

Risco de Desenvolvimento de Hipoglicemia na Diabetes Mellitus

Risk of Developing Hypoglycemia in Diabetes Mellitus

Isabela Assed de Miranda e Silva¹; Mateus Reiff Gemelli Minucci²

Resumo: A Diabetes Mellitus é uma doença de alta prevalência no mundo, a qual pode agravar rapidamente e trazer grandes prejuízos funcionais, sociais e financeiros ao indivíduo. Essa doença crônica se compreende em tipo 1 e 2 de acordo com a origem da condição hiperglicemiante. A revisão de literatura compreende um foco no Diabetes tipo 1A, o qual apresenta alta propensão genética e é caracterizado por apresentar gatilhos ambientais. Além disso, o estudo aborda suas causas, seu desenvolvimento e seu tratamento, correlacionados com o risco de desencadear um quadro de hipoglicemia cuja explicação se dá por análise bioquímica.

Abstract: Diabetes Mellitus is a highly prevalent disease in the world, which can rapidly worsen and bring great functional, social and financial compromises to the individual. This chronic disease is divided in types 1 and 2 according to the origin of the hyperglycemic condition. This literature review is focused on Type 1A Diabetes, which has a high genetic propensity and is characterized by environmental triggers. In addition, this study addresses its causes, its development and treatment correlated with the risk of developing hypoglycemia, which explanation is based on biochemical analysis.

Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é subdividida em tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2). Numa distinção simplista, a DM1 resulta de uma destruição da célula β pancreática essencialmente na decorrência de fenômenos autoimunes e a DM2 varia entre um estado de insulinoresis-

tência predominante com déficit insulínico relativo e um predomínio do defeito secretor com insulinoresistência associada [1].

As tentativas de estudos epidemiológicos para elucidar a história natural e a patogênese da diabetes baseiam-se apenas nas alterações glicêmicas, apesar da grande variedade de manifestações clínicas asso-

1 Aluna do 3º ano do curso de Medicina da EMSM.

2 Aluno do 3º ano do curso de Medicina da EMSM. Monitor de Bioquímica Médica.

ciadas. Na DM1, por exemplo, a manifestação pode levar meses ou anos, mas o diagnóstico se dá somente após destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas, iniciada por fatores genéticos ou ambientais que contribuem para a ativação imunológica que desencadeia todo o processo destrutivo. Nesse caso, o indivíduo com determinada genotipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA) - HLA-DRw3 e DRw4 - e, pelo menos, dois anticorpos apresenta forte evidência de já estar no período pré-clínico da doença [2].

O tratamento farmacológico envolve medicamentos relacionados com a iniciativa de reduzir a glicemia do paciente, entretanto, há um enorme risco de hipoglicemia com base no excesso relativo ou absoluto de aplicações insulínicas. Esse cenário pode se dar por doses altas de insulina ou uso deste medicamento fora do tempo correto ou administração de uma terapia inadequada para o paciente. Ademais, pode se dar por motivos fisiológicos, como aumento da necessidade de usar glicose em receptores insulino-independentes e produção endógena de glicose reduzida [3].

A hipoglicemia é o fator limitante no manejo da glicemia na DM e é causadora recorrente da comorbidade e de óbito em pacientes com DM1 [4]. Essa condição hipoglicêmica não só impossibilita o manti-

mento da euglicemia durante a vida do paciente como possibilita seus malefícios na microvasculatura dado pelas respostas pró-inflamatórias, pró-coagulantes e pró-aterotrombóticas. Esses fatores reduzem o balanço fibrinolítico e aumentam a agregação plaquetária e a coagulação intravascular [3].

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se em 7,6% a prevalência de diabetes na população adulta. Estudos recentes realizados em seis capitais brasileiras, com servidores de universidades públicas na faixa etária de 35 a 74 anos, encontraram uma prevalência de 20%. A incidência de DM1 está aumentando nas últimas décadas, particularmente em crianças com menos de 5 anos de idade. Vale ressaltar que, em 2017, o número de pessoas com essa doença na faixa etária dos 0 aos 19 anos foi de aproximadamente 1.104.500, com estimativa de 132 mil casos por ano, o que mostra a necessidade de se atentar para essa problemática [2].

