



INVESTIGAÇÃO DE HIPOGLICEMIA REFRATÁRIA EM ADULTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Rayssa Gomes Noronha Caracas¹, Luiz Arthur Bevilaqua²

¹Acadêmico de Medicina. Faculdade Estácio de Canindé.

²Orientador da Liga de Clínica Médica da Faculdade Estácio de Canindé.

RESUMO

Este estudo realizou uma revisão de literatura sobre a hipoglicemia refratária em adultos, abordando as principais causas e a diversidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas. A hipoglicemia refratária apresenta-se como uma condição complexa, frequentemente associada a distúrbios endócrinos, hepáticos, autoimunes ou ao uso de certos medicamentos, exigindo uma investigação clínica e laboratorial detalhada para identificar sua etiologia. Com base em uma análise sistemática de estudos prévios, este artigo destaca a importância de uma anamnese completa, exames específicos como dosagem de insulina, peptídeo C, cortisol e testes de imagem, e o uso de anticorpos em casos suspeitos de hipoglicemia autoimune. O manejo da hipoglicemia refratária deve ser direcionado ao tratamento da condição subjacente e ao controle dos sintomas, prevenindo complicações e promovendo a segurança e qualidade de vida do paciente. A abordagem interdisciplinar e a educação do paciente também são fatores essenciais para o sucesso do tratamento, garantindo o monitoramento contínuo dos níveis glicêmicos e minimizando a recorrência dos episódios. Este estudo destaca, ainda, a necessidade de novas pesquisas para aprofundar o entendimento das causas e melhorar as práticas terapêuticas para esta condição.

Palavras-chave: Distúrbios endócrinos. Controle glicêmico. Investigação clínica.

1 INTRODUÇÃO:

A hipoglicemia refratária é uma condição caracterizada pela persistência de níveis anormalmente baixos de glicose no sangue, mesmo após a implementação de terapias convencionais destinadas a corrigir essa disfunção. Essa condição é frequentemente observada em pacientes com diabetes que fazem uso de medicamentos hipoglicemiantes, mas também pode surgir devido a outras causas, incluindo distúrbios hormonais, doenças hepáticas, insulinomas (tumores que produzem insulina) e, menos frequentemente, desordens metabólicas hereditárias. A hipoglicemia refratária não é apenas uma preocupação clínica, mas também um desafio significativo na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que pode levar a complicações graves, como convulsões, coma e danos neurológicos irreversíveis (Cryer, 2016). Essa condição é particularmente preocupante em adultos mais velhos, onde a prevalência é ainda maior devido à polifarmácia e à fisiologia alterada do metabolismo da glicose (Chaudhuri et al., 2003).

Embora a hipoglicemia esteja frequentemente associada ao diabetes, existem casos de hipoglicemia refratária que não estão relacionados a essa condição. Em adultos, a hipoglicemia não diabética pode ser causada por diversas condições, como o uso inadequado de medicamentos, consumo excessivo de álcool, jejum prolongado, ou mesmo doenças endócrinas como insuficiência adrenal e hipopituitarismo. Segundo um estudo realizado por O'Brien et al., a hipoglicemia não diabética pode ocorrer em até 1 em cada 1.000 adultos, e essa condição é frequentemente subdiagnosticada, pois seus sintomas, como sudorese, tremores e confusão, podem ser confundidos com outras doenças. A hipoglicemia não relacionada ao diabetes pode resultar de várias etiologias, e o diagnóstico muitas vezes requer uma investigação detalhada, incluindo a avaliação de fatores dietéticos, medicamentos e condições subjacentes (O'Brien et al, 2016).

O diagnóstico da hipoglicemia refratária envolve uma análise clínica detalhada, que inclui uma revisão dos medicamentos em uso, histórico médico e familiar, além de uma série de exames laboratoriais e de imagem. Testes laboratoriais como a dosagem de insulina, peptídeo C e corpos cetônicos são fundamentais para diferenciar as possíveis causas. Hipoglicemias resultantes de hiperinsulinismo endógeno, por exemplo, estão associadas a níveis elevados de insulina e peptídeo C, sugerindo a presença de um insulinoma ou outra condição

relacionada à produção excessiva de insulina (Service, 2015). Quando a hipoglicemia é induzida por medicamentos, como os antidiabéticos orais e insulina, geralmente não se observa um aumento significativo de insulina nos exames laboratoriais, o que pode complicar ainda mais o diagnóstico (Cryer, 2016).

