

Artigo Original

## Internamentos por Hipoglicemia: Um Custo a Considerar no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2 em Portugal



Sílvia Alão <sup>a,\*</sup>, Lèlita Santos <sup>b,c</sup>, Francisco Araújo <sup>d</sup>, Jorge Dores <sup>e</sup>, João Ferreira <sup>a</sup>, João Romano <sup>a</sup>, Pedro Laires <sup>a</sup>, João Conceição <sup>f</sup>

<sup>a</sup>MSD Portugal, Paço de Arcos, Portugal.

<sup>b</sup>Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

<sup>c</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>d</sup>Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.

<sup>e</sup>Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal.

<sup>f</sup>MSD International GmbH (Singapore Branch), Medical Affairs, Singapore.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-07-10

Accepted/Aceite: 2020-09-27

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2/economia;  
Hipoglicemia/economia;  
Hipoglicemiantes/economia;  
Hospitalização/economia.

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 2/economics;  
Hospitalization/economics;  
Hypoglycemic Agents/economics;  
Hypoglycemia/economics.

### R E S U M O

**Introdução:** Episódios de hipoglicemia são consensualmente considerados como o evento adverso mais frequente e dispendioso relacionado com o tratamento da diabetes mellitus porém, o real impacto económico é ainda pouco estimado. No sentido de avaliar o impacto económico destes eventos, desde a urgência até à alta hospitalar, foram combinados dados de dois estudos de microcusteio conduzidos em Portugal (HIPOS-ER e HIPOS-WARD).

**Métodos:** A homogeneidade da população (diabetes mellitus 2, >40 anos) foi ajustada através de uma regressão linear e o ano de valoração (2018) pela inflação. Foram considerados os custos diretos decorrentes do transporte à urgência, tempo despendido pelos profissionais de saúde, ocupação de cama, análises laboratoriais, exames e medicação utilizados na urgência e no internamento. Custos indiretos foram avaliados de maneira exploratória.

**Resultados:** O custo direto total médio de um episódio de hipoglicemia foi estimado em 2323,73€, sendo 87% atribuído ao internamento hospitalar. Exames e a ocupação de cama são os custos com maior expressão na urgência (36,3%) e no internamento hospitalar (38,4%), respetivamente. Relativamente aos subgrupos de tratamento, doentes tratados com insulina apresentam um maior custo direto total médio (2673,02€).

**Discussão:** Os resultados obtidos confirmam o expectável elevado custo dos eventos de hipoglicemia. Espera-se que estes dados contribuam para um melhor planeamento de políticas públicas (em termos clínicos, humanísticos e económicos) com vista à prevenção de episódios de hipoglicemia – bem como de picos hiperglicémicos – decorrentes do tratamento de diabetes mellitus 2.

### Hospitalization Due to Hypoglycemia: A Cost to be Considered in the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2 in Portugal

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Hypoglycemic episodes are consensually acknowledged as the most frequent and costly adverse event related to the treatment of diabetes mellitus but the real economic valuation is scarce. We combined the data from two micro-costing studies conducted in Portugal (HIPOS-ER and HIPOS-WARD) to assess the economic impact of hypoglycemic episodes, from the emergency room assistance to hospital discharge.

**Methods:** The homogeneity of the population (type 2 diabetes mellitus 2, > 40 years) was adjusted through a linear regression model, while the year of valuation (2018) was adjusted by inflation. We

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [silvia.alao@merck.com](mailto:silvia.alao@merck.com) (Sílvia Alão)

R. Qta da Fonte 19, 2770-192 Paço de Arcos, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200046>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

considered the direct costs resulting from the transportation to the emergency room, time spent by healthcare professionals, bed occupancy, and laboratory assessments, exams and medications used during emergency care and hospitalization. Indirect costs were assessed in an exploratory manner.

**Results:** The mean total direct cost of a hypoglycemic episode was estimated at 2323.73€, of which 87% was attributed to hospitalization costs. Exams and bed occupancy were the most significant costs in emergency room (36.3%) and hospitalization (38.4%), respectively. Regarding treatment subgroups, patients treated with insulin had the highest mean total direct cost (2673.02€).

**Discussion:** The results obtained confirm the high cost associated with hypoglycemic events. This finding may contribute to a better planning of public policies aiming at preventing hypoglycemic episodes – in addition to hyperglycemic spikes – resulting from the treatment of diabetes mellitus 2, from a clinical, humanistic and economic perspective.

## Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica caracterizada pela elevação glicémica devido à deficiente produção e/ou ação da insulina endógena. Esta patologia tem um elevado impacto na morbilidade e mortalidade a nível global. De acordo com o relatório da Federação Internacional de Diabetes (IDF) de 2019, estima-se que existam 463 milhões de pessoas com DM no mundo, das quais 90% apresentam DM tipo 2 (DM2). Em Portugal, a prevalência estimada de DM é de 14,2% na população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos.<sup>1</sup>

Apesar de existirem diversas terapêuticas disponíveis no mercado, o controlo correto dos níveis de glicemia ainda é um enorme desafio que culmina frequentemente em episódios de hipoglicemia.<sup>2,3</sup> A hipoglicemia (glicose no sangue  $\leq 70$  mg/dL) traz impactos negativos na saúde e qualidade de vida do doente de diversas magnitudes, desde episódios sintomáticos, em que o doente apresenta alguns sinais e sintomas que podem ser revertidos pelo próprio ou com assistência de terceiros, até episódios graves que podem evoluir rapidamente para convulsões e coma.<sup>4-6</sup> Estima-se que a incidência de hipoglicemia grave seja de 3-7 casos por 100 doentes/ano.<sup>7</sup> Esta incidência é distribuída de forma desequilibrada, uma vez que aproximadamente 5% dos doentes são responsáveis por mais de 50% dos eventos. Em casos graves, o tratamento com glucagon, dextrose ou glicose intravenosa deve ser imediato,<sup>1</sup> podendo exigir e/ou prolongar o internamento do doente e apresentar elevada morbilidade e mortalidade.<sup>5,6,8-11</sup> Em alguns países, a hipoglicemia é considerada a principal causa de internamentos não-cirúrgicos decorrentes do tratamento da DM.<sup>4,5,12-15</sup> Porém, devido a variações metodológicas entre estudos, o tipo de hipoglicemia estudado, as limitações de recolha de dados e o tipo e período de seguimento, o impacto real dos episódios de hipoglicemia grave ainda é desconhecido, dificultando a gestão e o planeamento dos recursos em saúde.