Literatura

A Sociedade Brasileira de Diabetes retrata quatro formas de manifestação da diabetes: Diabetes gestacional, estado de pré-diabético, Diabetes Mellitus tipo 2 como 90% dos diagnósticos e Diabetes Mellitus tipo 1, compondo cerca de 10% dos pacientes. Sucintamente, a diabetes na gestação se dá quando há au-

mento elevado de glicemia na grávida por conta da falta de uma mudança no equilíbrio hormonal necessária durante a gestação. A placenta se revela como uma fonte importante de hormônios que reduzem a ação da insulina, responsável pela captação e utilização da glicose pelo corpo. Logo, o pâncreas da mulher deve, conseqüentemente, aumentar a produção de insulina para compensar este quadro, no entanto não há e se predomina a hiperglicemia. O estado pré diabético é evidente quando a glicemia está alta, mas não o suficiente para um diagnóstico de DM2. Obesos, hipertensos e pessoas com alterações no TAG sanguíneo estão no grupo de alto risco [5].

O DM se caracteriza como um grupo de distúrbios metabólicos crônicos que compartilham a característica subjacente comum da hiperglicemia. A hiperglicemia no diabetes resulta de um defeito na secreção de insulina, na ação da insulina ou, mais comumente, de ambas. O DM2 é causado pela combinação de resistência periférica à ação da insulina e resposta secretória inadequada das células beta pancreáticas. Apresenta tanto fatores de risco mutáveis, como sedentarismo, obesidade e hábitos de vida e alimentares, quanto não-mutáveis, como genética e idade mais avançada, apesar de estar crescendo o número de diagnósticos na infância [1][6].

O DM1 é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, levando à deficiência absoluta de insulina, comumente relacionada à destruição autoimune das células beta. O resultado positivo para um dos testes a seguir, é geralmente indicativo de diabetes autoimune ou tipo 1A: teste para anticorpos de células de ilhotas (Anti-ICA) ou outros autoanticorpos de ilhotas (anticorpos para ácido glutâmico descarboxilase 65); anti-tirosina fosfatase (anti-IA2), anti-insulina (anti-IAA); transportador de zinco 8 no soro (anti-ZnT8). No entanto, alguns pacientes com deficiência absoluta de insulina não têm evidência de autoimunidade e não têm outra causa conhecida para a destruição das células beta, aplicando-se o termo diabetes "idiopático" ou "tipo 1B" [7]. A patogênese do tipo 1A ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis, provavelmente é desencadeado por um ou mais fatores ambientais, como gatilhos virais infecciosos, e geralmente progride ao longo de muitos meses ou anos durante os quais o indivíduo é assintomático e euglicêmico. Assim, marcadores genéticos para DM1A estão presentes desde o nascimento, marcadores imunológicos são detectáveis após o início do processo autoimune e marcadores metabólicos podem ser descobertos com testes sensíveis, uma vez que ocorra dano suficiente às células beta, mas antes do

início do processo a doença hiperglicemia sintomática. Esse longo período de latência reflete o grande número de células beta funcionais que devem ser perdidas antes que ocorra a hiperglicemia [8]. O DM1 se dá frequentemente em pessoas menores de 30 anos, mas há o tipo LADA, que confere um tipo 1A de início tardio, em que o desencadeamento da dependência insulínica pode demorar anos para aparecer mesmo depois do diagnóstico [9].

