

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Avaliação e gestão da hipoglicemia em crianças e adolescentes com diabetes

Mary B Abraham^{1,2,3} | Beate Karges⁴ | Klemen Dovc⁵ | Diana Naranjo⁶ |
Ana Maria Arbelaez⁷ | Joyce Mbogo⁸ | Ganesh Javelikar⁹ |
Timothy W. Jones^{1,2,3} | Farid H. Mahmud¹⁰

¹Department of Endocrinology and Diabetes, Perth Children's Hospital, Perth, Australia.

²Children's Diabetes Centre, Telethon Kids Institute, The University of Western Australia, Perth, Australia

³Discipline of Pediatrics, Medical School, The University of Western Australia, Perth, Australia

⁴Division of Endocrinology and Diabetes, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

⁵Department of Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, UMC - University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia, and Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁶Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

⁷Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

⁸Aga Khan University Hospital, Nairobi, Kenya

⁹Department of Endocrinology and Diabetes, Max Super Speciality Hospital, New Delhi, India

¹⁰Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto Canada

Autor correspondente: Mary B Abraham, Department of Endocrinology and Diabetes, Perth Children's Hospital, Perth, Australia, Email: Mary.Abraham@health.wa.gov.au

Palavras-chave: Hipoglicemia, diminuição da consciência da hipoglicemia, glucagon

Conflitos de interesses: O Dr. Dovc recebeu honorários como palestrante da Abbott, da Pfizer, da Novo Nordisk e da Eli Lilly e honorários como membro do conselho científico (*Advisory Board*) da Sanofi e da Pfizer. O Dr. Dovc é membro do *European Commission Expert panel for Medical Devices for Endocrinology and Diabetes*. O Dr. Abraham recebeu honorários como palestrante em sessões educacionais organizadas pela Medtronic Australia e pela Eli Lilly.

1. O QUE É NOVO OU DIFERENTE?

- Recomendações atualizadas acerca do tempo máximo permissível em hipoglicemia, conforme definido pelas métricas de monitorização contínua da glicose (MCG), bem como detalhes para o tratamento da hipoglicemia.
- Adição da descrição de novas formulações aprovadas, fáceis de usar, de glucagon com disponibilidade variável nas diferentes regiões do mundo.
- Detalhes atualizados de estudos conduzidos em novos análogos de insulina e tecnologia (MCG e avanços na terapêutica de circuito fechado híbrido) para a redução do tempo com hipoglicemia.

2. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

- A hipoglicemia e o medo da hipoglicemia (MDH) constituem as principais barreiras fisiológicas e psicológicas para atingir uma glicemia ótima e podem resultar em morbidade emocional significativa nas crianças com diabetes tipo 1 (DM1) e nos seus cuidadores. **B**
- A monitorização da hipoglicemia constitui uma componente-chave nos cuidados da diabetes, como é a educação acerca das suas causas, a prevenção e o tratamento. A hipoglicemia é detetada através da automonitorização da glicose sanguínea (AMGS) ou da MCG. **A**
- Os eventos hipoglicêmicos incluem todos os episódios com uma concentração de glicose plasmática suficientemente baixa para

causar sintomas e/ou sinais, incluindo uma diminuição da função cerebral, e expõem o indivíduo a riscos potenciais. Ao mesmo tempo que não existe uma definição numérica da hipoglicemia, foram definidos limites clínicos para apoiar na avaliação. **E**

- Os valores de glicose $<3,9$ mmol/l (70 mg/dl) são usados como alerta clínico ou valor-limite para iniciar o tratamento da hipoglicemia devido ao potencial de queda adicional da glicose e para evitar as consequências dos níveis de glicose abaixo dos 3 mmol/l. As crianças com DM1 devem passar menos de 4% do seu tempo $<3,9$ mmol/l (70 mg/dl). **E**
- Os valores de glicose $<3,0$ mmol/l (54 mg/dl) estão definidos como clinicamente importantes ou hipoglicemia grave, uma vez que podem ocorrer sintomas neurogênicos e disfunção cognitiva abaixo deste nível. As crianças com DM1 devem passar menos de 1% do seu tempo $<3,0$ mmol/l (54 mg/dl). **E**
- A hipoglicemia grave é definida como um evento associado a um déficit cognitivo grave (incluindo coma e convulsões) que requer assistência por outra pessoa para a administração de hidratos de carbono, glucagon ou dextrose intravenosa. O coma hipoglicêmico é um subgrupo da hipoglicemia grave, definido como um evento associado a convulsões ou perda de consciência. **E**
- A incidência de coma hipoglicêmico tem vindo a cair ao longo das últimas duas décadas, com uma taxa atual de 3 a 7 por cada 100 doentes-anos em todos os registos internacionais dos países desenvolvidos. Apesar de um valor mais baixo de hemoglobina glicada (HbA1c) ter sido considerado um fator de risco de hipoglicemia grave, esta associação já não é observada com as terapêuticas de insulina intensivas contemporâneas. **B**
- Os sintomas de hipoglicemia nos jovens resultam da ativação adrenérgica (tremuras, aceleração do ritmo cardíaco, suores) e de uma neuroglicopenia (dor de cabeça, tonturas, dificuldade de concentração). Nas crianças mais pequenas podem ser evidentes alterações comportamentais como irritabilidade, agitação, quietude e birras. **B**
- Podem ocorrer sintomas de hipoglicemia e respostas hormonais fisiológicas com níveis de glicose mais elevados nas crianças do que nos adultos. Os limites para a ativação das respostas hormonais podem ser alterados por uma hiperglicemia crónica, isto é, a ocorrência de um nível de glicose mais elevado, ou por uma hipoglicemia repetida, isto é, a ocorrência de um nível de glicose mais baixo. **B**
- Os fatores mais comuns que precipitam a hipoglicemia incluem uma dose excessiva de insulina, a omissão de refeições, o exercício, o sono e, nos adolescentes, o consumo de álcool. Os fatores de risco incluem eventos prévios de hipoglicemia grave e a redução da consciência da hipoglicemia. **B**
- A hipoglicemia pode correr com o exercício físico, na altura da atividade ou pode ser retardada. **B** Deve ser transmitida educação focada nos ajustes da insulina ao exercício, de modo a permitir às pessoas com DM1 praticarem exercício de modo seguro e evitarem a hipoglicemia.
- Recomenda-se que os níveis de glicose sejam monitorizados

durante a noite, particularmente se houver um fator de risco adicional que possa predispor a uma hipoglicemia noturna. **E**

- A redução da consciência da hipoglicemia pode ocorrer em crianças com diabetes, e quando está presente encontra-se associada a um risco aumentado significativo de hipoglicemia grave. A determinação da consciência da hipoglicemia deve ser um componente da revisão clínica da rotina. A redução da consciência pode ser corrigida evitando a hipoglicemia. **B**

Tratamento da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode ser detetada através da AMGS ou da MCG. Foram aprovados novos dispositivos de MCG calibrados de fábrica para apoiarem a tomada de decisões relacionadas com a diabetes. No entanto, é recomendado um teste de glicose sanguínea no caso de haver suspeita de desfasamento entre as expectativas clínicas e os níveis de glicose registados pelo sensor. Do mesmo modo, a glicose deve sempre ser avaliada se a criança estiver sintomática ou apresentar sinais de hipoglicemia. **B**
- A hipoglicemia deve ser tratada com glicose oral. Deve estar sempre disponível aos jovens com diabetes uma fonte imediata de glicose. Dependendo das circunstâncias, uma glicose de ação rápida deve ser seguida de hidratos de carbono adicionais para prevenir a recorrência da hipoglicemia. **B**
- O tratamento da hipoglicemia deve aumentar o nível de glicose sanguínea em aproximadamente 3 a 4 mmol/l (54 a 72 mg/dl). Estes níveis podem ser alcançados através da administração de aproximadamente 0,3 g/kg de glicose oral, o que equivale a 9 g de glicose para uma criança de 30 kg e 15 g para crianças com >50 kg. **C**
- Se a criança estiver apoiada por sistemas de administração de insulina automáticos, a atual abordagem para a gestão da hipoglicemia padrão pode causar uma hiperglicemia de *rebound* e, portanto, deve considerar-se o tratamento da hipoglicemia com menos glicose (p.ex. 5 a 10 g). **E**
- A seguir ao tratamento inicial da hipoglicemia, deve proceder-se a uma reanálise da glicose sanguínea em 15 minutos. Se não houver resposta ou se a resposta for inadequada, repetir o tratamento para a hipoglicemia. Reanalisar a glicose daí a mais 15 minutos para confirmar que se atingiu o nível de glicose alvo. **E**
- Se a criança estiver a fazer tratamento padrão com uma bomba (sem administração suspensa ou automática da insulina) e o nível de glicose for <3 mmol/l, suspender a administração de insulina até que a glicose esteja >4 mmol/l. **E**
- A hipoglicemia grave requer tratamento urgente.
 - Em contexto de ambulatório, deve ser administrado glucagon por via s.c. ou i.m. (1 mg em crianças >25 kg e 0,5 mg em crianças <25 kg). Outras formulações introduzidas mais recentemente e que são mais fáceis de administrar, incluem uma dose única de 3 mg de glucagon nasal para crianças com >4 anos, dasiglucagon, um análogo de glucagon estável, disponível em caneta pronta a usar de 0,6 mg para administração s.c. em crianças com idade ≥ 6 e Gvoke (glucagon líquido estável) em injetores de 0,5 mg ou 1 mg para crianças >2 anos de idade. **A**
 - Em contexto hospitalar pode ser administrada glicose intravenosa (dextrose a 10%, 2 ml/kg). **B**

- O glucagon deve estar prontamente acessível a todos os pais e cuidadores. A educação acerca da técnica de administração de glucagon é essencial. **E**

Prevenção da hipoglicemia

- A hipoglicemia deve ser prevenida, uma vez que é frequentemente associada a uma disfunção psicossocial significativa. Raramente pode levar a sequelas de longo prazo e pode colocar potencial risco de vida. **A**
- A educação na diabetes é crítica para a prevenção da hipoglicemia. **A**
- A educação acerca dos fatores de risco de hipoglicemia deve ser dada às crianças e às suas famílias, de modo a alertá-las relativamente a alturas e situações em que é necessária uma monitorização mais apertada da glicose e quando os regimes de tratamento precisam de ser alterados. **E**
- Deve ser dada atenção particular ao treino das crianças, pais, professores e outros cuidadores, para o reconhecimento dos sinais precoces de aviso de hipoglicemia e tratar a baixa glicose sanguínea imediatamente e de modo apropriado. **E**
- Os dispositivos para a determinação da glicose sanguínea devem estar disponíveis a todas as crianças com diabetes para uma confirmação imediata e uma gestão segura da hipoglicemia. **E**
- A monitorização da glicose deve ser efetuada antes do exercício e podem ser consumidos hidratos de carbono extra, com base no nível de glicose e na intensidade e duração esperadas do exercício. **B**
- As crianças e os seus pais devem ser treinados para contactar o seu fornecedor de cuidados da diabetes se a hipoglicemia for documentada sem sintomas ou se os sintomas forem os descritos para a neuroglicopenia e não sintomas autónomos (isto é, redução da consciência da hipoglicemia). **E**
- O rastreio regular do MDH é importante para compreender quem irá necessitar de intervenções através de estratégias educacionais e/ou comportamentais, apesar de a evidência em crianças ser limitada. **E**
- Os objetivos de glicose sanguínea podem precisar de ser ajustados para cima nas crianças com hipoglicemia recorrente e/ou redução da consciência da hipoglicemia. **B**
- Se a hipoglicemia por motivos inexplicados for frequente, deve ser considerada a avaliação da possibilidade de doença celíaca não reconhecida e da doença de Addison. **E**
- As crianças e adolescentes com diabetes devem trazer consigo alguma forma de identificação ou alerta, indicando que são portadoras de DM1. **E**
- As tecnologias atualmente disponíveis como os MCG, as suspensões para infusão de insulina automatizada (suspensão com baixa glicose, suspensão com previsão de baixa glicose) e os sistemas de circuito fechado híbrido têm vindo a reduzir a duração da hipoglicemia. **A**