Para compreender melhor o impacto clínico e económico dos episódios de hipoglicemia grave, associados ao tratamento da DM, foram conduzidos uma série de estudos observacionais transversais multicêntricos em Portugal (Programa HIPOS, *Hypoglycemia In Portugal Observational Study*). Esta série foi conduzida em três contextos de cuidados médicos, nomeadamente, em ambulatório (HIPOS-PHARMA),<sup>16</sup> na urgência (HIPOS-ER),<sup>17,18</sup> e em internamento hospitalar (HIPOS-WARD).<sup>19</sup> Não obstante o objetivo primário epidemiológico destes estudos, foi realizada uma análise económica secundária a partir da metodologia de *microcusteio*. Nesta análise, foi atribuído o respetivo custo unitário a cada recurso utilizado em cada tipo de cuidados médicos, para os episódios de hipoglicemia grave, com base nos registos disponíveis. Resumidamente, os estudos confirmaram o elevado impacto económico associado à ocorrência de episódios hipoglicémicos devido à terapêutica nos três setores estudados. Destacamos ainda a elevada taxa de hospitalizações após ida à urgência (44,1%).<sup>17</sup>

Neste estudo, apresentamos os resultados da análise económica combinada dos estudos HIPOS-ER<sup>18</sup> e HIPOS-WARD,<sup>19</sup> com o objetivo de mostrar o impacto económico total expectável durante o controlo de episódios de hipoglicemia grave que requerem internamento, considerando o circuito desde a ida à urgência até alta após internamento hospitalar.

## Material e Métodos

Para estimar o impacto económico total de um episódio hipoglicémico grave, combinámos os resultados dos estudos HIPOS-ER<sup>18</sup> e HIPOS-WARD,<sup>19</sup> considerando cada cenário específico de cuidados de saúde e excluindo recursos em sobreposição. Primeiramente, garantimos a robustez da análise combinada através da uniformização da população. Originalmente, no estudo HIPOS-ER<sup>18</sup>, foram incluídos 238 doentes com DM2, de ambos os géneros e com idade superior a 40 anos, admitidos na urgência devido a um evento de hipoglicemia associado ao tratamento com 1) insulina com ou sem agentes não secretagogos; 2) agentes secretagogos de insulina com ou sem agentes não-secretagogos; 3) agentes anti-hiperglicémiantes (AAH) não-secretagogos (incluindo metformina, acarbose, glitazona, inibidores da DPP4, agonistas dos recetores do GLP1 e inibidores do SGLT2); e 4) terapêutica combinada com insulina e agentes secretagogos com ou sem agentes não secretagogos. Deste estudo, considerámos apenas os dados de 105 doentes que evoluíram para internamento, excluindo aqueles casos com resolução imediata após atendimento na urgência. No estudo HIPOS-WARD,<sup>19</sup> os mesmos grupos de tratamentos foram considerados porém, não se restringiu o tipo de DM mas sim o tipo de evento, limitando-se aos eventos hipoglicémicos registados durante ou desencadeados no internamento. O objetivo primário dos dois estudos foi avaliar a prevalência de episódios hipoglicémicos em doentes diabéticos e caracterizar esta população. Adicionalmente, o estudo pretendeu também caracterizar o evento hipoglicémico quanto à sua causa principal, a ocorrência nos 12 meses anteriores ao internamento e a duração média do atendimento na urgência e do internamento. Como objetivo secundário, avaliou-se o impacto económico pela metodologia de *microcusteio*, que consistiu na valorização dos recursos utilizados durante o período observacional de cada estudo atribuindo os respetivos custos unitários provenientes das bases de dados nacionais oficiais. Os custos diretos referem-se aos custos com medicação, análises laboratoriais, exames complementares e tempo de assistência pelos profissionais de saúde. O custo indireto foi calculado com base no método do capital humano, tendo por base o salário médio oficial, as contribuições de segurança social e o imposto de renda em Portugal para o período desde o atendimento na urgência até ao término do internamento.

Com o objetivo de estimar o custo de um evento hipoglicémico grave, que conduz ao internamento, a presente análise propõe a conjugação dos custos observados em cada um dos estudos porém, restritos aos eventos hipoglicémicos associados a doentes

com DM2 e que conduziram a internamento hospitalar.

Para o presente estudo, de forma a homogeneizar as populações, a partir do HIPOS-WARD, considerámos apenas os custos relativos a 152 doentes com diagnóstico de DM2, sendo este o único tipo de DM incluído no estudo HIPOS-ER.<sup>18</sup> Do estudo HIPOS-ER,<sup>18</sup> utilizámos exclusivamente os custos diretos suportados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) com transporte até à urgência hospitalar e a utilização de recursos durante o atendimento na urgência, excluindo do total de custos diretos os dados sobre o período de hospitalização subsequente. No estudo HIPOS-WARD,<sup>19</sup> considerámos apenas os custos de internamento atribuídos ao evento hipoglicémico, sendo excluídos os custos associados à entrada na urgência dos doentes ainda não hospitalizados. Sendo o SNS a perspetiva desta análise, os custos indiretos como absentismo são apresentados de maneira exploratória, separadamente do total. A metodologia usada para as estimativas dos custos encontra-se detalhada em publicações prévias.<sup>18,19</sup>

A homogeneidade populacional e da caracterização do evento hipoglicémico dos dois estudos foi validada através do teste estatístico *T-Student* para variáveis quantitativas e do teste qui-quadrado para variáveis qualitativas. Dada a variabilidade na distribuição de doentes pelos subgrupos terapêuticos (valor-*p*: 0,04374), aplicámos um modelo de regressão linear múltipla no qual considerou-se cada componente de custo como variável dependente. Como variáveis independentes, considerou o estudo originário dos dados (HIPOS-ER ou HIPOS-WARD) e uma variável *dummy* baseada no grupo secretagogo por ser o grupo com maior tamanho de amostra. Estimámos os custos médios ajustados através do método dos mínimos quadrados, considerando a diferença entre custos médios como parâmetro de regressão ajustado e a soma dos custos médios ajustados dos estudos como o custo médio total. Detalhes dos modelos de regressões gerado e método de cálculo encontram-se como material suplementar. Os custos com transportes e ocupação de cama no internamento não foram ajustados pois, não havia correspondência de custos entre os dois estudos; o primeiro custo foi recolhido apenas no âmbito do HIPOS-ER<sup>18</sup> e o segundo do HIPOS-WARD.<sup>19</sup> Adicionalmente, como subanálise exploratória, apresentámos também o custo médio por subgrupo terapêutico calculado através da soma do custo médio em ambulatório (HIPOS-ER) e no setor hospitalar (HIPOS-WARD) para um doente de um mesmo grupo terapêutico. Esta subanálise é uma extrapolação descritiva, sem ajustamento ou homogeneização, para que seja reflexo da prática clínica habitual, uma vez que estes grupos são sabidamente diferentes devido ao viés de indicação do tratamento. Por fim, equiparámos também os custos médios ajustados do HIPOS-ER (2014)<sup>18</sup> aos do HIPOS-WARD (2018)<sup>19</sup> em função da variação da taxa inflação em Portugal para este período (i.e., 1,0251). Desta forma, todos os resultados são apresentados em Euros para o ano de 2018, alinhado ao ano de desenvolvimento da análise do último estudo (HIPOS-WARD).<sup>19</sup>

Utilizámos estatística descritiva, como média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo para variáveis quantitativas e contagens absolutas (n) e percentagens para variáveis qualitativas. O modelo de regressão bem como toda análise estatística foram realizados através do programa SPSS® *Statistics* versão 19.