O DM1 é marcado pela tríade de poliúria, polidipsia e polifagia. A hiperglicemia resultante excede o limiar renal para a reabsorção e segue-se a glicosúria, a qual induz diurese osmótica e, logo, poliúria, causando profunda perda de água e eletrólitos. A perda de água renal obrigatória, combinada com a hiperosmolaridade, tende a depletar a água intracelular, disparando osmorreceptores dos centros de sede do cérebro (polidipsia). A deficiência de insulina resulta em um estado catabólico que induz um balanço de energia negativo, o que, por sua vez, leva ao apetite aumentado (polifagia) [1].

A cetoacidose diabética (CAD) é uma das principais complicações em pacientes com DM I. Caracteriza-se como uma condição potencialmente grave e comum no setor de emergência e unidade de terapia intensiva pediátrica. No Brasil, aproximadamente 20% dos pacientes

DM1 são relatados com CAD [10]. A CAD resulta da deficiência profunda de insulina e do excesso de hormônios contra-reguladores, como glucagon, cortisol e catecolaminas [11]. Por consequência, tecidos sensíveis à insulina passam a metabolizar principalmente gorduras em vez de carboidratos, e, assim, há liberação de ácidos graxos livres (AGL). Nessas circunstâncias, ocorre a ativação indireta do sistema enzimático carnitina-acil-transferase, responsável pelo carregamento de AGL presentes no citosol dos hepatócitos para o sistema microssomal, onde serão oxidados. Isso ocorre, ao menos em parte, através da inibição da enzima acetil-CoA-carboxilase, que leva a uma redução da concentração plasmática de malonil-CoA, um intermediário da lipogênese que atua como inibidor da atividade desse sistema enzimático. Através da oxidação, os ácidos graxos são convertidos em acetil-CoA. Quando a produção de acetil-CoA ultrapassa a capacidade de utilização hepática, a substância passa a ser convertida em corpos cetônicos: acetoacetato, beta-hidroxiacetato e acetona [12].

A insulinoaterapia se demonstra como padrão-ouro no controle da doença [13]. O objetivo do tratamento do diabetes mellitus é manter as glicemias ao longo do dia entre os limites da normalidade, evitando ao máximo a ampla variabilidade glicêmica. A dose diária total

de insulina administrada é geralmente entre 0,4 U/Kg a 1,0 U/Kg que, junto ao esquema terapêutico, dependem da idade, do peso corporal, do estágio puberal, do tempo de duração e da fase do diabetes. Além disso, deve-se atentar ao estado do local de aplicação de insulina, a ingestão de alimentos, a rotina diária, a prática de atividade e sua intensidade [5]. A insulina pode ser do tipo "Rápida" (Regular), "Intermediária" (NPH), "Longa" (Glargina U100) e "Ultra-Longa" (Glargina U300 e Degludeca) com duração de 5-8h, 10-18h, 20-24h e 36-42h, respectivamente. Com o desenvolvimento do DNA recombinante, obtiveram-se os análogos de insulina de ação ultrarrápida com perfil mais fisiológico, como Asparte, Lispro e Glulisina, com ação de 3-5h. O documento "Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020", revela que o SUS oferece insulina Humana NPH e Regular, além de insumos básicos como caneta aplicadora, agulha e seringa para aplicação [14].

Observa-se a importância da insulina como hormônio hipoglicemiante e anabólico. Quando a glicemia corporal está alta, estimula-se a captação de glicose a partir do aumento do número de transportadores de glicose GLUT4, presentes no tecido muscular e no tecido adiposo [11]. Esse hormônio é responsável por estimular a enzima fosfodiesterase