3. INTRODUÇÃO

A hipoglicemia constitui uma ocorrência comum na gestão da DM1. Interfere nas atividades diárias e coloca uma ameaça constante percebida aos indivíduos e às suas famílias. É um fator limitador reconhecido para atingir uma glicemia ótima¹ com um impacto sobre

a qualidade de vida.² A minimização da hipoglicemia constitui um importante objetivo na gestão da diabetes, que pode ser resolvido reconhecendo o problema, avaliando os fatores de risco e aplicando os princípios da gestão glicêmica intensiva.³ Portanto, é vital abordar esta importante preocupação clínica durante a educação na diabetes e instituir uma gestão apropriada. Nas últimas duas décadas experimentou-se uma mudança de paradigma na gestão da diabetes, através da disponibilização de análogos de insulina melhorados, da terapêutica com bombas de insulina, e do aparecimento dos MCG com algoritmos incorporados na terapêutica com bomba com sensor adjacente (BSA) para a redução e prevenção da hipoglicemia. Existem cada vez mais evidências que sugerem que o tempo passado com hipoglicemia⁴⁻⁶ e as taxas de hipoglicemia grave declinaram nos anos mais recentes nos países desenvolvidos, com as novas terapias intensivas.⁷⁻¹¹ Infelizmente, a hipoglicemia continua a ser um problema nos países com recursos limitados, em que muitas crianças são tratadas com injeções de insulina, com acesso mínimo à tecnologia e recursos.

4. DEFINIÇÃO E INCIDÊNCIA

4.1 Definição

Os eventos hipoglicêmicos incluem todos os episódios com uma concentração de glicose plasmática suficientemente baixa para causar sintomas e/ou sinais, incluindo défice da função cerebral, e que expõem o indivíduo a riscos potenciais. É difícil atribuir um valor numérico à hipoglicemia. Ainda assim, é importante identificar e registar o nível de hipoglicemia que deve ser evitado devido ao seu impacto imediatos e a longo prazo sobre o indivíduo. As definições como a que se encontra abaixo, na Tabela 1, pretendem orientar os cuidados e o reporte clínicos, e são baseadas em valores de glicose detetados através da AMGS, da MCG ou de uma análise laboratorial da glicose plasmática.¹² Estas definições forneceram a informação para a padronização das métricas da MCG, para o estabelecimento de alvos clínicos para a interpretação dos dados da MCG.¹³

1. Alerta de hipoglicemia clínica

Os valores de glicose <3,9 mmol/l (70 mg/dl) constituem valores de alerta que requerem atenção para prevenir uma hipoglicemia mais grave. O valor de alerta pode ser usado como um valor limite para a identificação e tratamento da hipoglicemia em crianças com diabetes devido ao potencial para os níveis de glicose caírem ainda mais.

2. Hipoglicemia clinicamente importante ou hipoglicemia grave

Um valor de glicose <3.0 mmol/l (54 mg/dl) indica uma hipoglicemia clinicamente importante ou hipoglicemia grave. Estes baixos níveis podem levar a uma contra-regulação hormonal deficiente¹⁴ e a uma redução da consciência da hipoglicemia (RCH). Os sintomas neurogênicos e o défice cognitivo ocorrem abaixo deste nível^{15,16} com um subsequente aumento do risco de hipoglicemia grave. Este nível deve ser registado nos cuidados clínicos de rotina e reportado em auditorias e em ensaios clínicos de intervenção direcionados para a redução da hipoglicemia.

3. Hipoglicemia grave

A hipoglicemia grave é definida como um evento associado a um défice cognitivo grave (incluindo coma e convulsões) que requer

assistência por outra pessoa para a administração de hidratos de carbono, glucagon ou dextrose intravenosa. Isto alinha-se com a definição da hipoglicemia grave em adultos, de acordo com as orientações da *American Diabetes Association* (ADA).¹⁷ Isto também irá permitir um registo completo dos eventos. Adicionalmente, se a hipoglicemia grave for definida por coma ou convulsões isoladamente, a frequência da hipoglicemia grave nas crianças pode ser subestimada. No entanto, uma vez que as crianças mais pequenas requerem

assistência para corrigir mesmo uma hipoglicemia ligeira o evento requer uma avaliação pelo cuidador e pelo clínico relativamente à presença (ou não) de défice cognitivo induzido pela hipoglicemia. Um subgrupo da hipoglicemia grave é o *coma hipoglicémico* que é descrito como um evento de hipoglicemia grave que resulta em coma ou convulsões e que requer terapia parentérica. Estes eventos devem ser registados independentemente, uma vez que são inequivocamente resultados clínicos significativos.

Tabela 1. Definição de hipoglicemia e objetivos clínicos para os dados da MCG.¹³

Definição	<i>Alerta de hipoglicemia clínica</i>	<i>Hipoglicemia grave ou clinicamente relevante</i>	<i>Hipoglicemia grave</i> Coma/convulsões/défice cognitivo grave.
Limites	<3,9 mmol/l ou <70 mg/dl	<3,0 mmol/l ou <54 mg/dl	Sem limite específico para a glicose
Ação	Requer tratamento da hipoglicemia	Requer tratamento da hipoglicemia	Requer a assistência de terceiros para a administração de hidratos de carbono, glucagon ou dextrose intravenosa
Objetivos de MCG aceitáveis em caso de hipoglicemia	<4% ou <1 hora/dia	<1% ou <15 min/dia	-

4.2 Incidência

A incidência exata da hipoglicemia é difícil de determinar, mas a hipoglicemia ligeira é comum. É mais provável que os eventos assintomáticos não sejam reconhecidos nem reportados enquanto a hipoglicemia sintomática ocorre numa média de dois episódios por semana com múltiplos episódios do género ao longo da vida.¹⁸ O grupo de trabalho de hipoglicemia da ADA recomendou em 2005 o reporte tanto da proporção (percentagem) de pessoas com DM1 afetada como as taxas dos eventos (episódios por doente-ano ou por cada 100 doentes-anos) para cada uma das categorias de eventos hipoglicémicos, uma vez que estes fornecem informação complementar.¹⁹

Apesar de haver uma melhoria significativa na glicemia e uma redução das complicações relacionadas com a diabetes nos indivíduos com DM1 a fazerem terapêutica glicémica intensiva comparativamente à gestão convencional no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), houve um aumento do risco três vezes superior de eventos de hipoglicemia grave nos indivíduos randomizados para um braço de gestão intensiva do estudo.²⁰ A incidência de hipoglicemia grave que requereu assistência no tratamento foi de 61 por cada 100 doentes-anos nos doentes a fazerem tratamento intensivo vs. 19 por cada 100 doentes-anos nos doentes a fazerem tratamento convencional, com uma incidência de coma e/ou convulsões de 16 por cada 100 doentes-anos e 5 por cada 100 doentes-anos, respetivamente. Taxas igualmente elevadas foram reportadas em estudos observacionais conduzidos em grupos da Austrália Ocidental²¹ e do Colorado (EUA).²² Historicamente, estas taxas elevadas de hipoglicemia grave estiveram associadas a valores mais baixos de HbA1c²⁰⁻²⁴ apesar de esta relação ter enfraquecido ao longo do tempo.^{25,26} Foi observada uma redução

significativa na frequência de hipoglicemia grave na Alemanha e na Áustria (*Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation*, DPV), na Austrália Ocidental e na Dinamarca, com mínima/nenhuma associação da hipoglicemia grave ao estado glicémico.²⁶⁻²⁸ A incidência de coma hipoglicémico caiu ao longo das últimas duas décadas para uma taxa de 3 a 7 por cada 100 doentes-anos em todos os registos internacionais.²⁹ As tendências descendentes da ocorrência de hipoglicemia grave nos jovens têm continuado.⁷⁻¹¹ Infelizmente, a hipoglicemia continua a constituir um problema nos países com recursos limitados, conforme evidenciado pelas taxas elevadas de hipoglicemia grave no Brasil³⁰ e na Índia.³¹ Os grupos destes estudos faziam predominantemente injeções de insulina, com acesso mínimo à tecnologia e recursos.

Uma idade mais baixa e um baixo nível de HbA1c constituem fatores de risco históricos para a hipoglicemia grave, no entanto, uma baixa HbA1c já não é um fator de previsão sólido da hipoglicemia grave nos grupos com DM1 pediátrica a fazerem terapêuticas contemporâneas.^{7,29,32-34} O estudo T1D Exchange e o estudo de registo DPV não encontraram taxas aumentadas de coma hipoglicémico nos indivíduos com idade <6 anos com HbA1c <7,5% (58,5 mmol/mol) comparativamente aos que tinham apresentado níveis de HbA1c mais elevados.³³ Também não foram reportadas diferenças nos níveis de HbA1c num estudo conduzido na Índia, que avaliou crianças com ou sem hipoglicemia grave.³¹ Esta alteração pode ser atribuída a vários fatores, incluindo um aumento do uso dos análogos de insulina e da terapêutica com bomba de insulina,^{27,35,36} e uma melhoria da educação acerca da hipoglicemia.³⁷ Estes estudos sublinharam a importante observação de que pode ser atingida uma glicemia ótima sem um aumento da hipoglicemia grave.