## Resultados

### Características da população e do episódio hipoglicémico

A subpopulação em análise demonstrou ser homogênea para características como a idade média (valor-*p*: 0,050), índice de massa corporal (valor-*p*: 0,153) e perfil de obesidade (valor-*p*:

0,053) (Tabela 1). Adicionalmente, a amostra foi homogênea para a percentagem de mulheres (valor-*p*: 0,241) e de doentes economicamente ativos (valor-*p*: 0,610).

**Tabela 1.** Características dos doentes selecionados e do evento hipoglicémico aquando na urgência (HIPOS-ER) e no internamento (HIPOS-WARD).

	HIPOS-ER (n=105)	HIPOS-WARD (n=152)	Valor- <i>p</i>
<b>Idade, anos</b>			
Média (DP)	77,95 (10,34)	75,30 (11,09)	0,050
Min-Max	47 - 97	35* - 98	
Acima de 65 anos (%)	95 (90,5)	129 (84,9)	0,187
<b>Mulheres, n (%)</b>	53 (50,5)	88 (57,9)	0,241
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Média (DP)	25,62 (4,41)	26,46 (4,61)	0,153
Min-Max	17 - 40	16 - 39	
<b>Obesidade (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>	12 (11,8)	31 (21,2)	0,053
<b>Empregado, n (%)</b>			
Regime parcial	1 (1,0)	3 (2,0)	
Regime total	3 (2,9)	1 (0,7)	
Não ativo profissionalmente**	100 (96,2)	147 (97,4)	
<b>Classe terapêutica em curso, n (%)</b>			
Insulina	38 (36,19)	64 (42,11)	0,012†
Agentes secretagogos de insulina	53 (50,48)	53 (34,87)	
AAH não-secretagogos	9 (8,57)	17 (11,18)	
Combinação de Insulina e secretagogo	5 (4,76)	18 (11,84)	
<b>Principal causa do evento hipoglicémico, n (%)</b>			
Défice de hidratos de carbono	59 (56,2)	81 (53,6)	<0,001‡
Secundária a outras doenças agudas	28 (26,7)	64 (42,4)	
Relacionado a AAH	14 (13,5)	80 (52,8)	
<b>Unidade de internamento, n (%)</b>			
Medicina interna	80 (76,2)	138 (90,8)	<0,001§
Endocrinologia	6 (5,7)	8 (5,3)	
Cuidados intensivos	6 (5,7)	1 (0,7)	
Outras	13 (12,4)	5 (3,3)	
<b>Tempo despendido na urgência, horas</b>			
Média (DP)	7,54 (4,19)	9,07 (6,24)	0,399
Min-Max	0,3 - 21,2	0,27 - 24,0	
<b>Tempo de internamento, dias</b>			
Média (DP)	8,78 (9,65)	9,36 (11,26)	0,3155
Min-Max	0,13 - 62,24	0,06 - 74,26	

IMC: índice de massa corpórea; DP: desvio padrão; Min: mínimo; Máx: máximo; AAH: agentes anti-hiperglicemiantes

\* Ao limitar à população DM2 do estudo HIPOS-Ward acima de 40 anos, verificou-se a presença de um único doente fora desse intervalo porém com idade muito próxima (35 anos), pelo que optou-se mantê-lo na base e evitar mais alterações frente aos dados originais do estudo.

\*\* Doentes não ativos profissionalmente inclui os desempregados, reformados, estudantes, etc.

† Valor-*p* de qui-quadrado estimado comparativamente entre o subgrupo em terapia secretagoga vs demais subgrupos agrupados.

‡ Valor-*p* de qui-quadrado estimado comparativamente entre grupo de doentes cuja causa principal do evento de hipoglicemia é déficit de hidratos de carbono vs demais causas.

§ Valor-*p* de qui-quadrado estimado comparativamente entre grupo de doentes internados em medicina interna vs demais unidades de internamento.

Comprovámos também a consistência na caracterização do evento hipoglicémico, para o qual foram observados tempos mé-

dios de internamento semelhantes entre as subpopulações dos dois estudos (8,78 dias no estudo HIPOS-ER e 9,36 dias no HIPOS-WARD, valor-*p*: 0,315). Nos dois estudos, a medicina interna foi a unidade de internamento mais solicitada e o défice de hidratos de carbono foi apontado como a principal causa pela maioria dos doentes de todos os subgrupos de tratamento (50% - 67%). Apesar das diferenças numéricas estatisticamente significativas para estas duas características (valor-*p* < 0,05), não foi atribuído um significado clínico relevante no contexto do presente estudo.

Relativamente aos subgrupos terapêuticos, o estudo HIPOS-ER apresentou mais casos de hospitalização em doentes tratados com agentes secretagogos, seguidos daqueles tratados com insulina, com AAH não-secretagogos e, por último, com combinação de agentes secretagogos e insulina (Tabela 1). No estudo HIPOS-WARD a distribuição diferiu ligeiramente, principalmente em relação aos dois primeiros subgrupos. Uma vez que não foram determinadas diferenças relevantes para as restantes variáveis de caracterização da população em análise, não foram realizados mais ajustes aos resultados reportados por estudo.<sup>18,19</sup>

### Utilização de recursos em saúde

Em geral, observámos alguma variabilidade na utilização de recursos em saúde entre estudos (Tabela 2). O meio de transporte para idas à urgência apenas foi recolhido no estudo HIPOS-ER, tendo a maioria dos doentes (90,3%) recorrido a ambulâncias de emergência (INEM) e percorrido, em média, 17,3 km até ao hospital. Praticamente todos os doentes realizaram pelo menos uma análise laboratorial (100% HIPOS-ER vs 99,30% HIPOS-WARD). Todavia, apenas 6,67% dos doentes observados na urgência necessitaram de medicação comparativamente a 92,80% dos doentes em internamento.

Todos os doentes admitidos na urgência realizaram exames complementares, em comparação com 80,9% dos doentes internados (Tabela 2). Em média, foram despendidas mais horas pelos profissionais de saúde (médicos e enfermeiros) durante o período de internamento comparativamente à urgência. Em média, quatro doentes economicamente ativos reportaram 8,12 horas de ausência ao trabalho no estudo HIPOS-ER, devido ao tempo de atendimento em urgência, enquanto dois doentes reportaram 19,5 dias de internamento no estudo HIPOS-WARD.

Em relação aos custos médios decorrentes destes recursos, ajustados por regressão linear para ambos os estudos e por inflação para os custos do estudo HIPOS-ER, verificámos que os exames complementares contribuíram maioritariamente para os custos totais na urgência, com 103,15€ em média, enquanto no in-

Tabela 2. Consumo de recursos em saúde decorrente do evento hipoglicémico aquando na urgência (ER) e no internamento (WARD).