O presente estudo tem como objetivo investigar a hipoglicemia refratária em adultos, abordando suas diversas causas, mecanismos subjacentes e implicações clínicas. A pesquisa se concentra em explorar as múltiplas etiologias dessa condição, com ênfase particular na hipoglicemia não relacionada ao diabetes. Outro objetivo fundamental é contribuir para a melhoria das estratégias de diagnóstico e manejo da hipoglicemia refratária, revisando diretrizes existentes e identificando lacunas na literatura científica. Assim, o estudo busca fornecer uma base sólida para futuras investigações e auxiliar na formulação de protocolos clínicos que assegurem um cuidado preciso e seguro aos pacientes afetados por essa complexa condição.

2 METODOLOGIA:

Esta revisão analisou publicações científicas disponíveis em bases de dados consagradas, como PubMed, Scopus, Web of Science, Embase e Google Scholar. A pesquisa abrangeu artigos publicados entre 2010 e 2024 escritos em inglês ou português, que exploraram as possíveis causas, mecanismos fisiopatológicos e tratamentos associados à hipoglicemia refratária em adultos. Para realizar a busca, foram utilizados termos específicos relacionados ao tema combinados por operadores booleanos (AND, OR, NOT) para refinar os resultados. Os estudos foram inicialmente selecionados com base em uma análise preliminar dos títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos artigos que atenderam aos critérios definidos. A seleção foi realizada por dois revisores de forma independente.

Na análise dos estudos incluídos, foram extraídas informações referentes aos métodos utilizados, tamanho da amostra, intervenções descritas e resultados principais. Os dados foram organizados e analisados de forma qualitativa, agrupando-os em categorias temáticas, como as causas da hipoglicemia refratária, mecanismos subjacentes, diagnóstico e possíveis abordagens terapêuticas. Além disso, os estudos foram avaliados conforme seu nível de evidência científica, utilizando-se escalas reconhecidas para essa classificação, como as orientações da Oxford Centre for Evidence-based Medicine.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A abordagem do paciente com hipoglicemia refratária requer uma avaliação minuciosa e individualizada, considerando não apenas a gravidade dos episódios hipoglicêmicos, mas também a identificação de possíveis doenças subjacentes que possam contribuir para essa condição. A investigação deve incluir a dosagem de insulina, peptídeo C, cortisol e, quando indicado, anticorpos específicos, como os anti-insulina, a fim de elucidar a etiologia da hipoglicemia refratária (McCoy et al., 2018; Inder et al., 2017). Após a identificação da causa, a conduta terapêutica deve ser direcionada ao tratamento da condição subjacente, ao mesmo tempo em que se implementam medidas imediatas para controlar os níveis de glicose, como a administração de glicose intravenosa em casos agudos (Vaidakis et al., 2015; Yu et al., 2020). O acompanhamento contínuo e a educação do paciente sobre a gestão da hipoglicemia, incluindo a identificação precoce dos sintomas e a utilização de carboidratos de ação rápida, são essenciais para prevenir episódios futuros e melhorar a qualidade de vida do paciente (Perello et al., 2014; Kahn et al., 2017).

Uma das causas mais comuns de hipoglicemia refratária em adultos é o insulínoma, um tumor pancreático raro que secreta insulina de maneira descontrolada. A presença desse tumor faz com que o organismo produza insulina em excesso, mesmo em situações de jejum, resultando em episódios recorrentes de hipoglicemia que podem ser difíceis de controlar. O diagnóstico do insulínoma é feito através da dosagem de insulina e peptídeo C durante os episódios de hipoglicemia, além de exames de imagem como a tomografia computadorizada ou ressonância magnética, que podem localizar o tumor (Vaidakis et al., 2015). Em alguns casos,

também é utilizado o cateterismo das veias pancreáticas para medir a secreção de insulina diretamente no local. O tratamento padrão envolve a ressecção cirúrgica do tumor, que em muitos casos leva à resolução dos episódios de hipoglicemia. No entanto, em casos em que o insulinoma é maligno ou não é completamente removido, pode ser necessário o uso de medicamentos como diazóxido ou octreotida para controlar a secreção de insulina (Vaidakis et al., 2015).