5. A MORBILIDADE E A MORTALIDADE COM HIPOGLICEMIA

5.1 Mortalidade

No período prévio e imediatamente após o estudo DCCT, há mais de 10 anos, a hipoglicemia foi determinada como a causa de morte de 4 a 10%^{38,39,40} em grupos populacionais e registos internacionais de diabetes infantil. A maioria das mortes atribuídas à hipoglicemia ocorreram em adultos. Pode ser difícil indicar com certeza a hipoglicemia como sendo a causa de morte.^{41,42} O fardo global da mortalidade relacionada com a hipoglicemia foi determinado a partir de uma análise de certidões de óbito de 109 países entre os anos 2000 e 2014. O estudo reportou diferenças globais com elevadas taxas de morte relacionadas com hipoglicemia na América do Sul e na América Central, e taxas mais baixas na Europa, na América do Norte e na Australásia.⁴³

Propõe-se também que a hipoglicemia tem um papel a desempenhar na síndrome de “morte súbita noturna”, que é mais prevalente em pessoas com DM1 do que na população em geral. Numa série de casos de medicina legal a síndrome de morte súbita noturna representou cerca de ~15% das mortes de jovens adultos do sexo masculino (com idade ≤40 anos) com diabetes.⁴⁴ Apesar de a etiologia não estar bem estabelecida, foi postulado que esta pode ser secundária a um prolongamento do intervalo QT causado por diversos fatores: hipoglicemia aguda⁴⁵ sobre um quadro de neuropatia autônoma⁴⁶ e possíveis influências genéticas.⁴⁷ Adicionalmente ao prolongamento anormal do intervalo QTc induzido pela hipoglicemia, a hipocaliemia e a ativação adrenérgica aumentam o risco de arritmias ventriculares.⁴⁸ As alterações na repolarização cardíaca podem conduzir a arritmias ventriculares fatais e podem contribuir para a morte súbita noturna em jovens com DM1.⁴⁹ É provável que o uso generalizado dos MCG e o uso cada vez maior de bases de dados populacionais venham a clarificar a verdadeira incidência das mortes causadas por hipoglicemia no futuro. Apesar do papel da hipoglicemia na síndrome de morte súbita noturna continuar pouco claro, é importante reconhecer que esta continua a ser uma fonte de angústia para os pais das crianças com diabetes.⁵⁰

5.2 Morbidade

Sequelas neurológicas da hipoglicemia

Estudos prévios demonstraram que um início precoce da diabetes pode ser um fator de previsão de uma deterioração cognitiva, e a hipoglicemia desempenha um papel crítico como causa de disfunção cerebral.⁵¹ A hipoglicemia grave, particularmente em crianças⁵²⁻⁵⁴ com idade inferior a 6 anos, foi associada a défices cognitivos e acreditava-se que contribuía para o meio neurotóxico que afetava o desenvolvimento cerebral.⁵⁵ No entanto, o papel da hipoglicemia aguda em causar uma incapacidade a longo prazo tem vindo a ganhar menos tração, enquanto a hiperglicemia crónica repetitiva é agora vista como mais prejudicial para o cérebro.⁵⁶

O défice cognitivo transitório ocorre com a hipoglicemia, com uma recuperação geralmente completa no prazo de 1 hora após a correção dos níveis de glicose, apesar de a recuperação de eventos graves poder levar até 36 horas.⁵⁷ As implicações a longo prazo da hipoglicemia grave sobre a função cognitiva foram reportadas como parte do *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), um estudo de

seguimento do grupo original do DCCT. Não foram observadas anomalias cognitivas significativas mesmo após 18 anos, nem em todo o grupo⁵⁸ nem também entre os adolescentes que participaram no ensaio,⁵⁹ ao mesmo tempo que o seguimento de 32 anos demonstrou um declínio generalizado na função cognitiva relacionado com a idade.⁶⁰

A associação de anomalias estruturais cerebrais à hipoglicemia grave tem recebido atenção significativa com evidência neuropatológica que sugere que a hipoglicemia grave pode afetar preferencialmente os neurónios da região medial do lobo temporal, incluindo o hipocampo.⁶¹ Foi reportada nas crianças que tiveram convulsões de hipoglicemia:⁵² esclerose do lobo temporal mesial,⁶² maiores volumes do hipocampo⁶³ e uma redução dos volumes da massa cinzenta e da massa branca. No entanto, as alterações neurológicas da massa cinzenta e da massa branca não são observadas apenas na hipoglicemia, mas também em crianças com hiperglicemia.^{64,65}

Impacto psicológico da hipoglicemia

Os episódios de hipoglicemia grave podem ter consequências psicossociais negativas e dar lugar a comportamentos compensatórios indesejáveis originados pela hipoglicemia.⁶⁶ Estes sintomas de hipoglicemia podem ser angustiantes e originarem vergonha, e impactarem as atividades académicas, sociais e físicas. Ao mesmo tempo que este medo pode induzir ansiedade, evitar estes episódios pode ser adaptativo, levando a uma vigilância apropriada da gestão da glicose. Níveis elevados de ansiedade podem conduzir a disrupções nas atividades diárias com impacto na gestão da diabetes.⁶⁷ Este MDH impacta a criança e a unidade familiar. O fator de previsão mais forte do MDH parental em todos os estudos é a experiência de um evento de hipoglicemia grave com o seu filho.⁶⁷ Dadas as consequências negativas associadas aos episódios de hipoglicemia grave, os indivíduos com DM1 e os seus pais têm um risco de aumento da ansiedade, má qualidade do sono e redução da qualidade de vida.^{2,68-70} O MDH pode levar as famílias e/ou os médicos a aceitarem níveis de glicose mais elevados, com comportamentos direcionados a evitar a hipoglicemia, conduzindo a um estado glicémico subótimo.^{2,71-73} Com os episódios de hipoglicemia grave ocorre um aumento progressivo e duradouro da HbA1c, contribuindo para um aumento das complicações a longo prazo.⁷⁴ O rastreio de rotina do MDH é importante para reconhecer os indivíduos que poderiam beneficiar de uma intervenção.⁶⁷ O *Hypoglycemia Fear Survey* (HFS) foi adaptado para ser usado nos pais das crianças mais pequenas,^{75,76} bem como em adolescentes e crianças.⁷⁷ O *Children's Hypoglycemia Index* (CHI), desenvolvido independentemente do HFS, tem o benefício adicionado de incluir uma escala de avaliação do MDH em situações específicas, como apenas à noite ou apenas na escola.⁷⁸

As intervenções comportamentais (terapia cognitivo-comportamental) e a psicoeducação têm demonstrado reduzir o MDH em adultos; esta intervenção pode ser benéfica em crianças com mais idade mas não estão disponíveis estudos pediátricos.⁶⁷ Dados piloto de uma intervenção comportamental de grupo, em cuidadores de crianças com diabetes reduziu o MDH e o stress parental.⁷⁹ Além da intervenção comportamental, a disponibilidade da MCG⁸⁰ em tempo real e os algoritmos para a suspensão e a administração de insulina automatizadas^{4,81} têm o potencial para reduzir o MDH, apesar de haver estudos limitados neste campo.

Tabela 2. Sinais e sintomas da hipoglicemia.

Sinais e sintomas autônomos
Agitação
Suores
Tremores
Palpitações
Palidez
Sinais e sintomas neuroglicopênicos
Falta de concentração
Visão turva ou dupla
Perturbações da visão cromática
Dificuldade auditiva
Discurso arrastado
Mau discernimento e confusão
Problemas na memória de curto prazo
Fraqueza
Dormência
Tonturas
Falta de coordenação e caminhar oscilante
Perda de consciência
Convulsões
Sinais e sintomas comportamentais
Irritabilidade
Comportamento errático
Agitação
Pesadelos
Choro incontrolável
Sintomas não específicos
Fome
Dor de cabeça
Enjoos
Cansaço

6. SINAIS E SINTOMAS

A hipoglicemia vem frequentemente acompanhada por sinais e sintomas de ativação autônoma (adrenérgica) e/ou da disfunção neurológica devida à privação de glucose no cérebro (neuroglicopênia),⁸² conforme apresentado na Tabela 2. À medida que as concentrações de glucose sanguínea caem, os sintomas iniciais resultam da ativação do sistema nervoso autônomo e incluem tremores, suores, palidez e palpitações. Em indivíduos saudáveis sem diabetes, estes sintomas ocorrem ao nível da glucose sanguínea de aproximadamente 3,9 mmol/l em crianças e 3,2 mmol/l nos adultos.⁸³ No entanto, este limite nos indivíduos com diabetes irá depender dos seus níveis glicêmicos⁸⁴⁻⁸⁷ com uma mudança adaptativa do limite glicêmico para o início dos sintomas para um nível de glucose superior com hiperglicemia crônica e um nível de glucose inferior com hipoglicemia crônica. Os sintomas neuroglicopênicos resultam da privação de glucose no cérebro e incluem dores de cabeça,

dificuldades na concentração, visão turva, dificuldades auditivas, discurso arrastado e confusão. As alterações comportamentais como irritabilidade, agitação, silêncio, teimosia e birras podem ser os sintomas proeminentes particularmente nas crianças em idade pré-escolar, e podem resultar de uma combinação de respostas neuroglicopênicas e autônomas.⁸⁸ Nesta faixa etária mais jovem, os sinais observados são mais importantes, e em todas as idades existe uma diferença entre os sintomas ou sinais reportados e observados. Os sintomas dominantes da hipoglicemia tendem a ser diferentes dependendo da idade, sendo a neuroglicopênia mais comum do que os sintomas autônomos nos jovens.⁸⁹

Respostas fisiológicas em crianças e adolescentes

É bem reconhecido que, apesar de muitas respostas fisiológicas serem semelhantes entre as faixas etárias, podem existir diferenças significativas relacionadas com o desenvolvimento e a idade em crianças e adolescentes. O estudo DCCT reportou uma taxa mais elevada de hipoglicemia grave em adolescentes do que em adultos; 86 vs. 57 eventos com necessidade de assistência por cada 100 doentes-anos²⁰ apesar de níveis de HbA1c mais elevados em adolescentes. Vários mecanismos fisiológicos e comportamentais podem contribuir para esta diferença. Em primeiro lugar, existem fatores comportamentais, tais como o comprometimento variável com os cuidados da diabetes que está associado à glicemia subótima em adolescentes.⁹⁰ Em segundo lugar, durante a puberdade, os adolescentes com ou sem DM1 são mais insulino-resistentes do que os adultos.⁹¹ Os adolescentes também apresentam diferenças quantitativas nas respostas hormonais contra-regulatórias. Em indivíduos saudáveis sem diabetes, os sintomas de hipoglicemia ocorrem com um nível de glucose sanguínea de aproximadamente 3,9 mmol/l em adolescentes e 3,2 mmol/l em adultos.⁸³ Em adolescentes com glicemia subótima, este nível de glucose pode ser superior, reportado em 4,9 mmol/l em um estudo.⁸³ Os jovens adultos com DM1 a fazerem terapêutica intensiva contra-regulam e experienciam sintomas de hipoglicemia com um nível de glucose mais baixo do que os que estão a fazer tratamento com duas injeções por dia.⁸⁶ Até à data, quase todos os estudos têm sido conduzidos em adolescentes e jovens adultos primariamente devido à dificuldade em estudar uma faixa etária mais jovem. Como resultado, sabe-se pouco acerca das respostas em pré-adolescentes e se as crianças mais pequenas apresentam uma resposta semelhante ou diferente à hipoglicemia, apesar de haver evidência de que um cérebro em desenvolvimento é mais suscetível à influência das flutuações glicêmicas.⁹²

7. A CONSCIÊNCIA DA HIPOGLICEMIA

Em indivíduos saudáveis sem diabetes, a secreção de insulina endógena é desativada e as hormonas contra-regulatórias (glucagon, epinefrina e norepinefrina) são libertadas em resposta à hipoglicemia.⁹³ No entanto, em pessoas com diabetes existe uma perda progressiva da resposta do glucagon à hipoglicemia induzida pela insulina. Isto foi demonstrado logo 12 meses após o início da diabetes e perdeu-se na maioria das pessoas com DM1 aos 5 anos.^{94,95} Os indivíduos com diabetes estão, portanto, primariamente dependentes da resposta da epinefrina para contra-regular o efeito da hipoglicemia da insulina. Episódios

recorrentes de hipoglicemia contribuem para o desenvolvimento de deficientes respostas hormonais contra-regulatórias às reduções subsequentes dos níveis de glicose e podem exacerbar o problema, em que “hipoglicemia gera hipoglicemia”.

