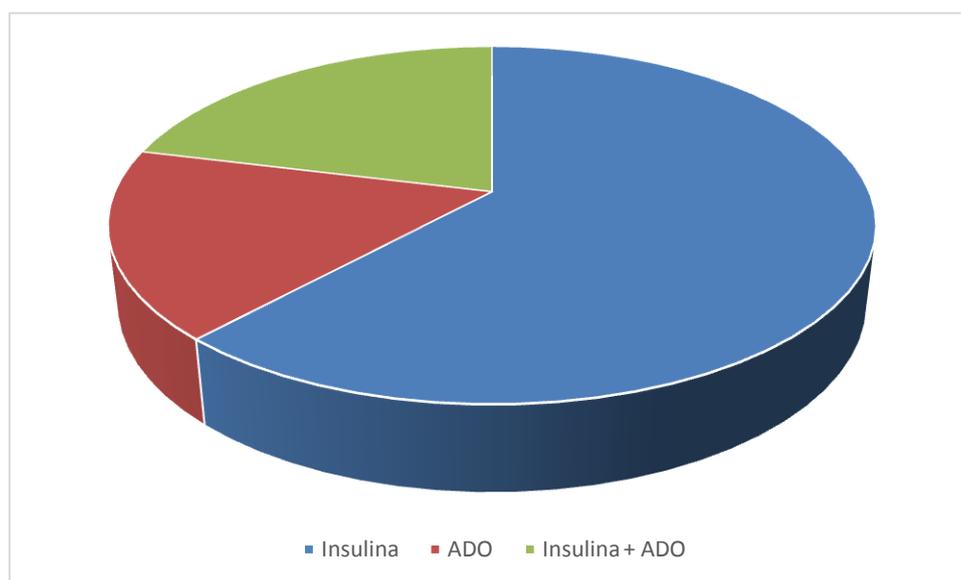


Figura - Tratamento hipoglicemiante crónico

A maioria dos casos foi classificado segundo a Triagem de Manchester como emergentes (prioridade vermelha).

De todos os casos que eram tratados com ADO cronicamente exclusivos ou em associação com insulina, a maioria tomava metformina, em segundo lugar estavam as sulfonilureias e a seguir os inibidores da dipeptidil peptidase – IV (DPP-IV).

Mais de metade dos casos foram caracterizados pela presença de uma ou mais comorbilidade (67,9%), que incluem hipertensão arterial (HTA), dislipidemia, obesidade, nefropatia, retinopatia, neuropatia, pé diabético, neoplasia e infecção. Na Tabela 1 estão descritas as características das variáveis colhidas à entrada no SU.

Tabela 1 - Características clínicas e prioridade atribuída para amostra à entrada no SU

Variáveis analisadas	Frequência (%)
Triagem de Manchester	
Vermelho	75,6
Laranja	7,7
Amarelo	2,6
Verde	14,1
Antidiabéticos orais	
Metformina	32,9
Sulfonilureis	14,7
Inibidores da DPP-IV	8,0
Tiazolinedionas	1,3
Inibidores da alfa-glucosidase	4,0
Comorbilidades	67,9
Hipertensão arterial	55,1
Dislipidemia	46,2
Obesidade	19,2
Nefropatia	29,5
Retinopatia	10,3
Neuropatia	2,6
Pé diabético	7,7
Neoplasia	6,4
Infecção	8,7

Pouco mais de metade dos casos (57,9%) necessitou de terapêutica parentérica e permaneceu no SU em tratamento e/ou observação entre 4h a 7h59min.

Após o episódio de urgência a maioria dos casos teve alta para o domicílio (71,8%) e apenas foi registada uma morte (doente com sépsis). Na Tabela 2 estão descritas as características das variáveis colhidas durante a permanência no SU e o destino após a alta.