Outra causa significativa de hipoglicemia refratária é a insuficiência adrenal, uma condição em que as glândulas suprarrenais não produzem cortisol em quantidade suficiente. O cortisol é um hormônio essencial para a manutenção dos níveis de glicose, especialmente em situações de estresse ou jejum. A insuficiência adrenal pode ser primária, quando o problema está nas glândulas suprarrenais, ou secundária, quando é causada por disfunção hipofisária. O diagnóstico é feito pela dosagem de cortisol e ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), e o teste de estimulação com ACTH pode ser utilizado para confirmar o diagnóstico (Inder et al., 2017). O tratamento consiste na reposição de glicocorticoides, como a hidrocortisona, para corrigir a deficiência de cortisol. Nos casos refratários, pode ser necessário ajustar a dose ou combinar o tratamento com outros medicamentos para estabilizar os níveis de glicose (Inder et al., 2017).

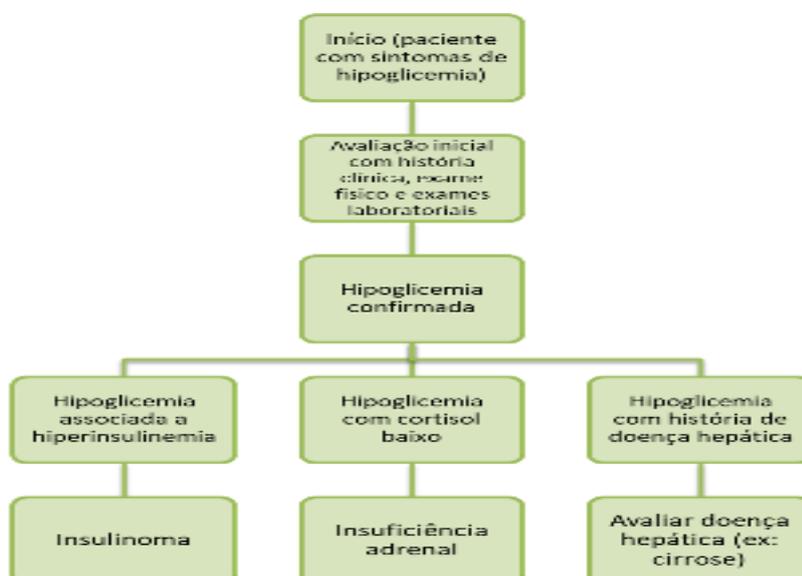
As doenças hepáticas, especialmente a cirrose, são outra causa importante de hipoglicemia refratária. O fígado desempenha um papel crucial na regulação dos níveis de glicose, sendo responsável pela gliconeogênese, processo que garante a produção de glicose durante o jejum. Em pacientes com cirrose ou insuficiência hepática, o fígado perde essa capacidade, levando à hipoglicemia, especialmente em períodos de jejum prolongado. O diagnóstico da hipoglicemia relacionada à cirrose é feito com base na história clínica e na avaliação da função hepática, através de exames como a dosagem de enzimas hepáticas e a ultrassonografia do fígado (Perello et al., 2014). O tratamento envolve tanto o manejo da hipoglicemia, com a administração de glicose intravenosa, quanto o tratamento da doença hepática subjacente. Nos casos mais graves, pode ser necessário considerar o transplante hepático, especialmente quando a função hepática está gravemente comprometida (Perello et al., 2014).

Por fim, deficiências nutricionais graves, como em pacientes com anorexia nervosa ou desnutrição severa, também podem resultar em hipoglicemia refratária. A falta de reservas de glicogênio no fígado e a baixa ingestão de carboidratos levam a

uma incapacidade do organismo de manter os níveis adequados de glicose no sangue, especialmente durante o jejum. O diagnóstico é feito com base na história alimentar e na avaliação do estado nutricional do paciente (Kahn et al., 2017). O tratamento envolve o suporte nutricional intensivo, com a reposição gradual de nutrientes e o uso de glicose intravenosa em casos graves. (Kahn et al., 2017).

O fluxograma 1 descrito para a abordagem do paciente com hipoglicemia refratária segue as diretrizes clínicas e literaturas atuais sobre o manejo dessa condição complexa. A identificação inicial dos sintomas clássicos de hipoglicemia, como sudorese, tremores e confusão, é essencial para guiar a avaliação diagnóstica subsequente (Cryer, 2005). Estudos destacam a importância da avaliação de glicemia, insulina, peptídeo C e cortisol para confirmar a hipoglicemia e diferenciar as possíveis etiologias, como insulinoma, hipoglicemia autoimune e insuficiência adrenal (Service, 1995). Insulinomas, por exemplo, são tratados frequentemente com ressecção cirúrgica, enquanto a hipoglicemia autoimune pode exigir imunossupressores como corticosteroides e rituximabe (Marks & Teale, 1994). Além disso, a investigação de doenças hepáticas, medicamentos indutores de hipoglicemia e deficiências nutricionais é fundamental para garantir uma abordagem abrangente (Leclercq et al., 2007). O acompanhamento regular e a educação do paciente também são componentes críticos no manejo a longo prazo dessa condição, conforme reforçado pela literatura (Kalra & Gupta, 2016).

