



Alguns medicamentos não relacionados com o tratamento da diabetes têm sido citados como causa, ou contributo para a hipoglicemia

Hipoglicemia e medicamentos

DATA 2017-12-01 AUTOR Aurora Simón, *Directora técnica do CIM*

O nível de glicemia a partir do qual aparecem sintomas clínicos e uma resposta fisiológica varia entre indivíduos dependendo do seu estado clínico.¹ Nos diabéticos, a hipoglicemia é definida geralmente por concentrações sanguíneas de glucose inferiores a 70 mg/dL.

A causa mais frequente de hipoglicemia é o tratamento com medicamentos hipoglicemiantes usados na diabetes.¹⁻⁴ Mesmo com um tratamento cuidadoso, podem surgir episódios de hipoglicemia.⁵ Adicionalmente, alguns medicamentos não relacionados com o tratamento da diabetes têm sido citados como causa, ou contributo para a hipoglicemia,^{1,6} inclusivamente em indivíduos sem diabetes.⁶ Erros na dose ou na técnica de administração de insulina, ou erros na toma dos antidiabéticos orais podem desencadear hipoglicemia.⁷

Causas de hipoglicemia menos frequentes são: défice enzimático congénito (por ex. glicogenose), hiperinsulinismo endógeno (insulinoma) e insuficiência suprarrenal, hepática, renal ou cardíaca.¹ Uma causa frequente de hipoglicemia é a ingestão alcoólica abundante associada a insuficiente ingestão de hidratos de carbono de absorção lenta.³ A diminuição, atraso ou falha de uma refeição,^{3,7} uma refeição pobre em hidratos de carbono de absorção lenta e a existência de vómitos ou diarreia podem contribuir para uma hipoglicemia.³ O excesso de atividade física também pode diminuir os níveis de glicemia.^{3,5,8}

Os sinais clínicos de hipoglicemia são resultado da ativação do sistema nervoso autónomo e da privação de glucose no sistema nervoso central, e incluem sensação de fome, transpiração, palpitações, tremores, ansiedade, palidez, parestesias e alterações de comportamento.^{1,8,9} Se a hipoglicemia não for corrigida prontamente, são inevitáveis os sintomas neurológicos (visão turva, confusão, convulsões, psicopatias e coma).² As manifestações clínicas variam entre indivíduos.^{4,6} Consoante a gravidade da hipoglicemia, podem estar presentes apenas alguns sintomas.⁴

O diagnóstico de hipoglicemia no doente sem diabetes tem como base a presença de sintomas e sinais relacionados com a situação, uma concentração baixa de glucose na altura dos sintomas e a resolução destes uma vez normalizada a glicemia.⁹

As consequências da hipoglicemia dependem da sua intensidade e duração. Num doente prevenido e que sabe como atuar podem ser

benignas. Contudo, algumas hipoglicemias não reconhecidas nos primeiros sintomas e, geralmente, em doentes não habituados a tratar delas, podem ter consequências graves. Em ocasiões, uma hipoglicemia severa e prolongada pode ser mortal.¹

Antidiabéticos

A hipoglicemia é comum em diabéticos tipo 1, especialmente nos que recebem insulina.^{2,6,8-10} Menos frequentemente pode surgir hipoglicemia em diabéticos tipo 2 em tratamento com insulina ou com fármacos que aumentam a secreção desta.^{8,9} A associação de vários hipoglicemiantes aumenta o risco.¹ Certas interações farmacocinéticas aumentam a frequência das hipoglicemias induzidas por medicamentos.⁸

As **sulfonilureias** estão associadas a casos de hipoglicemia em diabéticos, como resultado da excessiva produção e libertação de insulina. Pode ocorrer em qualquer momento do tratamento e sem aparente modificação da dose. O risco é maior com doses elevadas, omissão de refeições, exercício físico mantido, maior idade, insuficiência renal ou doença hepática avançada, uso concomitante de insulina ou de outros antidiabéticos, e baixa atividade do CYP2C9 de origem genética.²

As sulfonilureias mais novas, exceto a glibenclamida, parecem produzir menor hipoglicemia do que as mais antigas, como a clorpropamida.^{2,10,11} A longa duração de ação desta e da glibenclamida impõe precaução no idoso. A função renal declina com a idade pelo que estes fármacos e seus metabolitos podem acumular-se, levando a hipoglicemia severa.² Numerosas interações farmacocinéticas podem contribuir para a acumulação das sulfonilureias.^{2,8}