	ER (n=105)	WARD (n=152)
<b>Transporte à urgência, n (%)</b>	96 (92,3)	-
Quilometragem (km)	17,3	-
<b>Administração de medicação, n (%)</b>	7 (6,67)	141 (92,8)
<b>Assistência médica, horas</b>		
Média (DP)	1,61 (1,66)	11,16 (24,95)
Mín-Máx	0,17 – 10,0	0,33 – 280,0
<b>Assistência de enfermagem, horas</b>		
Média (DP)	1,41 (1,16)	50,83 (72,72)
Mín-Máx	0,17 – 8,0	1,0 – 629,50
<b>Análises laboratoriais, n (%)</b>	105 (100,0)	151 (99,3)
<b>Outros exames complementares, n (%)</b>	105 (100,0)	123 (80,9)
<b>Ocupação de cama em internamento, n (%)</b>	-	152 (100,0)
<b>Absenteísmo, n (%)</b>	4 (3,8)	2 (1,30)
<b>Período de ausência no trabalho**</b>		
Média (DP)	8,12 (11,35)	5,0 (5,66)
Mín-Máx	0,5 – 25,0	1,0 – 9,0

DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo.

\* Média calculada com base no total de doentes que reportou absenteísmo.

† Período medido em horas no HIPOS-ER e em dias no HIPOS-WARD

ternamento este custo reduziu-se para 59,83€. O custo médio com profissionais de saúde aumentou consideravelmente no internamento, atingindo uma média de 240,96€ e 685,11€ para médicos e enfermeiros, respetivamente, relativamente ao período em urgência (42,58€ e 28,05€, na mesma ordem). A medicação e as análises laboratoriais contribuíram para o total, respetivamente, com um custo médio de 4,85€ e 70,65€ na urgência e 49,33€ e 216,90€ em internamento. Relativamente aos custos isentos da necessidade de ajustamento por regressão linear, obtivemos o custo médio de 34,72€ considerando o transporte para as idas à urgência e de 781,91€, com a ocupação de cama em regime de internamento.

Na nossa análise, observámos um aumento em aproximadamente sete vezes dos custos diretos médios entre a admissão na urgência (301,45€) e o internamento (2022,28€) e igualmente para os custos indiretos com absentismo (de 4,89€ na urgência para 36,91€ em internamento). Com base nestes dados, estimámos que um caso de hipoglicemia grave com admissão na urgência e encaminhamento para o internamento totalize, em média, 2323,73€

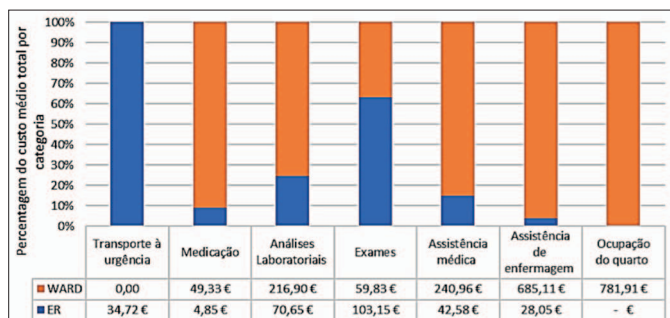
Tabela 3. Variação dos custos médios do evento hipoglicémico por categoria de recurso, no período na urgência (HIPOS-ER) e em internamento (HIPOS WARD), de acordo com o ajustamento por regressão linear múltipla, Euros 2018\*.

Custos médios	Transporte à urgência	Medicação	Análises Laboratoriais	Outros exames complementares	Assistência médica	Assistência de enfermagem	Ocupação de cama	Custos diretos	Custos Indiretos
<b>HIPOS-ER</b>									
Não ajustado	34,72	4,66	67,23	100,73	34,79	16,26	-	258,39	1,71
Ajustado	34,72	4,85	70,65	103,15	42,58	28,05	-	301,45	4,89
<b>HIPOS-WARD</b>									
Não ajustado	-	49,45	219,21	61,45	246,22	693,06	781,91	2051,29	39,05
Ajustado	-	49,33	216,90	59,83	240,96	685,11	781,91	2022,28	36,91
<b>Custo médio total</b>									
Não ajustado	34,72	54,12	286,43	162,19	281,00	709,32	781,91	2309,68	40,76
Ajustado	34,72	54,18	287,55	162,97	283,55	713,16	781,91	2323,73	41,80
<b>Variação com ajustamento</b>	-	0,06	1,12	0,79	2,54	3,85	-	14,04	1,04

\* Custos médios advindos do HIPOS-ER, são ajustados ainda pela taxa de inflação de 2014 a 2018



em custos diretos e 41,80€ em custos indiretos com absentismo. A **Tabela 3** apresenta os custos médios por categoria de recurso proveniente de cada um dos dois estudos, ajustados ou não por regressão linear, em Euros 2018. A percentagem de custo médio total por setor de atendimento é apresentada na **Fig. 1**.



**Figura 1.** Composição percentual do custo médio total por categoria de recurso referente ao período na urgência (ER) e no internamento (WARD), Euros 2018.

### Custos por subgrupo terapêutico

Nesta análise exploratória, verificámos que os doentes tratados com insulina originaram o maior custo direto médio combinado (2673,02€) desde a entrada na urgência até alta hospitalar (**Tabela 4**). Na urgência, os exames complementares contribuíram maioritariamente para o custo médio total, independentemente do subgrupo, variando entre 84,20€ nos doentes tratados com agentes secretagogos e 122,18€ com insulina. No internamento, o custo com a ocupação da cama de internamento foi o que apresentou o maior peso para o custo médio total em todos os subgrupos (**Tabela 5**). Por outro lado, os transportes e a medicação, apresentaram menor impacto nos custos, independentemente do subgrupo terapêutico e, no caso da medicação, também independentemente do setor de atendimento. Por último, os custos indiretos aparecem apenas na urgência do subgrupo tratado com agentes secretagogos (2,22€) e insulina, tanto na urgência (1,64€) como no internamento (92,75€) (**Tabelas 4 e 5**).

**Tabela 4.** Custos médio total do evento hipoglicémico desde a urgência (HIPOS-ER) até alta da hospitalização (HIPOS WARD), por subgrupo de tratamento, Euros 2018\*.

	Insulina	Agentes secretagogos de insulina	AAH não-secretagogos	Combinação de Insulina e secretagogo
Transporte à urgência	33,34	35,10	23,82	60,84
Medicação	62,21	51,86	31,58	54,12
Assistência médica	288,22	186,43	594,51	240,32
Assistência de enfermagem	852,74	566,40	551,55	769,21
Análises laboratoriais	334,08	244,99	229,00	288,51
Outros exames complementares	194,55	132,52	165,31	173,70
Ocupação de cama	907,90	570,11	796,48	943,80
Custos diretos	2673,02	1787,41	2392,28	2530,52
Custos indiretos	94,39	2,22	-	-

AAH: agentes anti-hiperglicemiantes

\* Custo médio total considera o somatório dos custos médios por categoria de recurso advindos dos estudos HIPOS-WARD e HIPOS-ER, sendo o este último ajustado pela taxa de inflação de 2014 a 2018.

**Tabela 5.** Custos médios por subgrupo terapêutico por setor de atendimento: urgência (HIPOS-ER) e internamento (HIPOS-WARD), Euros 2018.