A RCH é uma síndrome em que a capacidade para detectar a hipoglicemia se encontra diminuída ou ausente, reportada em aproximadamente 25% dos adultos com DM1.⁹³ Em crianças e adolescentes, foi reportada uma prevalência igualmente elevada (33%) de RCH em 2002, que declinou para 21% em 2015.^{96,97} Apesar da prevalência de RCH ter diminuído, esta continua a ser uma preocupação numa percentagem substancial de adolescentes.

A RCH está associada à diminuição dos limites de glicemia para a libertação das hormonas contra-regulatórias e à geração de sintomas. Uma redução de duas a três vezes nas respostas da epinefrina contribuem para a redução dos sintomas de aviso adrenérgicos durante a hipoglicemia.⁹⁸ Clinicamente, isto manifesta-se como a perda de alguns dos sintomas de hipoglicemia ao longo do tempo. A perda dos sintomas autónomos precede os sintomas neuroglicopénicos e é menos provável que os indivíduos busquem tratamento para baixos níveis de glicose sanguínea. Uma vez que a consciência do baixo nível de glicose sanguínea se encontra reduzida, a hipoglicemia é prolongada. Se estes episódios não forem reconhecidos e forem prolongados, podem conduzir a convulsões.⁹⁹ Os indivíduos com RCH têm um aumento 6 vezes superior de episódios de hipoglicemia grave.¹⁰⁰ Isto sublinha a necessidade de avaliar a RCH como parte da gestão clínica. A identificação da RCH é limitada às ferramentas disponíveis para avaliar a consciência relativamente à hipoglicemia. Não é prático avaliar as respostas adrenérgicas durante a hipoglicemia para identificar a RCH, pelo que foram desenvolvidos questionários como avaliações alternativas que podem ser administrados em crianças com mais idade, que são capazes de reportar o que lhes aconteceu. O questionário Gold,¹⁰⁰ com apenas 1 pergunta, o questionário Clarke,¹⁰¹ com 8 perguntas e o questionário Clarke modificado^{96,97} com 6 perguntas, foram usados para rastrear as crianças com RCH. O questionário Clarke tem maior especificidade do que o Gold na previsão de hipoglicemia clinicamente significativa.^{102,103} Apesar de uma pontuação de ≥ 4 implicar RCH nestas avaliações, é importante reconhecer que a RCH não é um “fenómeno de tudo ou nada”, mas, pelo contrário, reflete um contínuo em que podem ocorrer diferentes graus de diminuição da consciência.

O limite da glicose sanguínea para a ativação dos sinais e sintomas autónomos relaciona-se com o estado glicémico, com a hipoglicemia prévia, com exercício praticado anteriormente e com o sono. Uma gestão glicémica rigorosa conduz a adaptações que diminuem as respostas contra-regulatórias¹⁰⁴ com menor nível de glicose necessário para desencadear uma resposta da epinefrina.⁸⁷ Um episódio de hipoglicemia prévio pode reduzir a resposta sintomática e autónoma à hipoglicemia subsequente, que por sua vez aumenta ainda mais o risco de hipoglicemia grave subsequente.¹⁰⁵ Do mesmo modo, o exercício de intensidade moderada também enfraquece a resposta hormonal à hipoglicemia subsequente.¹⁰⁶ Os episódios mais graves de hipoglicemia ocorrem à noite, quando o sono reduz ainda mais as respostas hormonais contra-regulatórias à hipoglicemia nas pessoas com e sem diabetes.¹⁰⁷ Por outro lado, os limites da glicose sanguínea na neuroglicopénia não parecem variar tanto como o nível de glicemia

ou com a hipoglicemia prévia.^{83,108,109} Os limites glicémicos para o défice cognitivo podem ser desencadeados antes da ativação autónoma, e serem assim os sintomas associados à RCH.

A causa da RCH não está bem compreendida. A “falha autónoma associada à hipoglicemia” resultante de uma falha na contra-regulação mediada centralmente é um dos mecanismos propostos,¹¹⁰ apesar de o termo poder ser enganador, uma vez que o sistema autónomo não falha. Pelo contrário, a hipoglicemia recorrente causa um processo de adaptação referido como habituação, isto é, a RCH pode representar uma resposta de habituação à hipoglicemia.^{111,112} Uma resposta de habituação também pode ser temporariamente revertida com a introdução de um novo (heterotípico) estímulo (desabituação). Resultados preliminares de um estudo recente demonstraram que uma única série de exercício de alta intensidade restaurou as respostas contra-regulatórias a uma hipoglicemia induzida no dia seguinte, num modelo em ratos¹¹³ e em pessoas com DM1 e RCH.¹¹⁴

A RCH pode ser revertida evitando a hipoglicemia por 2 a 3 semanas,¹¹⁵ mas isto pode ser difícil de conseguir e, até recentemente, não foi prático em contexto clínico com as terapias atuais. As opções terapêuticas são limitadas, apesar de alguns indivíduos beneficiarem de uma educação estruturada.¹¹⁶ Os avanços tecnológicos poderiam potencialmente ter um papel a desempenhar na utilização do MCG,¹¹⁷ da BSA com as funções de suspensão com baixa glicose^{4,118} ou de sistemas de circuito híbrido fechado.¹¹⁹

8. FATORES DE RISCO DE HIPOGLICEMIA

Os fatores de risco de hipoglicemia podem ser classificados como modificáveis e não modificáveis; a maioria são modificáveis. A jovem idade (devido à incapacidade para comunicar os sintomas) e a duração prolongada da diabetes (devido à sua associação com a RCH) aumentam o risco de hipoglicemia. Também foi reportado um risco mais elevado de hipoglicemia ao acesso limitado aos seguros privados e à falta de programas nacionais de acesso à tecnologia.²² O principal fator de risco da hipoglicemia é o desequilíbrio entre a insulina administrada e os alimentos consumidos. Os excessos de insulina podem resultar de doses aumentadas devido à baixa compreensão do tipo e ação da insulina, da administração acidental, da redução da ingestão de alimentos ou da omissão de refeições, e em situações em que o uso da glicose aumenta (durante o exercício) ou a produção de glicose endógena diminui (após a ingestão de álcool).

Hipoglicemia recorrente

A maioria das crianças com DM1 que tem hipoglicemias graves tem eventos isolados; no entanto, algumas experimentam episódios recorrentes. Após um episódio de hipoglicemia grave, o risco de hipoglicemia grave recorrente continua a ser elevado até 4 anos, comparativamente às crianças que nunca experienciaram uma hipoglicemia grave.⁷⁴ Quando a hipoglicemia é recorrente, é importante excluir a possibilidade de RCH e a coexistência de doenças autoimunes como o hipotireoidismo subclínico,¹²⁰ a doença celíaca¹²¹ e a doença de Addison.^{122,123} Raramente a autoadministração sub-reptícia de insulina causa hipoglicemia grave repetida e inexplicada, e este deve ser considerado um sinal de angústia psicológica^{124,125} com

fatores de risco subjacentes como perturbações alimentares (anorexia e bulimia) e depressão. Os fatores clínicos associados a um aumento do risco de hipoglicemia são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Fatores clínicos associados à hipoglicemia.

Fatores precipitantes
Excesso de insulina
Menor consumo de alimentos
Exercício
Sono
Ingestão de álcool
Fatores de risco
Redução da consciência de hipoglicemia
Hipoglicemia grave prévia
Duração mais longa da diabetes
Comorbilidades
Doença celíaca
Doença de Addison
Hipotireoidismo
Angústia psicológica

Exercício

A resposta da glicose ao exercício é afetada por muitos fatores, incluindo a duração, a intensidade e o tipo de exercício, a altura do dia em que o exercício é praticado, os níveis de glicose plasmática e de insulina, e a disponibilidade dos hidratos de carbono suplementares e armazenados.¹²⁶ O risco de hipoglicemia aumenta durante exercício de intensidade moderada, tanto imediatamente após como até 7 a 11 horas após o exercício.¹²⁷ A fisiologia da hipoglicemia induzida pós-exercício é multifatorial, e inclui um aumento da absorção da insulina, um aumento da sensibilidade à insulina, um aumento da utilização da glicose periférica com a exaustão das reservas de glicogénio e os défices hormonais contra-regulatórios induzidos pelo exercício. Além disso, as crianças com doses fixas de insulina enfrentam um “triplo risco” de hipoglicemia nas noites que se seguem à prática de exercício, relacionado com: um aumento do uso da glicose periférica com o exercício, a redução das respostas hormonais contra-regulatórias durante o sono, e as concentrações de insulina inalteradas relacionadas com o regime de tratamento.¹²⁸ As orientações de tratamento que apoiam os indivíduos a praticarem exercício de modo seguro foram atualizadas nesta edição de orientações da ISPAD (ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 14, Exercício em crianças e adolescentes com diabetes).

Álcool

O álcool inibe a gliconeogénese¹²⁹ e pode ocorrer hipoglicemia se houver uma ingestão inadequada de hidratos de carbono. Além disso, os sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados pelos efeitos intoxicantes do álcool. Mesmo o consumo moderado de etanol pode

reduzir a consciência da hipoglicemia e diminuir a resposta contra-regulatória à hipoglicemia induzida pela insulina.¹³⁰ Fora os efeitos agudos, o consumo moderado de álcool à noite está associado a uma redução da secreção da hormona de crescimento noturna e pode aumentar o risco de hipoglicemia na manhã seguinte.¹³¹ Apesar de ter sido postulado um aumento na sensibilidade à insulina com a ingestão de álcool, este pressuposto continua a ser inconclusivo.¹³²

Hipoglicemia noturna

O grupo de estudos na MCG da *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) descreveu em 2010 hipoglicemia noturna prolongada frequente em 8,5% das noites, tanto em crianças como em adultos, mas com episódios mais prolongados em crianças.¹³³ Neste estudo, o tempo médio gasto em hipoglicemia noturna (<60 mg/dl) foi de 81 minutos. Quase metade destes episódios não foram detetados pelos cuidadores ou pelos indivíduos com diabetes.^{134,135} As respostas contra-regulatórias à hipoglicemia são atenuadas durante o sono^{107,136,137} e é muito menos provável que os indivíduos com DM1 sejam acordados pela hipoglicemia do que os indivíduos sem diabetes.¹⁰⁷ Isto é significativo, uma vez que a hipoglicemia noturna prolongada pode levar a convulsões.⁹⁹ Deve suspeitar-se de hipoglicemia noturna se a glicose antes do pequeno-almoço for baixa, e/ou o indivíduo se sentir confuso, tiver tido pesadelos ou convulsões durante a noite, ou se forem reportados ao acordar dificuldade para pensar, letargia, alteração de humor ou dores de cabeça.¹³⁸ Recomenda-se a monitorização dos níveis de glicose durante a noite, particularmente se houver algum fator de risco adicional que possa predispor a hipoglicemia noturna. Uma idade mais baixa, níveis mais baixos de HbA1c, exercício e hipoglicemia prévios estão associados a uma maior frequência de hipoglicemia noturna.¹³⁹