que catalisa a transformação de AMPc em 5'AMP. Logo, o AMPc não é capaz de atuar e a cascata de fosforilação é inibida enquanto a de desfosforilação é estimulada via as fosfoproteínas fosfatases [15][16]. Dessa forma, enzimas ativadas sem fosfato ligados à serina central do aminoácido se tornam atuantes, como a PFK2. A fosfofrutoquinase 2, é responsável pela formação da frutose-2,6-bifosfato, que por sua vez não só estimula a PFK-1, essencial para a glicólise, como é modulador negativo da enzima FBPase 1, única enzima responsável pela reversão da reação da PFK 1, favorecendo ainda mais o caminho da produção de piruvato na glicólise [16]. Portanto, toda a via glicolítica é ativada e a sua reversão fica inibida. Já no metabolismo do glicogênio, a ação desfosforilante acionada na presença de insulina age diretamente na ativação da enzima glicogênio sintase e na inativação da glicogênio fosforilase e da fosforilase quinase. Por consequência, percebe-se que a insulina estimula a cascata da glicólise e a síntese do glicogênio ao ter ação sobre enzimas-chaves dessas vias, inibindo a glicogenólise ao mesmo tempo [15][16].

Outras funções da insulina podem ser consideradas, como inibição da ação lipase hormônio-sensível, impossibilitando a hidrólise de triglicerídeos, e aumento da atividade do ciclo de Krebs nos hepatócitos

pela entrada de glicose que leva ao excesso de Acetil-CoA, usado posteriormente para a de ácidos graxos e lipogênese. Além disso, a insulina inibe a gliconeogênese no fígado, principalmente pela redução da quantidade e da atividade de enzimas hepáticas que agem nesse processo e, em parte, dado a redução da liberação de aminoácidos dos músculos e de outros tecidos extra-hepáticos, diminuindo a oferta de precursores da gliconeogênese [16] [17].

No entanto, apesar das grandes vantagens oferecidas pela insulina, seu uso no tratamento farmacológico envolve um enorme risco de hipoglicemia com base nas aplicações em excesso relativo ou absoluto. Um diabético tipo 1 sofre em média 2 episódios hipoglicêmicos com pelo menos 1 grave por semana, caracterizando-se como uma certeza na vida do paciente. Estudos americanos revelam que cerca de 6-10% de pessoas com DM1 morrem como resultado de baixa glicemia. A insulina por si só em excesso causa esse choque hipoglicêmico, mas a Hipoglicemia Iatrogênica é um resultado típico da terapia abusiva de insulina, o que compromete as defesas fisiológicas e comportamentais contra a redução de glicose plasmática [3].

Para compreender a bioquímica, as consequências e as manifestações clínicas da hipoglicemia, é

necessário explicitar a internalização da glicose nas células a partir da insulina.

A insulina é secretada a partir do aumento da concentração de glicose no interstício. Se liga ao seu receptor expresso em praticamente todas as células de mamíferos. O fígado, o músculo esquelético, o tecido adiposo e regiões específicas do encéfalo tem uma importância crítica na redução da glicemia [15][16] [17].

Esse receptor é composto de dímeros de subunidades α/β ligados que são produtos de um único gene; os dímeros vinculados por ligações dissulfeto formam uma glicoproteína heterotetramérica transmembrana constituída por duas subunidades α extracelulares e duas subunidades β que atravessam a membrana [15][16][17].

A ativação do receptor de insulina inicia a sinalização pela fosforilação de um conjunto de proteínas intracelulares, incluindo o IRS e a proteína SHC, que são responsáveis por interagirem com efetores que amplificam e estendem a cascata de sinalização [15][16][17].

A ação insulínica sobre o transporte de glicose depende da ativação da PI3K, que, ao interagir com o IRS, gera o PIP₃ responsável pela regulação da localização e a atividade de várias cinases, como a PKB (Akt), isoformas da PKC e mTOR [15][16][17].

Os substratos da isoforma Akt2 coordenam a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática por meio de processos que envolvem a remodelação da actina e outros sistemas de trânsito pela membrana, fazendo com que a glicose entre no meio intracelular [15][16][17].

De acordo com o Grupo de Trabalho na Hipoglicemia da Sociedade Americana de Diabetes, a hipoglicemia define-se como qualquer episódio de glicemia anormalmente baixa que expõe o indivíduo a um risco potencial. Para evitar divergências sobre essa definição, a ADA estabeleceu parâmetros e princípios que definem cinco formas possíveis de hipoglicemia [4][18]:

- **Hipoglicemia severa:** evento que necessita assistência de outra pessoa para administrar carboidratos, glucagon ou outras ações de tratamento. Esses episódios podem estar associados a falta de suprimento de glicose para o cérebro, induzindo convulsões e até coma [4][18].