		Insulina	Agentes secretagogos de insulina	AAH não-secretagogos	Combinação de Insulina e secretagogo
HIPOS-ER	N	38	53	9	5
HIPOS-WARD	N	64	53	17	18
<b>Transporte à urgência</b>					
HIPOS-ER	Média (DP)	33,34 (27,04)	35,10 (27,50)	23,82 (20,23)	60,84 (46,97)
	Mín-Máx	0,0 – 94,75	0,0 – 94,75	0,0 – 74,80	0,0 – 94,75
HIPOS-WARD	Média (DP)	-	-	-	-
	Mín-Máx	-	-	-	-
<b>Medicação</b>					
HIPOS-ER	Média (DP)	5,43 (10,71)	4,30 (5,48)	3,35 (3,79)	5,09 (7,96)
	Mín-Máx	0,0 – 45,63	0,0 – 35,78	0,71 – 12,75	0,78 – 19,25
HIPOS-WARD	Média (DP)	56,78 (96,55)	47,57 (78,75)	28,23 (29,16)	49,03 (53,86)
	Mín-Máx	0,0 – 704,58	0,0 – 401,49	0,0 – 103,62	3,16 – 182,47
<b>Assistência médica</b>					
HIPOS-ER	Média (DP)	47,70 (47,94)	28,95 (26,15)	22,96 (14,68)	19,84 (13,32)
	Mín-Máx	9,02-216,41	3,61 – 133,45	3,61 – 43,28	10,83 – 43,28
HIPOS-WARD	Média (DP)	240,52 (332,48)	157,48 (241,58)	571,55 (1414,12)	220,49 (171,23)
	Mín-Máx	6,69 – 2253,96	20,87 – 1398,29	48,70 – 5.843,60	31,31 – 542,62

N: número de doentes; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; AAH: Agentes anti-hiperglicemiantes.

Tabela 5. Custos médios por subgrupo terapêutico por setor de atendimento: urgência (HIPOS-ER) e internamento (HIPOS-WARD), Euros 2018. (Continuação)

		Insulina	Agentes secretagogos de insulina	AAH não-secretagogos	Combinação de insulina e secretagogo
<b>Assistência de enfermagem</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	19,46 (14,6)	14,86 (12,99)	13,56 (10,10)	11,57 (7,78)
	<b>Mín-Máx</b>	5,79 – 92,59	2,89 – 57,87	1,93 – 34,72	2,98 – 23,15
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	833,28 (1.268,43)	551,54 (585,02)	537,99 (952,02)	757,64 (756,21)
	<b>Mín-Máx</b>	22,70 – 8403,83	13,35 – 2316,23	41,39 – 3844,80	93,45 – 3424,28
<b>Análises laboratoriais</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	71,85 (42,0)	68,53 (42,44)	39,32 (12,52)	68,53 (40,62)
	<b>Mín-Máx</b>	16,4 – 216,77	18,93 – 198,17	18,45 – 52,40	30,21 – 129,77
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	262,23 (303,94)	176,46 (169,95)	189,68 (153,25)	219,98 (152,29)
	<b>Mín-Máx</b>	30,0 – 1720,43	14,0 – 899,77	0,0 – 513,40	0,0 – 578,32
<b>Outros exames complementares</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	122,18 (176,32)	84,20 (107,03)	97,91 (140,25)	117,99 (182, 62)
	<b>Mín-Máx</b>	7,18 – 967,47	0,0 – 414,15	13,84 – 465,28	13,71 – 441,56
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	72,37 (69,46)	48,31 (72,84)	67,40 (76,75)	55,71 (75,60)
	<b>Mín-Máx</b>	0,0 – 250,50	0,0 – 401,49	0,0 – 247,05	0,0 – 288,11
<b>Ocupação de cama</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	-	-	-	-
	<b>Mín-Máx</b>	-	-	-	-
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	907,90 (1005,84)	570,11 (527,30)	796,48 (729,61)	943,80 (1223,48)
	<b>Mín-Máx</b>	3,33 – 5708,56	62,30 – 1934,46	111,19 – 2994,73	110,02 – 5072,51
<b>Custos diretos</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	299,95 (237,98)	235,94 (135,94)	200,95 (152,02)	283,87 (245,75)
	<b>Mín-Máx</b>	85,89 – 1.456,31	79,09 – 592,94	89,30 – 585,69	67,68 – 688,33
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	2373,07 (2571,21)	1551,47 (1398,11)	2191,33 (2572,01)	2246,65 (1817,70)
	<b>Mín-Máx</b>	194,76 – 16762,87	216,43 – 6053,24	342,71 – 10565,81	382,13 – 7468,67
<b>Custos indiretos</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	1,64 (9,66)	2,22 (13,07)	-	-
	<b>Mín-Máx</b>	0,0 – 59,54	0,0 – 92,26	-	-
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	92,75 (571,08)	-	-	-
	<b>Mín-Máx</b>	0,0 – 4286,92	-	-	-

N: número de doentes; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; AAH: Agentes anti-hiperglicemiantes.

## Discussão

Não obstante a atenção generalizada da comunidade médica sobre o impacto clínico destes eventos no tratamento da DM, existe pouca evidência disponível quanto ao impacto económico no sistema de saúde e na sociedade. Os estudos de mundo real HIPOS-ER<sup>18</sup> e HIPOS-WARD<sup>19</sup> permitiram caracterizar a utilização de recursos em saúde e custos associados aos episódios de hipoglicemia grave, desde a entrada na urgência, internamento até alta hospitalar, em Portugal.

A robustez da análise foi confirmada pela inexistência de diferenças significativas nas características das duas populações em estudo. Além disso, verificámos a aproximação dos resultados de custos médios ajustados e não ajustados por regressão linear, observados pela variação de apenas 15,08€ no custo total e inferior a 4,00€ em todas as restantes categorias. O tratamento padrão de uma hipoglicemia grave baseia-se no restabelecimento dos níveis glicémicos através da administração de glicose por via intravenosa ou glucagon por via intra-muscular. Como tal, não é expectável que a medicação tenha um impacto relevante nos custos médios totais, ao contrário dos exames, análises laboratoriais e assistência pelos profissionais de saúde. Por outro lado, as diferenças encontradas na utilização de recursos são justificadas pelas diferenças inerentes ao contexto e tipo de atendimento (urgência versus internamento) bem como duração dos cuidados prestados. Por último,

a duração da assistência prestada pelos profissionais de saúde e os custos associados mostraram-se enquadrados na respetiva duração do atendimento em cada sector.

Relativamente aos custos, confirmámos o substancial impacto económico de um episódio de hipoglicemia grave, cujo custo direto total médio foi de 2323,73€ para o sistema de saúde. O subgrupo terapêutico de doentes tratados com insulina apresenta o custo médio por doente mais elevado: 2673,02€ em custos diretos e 94,39 € com custos indiretos. No nosso estudo, o custo direto total médio por evento hipoglicémico grave supera em 64,1% o custo médio estimado pela IDF em 2019 (1800,2 USD, equivalente a 1628,87€).<sup>1</sup> Este valor aproxima-se do custo (2377,77€) e duração média (10,88 dias) associados ao internamento por diabetes de severidade grau 3 (*major*) suportado pelo SNS em Portugal, conforme as definições de Grupo Diagnóstico Homogéneo (GDH 420), demonstrando o impacto adicional desta complicação.<sup>20</sup> No que se refere à análise de subgrupo, considerou-se preferível não artificializar as estimativas de custo com um processo de homogeneização e assim, com uma abordagem naturalista, preservar as variações de custos decorrentes das diferentes características intrínsecas de cada subgrupo. Tal como se nota nos resultados, doentes insulinizados apresentam maiores custos, que pode estar associado possivelmente a idade e severidade destes doentes, que são sabidamente superiores comparativamente a um doente com terapêutica anti-hiperglicémica oral, por exemplo. Por outro lado,

sendo uma análise exploratória descritiva com dados combinados de doentes de diferentes estudos, não é possível fazer uma análise comparativa inferencial convencional dos resultados de custo apresentados.