Os **análogos de meglitinida** (repaglinida e nateglinida) associam-se a um aumento do risco de hipoglicemia (em menor extensão do que as sulfonilureias), por incrementarem a secreção de insulina.^{2,6,10} A insuficiência renal e uma ingestão calórica insuficiente constituem fatores de risco.²

Os **inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2**, como a dapagliflozina ou a empagliflozina, podem induzir hipoglicemia.⁵ O risco é insignificante com os **agonistas do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagom** (exenatido, liraglutido) em monoterapia.² Aumenta quando estes são associados com sulfonilureias, podendo ser necessária a redução da dose destas.^{2,8}

Hipoglicemia e medicamentos

DATA 2017-12-01 AUTOR: Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

As **biguanidas** (metformina), as **tiazolidinedionas**, os **inibidores da alfa glucosidase** e os **inibidores da dipeptidilpeptidase-4** apresentam baixo risco de hipoglicemia em monoterapia.^{2,6,11} Estes não têm efeitos diretos na secreção de insulina. No entanto, podem aumentar os efeitos da insulina ou das sulfonilureias.^{2,11}

Outros medicamentos

Raramente, medicamentos não antidiabéticos podem induzir ou potenciar uma hipoglicemia. O principal receio relaciona-se com o uso em diabéticos. Contudo, têm sido relatados casos em não diabéticos, usualmente indivíduos idosos, com doença sistémica

grave ou com insuficiência renal ou hepática.²

Alguns medicamentos podem causar hipoglicemia por aumentar os níveis ou a secreção de insulina, por aumentar a sensibilidade à insulina ou por diminuição da atividade de hormonas contrarreguladoras.⁸

Uma revisão sistemática sobre a associação de hipoglicemia e o uso de medicamentos destacou que a qualidade dos dados existentes é geralmente muito fraca devido a limitações metodológicas e imprecisão.¹² Têm sido reportados casos esporádicos de hipoglicemia com numerosos medicamentos. Alguns exemplos são recolhidos na tabela.

EXEMPLOS DE MEDICAMENTOS QUE TÊM SIDO ASSOCIADOS A HIPOGLICEMIA

Antiarrítmicos. Descritos casos em idosos, insuficientes renais ou hepáticos, e quando associados a inibidores da CYP2A4 (por ex. macrólidos).⁸

Cibenzolina,^{1,11-13} dados de moderada qualidade;¹²

Quinidina,^{1,2,5} especialmente em pediatria e gravidez;²

Disopiramida.^{1,2,6,10,11,13}

Antimaláricos

Quinina,^{1,2,5,10-14} dados de moderada qualidade.¹² São mais frequentes as hipoglicemias causadas por quinina intravenosa em crianças, nas formas graves de paludismo e durante a gravidez.⁸

Hidroxicloroquina, *sulfadoxina/pirimetamina*, *cloroquina*,^{6,11} *artesanato/artemisina/artemeter*.^{9,12,13}

Nem todos os casos de hipoglicemia em doentes com malária são devidos a tratamento. A incidência de hipoglicemia em malária é alta.¹¹

Tramadol.¹ Hipoglicemias observadas ocasionalmente. Os inibidores do metabolismo do tramadol através das isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6 favorecem a sua acumulação, aumentando o risco.⁸

Ácido acetilsalicílico/salicilatos.^{8,10,12} Hipoglicemia raramente sintomática, observada essencialmente com doses elevadas ou em insuficientes renais.⁸ Raramente induz hipoglicemia em não diabéticos.²

Dados não conclusivos. Não entanto, o potencial dos salicilatos para causar hipoglicemia deve ser considerado, particularmente com doses elevadas ou administração concomitante de insulina ou secretagogos de insulina.⁶

Pentamidina.^{1,5,6,8,10-13} A hipoglicemia é o trastorno metabólico mais comum com este fármaco.⁶ Também referida hipoglicemia.¹

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina.^{1,8-10,12,13} O risco parece ser pequeno, pois existem poucos casos e muitos doentes em tratamento.⁸ A associação com hipoglicemia é controversa.^{2,6} Dados de muito baixa qualidade.¹²

Paracetamol. Casos de hipoglicemia com doses terapêuticas de paracetamol, particularmente em crianças. Hipoglicemia sintomática, provavelmente como resultado de necrose hepática, pode resultar de sobredosagem de paracetamol.²