- **Hipoglicemia sintomática documentada:** é acompanhado dos sintomas típicos de hipoglicemia com registro de glicemia inferior a 70 mg/dL [4][18].

- **Hipoglicemia assintomática:** evento não acompanhado dos sintomas típicos desse problema decorrente de períodos repetidos de hipoglicemia, fazendo com que a sintomatologia fique atenuada. O uso

de bloqueadores adrenérgicos também pode mascarar os sintomas da baixa glicemia, tema que será discutido mais à frente [4][18].

- **Hipoglicemia sintomática provável:** os sintomas ocorrem após ingestão alimentar, mas não é feita a confirmação bioquímica de glicemia inferior a 70 mg/dL [4][18].

- **Hipoglicemia relativa:** o paciente relata sintomas de hipoglicemia, mas o valor glicêmico obtido é superior a 70 mg/dL. Geralmente esses casos são relatados em diabéticos com mau controle metabólico, nos quais o limiar sintomático é superior ao normal [4][18].

É relevante salientar que o valor bioquímico compatível com a hipoglicemia varia de acordo com a fonte. Segundo a ADA, a glicemia plasmática de 70 mg/dL deve ser utilizada como referência porque é, habitualmente, o valor no qual ocorre ativação dos mecanismos de contra-regulação, que também serão discutidos mais adiante [19].

Quando a disponibilidade de glicose exógena diminui, o fígado utiliza mecanismos para que haja a correção glicêmica a partir da glicogenólise e gliconeogênese. Em jejum, a secreção de glucagon é de extrema importância para que ocorra esses processos, uma vez que o glucagon estimula a síntese de AMPc. Uma vez sintetizado, este segundo mensageiro ativará a PKA (quinase dependente de AMPc) e,

com isso, ocorrerá uma cascata de fosforilação. Essa cascata é importante para a ativação e a inativação de diversas enzimas-chave no processo de recuperação glicêmica, como exemplo a glicogênio fosforilase, que estará ativada durante a hipoglicemia, e a fosfoproteína-fosfatase, que estará inativa durante todo esse processo [20]. A primeira transformará o glicogênio em glicose-1-fosfato, que sofrerá ação de uma outra enzima, a fosfoglicomutase, obtendo a glicose-6-fosfato. A seguinte é uma enzima de extrema importância na glicogênese, já que desfosforiza a glicogênio sintase, com sua consequente ativação, e faz o mesmo processo na glicogênio fosforilase, inativando-a. O segundo mecanismo, a gliconeogênese, tem por definição a formação de glicose a partir de substâncias não glicídicas, como o glicerol, a alanina e o oxaloacetato. O ácido oxaloacético, por exemplo, em condições hiperglicêmicas, onde há, como dito, um estímulo à fosforilação, ocorre a ativação da fosfoenolpiruvato-carboxicinase, uma importante enzima gliconeogênica, que transformará o oxaloacetato em fosfoenolpiruvato, substrato indispensável para a formação do piruvato [21]. No entanto, por conta do glucagon, a enzima capaz de movimentar essa reação estará inibida, fazendo com que a glicólise faça o caminho inverso para a formação de glicose livre. É

importante destacar que além da fosfoenolpiruvato-carboxicinase, na hipoglicemia, ativa-se a FBPase 2, estimulando a síntese de fructosa-6-fosfato, e inibe a PFK₂, que é responsável pela formação do principal modulador positivo da PFK 1, a frutose 2,6 bisfosfato. Essas vias citadas convergem em glicose-6-fosfato que será hidrolisada à glicose livre por uma enzima específica dos tecidos gliconeogênicos, a glicose-6-fosfatase. Uma vez produzida, a glicose livre entrará na corrente sanguínea por intermédio do transportador GLUT2 [21].