Relativamente a literatura internacional, apenas três estudos, dois nos EUA e outro no Japão, foram encontrados utilizando o método de microcusteio para avaliar os custos associados aos episódios de hipoglicemia em doentes com DM2. Todos os estudos procederam à análise de custos diretos através de dados provenientes de seguradoras privadas, pelo que nenhum estudo incluiu custos indiretos. Para uma comparação mais aproximada, todos os valores foram ajustados para Euros 2018. Liu J e colaboradores avaliaram a utilização de recursos e gastos atribuídos às hospitalizações por hipoglicemia em doentes com DM2 tratados com insulina basal-bólus ou insulina basal, através da base de dados da Truven MarketScan.<sup>21</sup> O custo médio para insulina basal-bólus e insulina basal foi, respetivamente, de 5348,92€ e 6357,49€. Estes valores foram aproximadamente duas vezes superiores aos custos diretos médios (2323,73€) encontrados no nosso estudo, mesmo quando comparados com o subgrupo terapêutico com insulina apenas (2673,02€). Adicionalmente, 30% dos doentes foram encaminhados diretamente para o internamento, sem entrada na urgência, o que poderá subestimar ligeiramente os custos considerando o cenário analisado no nosso estudo. Porém, ressaltamos a existência de diferenças intrínsecas ao sistema de saúde americano e à estrutura económica do país, que também justificaria a variabilidade dos resultados. À semelhança do estudo anterior, Quillian e colaboradores analisaram os registos na base de dados da Medstat MarketScan e obtiveram um custo médio de 17 825,48€ por episódio.<sup>22</sup> Este valor mais elevado contempla o custo do evento hipoglicémico desde a ida à urgência até a alta hospitalar. Contudo, a população neste estudo era mais jovem (apenas 0,1% acima de 65 anos) e apenas 6,0% recebiam tratamento com insulina. Por último, no Japão, Ikeda e colaboradores determinaram um custo médio de 3176,35€ por hospitalização, cuja a causa principal do internamento foi hipoglicemia; contudo, não foram incluídos custos em urgência e transportes anteriores ao internamento nesta análise.<sup>23</sup>

De acordo com outros estudos disponíveis na literatura, observa-se uma enorme variabilidade nas metodologias usadas para determinação do impacto económico do evento hipoglicémico na diabetes. Em particular, verificámos que a definição de hipoglicemia grave não é concordante entre estudos e a sua análise é feita assumindo diferentes graus de gravidade para estes eventos. Além disso, a inclusão de populações distintas de doentes, como aqueles com DM1 e diabetes gestacional, inviabilizam a comparação direta dos dados. Outra dificuldade encontrada prende-se com a variação na organização dos sistemas de saúde nos diferentes países, o que altera a percentagem de custos imputados ao pagador. Hammer *et al* demonstraram que uma parte significativa de doentes com DM na Alemanha e em Espanha são tratados em domicílio.<sup>24</sup> Em Portugal, cerca de um terço dos doentes com DM2 e hipoglicemia grave são acompanhados por cuidadores, recebendo tratamento em domicílio. Porém, esta situação poderá não constituir um alívio ao sistema de saúde, pois estes eventos são frequentes em doentes com complicações e maior gravidade da doença, acarretando mais custos para o SNS e a sociedade.

Em 2019, a IDF estimou um total de 161,4 bilhões USD gastos com a diabetes na Europa, dos quais aproximadamente um terço corresponde a custos indiretos, principalmente por morte prematura (64% nos países desenvolvidos). Essencialmente são apontadas duas causas principais para este impacto económico<sup>1</sup>:

31,4% das mortes por DM ocorrem antes dos 60 anos (ou seja, em doentes na faixa etária economicamente ativa) 1; 2) doentes com hipoglicemia grave apresentam maior risco de morte, independentemente da estratégia terapêutica para controlo da glicemia (intensiva ou convencional).<sup>25</sup>

Como limitação geral do método de microcusteio aplicado, restrito ao período hospitalar, é expectável que o impacto económico do evento hipoglicémico tenha sido subestimado. Nos estudos HIPOS-ER<sup>18</sup> e HIPOS-WARD<sup>19</sup> não foram considerados os custos despendidos pelo doente (*out-of-pocket*) ou os custos posteriores à alta hospitalar, por exemplo, custos com a monitorização do doente ou complicações associadas ao evento hipoglicémico, tais como condições cardiovasculares e neurológicas. É possível que os custos indiretos estejam também subestimados, dado o período prolongado de hospitalização e o fato de os dados de absentismo resultarem do autorrelato dos doentes. Por conseguinte, estes resultados podem ter introduzido alguma imprecisão e subjetividade na análise, com impacto na estimativa de custos. Uma percentagem significativa (15%) dos doentes com DM2 no HIPOS-WARD<sup>19</sup> encontravam-se na faixa etária economicamente ativa (entre os 35-65 anos); porém, menos de 5% confirmaram exercer uma atividade profissional, com um índice de absentismo inferior (1%). Por sua vez, apesar do estudo HIPOS-ER<sup>18</sup> considerar como critério de inclusão apenas doentes com idade acima de 40 anos, mais de 90% da subpopulação de doentes hospitalizados apresentavam mais de 65 anos. Contudo, é expectável que, ao transpor estes resultados para a população portuguesa em geral, o impacto económico indireto deverá ser muito superior. Além disso, o absentismo dos cuidadores não foi recolhido no estudo HIPOS-ER<sup>18</sup> e limitou-se a um registo único no estudo HIPOS-WARD<sup>19</sup>; também a perda de produtividade por morte prematura não foi analisada nestes estudos. Assim, antecipamos um maior impacto dos custos indiretos considerando um cenário representativo da população portuguesa.

Apesar das limitações, os nossos resultados vão ao encontro das conclusões obtidas em outros estudos de análise económica, corroborando com a estimativa do elevado custo associado a eventos de hipoglicemia grave que levam a hospitalização. Neste sentido, estes resultados poderão contribuir para a tomada de decisão em processos de avaliação relacionadas a gestão da DM e planeamento de políticas públicas na prevenção dos episódios de hipoglicemia decorrentes do tratamento da DM. Por fim, nosso estudo amplia e promove a disseminação da informação na comunidade técnico-científica e médica de forma a instigar futuros estudos neste campo de atuação. Mais estudos seriam ainda necessários para melhor capturar os custos indiretos com absentismo do doente e do cuidador, e avaliar os custos a longo prazo decorrentes de complicações do evento hipoglicémico severo.