Estudos conduzidos em crianças para investigar a hipoglicemia noturna foram incapazes de identificar um valor de glicose que desse uma previsão fiável de baixo risco de hipoglicemia. Num estudo que usou MCG para detetar a hipoglicemia noturna, houve um aumento para o dobro, 45% vs. 22%, de incidência de hipoglicemia com níveis de glicose ao deitar $\leq 5,5$ mmol/l (100 mg/dl).¹⁴⁰ De modo semelhante, os níveis de glicose em jejum foram significativamente menores (6,6 mmol/l, 118 mg/dl) nos indivíduos com hipoglicemia do que nos que não apresentavam hipoglicemia (9,9 mmol/l, 179 mg/dl).¹⁴¹ Pelo contrário, nas crianças a fazerem terapêutica com insulina solúvel e isofano (NPH) duas vezes por dia, a hipoglicemia foi parcialmente prevista com uma glicose de meio da noite <7,2 mmol/l (130 mg/dl).¹⁴²

Para reduzir a hipoglicemia noturna, foi recomendado uma ceia de hidratos de carbono ao deitar em crianças a fazerem injeções de insulina, com base em estudos a usarem insulinas de ação intermédia com um pico de ação de 4 a 12 horas e uma duração de 16 a 24 horas.¹⁴³ No entanto, o uso dos análogos de insulina de ação prolongada, como as insulinas glargina e detemir, devido a seu efeito de pico menos pronunciado, reduziram hipoglicemia noturna.¹⁴⁴ Consequentemente, podem ser desnecessários lanches extra¹⁴⁵ e reforçar as refeições antes de ir para a cama pode contribuir para a hiperglicemia noturna e adicionar calorias desnecessárias, contribuindo para o aumento de peso. A recomendação para uma

ceia antes de ir para a cama não é mandatória e deve ser avaliada individualmente.¹⁴⁵ Os novos análogos de insulina, como a insulina basal degludec de ação ultra-prolongada, têm o potencial de fornecer uma glicemia semelhante, ao mesmo tempo que reduzem o risco de hipoglicemia noturna.¹⁴⁶

A hipoglicemia noturna é menos frequente com a terapêutica com bomba e foi observado um declínio maior com a utilização de bombas que incorporam alguns algoritmos de controle que suspendem a insulina basal com detecção por sensor,¹⁴⁷ hipoglicemia prevista por sensor⁴ e sistemas de circuito fechado híbrido.

9. TRATAMENTO DA HIPOGLICEMIA

A educação na diabetes deve focar-se no reconhecimento dos fatores precipitantes e de risco da hipoglicemia, a capacidade para detectar sintomas subtis, a importância de confirmar níveis baixos de glicose pela monitorização, o tratamento apropriado da glicemia e as abordagens para prevenir eventos futuros. A Figura 1 descreve a gestão da hipoglicemia.

A hipoglicemia pode ser detetada através da AMGS e da MCG. Estão aprovados novos dispositivos de MCG com calibração de fábrica que usam os dados do sensor de glicose para a tomada de decisões na gestão da diabetes. No entanto, recomenda-se a determinação da glicose através de picada no dedo se houver suspeita de desfasamento entre as expectativas clínicas e os níveis de glicose do sensor. De igual modo, a glicose sanguínea deve sempre ser testada se a criança estiver sintomática ou apresentar sinais de hipoglicemia. Se o nível de glicose for $<3,9$ mmol/l (70 mg/dl) são recomendadas ações para remediar e prevenir uma queda maior da glicose. Em adultos, 20 g de hidratos de carbono sob a forma de comprimidos de glicose aumentaram os níveis de glicose em aproximadamente 2,5 a 3,6 mmol/l (45 a 65 mg/dl) após 45 minutos.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Isto foi extrapolado para 0,3 g/kg em crianças, que seria aproximadamente de 9 g de glicose para uma criança de 30 kg e de 15 g para uma criança de 50 kg. Um estudo pediátrico confirmou que 0,3 g/kg de formulações que contenham hidratos de carbono de ação rápida (comprimidos de glicose, sumo de laranja) resolveu a hipoglicemia de modo eficaz na maioria das crianças e aumentou a glicose sanguínea mediana em 1 a 1,3 mmol/l em 10 minutos e 2 a 2,1 mmol/l em 15 minutos, sem hiperglicemia de *rebound* na refeição seguinte.¹⁵¹ Uma abordagem semelhante baseada no peso também demonstrou ser eficaz em crianças a usarem bombas de insulina.¹⁵² Nas crianças a fazerem terapêutica com bombas de insulina também se recomenda que a administração de insulina basal seja suspensa se o nível de glicose for <3 mmol/l. Até à data, nenhuns estudos se concentraram na quantidade de hidratos de carbono necessária para tratar a hipoglicemia em crianças a usarem sistemas de administração automática de insulina com suspensão da administração de insulina basal quando há previsão de hipoglicemia, ou a usarem sistemas de circuito fechado. A abordagem atual de gestão padronizada da hipoglicemia pode causar uma hiperglicemia de *rebound*;¹⁵³ consequentemente, deve considerar-se o tratamento da hipoglicemia com menos glicose (p. ex. 5 a 10 g)^{153,154} ou aproximadamente metade da quantidade de glicose usada no tratamento padrão.

A escolha das fontes de hidratos de carbono constitui uma consideração importante no tratamento da hipoglicemia. Na prática clínica, são recomendados produtos que contêm glicose para o tratamento imediato devido à sua rápida absorção pelo intestino. É importante rever a quantidade de glicose do produto, de modo a assegurar o tratamento adequado. Quando não estão disponíveis os comprimidos de glicose, podem ser usados os açúcares alimentares. Os comprimidos de glicose resultam numa taxa superior de alívio da hipoglicemia sintomática 15 minutos após a ingestão, comparativamente aos açúcares alimentares (rebuçados, açúcar de mesa, gomas, sumo de fruta). Se estiver disponível, a primeira escolha para o tratamento hipoglicemia sintomática deve ser um tratamento à base de glicose.¹⁵⁵

Apesar de serem recomendados 15 g de hidratos de carbono como tratamento de primeira linha pela ADA,¹⁵⁶ é essencial notar que a dose necessária de açúcares alimentares não foi estabelecida e pode ser superior à glicose. Por exemplo, 40 g de hidratos de carbono sob a forma de sumo resultam aproximadamente no mesmo aumento que 20 g em forma de comprimidos de glicose.¹⁴⁸ Do mesmo modo, é necessária uma quantidade superior de sacarose para fornecer o mesmo aumento na concentração da glicose sanguínea, comparativamente à glicose oral.¹⁴⁹ Husband et al. reportaram que os tratamentos para a hipoglicemia baseados em glicose e sacarose resultaram numa resolução atempada da hipoglicemia, apesar de o tratamento à base de frutose (sumo de fruta) ser menos eficaz.¹⁵⁷ Foi reportado que o mel e o sumo de fruta foram mais eficazes do que um cubo de açúcar (sacarose) no tratamento da hipoglicemia.¹⁵⁸ O mel contém quase 70% de frutose e glicose como açúcares principais, apesar de a sua composição variar dependendo da origem geográfica, o que pode conduzir a uma variabilidade na resposta. As gomas contêm xarope de glicose e apesar elevarem os níveis de glicose, a resolução da hipoglicemia é mais lenta.¹⁵¹ Se for usado um refrigerante para o tratamento, assegurar que são utilizadas as formulações normais e não as sem açúcar/*diet* para o tratamento.

Os açúcares alimentares são geralmente desencorajados de modo a evitar a confusão entre “tratamento” e “guloseima” e a criança não induzir uma potencial hipoglicemia para receber estas guloseimas. Além disso, os hidratos de carbono complexos ou os alimentos que contêm gordura (chocolate), que atrasam a absorção intestinal e resultam numa absorção mais lenta da glicose, devem ser evitados como tratamento inicial da hipoglicemia. O leite gordo contendo 20 g de hidratos de carbono (435 ml) causa uma resposta mínima, com um aumento de aproximadamente 1 mmol/l (18 mg/dl).¹⁴⁸

Após o tratamento, repetir a determinação da glicose sanguínea após 15 minutos.¹⁵⁹ Se não houver resposta ou houver uma resposta inadequada, repetir a ingestão oral conforme explicado acima. É importante ter atenção ao intervalo do tempo fisiológico quando os níveis de glicose do sensor sobem e descem em crianças a usarem MCG.¹⁶⁰ A decisão de repetir o tratamento da hipoglicemia não deve ser baseada num nível de glicose baixo do sensor após 15 minutos, a não ser que a determinação da glicose através de picada no dedo confirme uma hipoglicemia persistente. Uma vez que a hipoglicemia tenha sido revertida, a criança deve fazer a refeição ou lanche normal

se for essa a hora do mesmo; de outro modo, deve ser consumido um lanche (15 g) contendo hidratos de carbono de ação mais lenta como pão, leite, bolachas ou fruta. No entanto, isto nem sempre é necessário, particularmente nos indivíduos a fazerem terapêutica com bomba de insulina.

A quantidade de hidratos de carbono necessária para orientar o tratamento também irá depender do tamanho da criança, do tipo de terapêutica com insulina, da insulina ativa no corpo, e da hora e intensidade do exercício praticado previamente.^{148,161} É importante educar a criança/cuidador no sentido de considerar os fatores que conduziram à hipoglicemia.