A hipoglicemia, além dos mecanismos fisiológicos citados anteriormente, é precursora de diversos processos metabólicos que poderão vir a ser prejudiciais à saúde, como por exemplo a formação de corpos cetônicos para servir de substrato energético, já que a glicose não está sendo internalizada para tal objetivo. A formação de cetonas pode acarretar uma das principais complicações da diabetes mellitus tipo 1: a cetoacidose diabética, já explicada anteriormente. Além disso, ocorre mobilização de aminoácidos do tecido muscular, já que os aminoácidos são precursores gliconeogênicos, o que gerará perda de massa muscular. Por fim a lipólise, fazendo com que os níveis de ácidos graxos aumente, o que poderá causar uma hiperlipidemia exagerada, tendo consequências graves para o

organismo [22][23].

Tradicionalmente um episódio de hipoglicemia poderá ser caracterizado por três elementos-chave, que constituem a Tríade de Whipple: sinais e sintomas compatíveis com os baixos níveis de glicose, confirmação bioquímica de hipoglicemia e resolução dos sinais e sintomas após a reposição da glicemia [22]. Os sintomas hipoglicêmicos podem ser classificados em duas categorias: os neuroglicopênicos e os neurogênicos ou autonômicos. O primeiro reflete na disfunção provocada no sistema nervoso central pela baixa concentração de glicose, como confusão mental, dificuldade de raciocínio e fala, ataxia, visão borrada, cefaléia, parestesias, convulsões, coma e até a morte [24][25] [26]. Já os neurogênicos são o resultado da percepção dos efeitos da liberação, mediada pelo sistema nervoso central, do sistema simpático/adrenal. Incluem sintomas colinérgicos, como sudorese, fome, parestesias, mediados pela acetilcolina e sintomas adrenérgicos, como palpitação, tremor, ansiedade, que são os responsáveis para que haja uma atitude por parte do paciente em buscar o motivo de tais manifestações [25][26][27].

Teoricamente, medicamentos que alteram os efeitos catecolamínérgicos podem exercer efeitos sobre a homeostase da glicose e no sistema contra-regulatório hipogli-

cêmico. Na condição diabetogênica, as catecolaminas e glucagon têm um papel central nos processos metabólicos visto que predominam na falta de insulina. A adrenalina, por sua vez, atua nos receptores α e β adrenérgicos em vários órgãos finais para efetuar um aumento mais sustentado na concentração plasmática de glicose [28][29]. Na hipoglicemia, existem sintomas associados a essa circunstância como tremor, taquiarritmia, nervosismo e ansiedade que são mediadas justamente pela ativação do sistema adrenérgico. Dito isso, preocupações foram levantadas há anos sobre os potenciais efeitos adversos causados pelos β -bloqueadores adrenérgicos. Essa classe de fármacos poderia suprimir ou até mesmo cessar os sintomas adrenérgicos causados pela hipoglicemia, porém verificou-se que, a partir da sua utilização, ocorreria um mascaramento da sintomatologia hipoglicêmica e que isso é de extrema complexibilidade e perigo, uma vez que seu mecanismo de ação ocasiona a inibição na produção de glicose hepática, ou seja, da gliconeogênese e, além disso, a partir da atenuação dos efeitos contra regulatórios da epinefrina, causam uma redução da glicogenólise, fazendo com que a hipoglicemia se prolongue por mais tempo [28][29]. Por fim, não existe um consenso sobre quais fármacos são isentos de efeitos adversos nessas ocasiões, no entan-

to, o uso de alguns β -bloqueadores mostraram que o carvedilol é o mais “benéfico” [30]. Por exemplo: em comparação a outro fármaco da mesma classe e geração, o labetalol, o primeiro tem menos efeitos colaterais relacionados a vasodilatação, hipotensão postural e tontura, além de, como tema central deste estudo, não afeta ostensivamente os efeitos adrenérgicos hipoglicêmicos diferentemente de fármacos como o propranolol, o próprio labetalol, atenolol, que contribuem para todos os efeitos adversos já citados [29] [31].