## Conclusão

Com este estudo demonstrámos o elevado impacto económico dos episódios hipoglicémicos que conduzem ao internamento de doentes com DM2 decorrente do tratamento. O custo associado a estes episódios pode ser até 64,1% superior ao custo estimado para um internamento atribuído à doença pela IDF.<sup>1</sup> Assim, corroboramos a importância de direcionar o tratamento da DM, por forma a evitar não só os picos hiperglicémicos, mas também os episódios hipoglicémicos, tanto do ponto de vista clínico como económico.

### Material Suplementar

Para o desenvolvimento dos modelos de regressão, considerou-se cada componente de custo isoladamente como variável dependente e como variável independente teve-se em conta o estudo de origem do dado (HIPOS-ER ou HIPOS-WARD) e uma variável *dummy* gerada a partir do grupo secretagogo, por ser o grupo com maior tamanho de amostra.

A correlação entre as variáveis independentes pode ser verificada pela tabulação cruzada apresentada na [Tabela S1](#).

Através do *software SPSS v.19*, e tendo em conta as variáveis supracitadas e a ponderação do Grupo secretagogo (41,2%), desenvolveu-se os modelos de regressão para cada componente de

custo pelo que se obtiveram modelos descritos na [Tabela S2](#). Cabe a ressalva que os custos com transportes e ocupação da cama não foram considerados para modelo de regressão posto que são exclusivos de apenas um dos estudos, HIPOS-ER e HIPOS-WARD respetivamente.

Finalmente, custo total ajustado tal para componente de custo, tal como apresentado na [Tabela 3](#), é estimado através do cálculo: custo total ajustado = (custo ajustado HIPOS-ER \* FI) + custo ajustado HIPOS-WARD

Onde: Custo ajustado HIPOS-ER =  $k + b * 0,412$

Custo ajustado HIPOS-WARD =  $k + a + b * 0,412$

FI = Fator de inflação (2018/2014) = 1,0251

[Tabela S1](#). Tabulação cruzada entre variáveis independentes “Estudo” e “Grupo secretagogo”.

Estudo	HIPOS-ER	N	Grupo secretagogo		Total
			Não	Sim	
			52	53	105
		% no estudo	49,5%	50,5%	100,0%
	HIPOS-WARD	N	99	53	152
		% no estudo	65,1%	34,9%	100,0%
Total		N	151	106	257
		% no estudo	58,8%	41,2%	100,0%

N: número de doentes.

[Tabela S2](#). Parâmetros dos modelos de regressão.

Variável dependente	Modelo	Coef. não padron.		p-value	Intervalo de confiança (95,0%) para Beta		Resumo do modelo	
		Beta	SE		Inferior	Superior	p-value (ANOVA)	R <sup>2</sup>
Medicação	Constante (k)	5,539	7,310	0,449	-8,857	19,936	<0,001	0,113
	Estudo (a)	44,599	8,019	0,000	28,808	60,391		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-1,962	8,007	0,807	-17,731	13,806		
Análises laboratoriais	Constante (k)	83,836	21,309	0,000	41,871	125,802	<0,001	0,155
	Estudo (a)	147,983	23,374	0,000	101,951	194,015		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-36,173	23,341	0,122	-82,139	9,793		
Outros exames complementares	Constante (k)	111,144	12,119	0,000	87,277	135,011	0,004	0,044
	Estudo (a)	-40,792	13,293	0,002	-66,972	-14,613		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-25,520	13,274	0,056	-51,662	0,622		
Assistência médica	Constante (k)	75,509	48,988	0,124	-20,964	171,983	<0,001	0,067
	Estudo (a)	199,425	53,735	0,000	93,603	305,247		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-82,364	53,657	0,126	-188,034	23,306		
Assistência de enfermagem	Constante (k)	78,763	88,568	0,375	-95,659	253,184	<0,001	0,168
	Estudo (a)	657,746	97,150	0,000	466,423	849,069		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-124,616	97,011	0,200	-315,664	66,431		
Custos diretos	Constante (k)	481,739	193,298	0,013	101,068	862,410	<0,001	0,236
	Estudo (a)	1728,220	212,028	0,000	1310,663	2145,777		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-455,037	211,723	0,033	-871,994	-38,080		
Custos indiretos	Constante (k)	18,646	33,521	0,579	-47,369	84,661	0,388	0,007
	Estudo (a)	32,134	36,770	0,383	-40,278	104,547		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-33,633	36,717	0,361	-105,941	38,675		

SE: erro padrão (*standard error*); Coef.: coeficiente; Padron.: padronizado.

### Acknowledgements / Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a assistência no desenvolvimento da análise económica e escrita médica fornecida por

Victoria Genovez Soares, Market Access Associate II e análise estatística fornecida por Vera Vicente, Senior Statistician, ambas funcionárias da CTI Clinical Trials and Consulting Services.



Os autores também gostariam de agradecer os demais investigadores envolvidos nos estudos: Dr. Carlos Palos [Hospital de Loures]; Vanessa Pires, Ana Filipa Rebelo, Ana Costa, Andreia Costa, Anusca Paixão, Helena Santos Gonçalves, Joana Almeida Calvão, Mónica Dinis de Mesquita, Néelson Jorge, Paulo Subtil, Rita Carneiro Silva [Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro]; Mónica Reis, Denise da Cruz, Diana Falcão, Luísa Teixeira, Nuno Sousa, Zara Soares [Hospital de Vila Franca de Xira]; Carlos Marques, Ana Grilo, Filipa Lage, Isabel Ramoa, Patrícia Marujo, Pedro Fortes, Rosa Mendes, Vera Cesário, Vera Guerreiro [Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo]; Estevão Pape, Andreia Nunes, Conceição Escarigo, Rita Nortadas, Sara Ramalho [Hospital Garcia de Orta]; João Correia, Alexandre Fontoura, Hugo Almeida, Pedro Vieira, Rita Fernandes, Sónia Canadas [Unidade Local de Saúde da Guarda]; Dr. Celestino Neves, Paula Freitas, Cesar Esteves, Daniela Salazar, Jorge Pedro, Maria Joao Ferreira, Vanessa Guerreiro [Centro Hospitalar de São João]; Arcia Chipepo, Célia Machado, Alexei Bucur, Ana Gonçalves, Sofia Mateus, Steeve Rosado, Vanda Jorge, Vasco Evangelista, Yasmin Mamade [Hospital Beatriz Ângelo]; Edite Nascimento, Filipa Mendonça, Joana Lemos, Mafalda Miranda, Miguel Sequeira, Mónica Teixeira, Nuno Monteiro, Rui Marques [Centro Hospitalar Tondela Viseu]; Prof. Lélita Santos, Rogério Vicente Ferreira, Diana Oliveira, Diogo Conceição, José Mateus, Patrícia Mendes, Sara Sintra [Centro Hospitalar Universitário de Coimbra]; Diana Guerra, Alexandra Esteves, António Ferreira, Duarte Silva, Fernando Correia, Francisco Silva, Joana Couto, João Pedro Pais, José Costa Carvalho, Lúcia Brandão, Miguel Romano, Pedro Pinto, Raquel Afonso, Rosana Maia, Soraia Azevedo [Unidade de Saúde Local do Alto Minho]; Dr. Carlos Godinho, Ana Batista, Ana Isabel Rodrigues, Ana Rita Clara, Cristina Sousa, Luís Vicente, Mariana Figueiras, Micael Mendes, Sérgio Pina, Sofia Amálio, Teresa Salero [Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Faro]; Estela Ferrão, Marta Duarte, Nádia Fernandes, Nina Fernandes [Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Portimão]; Isabel Paiva, Adriana Lages, Néelson Cunha [Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra]; Dra. Teresa Rodrigues, João Madeira Lopes, Cristiana Mendes, Dúlio Teixeira Passos, Filipe Bessa, Francisco Cunha, Frederico Trigueiros, Inês Machado Leite, Liliana Santos, Nina Salvado [Centro Hospitalar Lisboa Norte]; André Carvalho, Ana Amado, Arlindo Guimas [Centro Hospitalar Universitário do Porto]; Teresa Sequeira, Ana Vigário, Sara Raquel Martins, Tânia Ferreira [Centro Hospitalar Universitário do Porto]; João Sequeira Duarte, Ana Sofia Carvalho, Carlos Tavares Bello, Carlos Vasconcelos, Catarina Saraiva, Cátia Ferrinho, Dora Xete, Ricardo Capitão [Centro Hospitalar Lisboa Ocidental]; Ilídio Brandão, Ana Rita Marques, Carlos Capela, Isabel Eira, Luísa Pinto, Mariana Barbosa, Rita Magalhães, Rosana Magalhães, Sandra Correia [Hospital de Braga]. Por fim, os autores gostariam de agradecer a contribuição de todos os profissionais da urgência e internamento de todos os centros hospitalares supracitados.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Sílvia Alão é funcionária da MSD Portugal. Lélita Santos atuou como palestrante remunerada e/ou consultora da Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal e AstraZeneca Portugal. Francisco Araújo atuou como palestrante remunerado e/ou bolseiro de investigação da Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal, AstraZeneca Portugal, Medinfar Portugal. Jorge Dores atuou como palestrante remunerado e/ou consultor da Merck Sharp & Dohme,