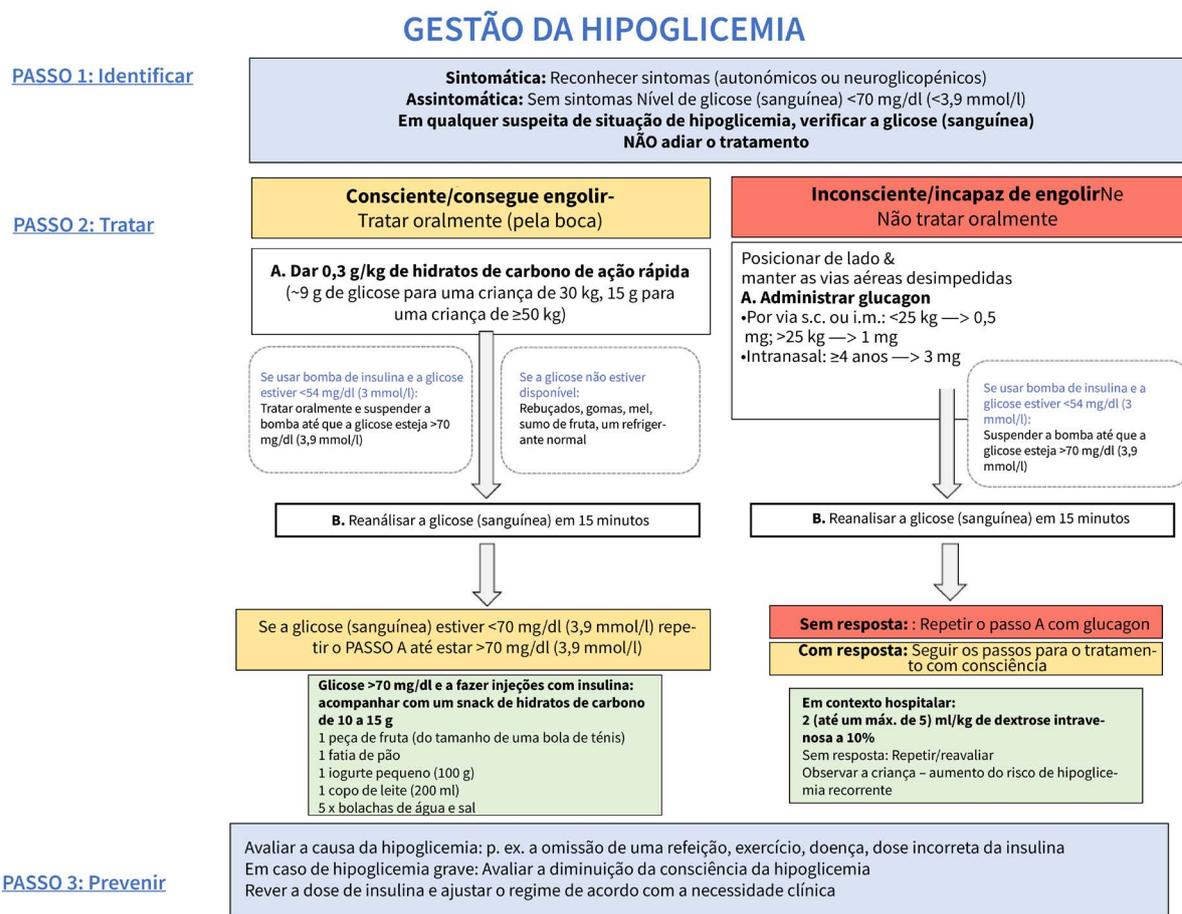
Hipoglicemia grave

A hipoglicemia grave requer tratamento urgente. Se a criança estiver inconsciente ou for incapaz de engolir, a hipoglicemia

pode ser revertida de modo seguro através da administração de glucagon, um agente potente e eficaz que pode ser administrado por via intravenosa, nasal, intramuscular ou subcutânea.¹⁶² A Tabela 4 apresenta uma lista das formas disponíveis de glucagon.

O glucagon cristalino recombinante encontra-se disponível como pó liofilizado para misturar com um diluente aquoso numa concentração de 1 mg/ml. Os kits de salvamento de glucagon disponíveis no mercado incluem o GlucaGen® HypoKit 1 mg (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca) e o Glucagon Emergency Rescue Kit (Eli Lilly and Company, Indianapolis IN, EUA). A dose de glucagon recomendada baseia-se no peso: 1 mg em adultos e crianças >25 kg e 0,5 mg em crianças <25 kg (de acordo com as orientações do fabricante Novo Nordisk) enquanto a Eli Lilly usa um peso limite de 20 kg. A evidência que suporta estas recomendações não está clara.

Figura 1. Gestão da hipoglicemia.



O glucagon induz frequentemente náuseas e vômitos ao recuperar a consciência e, conseqüentemente, é importante continuar a fazer uma observação atenta e uma monitorização da glicose após o tratamento.¹⁶³ A frequência dos efeitos secundários aumenta com a repetição das doses. A eficácia de glucagon depende de um glicogénio hepático adequado. Conseqüentemente, o glucagon seria previsivelmente menos eficaz em casos de hipoglicemia associada a um jejum prolongado; nestas circunstâncias, a glicose parentérica seria a terapêutica de eleição.¹⁶³ As formulações atualmente

disponíveis requerem a reconstituição de glucagon com diluente estéril, pelo que os pais e cuidadores precisam de receber instruções acerca da preparação e administração de glucagon. Uma vez que o glucagon raramente é usado, pais e cuidadores precisam de uma revisão regular acerca de quando e de que modo administrar glucagon. A necessidade de reconstituição de glucagon em pó antes da sua utilização constitui um desafio conhecido, que pode atrasar ou impedir a administração de glucagon. Para ultrapassar esta barreira, está agora disponível uma formulação de glucagon intranasal de

Tabela 4. Formas disponíveis de glucagon para o tratamento da hipoglicemia.

Produto	Formulação	Via	Dose	Idades
Glucagon	1 mg/ml Pó liofilizado para reconstituição com diluente	s.c./i.m.	1 mg: crianças >25 kg 0,5 mg: crianças <25 kg	Todas as idades
Baqsimi	Glucagon 3 mg, pó nasal	Intranasal	3 mg	>4 anos
Dasiglucagon	0,6 mg/0,6 ml Seringa pré-cheia ou autoinjeter		0,6 mg	≥6 anos
Gvoke Hypopen	0,5 mg, 1 mg Seringa pré-cheia ou autoinjeter	s.c.	1 mg: crianças >45 kg 0,5 mg: crianças <45 kg	>2 anos

utilização única sob a forma de um dispositivo sem agulha, que administra glucagon para o tratamento da hipoglicemia grave em crianças¹⁶⁴ e adultos^{165,166} com DM1. Uma meta-análise recente indicou que o glucagon intranasal e o glucagon s.c./i.m. eram igualmente eficazes na resolução da hipoglicemia em indivíduos conscientes.¹⁶⁷ A formulação intranasal pode causar dor de cabeça, desconforto das vias aéreas superiores, lacrimejar ou congestão nasal, adicionalmente aos efeitos secundários típicos do glucagon.¹⁶⁴ É usada uma dose única de 3 mg em crianças (≥4 anos) e adultos com DM1.¹⁶⁸ A administração de glucagon nasal é mais rápida e tem uma taxa de sucesso muito mais elevada na administração da dose completa com menos erros do que o glucagon injetável.¹⁶⁹ Recentemente, o dasiglucagon também recebeu aprovação regulamentar.¹⁷⁰ O dasiglucagon, um análogo de glucagon solúvel e estável, disponível em caneta pronta a usar de 0,6 mg, possibilitou uma reversão rápida e eficaz da hipoglicemia em crianças (≥6 anos)¹⁷¹ e adultos¹⁷² com DM1; os efeitos secundários foram comparáveis aos do glucagon i.m. O Gvoke HypoPen® (glucagon estável líquido), um autoinjeter com pré-mistura para administração s.c., também se encontra disponível para utilização em crianças >2 anos de idade.^{173,174} A disponibilidade das diferentes formulações de glucagon varia nas diferentes regiões do mundo e o acesso a estas formas de tratamento da hipoglicemia pode estar limitado em contexto de menores recursos.

Em contexto hospitalar, pode ser administrada glicose intravenosa ou glucagon. A glicose intravenosa deve ser administrada por pessoal treinado, ao longo de vários minutos, para reverter a hipoglicemia. A dose recomendada é de 0,2 g/kg de glicose equivalente a 2 ml/kg de dextrose a 10%, numa dose máxima de 0,5 g/kg (5 ml/kg). Uma vez que as concentrações elevadas causam esclerose das veias periféricas, a concentração máxima de dextrose que pode ser administrada através de uma veia periférica é de dextrose a 25%. A administração rápida ou uma concentração excessiva (dextrose a 50%) podem resultar numa alteração osmótica rápida com risco de lesão cerebral hiperosmolar. A dextrose a 10% é eficaz e segura e, portanto, recomendada para esta gestão.¹⁷⁶ Na eventualidade de hipoglicemia recorrente, a criança irá necessitar de hidratos de carbono orais adicionais e/ou infusão intravenosa de dextrose a 10% para resultar numa taxa de infusão de glicose de 2 a 5 mg/kg/min (1,2 a 3,0 ml/kg/h). Os fatores predisponentes que conduziram ao evento grave devem ser avaliados para prevenir eventos futuros. Os cuidadores precisam de estar atentos ao facto de que, após um evento de hipoglicemia grave, a

criança estará em risco mais elevado de um futuro evento e pode ser apropriado introduzir alterações à terapêutica com insulina.

Não existe disponibilidade imediata de glucagon em países com recursos limitados. O açúcar ou quaisquer outras substâncias em pó, ou líquidos como uma solução de glicose ou mel não devem ser forçados a tomar por uma criança semi-consciente/inconsciente. A criança deve ser colocada numa posição lateral, de modo a prevenir a aspiração, e uma pasta grossa de glicose (glicose em pó com algumas gotas de água ou açúcar de mesa esmagado com uma consistência semelhante à de uma cobertura de bolo espessa) deve ser espalhada na parte interior da bochecha que ficou para baixo; a eficácia desta prática é anedótica. Apesar de haver um estudo anterior, conduzido em voluntários adultos saudáveis, que demonstrou uma má absorção da glicose por via bucal,¹⁷⁷ descobriu-se que a glicose sublingual era um método fácil para elevar a glicose sanguínea em crianças gravemente doentes com malária.¹⁷⁸ Nas situações em que existe o perigo de aspiração e o acesso intravenoso se encontra indisponível, as soluções de glicose parentérica podem ser administradas através de sonda nasogástrica.¹⁷⁹

Minidose de glucagon

As crianças com doenças gastrointestinais e/ou baixa ingestão de hidratos de carbono por via oral com uma glicose sanguínea ≤4,4 mmol/l podem beneficiar de uma minidose de glucagon injetada pelos seus cuidadores para evitarem uma hipoglicemia iminente e hospitalizações.^{162,180} A dose de glucagon reconstituído é administrada por via subcutânea através de uma seringa de insulina de 100 U (1 unidade ~10 µg de glucagon) e é baseada na idade: 2 unidades (20 µg) por crianças ≤2 anos e 1 unidade/ano por crianças com idade ≥3 a 15 anos (com uma dose máxima de 150 µg ou 15 unidades). Se o nível de glicose sanguínea não subir durante os primeiros 30 minutos, deve ser administrada uma injeção de repetição, usando o dobro da dose inicial. O regime de minidose de glucagon resultou num aumento de 3,3 a 5 mmol/l da glucose (60 a 90 mg/dl) no espaço de 30 minutos após a administração, com um aumento médio de 4,7 mmol/l.¹⁶²

10. O PAPEL DA TECNOLOGIA NA REDUÇÃO DA HIPOGLICEMIA

Os rápidos avanços tecnológicos na gestão da diabetes com sistemas específicos para a MCG ou sistemas com MCG integrada e bomba

de insulina têm vindo a empoderar os indivíduos com DM1 para reduzirem ainda mais a frequência da hipoglicemia. Estão disponíveis muitos dispositivos tecnológicos para a redução da hipoglicemia; no entanto, a escolha do dispositivo deve ser uma decisão suportada por um diálogo entre o profissional de saúde e o indivíduo com diabetes. Estão incluídas recomendações e orientações mais detalhadas sobre a bomba e o MCG nos capítulos da ISPAD sobre a bomba e o MCG, respetivamente (ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 16, Tecnologias na diabetes: monitorização da glicose e Capítulo 17, Tecnologias na diabetes: administração de insulina).