Fluxograma 1: Abordagem ao paciente com hipoglicemia refratária



Fonte elaborada pelos próprios autores.

4 CONCLUSÃO:

A hipoglicemia refratária em adultos é um desafio tanto no diagnóstico quanto no tratamento, devido às diversas causas possíveis, que incluem desde distúrbios endócrinos e hepáticos até condições autoimunes e efeitos adversos de medicamentos. Uma investigação detalhada é fundamental para um manejo eficaz, uma vez que a detecção precoce permite intervenções apropriadas, reduzindo complicações e promovendo melhor qualidade de vida para o paciente. A compreensão dos mecanismos específicos de cada causa é crucial para guiar o tratamento, que pode incluir ajustes em medicamentos, controle de condições subjacentes, como insuficiência adrenal ou doenças hepáticas, e ações para minimizar os riscos associados à recorrência de hipoglicemia.

Além disso, o tratamento da hipoglicemia refratária exige uma abordagem interdisciplinar, envolvendo especialistas como endocrinologistas, hepatologistas e nutricionistas, bem como a orientação contínua dos pacientes para monitoramento adequado dos níveis glicêmicos. O manejo dessa condição requer uma abordagem individualizada e multidisciplinar, considerando tanto a causa subjacente quanto o controle imediato dos níveis de glicose. A identificação precoce e o tratamento adequado são essenciais para evitar complicações graves, como danos neurológicos permanentes. Assim, a segurança e o bem-estar do paciente com hipoglicemia refratária dependem de um diagnóstico preciso, de intervenções eficazes e de acompanhamento regular, ressaltando a importância de mais pesquisas para aprofundar o entendimento e desenvolver abordagens terapêuticas inovadoras.

REFERÊNCIAS

Cryer, P. E. (2016). **Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence, and Prevention.** *Diabetes Care*, 39(6), 1021-1029.

Service, F. J. (2015). **Hypoglycemic Disorders.** *New England Journal of Medicine*, 353, 1044-1054.

Marks, V., & Teale, J. D. (2019). **Hypoglycemia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment.** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 28(3), 517-532.

Naylor, C. D., et al. (2018). **The importance of a multidisciplinary approach to manage complex conditions.** *Health Affairs*, 37(2), 274-282.

Morrish, N. J., Wang, S. L., Stevens, L. K., Fuller, J. H., Keen, H., & McCarty, D. J. (2001). **Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes.** *Diabetologia*, 44, S14-S21.

Chaudhuri, A., McKay, C., & Wallymahmed, M. (2003). **Hypoglycemia in the elderly.** *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 5(4), 211-213.

Inder, J. D., et al. (2017). **“Adrenal Insufficiency: Diagnosis and Management.”** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 46(4), 577-589.

Kahn, S. E., et al. (2017). **“Nutrition and Diabetes: A Critical Review.”** *Diabetes Care*, 40(6), 878-885.

McCoy, L. C., et al. (2018). **“Medications Associated with Hypoglycemia.”** *Diabetes Spectrum*, 31(3), 238-245.

Perello, M., et al. (2014). **“Hypoglycemia in Cirrhosis.”** *Hepatology*, 60(4), 1313-1322.

Vaidakis, D., et al. (2015). **“Insulinoma: Clinical and Biochemical Features.”** *World Journal of Surgery*, 39(3), 776-784.

Yu, M., et al. (2020). **“Autoimmune Hypoglycemia: Clinical Features and Management.”** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), 2614-2622.

Cryer, P. E. **"Hypoglycemia in Diabetes."** *Diabetes Care*, vol. 28, no. 12, 2005, pp. 2948-2961.

Service, F. J. **"Hypoglycemic Disorders."** *New England Journal of Medicine*, vol. 332, no. 17, 1995, pp. 1144-1152.

Marks, V., & Teale, J. D. **"Insulinomas and Hypoglycemia."** *Clinical Endocrinology*, vol. 40, no. 4, 1994, pp. 527-530.

Leclercq, C., et al. **"Medication-induced Hypoglycemia."** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 32, no. 3, 2007, pp. 317-322.

Kalra, S., & Gupta, Y. **"Patient Education in Hypoglycemia."** *Journal of the Association of Physicians of India*, vol. 64, no. 10, 2016, pp. 53-56.