Tabela 2 - Características clínicas da amostra colhidas durante a permanência no SU e destino após alta

Variáveis	Frequência (%)
Terapêutica no SU	
Parentérica	57,9
Parentérico + Hidratos de Carbono	25,0
Carboidratos	9,2
Observação	7,9
Tempo no SU	
< 4h -0	34,6
4h-7h59	42,3
8h-12h	10,3
>12h	12,8
Destino	
Domicílio	71,8
Internamento	26,9
Morte	1,3

Não se verificou associação estatisticamente significativa entre as glicémias durante a crise e género, medicação hipoglicemiante crónica, existência de complicações crónicas e tratamento no SU. As glicémias mais baixas relacionaram-se com o indicador de maior gravidade da triagem de Manchester ($p=0.16$) tal como com a presença de infeção ($p=0,2$).

A prevalência de diabéticos tipo 2 com hipoglicémia no Serviço de Urgência do CHUC, Pólo HUC, em 2012, foi de 48 por 100000.

Tabela 3 - Relação entre a glicémia mais baixa registada e algumas variáveis

		Glicémia (mg/dl)				p
		< 30	30- 49	50-69	>= 70	
Género (%)	Feminino	63,6	69,6	75	33,3	n.s. **
	Masculino	36,4	30,4%	25	66,6	
T. De Manchester (%)	Vermelho	54,5	90,9	85	66,7	p=0,16**
	Laranja	27,3	3	0	0	
	Amarelo	0	0	0	11,1	
	Verde	18,2	6,1	15	22,2	
Terapêutica crónica (%)	Insulina	90,9	78,1	78,9	88,9	n.s. *
	Biguanidas	27,2	38,7	36,8	11,1	n.s. **
	Sulfonilureias	9,1	16,1	15,8	22,2	n.s. **
	I. da DPP-IV	0	9,7	5,3	11,1	n.s. **
	Pioglitazonas	0	3,2	0	0	n.s. **
	I. Alfa-glucosidase	0	3,2	10,5	0	n.s. **
Tratamento no SU (%)	Parentérica	72,7	66,7	52,4	71,4	n.s. *
	Parentérica + CH	27,3	26,7	25,8	14,3	n.s. **
	Hidratos de Carbono	0	3,3	14,3	14,3	n.s. **
	Vigilância	0	3,3	9,5	0	n.s. *
Comorbilidades (%)	Hipertensão	27,3	57,6	70,0	44,4	n.s. **
	Deslipidémia	45,5	42,4	60,0	33,3	n.s. *
	Nefropatia	36,3	30,3	20,0	22,2	n.s. *
	Infeção	18,2	3	10	22,2	p=0,2 **

n.s.- não significativo *teste do quiquadrado **teste exacto de Fisher

Discussão e Conclusões

Este estudo teve como objetivo principal caracterizar os episódios de hipoglicémia em diabéticos do tipo 2 em 2012 no CHUC, Pólo HUC e calcular a sua prevalência. Todos os doentes que se apresentaram no SU com hipoglicémia, previamente diagnosticados com DM2 foram incluídos.

Como a maior parte dos casos de hipoglicémia são tratados no domicílio pelo próprio doente ou com auxílio de terceiros, ou não têm necessidade de transferência para o hospital [5,7] após intervenção terapêutica pela Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER) [19], este número de casos representa uma pequena amostra da real população com hipoglicémia nos diabéticos do tipo 2.

A prevalência destes episódios relativamente ao total das urgências parece ser efetivamente baixa, no entanto, se considerarmos a relevância clínica desta intercorrência, quer para o doente, quer para a família e para a sociedade podemos preocupar-nos com a sua importância, tanto mais que as hipoglicémias assintomáticas podem ser muito perigosas ou mesmo fatais. A hipoglicémia pode condicionar patologias cardíacas graves, proporcionar evolução para a demência e alterações oxidativas lesivas para os vasos [20,21].

A amostra era maioritariamente idosa e do sexo feminino, o que está de acordo com a literatura analisada [5,8,12]. Isto pode ser devido à maior vulnerabilidade dos idosos à hipoglicémia [3] e à esperança de vida superior do sexo feminino na população portuguesa [22].