Infusão contínua subcutânea de insulina (ISCI)

A ISCI pode reduzir a hipoglicemia. Uma meta-análise demonstrou que a terapêutica com bomba em crianças pode ser superior às injeções na redução da hipoglicemia grave.¹⁸¹ Comparativamente à terapêutica com injeções, foi associado um risco inferior de hipoglicemia grave à ISCI nos estudos de registo T1D Exchange,¹⁸² DPV¹⁸³ e no registo internacional pediátrico SWEET.¹⁸⁴

Monitorização contínua da glicose: sistemas específicos

Estudos apresentaram uma redução do tempo passado com hipoglicemia com uma diminuição concomitante da HbA1c relacionadas com o uso do MCG tanto em crianças como em adultos.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Foi observada uma tendência de redução da hipoglicemia grave nos estudos de registo DPV e T1D Exchange com o início do uso da MCG.^{8,182} Os sensores com alertas de previsão podem reduzir ainda mais a hipoglicemia.¹⁸⁸ Estes alertas com monitorização de glicose em tempo real também podem contribuir para uma redução do MDH parental.⁸⁰ A MCG de registo intermitente (MCGri) (sem alertas) também tem o potencial de reduzir a hipoglicemia,¹⁸⁹ no entanto, a redução da hipoglicemia é superior com a MCG em tempo real comparativamente à MCG de registo intermitente¹⁹⁰ (MCGri) e é potencialmente uma melhor ferramenta de gestão para os indivíduos com elevado risco de hipoglicemia.

Terapêutica com bomba com sensor adjacente, com suspensão com baixa glicose e suspensão com previsão de baixa glicose

A incorporação de algoritmos na terapêutica com bomba com sensor adjacente reduz ainda mais o tempo passado com hipoglicemia devido à suspensão da administração de insulina basal com a hipoglicemia (suspensão com baixa glicose)^{118,191} e com a previsão da hipoglicemia.^{4,192} Os sistemas com suspensão com previsão de baixa glicose (SPBG) incluem o sistema de SPBG da Medtronic e o Tandem Basal IQ também da Medtronic. O sistema de SPBG da Medtronic suspende a insulina basal quando o sensor de glicose (SG) está em ou perto dos 3,9 mmol/l (70 mg/dl) acima do limite mais baixo estabelecido para o doente e se prevê que esteja 1,1 mmol/l (20 mg/dl) acima deste baixo limite em 30 minutos. A seguir à suspensão da bomba e na ausência da interferência do utilizador, a infusão de insulina é retomada após um período máximo de suspensão de 2 horas ou mais cedo, se os parâmetros de recomeço automático forem cumpridos. Estudos prospetivos e retrospectivos demonstraram que a SPBG reduz a hipoglicemia.^{4-6,193,194} O tempo passado com hipoglicemia <3,5 mmol/l foi reduzido de 2,8% iniciais para 1,5% durante o estudo de 6 meses, comparativamente a uma redução de 3% para 2,6% com BSA, representando cerca de 50% de redução da hipoglicemia.⁴

O Tandem Basal IQ, disponível com o MCG Dexcom G6® e a

bomba Tandem t:slim X2, usa um algoritmo de regressão linear que assenta nos últimos 4 valores de GS para prever o nível de GS em 30 minutos. Este sistema suspende a insulina basal quando prevê que a GS seja de 4,4 mmol/l (80 mg/dl) em 30 minutos ou se a GS atual for <3,9 mmol/l (70 mg/dl). O tempo passado com hipoglicemia <3,9 mmol/l diminuiu de 3,6% iniciais para 2,6% durante o período de 3 semanas do SPBG comparativamente a 3,2% com a terapêutica com bomba com sensor adjacente, representando uma redução relativa de 31% da hipoglicemia.¹⁹² O retomar da insulina é mais agressivo e, consequentemente, não foi observada diferença nos níveis médios de GS nos dois grupos ou no tempo passado com hiperglicemia.¹⁹²

Sistemas de circuito fechado híbrido

A administração automatizada de insulina oferece o potencial de mitigar as flutuações significativas da glicemia associadas à terapêutica convencional. Estes sistemas utilizam um algoritmo de controle que aumenta e diminui automaticamente e de modo contínuo a administração subcutânea de insulina baseada nos níveis de glicose registados pelo sensor em tempo real. Estão disponíveis vários sistemas mas pode ser que nem todos tenham aprovação regulamentar a nível nacional: o Medtronic 670G/770G^{195,196} e o Medtronic 780G¹⁹⁷ com um algoritmo avançado estão aprovados para o uso em crianças com 7 anos e acima, o Control IQ (Tandem Inc., San Diego, Califórnia, EUA)^{198,199} em crianças com 6 anos e acima e a app interoperável CamAPS FX^{119,200-202} (CamDiab, Cambridge, UK) para crianças com 1 ano e acima. Estes sistemas de circuito fechado híbrido requerem a introdução pelo utilizador dos bólus de insulina para as refeições ± correções. Tanto nos ensaios clínicos como nos estudos observacionais, estes sistemas apresentaram consistentemente uma redução do tempo passado com hipoglicemia, ao mesmo tempo que melhoraram o tempo dentro do intervalo-alvo da glicose.^{195,196,198,203,204} Uma melhoria da variabilidade glicêmica, especialmente durante a noite, com uma redução da hipoglicemia tem o potencial de melhorar o sono e a qualidade de vida das crianças e dos seus pais.²⁰⁵ Os indivíduos com RCH também têm o potencial para melhorar a sua consciência da hipoglicemia com estes sistemas.¹¹⁹ A utilização de sistemas de circuito fechado em indivíduos com RCH apresentou uma redução da hipoglicemia com valores de hipoglicemia autoreportados superiores durante a hipoglicemia controlada. No entanto, isto não esteve associado a uma melhoria das respostas hormonais contra-regulatórias o que pode ter sido devido a uma duração relativamente curta (8 semanas) de utilização do sistema.¹¹⁹ Continua a haver avanços neste campo, na perspetiva de um sistema de circuito fechado completamente automatizado, que possa melhorar ainda mais os resultados glicêmicos e reduzir o fardo da doença em indivíduos com DM1.

11. SUMÁRIO

A gestão do diabetes deve otimizar a glicemia com hipoglicemias mínimas de modo a impactar positivamente a qualidade de vida. A educação e a gestão da hipoglicemia são fundamentais nos cuidados das crianças com DM1. Estas orientações fornecem uma abordagem de gestão da hipoglicemia baseada na evidência.

Referências bibliográficas:

- Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(6):750-756.
- Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(9):1126-1131.
- Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(8):1583-1591.
- Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2018;41(2):303-310.
- Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*. 2017;40(6):764-770.
- Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(3):173-182.
- Haynes A, Hermann JM, Clapin H, et al. Decreasing Trends in Mean HbA1c Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria between 1995 and 2016. *Diabetes care*. 2019;42(9):1630-1636.
- Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes care*. 2020;43(3):e40-e42.
- van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes care*. 2019;42(11):2050-2056.
- Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021.
- Saiyed M, Hasnani D, Alonso GT, et al. Worldwide differences in childhood type 1 diabetes: The SWEET experience. *Pediatric diabetes*. 2021;22(2):207-214.
- Group IHS. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(1):155-157.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes care*. 2019;42(8):1593-1603.
- Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):362-372.
- Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *The American journal of physiology*. 1991;260(1 Pt 1):E67-74.
- Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(3):777-781.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes care*. 2013;36(5):1384-1395.
- Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(3):641-654.
- Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes care*. 2005;28(5):1245-1249.
- Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(2):271-286.
- Bulsara MK, Holman CD, Davis EA, Jones TW. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(10):2293-2298.
- Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(19):2511-2518.
- Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes care*. 1997;20(1):22-25.
- Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes care*. 1997;20(5):714-720.
- Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(1):51-58.
- Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS medicine*. 2014;11(10):e1001742.
- Fredheim S, Johansen A, Thorsen SU, et al. Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta diabetologica*. 2015;52(3):591-599.
- O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes care*. 2011;34(11):2379-2380.
- Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatric diabetes*. 2017;18(7):643-650.
- Gomes MB, Negrato CA, Cobas R, et al. Determinants of intensive insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes: data from a nationwide multicenter survey in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:67.
- Sudhanshu S, Nair VV, Godbole T, et al. Glycemic Control and Long-term Complications in Pediatric Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A Single-center Experience from Northern India. *Indian pediatrics*. 2019;56(3):191-195.
- Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015.
- Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia*. 2014;57(8):1578-1585.
- Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A 1c and treatment modality. *BMJ open diabetes research & care*. 2017;5(1):e000377.
- Cooper MN, O'Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(10):2164-2170.
- Johansen A, Kanijo B, Fredheim S, et al. Prevalence and predictors of severe hypoglycemia in Danish children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015;16(5):354-360.
- Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos C, Muller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*. 2005;48(10):1965-1970.
- Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007;50(12):2439-2442.
- Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes care*. 2008;31(5):922-926.
- Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1