Conclusão

Pacientes com DM1, em geral, são considerados um grupo de risco para a hipoglicemia diária. Logo, é preciso compreender as características mortais desse efeito adverso à insulina, ao passo em que demonstram um crescente grau de mortalidade do mundo. Uma vez não tratada ou investigada, pode desencadear rápidas complicações que causam mal estar e limitações no dia a dia.

Assim, é preciso que os profissionais de saúde se atentem às prevenções da hipoglicemia referente à alimentação e ao tratamento adequado, os quais impactam diretamente no metabolismo e os próprios pacientes devem se ater aos seus limites, às demandas do corpo e à capacidade de autocuidado.

Agradecimentos

Isabela Assed de Miranda e Silva: Ao meu namorado Bruno, por me apoiar e por me ajudar sem hesitação em todas as etapas do processo da monitoria, inclusive na escolha de fazer a prova. Aos meus colegas de curso que me ajudaram academicamente ao me repassar o conteúdo dado em aulas que não pude comparecer por monitorias de manhã. Aos membros da equipe de Iniciação à prática médica I, professores Mauro Salek e Gustavo e professora Mayra, os quais me propuseram a oportunidade de ser monitora e se mostraram muito solícitos e de extrema importância na minha formação ao me deixarem mais apaixonada por bioquímica ao passo que aprendia com eles.

Mateus Reiff Gemelli Minucci: Agradeço aos meus pais e meus avós e aos professores da disciplina de Iniciação à Prática Médica I, Mauro Salek e Gustavo e professora Mayra que me deram a oportunidade de ser monitor de uma matéria incrível e de extrema importância para a minha formação além de fazer com que a vontade de seguir a carreira do magistério em conjunto com a medicina cresça cada vez mais.

Referências Bibliográficas

- 1 - KUMAR, V.; ABBAS, A. K. e ASTER, J. C.. **Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9ª ed. Elsevier Brasil, 2016
- 2 - SANTOS, D. C.; PORTO, L. C.; PIZARRO, M. H.; et al.. **Human Leukocyte Antigens class II (HLA II) gene profile from an admixed population of patients with type 1 diabetes with severe diabetic retinopathy: a nested case-control study in Brazil**. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Aug 6;13(1):83. doi: 10.1186/s13098-021-00702-y. PMID: 34362434; PMCID: PMC8344141.