Lda, Portugal, Abbott Diagnostics, Portugal, AstraZeneca Portugal, Boehringer-Ingelheim, Portugal, Lilly Produtos Farmacêuticos, Portugal, Novartis Farma, Novo-Nordisk Portugal e Sanofi, Portugal. João Ferreira é funcionário da MSD Portugal. João Romano é funcionário da MSD Portugal. Pedro Laires era funcionário da MSD Portugal quando o estudo foi realizado. João Conceição é funcionário da MSD International GmbH (filial de Singapura).

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** Sílvia Alão works for MSD Portugal. Lélita Santos worked as a paid speaker and / or consultant to the Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal and AstraZeneca Portugal. Francisco Araújo worked as a paid speaker and / or research fellow Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal, AstraZeneca Portugal, Medinfar Portugal. Jorge Dores worked as a paid speaker and / or consultant to the Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal, Abbott Diagnostics, Portugal, AstraZeneca Portugal, Boehringer-Ingelheim, Portugal, Lilly Produtos Farmacêuticos, Portugal, Novartis Farma, Novo-Nordisk Portugal and Sanofi, Portugal. João Ferreira works for MSD Portugal. João Romano works for MSD Portugal. Pedro Laires worked for MSD Portugal. João Conceição works for MSD International GmbH (filial de Singapura).

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

### References / Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. London: IDF;2019.
2. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes Care. 2014; 37: S14-S80.
3. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;104:1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001.
4. Ha WC, Oh SJ, Kim JH, Lee JM, Chang SA, Sohn TS, Son HS. Severe hypoglycemia is a serious complication and becoming an economic burden in diabetes. Diabetes Metab J. 2012;36:280-4. doi: 10.4093/dmj.2012.36.4.280.
5. Mukherjee E, Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypoglycaemia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2011;2:81-93. doi: 10.1177/2042018811401644.
6. Bailey CJ and Day C. Hypoglycaemia:

- a limiting factor. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2010; 10: 2-4. doi: 10.1177/1474651409362458.
7. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:178-192. doi: 10.1111/pedi.12698. PMID: 29869358.
  8. Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, 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;29:101-7. doi: 10.1185/03007995.2012.754744.
  9. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363:1410-8. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
  10. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:222-32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.
  11. Scheen A. La vignette diagnostique de l'étudiant. Diagnostic et evaluation d'une hypoglycémie chez le patient diabétique. *Rev Méd Liège.* 2014; 69: 110-5.
  12. Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, Russell-Jones D. Emergency management of diabetes and hypoglycaemia. *Emerg Med J.* 2006;23:183-5. doi: 10.1136/emj.2005.026252.
  13. Brito-Sanfiel M, Diago-Cabezudo J, Calderon A. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010;10:649-60. doi: 10.1586/erp.10.73. Erratum in: *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011;11:366.
  14. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003;289(9):1107-16. doi: 10.1001/jama.289.9.1107.
  15. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Minges K, Karter AJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1116-24. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1824.
  16. Torre C, Guerreiro JP, Romano S, Miranda A, Longo P, Alão S, et al. Real-world prevalence of mild to moderate hypoglycemic episodes in type 2 diabetes in Portugal: Results from the HIPOS-PHARMA study. *Prim Care Diabetes.* 2018;12:537-46. doi: 10.1016/j.pcd.2018.06.001.
  17. Conceição J, Dores J, Araújo F, Laires PA, Carr RD, Brodovicz K, et al. Severe hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes requiring emergency hospital admission: The Hypoglycaemia In Portugal Observational Study-Emergency Room (HIPOS-ER). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:50-9. doi: 10.1111/dom.13030.
  18. Laires PA, Conceição J, Araújo F, Dores J, Silva C, Radican L, et al. The cost of managing severe hypoglycemic episodes in Type 2 diabetic patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16:315-25. doi: 10.1586/14737167.2015.1084230.
  19. Ferreira JP, Araújo F, Santos L, Pape E, Reis M, et al. Hospitalization Costs Due to Hypoglycemia in Patients with Diabetes: A Microcosting Approach. *Diabetes Ther.* 2020;11:2237-55. doi: 10.1007/s13300-020-00868-0.
  20. Ministério da Saúde. Portaria nº 254/2018 de 7 de setembro. *Diário da República* 2018; 1.ª série — N.º 173.
  21. Liu J, Wang R, Ganz ML, Paprocki Y, Schneider D, Weatherall J. The burden of severe hypoglycemia in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:179-86. doi: 10.1080/03007995.2017.1391080.
  22. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, Kogut SJ. The incidence and costs of hypoglycemia in type 2 diabetes. *Am J Manag Care.* 2011;17:673-80.
  23. Ikeda Y, Kubo T, Oda E, Abe M, Tokita S. Retrospective analysis of medical costs and resource utilization for severe hypoglycemic events in patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2019;10:857-65. doi: 10.1111/jdi.12959.
  24. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ.* 2009;12:281-90. doi: 10.3111/13696990903336597.
  25. Direção Geral da Saúde. Norma 052/2011. *Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto.* Lisboa: DGS; 2011.