Outros fármacos. Indometacina; lítio; fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-I);^{9,12,13} carbimazol;^{8,11} pegvisomant;⁸ mecassermina;^{1,8} cotrimoxazol,^{1,2,5,11,13} o risco parece baixo a doses terapêuticas;² doxiciclina;^{2,12} inibidores da recaptção da serotonina;^{1,2,5} IMAO não seletivos, selegilina;^{1,10,11} antidepressores tricíclicos, nomeadamente amitriptilina; fibratos;^{2,8} 6-mercaptopurina; heparina;^{9,13} mifepristona;^{9,13}

O álcool tem efeito hipoglicemiante.^{1,6,10} Pode causar hipoglicemia em caso de intoxicação aguda. Em quantidade mais moderada, favorece a hipoglicemia relacionada com a administração de insulina ou sulfonamidas. Em ocasiões, o efeito é retardado, surgindo a hipoglicemia várias horas após ingestão do álcool. Este também mascara os sinais de hipoglicemia e inibe as reações de compensação, o que facilita o surgimento de coma hipoglicémico.

Os doentes diabéticos devem ser informados sobre estes efeitos. Em geral, a toma de bebidas alcoólicas moderadas numa única ocasião, juntamente com alimentos que contenham glúcidos, não representa um risco importante.⁸ O álcool pode precipitar ou exacerbar a hipoglicemia induzida por medicamentos no estado de jejum, por inibição da gluconeogénese e glicogenólise.¹¹ O uso excessivo de álcool detém a produção de glucose no fígado e sua libertação sanguínea.¹⁴

Hipoglicemia e medicamentos

DATA 2017-12-01 | AUTOR Aurora Simón, *Directora técnica do CIM*

Há medicamentos que mascaram os sinais clínicos de hipoglicemia, retardando o diagnóstico e o tratamento, e podem agravar as consequências, como hipotensores de ação central, nomeadamente a clonidina.¹

Alguns medicamentos, conforme as circunstâncias, causam alterações na glicemia que expõem a hipoglicemia ou a hiperglicemia: ciclofosfamida, lanreotida, clonidina, baclofeno,¹ octreotida,^{1,10} e fluoroquinolonas, como levofloxacina, norfloxacina ou ciprofloxacina.^{6,8}

O sistema simpático está implicado no metabolismo dos hidratos de carbono e na regulação da secreção de insulina, o que explica que, em ocasiões, tenha sido constatada hipo e hiperglicemia com os bloqueadores beta adrenérgicos;¹ têm sido relatados casos de hipoglicemia em diabéticos.^{2,11,13} A mobilização de glucose endógena em reação à hipoglicemia pode ser retardada por estes fármacos, prolongando o mal-estar. Além disto, estes fármacos podem causar diminuição da consciência hipoglicémica.¹ Podem mascarar sintomas de hipoglicemia, como tremor e palpitações.^{1,6,11} A transpiração não será mascarada e pode ser um sinal de hipoglicemia em indivíduos em tratamento com estes fármacos.⁶ O risco parece maior com os bloqueadores beta não cardiosseletivos, como o propranolol,¹ por este motivo são preferíveis os cardiosseletivos, como atenolol ou metoprolol.⁶ No entanto, há que ter presente que não evitará totalmente o risco de mascaramento dos sinais clínicos da hipoglicemia. Nos diabéticos, o balanço benéfico/risco deste grupo permanece favorável na maioria das indicações.⁸

Medidas a tomar

Os doentes devem ser informados sobre como prevenir, reconhecer e tratar a hipoglicemia.^{1,2,15} A pessoa com diabetes e os seus familiares devem saber reconhecer os sintomas e como agir em caso de hipoglicemia.³ A rápida deteção de sintomas e o tratamento imediato são essenciais.² Se as hipoglicemias se repetem frequentemente, a perceção dos sintomas é atenuada, o que pode adiar o diagnóstico e agravar as consequências.⁸

Quando é adicionado ao tratamento antidiabético um medicamento suscetível de modificar a glicemia durante um longo período, uma adaptação das doses costuma alcançar o equilíbrio.