- 3 - JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2). 21ª ed. McGraw-Hill Education, 2022.
- 4 - OYER, D. S. **The Science of Hypoglycemia in Patients with Diabetes**. *Current Diabetes Reviews*, v. 9, n. 3, p. 195–208, 2013
- 5 - RODACKI, M.; TELES, M. e GABBAY, M.. **Classificação do diabetes**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022. Conectando Pessoas, 2022.
- 6 - TESFAYE, N.; SEAQUIST, E. R. **Neuroendocrine responses to hypoglycemia: Neuroendocrine responses to hypoglycemia**. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1212, n. 1, p. 12–28, nov. 2010
- 7 - BALASUBRAMANYAM, A. **Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes**. UpToDate. 2021. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 20/09/2022.
- 8 - HIRSCH, I. **Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus**. UpToDate. 2022. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 20/09/2022.
- 9 - GUEDES, E. P.; MOREIRA, R. O. e BENCHIMOL, A. K.. **Endocrinologia**. 1ª edição. Editora Rubio. 2006.
- 10 - LOPES, C. L. S.; PINHEIRO, P. P.; BARBARINA, L. S.; et al. **Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit**. *Jornal de Pediatria*, v. 93, n. 2, p. 179–184, mar. 2017.
- 11 - MUKHERJEE, E.; CARROLL, R. e MATFIN, G.. **Endocrine and metabolic emergencies: hypoglycaemia**. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, v. 2, n. 2, p. 81–93, abr. 2011.
- 12 - BARONE, B.; RODACKI, M.; CENCI, M. C. P.; et al. **Cetoacidose diabética em adultos: atualização de uma complicação antiga**. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, p. 1434–1447, dez. 2007.
- 13 - SILVA JÚNIOR, W. S.; GABBAY, M. A. L. e LAMOUNIER, R. N.. **Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1)**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022. Conectando Pessoas, 2022.
- 14 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020**. Brasília, DF, 2019. Disponível em: <<http://www.bvsms.saude.gov.br>>. Acesso em: 27/09/2022
- 15 - DEVLIN, T. M. **Manual de bioquímica: com correlações clínicas**. 7ª ed. Editora Blucher, 2011.
- 16 - NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7ª ed. Artmed, 2018
- 17 - HALL, J. E. **Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica**. 13ª ed. Elsevier Brasil, 2017.
- 18 - STEFANOVA, S. D.; COX, C. e HILL, M.. **Hypoglycaemia: causes, risk factors and pathophysiology**. *Nursing Standard*, v. 27, n. 42, p. 42–48, 19 jun. 2013.
- 19 - ESTEVES, C.; NEVES, C. e CARVALHO, D.. **A Hipoglicemia no Diabético: Controvérsia na Avaliação, à Procura das suas Implicações**. *Acta Médica Portuguesa*, v. 25, n. 6, 2012.
- 20 - BARCELOS, J; LISBOA, P. E. **Hipoglicemia no diabético**. *Medicina Interna*, v. 3, p. 112-117, 1996.
- 21 - RODWELL, V. W., BENDER, D. A.; BORTHAN, K. M.; et al. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 30ª ed. Artmed, 2017.
- 22 - RODRIGUES, J. F. M. **Hipoglicémia: da bioquímica à clínica**. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, 2014.
- 23 - OLIVEIRA, A. M. P. **Diabetes mellitus e hipoglicemia**. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Área Científica de Endocrinologia, Artigo de revisão, 2014.
- 24 - BEALL, C.; ASHFORD, M. L. e McCRIMMON, R. J.. **The physiology and pathophysiology of the neural control of the counterregulatory response**. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 302, n. 2, p. R215–R223, 15 jan. 2012.
- 25 - BERLIN, I.; GRIMALDI, A.; PAYAN, C.; et al. **Hypoglycemic Symptoms and Decreased β -Adrenergic Sensitivity in Insulin-Dependent Dia**

abetic Patients. *Diabetes Care*, v. 10, n. 6, p. 742–747, 1 nov. 1987.

26 - FRITSCHÉ, A.; STUMVOLL, M.; HÄRING, H. U.; et al. **Reversal of Hypoglycemia Unawareness in a Long-Term Type 1 Diabetic Patient by Improvement of β -Adrenergic Sensitivity after Prevention of Hypoglycemia.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 85, n. 2, p. 523–525, fev. 2000.

27 - NERY, M. **Hipoglicemia como fator complicador no tratamento do diabetes melito tipo 1.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 2, p. 288–298, mar. 2008.

28 - WHITE, J. R.; CAMPBELL, R. K. **Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus.** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 29, n. 4, p. 789–801, dez. 2000.

29 - WHITE, J. R. **The Contribution of Medications to Hypoglycemia Unawareness.** *Diabetes Spectrum*, v. 20, n. 2, p. 77–80, 1 abr. 2007.

30 - FARHAT, R.; SU, G.; SEJLING, A. S.; et al. **Carvedilol prevents counterregulatory failure and impaired hypoglycaemia awareness in non-diabetic recurrently hypoglycaemic rats.** *Diabetologia*, v. 62, n. 4, p. 676–686, abr. 2019.

31 - BELL, D. S. H. **Advantages of a third-generation β -blocker in patients with diabetes mellitus.** *The American Journal of Cardiology*, v. 93, n. 9, p. 49–52, maio 2004.