Mais de metade dos doentes que recorreram ao SU necessitaram de terapêutica parentérica, o que talvez poderá ser justificado pelo elevado número de casos triados como emergentes, provavelmente com glicémias muito baixas, sintomatologia grave, traumatismo ou perda de consciência. Houve um pequeno número que foi triado como pouco urgente, sugerindo possivelmente aqueles casos em que o doente ingeriu HC no domicílio perante uma avaliação de glicémia baixa ou após reconhecer sintomatologia, ou então foi instituída terapêutica pela VMER. Provavelmente estes últimos, representam os que estiveram apenas em observação ou lhes foi dado a ingerir HC.

Neste estudo notou-se que a maioria dos eventos ocorreu em doentes insulino-tratados (61,8%), taxa superior à de outros estudos onde este grupo representava 49,8% [5] e 30,4% [4]. Do mesmo modo, a taxa de casos cujo tratamento era realizado com ADO foi discordante, sendo inferior à descrita por outros autores [4,5]. A percentagem relativa à terapêutica combinada foi semelhante entre este estudo e os acima citados.

Segundo a Norma da Direção-Geral de Saúde (DGS) para a Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus tipo 2 o fármaco de primeira linha é a metformina [23], sendo talvez por essa razão que uma percentagem significativa de casos estava medicado com metformina (32,9%), em monoterapia, associada a outros ADO ou associada à insulina. As sulfonilureias, que ocupavam o segundo lugar como ADO mais frequentes, são também segundo a DGS o agente oral de segunda linha, apesar de estarem associadas a um risco acrescido de hipoglicémia grave [8]. Vários estudos concordam com a frequência dos fármacos acima citados [4,5,24].

Apesar de ser espectável uma associação de glicémias mais baixas ao tratamento com insulina e à toma de sulfonilureias, tal como tem sido descrito [8,19], isto não se verificou neste estudo. Igualmente, nesta população, as glicémias mais baixas não contribuíram para a escolha de terapêutica instituída no SU.

A comorbilidade documentada mais frequente foi a HTA seguida da dislipidémia, tal como era de esperar, pois têm sido as mais comuns em outros estudos [5]. A nefropatia foi a terceira comorbilidade mais frequente. As outras complicações microvasculares da diabetes foram menos documentadas, porém não podemos ter a verdadeira noção da sua existência devido às limitações relativas à obtenção dos antecedentes dos doentes. A infeção, presente em sete casos, incluindo o único que resultou em morte, teve uma frequência superior à encontrada na literatura consultada [25].

O intervalo de tempo de permanência no SU mais frequente foi o de 4h a 7h59min. A maior parte dos casos teve alta para o domicílio, como descrito em outros estudos [4].

Verificou-se uma relação entre glicémias mais baixas e gravidade do caso segundo a triagem de Manchester, tal com era de esperar. A infeção, já identificada como factor de risco para a recorrência de hipoglicémias em doentes diabéticos [26], neste estudo associou-se a glicémias mais baixas. A única morte registada foi de um caso que deu entrada em estado muito grave, tendo sido feito o diagnóstico de sépsis.

Uma das limitações deste estudo foi o registo incompleto de alguns relatórios de urgência. Apesar de terem sido poucas, algumas glicémias não foram registadas. Outra limitação foi a falta de dados relativamente aos antecedentes patológicos e medicação habitual dos doentes. Foram usadas como fontes de informação as cartas de alta de internamentos prévios e algumas destas não tinham registo de comorbilidades e complicações da diabetes. Alguns doentes, por nunca terem sido internados neste hospital ou serem estrangeiros, não tinham cartas de alta.

Os episódios de hipoglicémias registados nesta amostra caracterizaram-se por uma população idosa, maioritariamente medicada com insulina e com múltiplas comorbilidades para além de infeção aguda. Neste estudo não houve relação entre as glicémias durante a crise e o tipo de medicação crónica efetuada pelos doentes. Perante tais factos, seria de ponderar uma melhor vigilância e controlo glicémico dos diabéticos do tipo 2, sobretudo idosos, tratados com insulina. Aliás, de acordo com as últimas recomendações [27], a terapêutica da diabetes deve centrar-se nas condições do indivíduo e não apenas em valores alvo de hemoglobina glicada ou glicémia de modo a adaptar individualmente o tratamento e as suas doses.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Lélita Santos, pela paciência e disponibilidade, pelo empenho no esclarecimento de dúvidas, orientação e correção científica.