Se o medicamento vai ser usado num período curto é preferível privilegiar outro fármaco próximo com menor efeito, ou sem efeito, na glicemia.⁸

Para prevenção da hipoglicemia é aconselhável:

- Realizar uma alimentação fracionada e equilibrada com hidratos de carbono de absorção lenta suficientes a todas as refeições.³ Não saltar ou atrasar refeições;^{7,16}
- Não aumentar de forma súbita a quantidade de exercício físico;¹⁶ controlar o efeito deste na glicemia;³
- Tomar os medicamentos para a diabetes na dose e horário recomendados, evitando esquecimento ou duplicação das doses;
- Não consumir bebidas alcoólicas em excesso.
- Na suspeita de hipoglicemia, quando possível, confirmar com teste de glicemia capilar.¹⁶

Num adulto consciente, a hipoglicemia é tratada por via oral se possível.¹ Para uma hipoglicemia leve a moderada, são geralmente necessários 15-20 g de hidratos de carbono de absorção rápida (açúcares).^{15,16} Na toma de inibidores da alfa glucosidase, como acarbose, a ingestão de sacarose não será útil pelo que deve consumir-se um produto com glucose.¹⁶ Se os sintomas não melhoram ou a glicemia permanece baixa, a ingestão deve repetir-se em 10 a 20 min.^{2,3} Se não melhorar, será preciso contactar as urgências. Se houver recuperação, ingerir uma refeição ligeira com hidratos de carbono de absorção lenta, como pão.¹⁶

A glucose intravenosa (25 g) é o tratamento preferido para hipoglicemia grave e quando os sintomas limitam a ingestão oral de hidratos de carbono.^{2,8} Pode ser administrada em doentes com consciência diminuída. Para prevenir a recorrência dos sintomas, frequentemente é precisa uma perfusão de glucose subsequente ou a toma de alimentos, se o doente for capaz de comer.¹⁵

Na hipoglicemia grave com perda de consciência, nos casos em que tenha sido prescrito, o glugagom injetável (intramuscular ou subcutâneo) vai permitir um retorno à consciência, aumentando a glicemia de forma transitória.¹ Constitui uma alternativa para diabéticos que podem ter de ser tratados pelos seus familiares em casos graves.² Há que certificar que quem contacta com o diabético sabe como e quando se deve usar.¹⁶

Referências bibliográficas

1. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. *Nouveautés*. 2017; 374 (suppl au n° 401).
2. Awareness is the key to preventing and/or minimizing drug-induced hypoglycaemia. *Drugs Ther Perspect*. 2012; 28(4): 19-23.
3. Hipoglicemia em adultos. Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal. [acedido a 25-09-2017] Disponível em: http://www.apdp.pt/images/com_arismartbook/download/32/16_hipoglicemia_v2.pdf
4. Tratar Hipoglicemia. Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal. [acedido a 25-09-2017] APDP. Disponível em: <http://www.apdp.pt/diabetes/tratamento/urgencias-hospitalares>
5. Drug-induced low blood sugar. *MedlinePlus*, Review Date 12/10/2016. [acedido a 10-07-17] Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/000310.htm>
6. Vue MH, Setter SM. Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. *Diabetes Spectrum*. 2011 [acedido a 04-09-2017]; 24(3): 171-77. Disponível em: <http://spectrum.diabetesjournals.org/content/diaspect/24/3/171.full.pdf>
7. Diabetes tipo 2. Hipoglicémias. Guia prático de saúde. semFYC, APMGF, 2013.
8. Hypoglycémies d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire* 2008; 28(299): 665-70.
9. Service FJ. Hypoglycemia in adults: clinical manifestations, definition and causes. *UpToDate*®, Last updated Mar 14, 2017. Disponível em: www.uptodate.com.
10. Endocrine and metabolic disorders may be induced by a wide variety of drugs. *Drugs Ther Perspect*. 2007; 23(12): 22-26.

11. Ma R, Kong A, Chan N, Tong P, Chan J. Drug-induced endocrine and metabolic disorders. *Drug Safety* 2007; 30(3): 215-45.
12. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 [acedido a 04-09-2017]; 94(3): 741-5. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2008-1416>
13. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 [acedido a 04-09-2017]; 94(3):709-28. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2008-1410>
14. Medicines that affect blood glucose levels. *NPS Medicinewise*, 20 April 2017. [acedido a 10-07-17] Disponível em: <https://www.nps.org.au/medical-info/consumer-info/medicines-and-type-2-diabetes?c=medicines-that-affect-blood-glucose-levels-c7265baa>
15. Cryer PE. Management of hypoglycemia during treatment of diabetes mellitus. *UpToDate*®, Last updated Nov 08,2016. Disponível em: www.uptodate.com.
16. Conselhos aos doentes: Hipoglicémia. *Postgrad Med (ed. port)* 2011; 25(4): 72.