Agradeço à Dra. Isabel Fonseca pela colaboração na realização deste trabalho.

Agradeço à Dra. Cátia Duarte pela ajuda imprescindível na elaboração da análise estatística e pelos ensinamentos valiosos que me transmitiu.

Agradeço a todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para o sucesso deste projeto.

Bibliografia

1. Oyer DS. The Science of Hypoglycemia in Patients with Diabetes. 2013;195-208.
2. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Sep 18];35(9):1814–6.
3. Seaquist ER, 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* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Oct 8];36(5):1384–95.
4. Rowe BH, Singh M, Villa-Roel C, Leiter L a, Hramiak I, Edmonds ML, et al. Acute Management and Outcomes of Patients with Diabetes Mellitus Presenting to Canadian Emergency Departments with Hypoglycemia. *Can J diabetes* [Internet]. 2014 Aug 28 [cited 2014 Sep 18];
5. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani G, Ricciardi LM, Fabbri a. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: The HYPOTHESIS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. Elsevier B.V; 2014 May 29 [cited 2014 Sep 11];1–8.
6. Heller SR. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2008 Dec 15 [cited 2014 Sep 11];82 Suppl 2:S108–11.
7. Garber AJ. Hypoglycaemia: a therapeutic concern in type 2 diabetes. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jun 16 [cited 2014 Sep 11];379(9833):2215–6.

8. Ha WC, Oh SJ, Kim JH, Lee JM, Chang SA, Sohn TS, et al. Severe hypoglycemia is a serious complication and becoming an economic burden in diabetes. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2012 Aug;36(4):280–4.
9. Burekovic A, Dizdarevic-Bostandzic A, Godinjak A. Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients-predictor of Acute Infections. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)* [Internet]. 2014 Jun [cited 2015 Jan 10];68(3):163–6.
10. Losser M-R, Damoiseil C, Payen D. Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Crit Care* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Jan 18];14(4):231.
11. Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Jan 19];11(1):17.
12. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Sep 11];42(4):657–76.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. 2009;129–39.
14. Sciences HH, Miller ME, Byington RP, Forest W, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. 2008;2545–59.
15. Dis- V, Modified D, Box PO. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. 2008;

16. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R M-CS. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010;8:879–81.
17. Esteves C, Neves C, Carvalho D. A Hipoglicemia no Diabético : Controvérsia na Avaliação , à Procura das suas Implicações. 2012;454–60.
18. Tan HK, Flanagan D. The impact of hypoglycaemia on patients admitted to hospital with medical emergencies. *Diabet Med [Internet]*. 2013 May [cited 2014 Sep 18];30(5):574–80.
19. J. Figueira Coelho, C. Burgi Vieira AMB. Caracterização das Hipoglicémias Severas em Doentes Diabéticos Assistidos por uma Viatur Médica de Emergência e Reanimação. *Revista Portuguesa de Diabetes*; 2010. p. 100–5.
20. Tsai S-H, Lin Y-Y, Hsu C-W, Cheng C-S, Chu D-M. Hypoglycemia revisited in the acute care setting. *Yonsei Med J [Internet]*. 2011 Nov;52(6):898–908.
21. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Jr CPQ, Selby J V. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. 2009;301(15):1565–72.
22. Ine O, Mortalidade C De. Tábuas de Mortalidade para Portugal Tábua Completa de Mortalidade para Portugal 2011-2013. 2014;1–8.
23. George HM. Norma da Direção-Geral de Saúde Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus tipo 2. 2014;1–17.

24. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan GJ, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Dec 7];174(5):678–86.
25. Su C-C. Etiologies of acute hypoglycemia in a Taiwanese hospital emergency department. *J Emerg Med* [Internet]. 2006 Apr [cited 2014 Sep 11];30(3):259–61.
26. Lin Y-Y, Hsu C-W, Sheu WH-H, Chu S-J, Wu C-P, Tsai S-H. Risk factors for recurrent hypoglycemia in hospitalized diabetic patients admitted for severe hypoglycemia. *Yonsei Med J* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Jan 18];51(3):367–74.
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Jul 10];35(6):1364–79.