- diabetic patients in Norway. *Diabetologia*. 2006;49(2):298-305.
41. Wasag DR, Gregory JW, Dayan C, Harvey JN. Excess all-cause mortality before age 30 in childhood onset type 1 diabetes: data from the Brecon Group Cohort in Wales. *Archives of disease in childhood*. 2018;103(1):44-48.
 42. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, et al. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(1):56-63.
 43. Zaccardi F, Dhalwani NN, Webb DR, Davies MJ, Khunti K. Global burden of hypoglycaemia-related mortality in 109 countries, from 2000 to 2014: an analysis of death certificates. *Diabetologia*. 2018;61(7):1592-1602.
 44. Tu E, Twigg SM, Duflou J, Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations. *The Medical journal of Australia*. 2008;188(12):699-702.
 45. Marques JL, George E, Peacey SR, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997;14(8):648-654.
 46. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16(8):626-631.
 47. Lo SS, Sutton MS, Leslie RD. Information on type 1 diabetes mellitus and QT interval from identical twins. *The American journal of cardiology*. 1993;72(3):305-309.
 48. Kacheva S, Karges B, Göller K, Marx N, Mischke K, Karges W. QT prolongation caused by insulin-induced hypoglycaemia - An interventional study in 119 individuals. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;123:165-172.
 49. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the 'dead in bed' syndrome. *International journal of cardiology*. 2010;138(1):91-93.
 50. <https://danii.org.au/>.
 51. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatric diabetes*. 2006;7(5):289-297.
 52. Aye T, Reiss AL, Kesler S, et al. The feasibility of detecting neuropsychologic and neuroanatomic effects of type 1 diabetes in young children. *Diabetes care*. 2011;34(7):1458-1462.
 53. Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(10):2372-2377.
 54. Lin A, Northam EA, Rankins D, Werther GA, Cameron FJ. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatric diabetes*. 2010;11(4):235-243.
 55. Cameron FJ. The Impact of Diabetes on Brain Function in Childhood and Adolescence. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62(4):911-927.
 56. Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):427-436.
 57. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(3):305-312.
 58. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *The New England journal of medicine*. 2007;356(18):1842-1852.
 59. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*. 2008;31(10):1933-1938.
 60. Jacobson AM, Ryan CM, Braffett BH, et al. Cognitive performance declines in older adults with type 1 diabetes: results from 32 years of follow-up in the DCCT and EDIC Study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(7):436-445.
 61. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B. Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clinical neuropathology*. 1989;8(2):63-68.
 62. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2008;153(3):385-390.
 63. Hershey T, Perantie DC, Wu J, Weaver PM, Black KJ, White NH. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(1):236-241.
 64. Mauras N, Buckingham B, White NH, et al. Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes care*. 2021;44(4):983-992.
 65. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, et al. Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*. 2015;64(5):1770-1779.
 66. Harris SB, Khunti K, Landin-Olsson M, et al. Descriptions of health states associated with increasing severity and frequency of hypoglycemia: a patient-level perspective. *Patient preference and adherence*. 2013;7:925-936.
 67. Driscoll KA, Raymond J, Naranjo D, Patton SR. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. *Current diabetes reports*. 2016;16(8):77.
 68. Barnard KD, Wysocki T, Allen JM, et al. Closing the loop overnight at home setting: psychosocial impact for adolescents with type 1 diabetes and their parents. *BMJ open diabetes research & care*. 2014;2(1):e000025.
 69. Majidi S, Driscoll KA, Raymond JK. Anxiety in children and adolescents with type 1 diabetes. *Current diabetes reports*. 2015;15(8):619.
 70. Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihailescu D, Nemeth J, Quinn L. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(1):167-177.
 71. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Sovik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(1):72-78.
 72. Hawkes CP, McDarby V, Cody D. Fear of hypoglycemia in parents of children with type 1 diabetes. *Journal of paediatrics and child health*. 2014;50(8):639-642.
 73. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Parental fear of hypoglycemia: young children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatric diabetes*. 2007;8(6):362-368.
 74. Pacaud D, Hermann JM, Karges B, et al. Risk of recurrent severe hypoglycemia remains associated with a past history of severe hypoglycemia up to 4 years: Results from a large prospective contemporary pediatric cohort of the DPV initiative. *Pediatric diabetes*. 2018;19(3):493-500.
 75. Clarke WL, Gonder-Frederick A, Snyder AL, Cox DJ. Maternal fear of hypoglycemia in their children with insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1998;11 Suppl 1:189-194.
 76. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Fear of hypoglycemia in parents of young children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Psychol Med Settings*. 2008;15(3):252-259.
 77. Green LB, Wysocki T, Reineck BM. Fear of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Journal of pediatric psychology*. 1990;15(5):633-641.
 78. Kamps JL, Roberts MC, Varela RE. Development of a new fear of hypoglycemia scale: preliminary results. *Journal of pediatric psychology*. 2005;30(3):287-291.
 79. S P. Intervening on hypoglycemia fear in parents of young children using direct-to-home video-based telehealth. *Advanced Technologies and Treatments for Diabetes Conference 2-5 June 2021; Virtual*.
 80. Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes care*. 2018;41(12):2641-2643.
 81. Abraham MB, Nicholas JA, Crone M, Ly TT, Davis EA, Jones TW. The Importance of the Hawthorne Effect on Psychological Outcomes Unveiled in a Randomized Controlled Trial of Diabetes Technology. *Journal of diabetes science and technology*. 2018;12(3):735-736.
 82. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(3):495-500, v-vi.
 83. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes*. 1991;40(3):358-363.
 84. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *The New England journal of medicine*. 1988;318(23):1487-1492.
 85. Hepburn DA, Patrick AW, Brash HM, Thomson I, Frier BM. Hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes: a lower plasma glucose is required to

- stimulate sympatho-adrenal activation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1991;8(10):934-945.
86. Jones TW, Borg WP, Borg MA, et al. Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(6):1713-1718.
 87. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*. 1988;37(7):901-907.
 88. McCrimmon RJ, Gold AE, Deary IJ, Kelnar CJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes care*. 1995;18(6):858-861.
 89. Tupola S, Rajantie J. Documented symptomatic hypoglycaemia in children and adolescents using multiple daily insulin injection therapy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(6):492-496.
 90. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet*. 1997;350(9090):1505-1510.
 91. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycaemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315(4):215-219.
 92. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, et al. Variations in Brain Volume and Growth in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):476-485.
 93. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes & metabolism*. 2010;36 Suppl 3:S64-74.
 94. Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*. 1994;17(12):1397-1403.
 95. Arbelaez AM, Xing D, Cryer PE, et al. Blunted glucagon but not epinephrine responses to hypoglycemia occurs in youth with less than 1 yr duration of type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2014;15(2):127-134.
 96. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(10):1802-1806.
 97. Abraham MB, Gallego PH, Brownlee WM, Smith GJ, Davis EA, Jones TW. Reduced prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in a population-based clinic sample of youth with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(8):729-733.
 98. Korytkowski MT, Mokan M, Veneman TF, Mitrakou A, Cryer PE, Gerich JE. Reduced beta-adrenergic sensitivity in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *Diabetes care*. 1998;21(11):1939-1943.
 99. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes care*. 2008;31(11):2110-2112.
 100. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes care*. 1994;17(7):697-703.
 101. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes care*. 1995;18(4):517-522.
 102. Hatle H, Bjørgaas MR, Skrivarhaug T, et al. Assessing awareness of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: Evaluation of established questionnaires. *Pediatric diabetes*. 2020;21(2):300-309.
 103. Graveling AJ, Noyes KJ, Allerhand MH, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and identification of predictive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15(3):206-213.
 104. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycaemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1987;316(22):1376-1383.
 105. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991;40(2):223-226.
 106. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2006;290(6):E1331-1338.
 107. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1657-1662.
 108. Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR, et al. Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes care*. 1991;14(2):109-118.
 109. Amiel SA, Gale E. Physiological responses to hypoglycemia. Counterregulation and cognitive function. *Diabetes care*. 1993;16 Suppl 3:48-55.
 110. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Handbook of clinical neurology*. 2013;117:295-307.
 111. McCrimmon RJ. RD Lawrence Lecture 2015 Old habits are hard to break: lessons from the study of hypoglycaemia. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(2):148-155.
 112. Thompson RF, Spencer WA. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological review*. 1966;73(1):16-43.
 113. McNeilly AD, Gallagher JR, Huang JT, Ashford ML, McCrimmon RJ. High Intensity Exercise as a Dishabituating Stimulus Restores Counterregulatory Responses in Recurrently Hypoglycemic Rodents. *Diabetes*. 2017.
 114. Farrell CM, McNeilly AD, Fournier P, et al. A randomised controlled study of high intensity exercise as a dishabituating stimulus to improve hypoglycaemia awareness in people with type 1 diabetes: a proof-of-concept study. *Diabetologia*. 2020.
 115. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344(8918):283-287.
 116. Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E, et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPaSS trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4063-4070.
 117. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016.
 118. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(12):1240-1247.
 119. Burckhardt MA, Abraham MB, Dart J, et al. Impact of hybrid closed loop therapy on hypoglycemia awareness in individuals with type 1 diabetes and impaired hypoglycemia awareness. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021.
 120. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002;19(1):70-73.
 121. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(1):37-40.
 122. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2000;76(894):230-232.
 123. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1998;132(5):882-884.
 124. Boileau P, Aboumrab B, Bougneres P. Recurrent comas due to secret self-administration of insulin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(2):430-431.
 125. Bauman V, Sturkey AC, Sherafat-Kazemzadeh R, et al. Factitious hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19(4):823-831.
 126. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15 Suppl 20:203-223.
 127. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):963-968.
 128. Tamborlane WV. Triple jeopardy: nocturnal hypoglycemia after exercise in the young with diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):815-816.

129. Arky RA, Freinkel N. Alcohol hypoglycemia. V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis in starvation, with special reference to obesity. *The New England journal of medicine*. 1966;274(8):426-433.
130. Kolarzinski JW, Ylikahri R, Harkonen M, Koivisto VA. The acute effect of ethanol on counterregulatory response and recovery from insulin-induced hypoglycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(2):384-388.
131. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(11):1888-1893.
132. Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF, Mukamal KJ, Beulens JW. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes care*. 2015;38(4):723-732.
133. Prolonged Nocturnal Hypoglycemia Is Common During 12 Months of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1004-1008.
134. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr*. 1997;131:27-33.
135. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1997;130(3):366-372.
136. Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ, Macdonald IA, Matthews D, Dunger DB. Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 1999;22(7):1144-1150.
137. Fredheim S, Foli-Andersen P, Laerkholm G, et al. Adrenaline and cortisol levels are lower during nighttime than daytime hypoglycaemia in children with type 1 diabetes. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2018;107(10):1759-1765.
138. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(2):165-174.
139. Wilson DM, Calhoun PM, Maahs DM, et al. Factors Associated with Nocturnal Hypoglycemia in At-Risk Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2015.
140. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(5):625-630.
141. Mitsuishi S, Nishimura R, Ando K, Tsujino D, Utsunomiya K. Can Fasting Glucose Levels or Post-Breakfast Glucose Fluctuations Predict the Occurrence of Nocturnal Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients Receiving Basal-Bolus Insulin Therapy with Long-Acting Insulin? *PLoS one*. 2015;10(12):e0144041.
142. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Archives of disease in childhood*. 1999;81(2):138-142.
143. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJ, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes care*. 2003;26(1):9-15.
144. Miles HL, Acerini CL. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatric drugs*. 2008;10(3):163-176.
145. Barton AL, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Is bedtime supper necessary for older children with diabetes using glargine insulin in multiple daily injection regimens? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(2):238-241.
146. Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocrine journal*. 2017;64(2):133-140.
147. 147. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):224-232.
148. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1984;252(24):3378-3381.
149. Georgakopoulos K, Katsilambros N, Fragaki M, et al. Recovery from insulin-induced hypoglycemia after saccharose or glucose administration. *Clin Physiol Biochem*. 1990;8(5):267-272.
150. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1993;16(8):1131-1136.
151. McTavish L, Wiltshire E. Effective treatment of hypoglycemia in children with type 1 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Pediatric diabetes*. 2011;12(4 Pt 2):381-387.
152. McTavish L, Corley B, Weatherall M, Wiltshire E, Krebs JD. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017.
153. Pinsker JE, Bartee A, Katz M, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Necessitates Less Carbohydrate Supplementation to Rescue Hypoglycemia: Need to Revisit Current Hypoglycemia Treatment Guidelines. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021;23(7):512-516.
154. Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(8):462-469.
155. Carlson JN, Schunder-Tatzber S, Neilson CJ, Hood N. Dietary sugars versus glucose tablets for first-aid treatment of symptomatic hypoglycaemia in awake patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2017;34(2):100-106.
156. <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>. In.
157. Husband AC, Crawford S, McCoy LA, Pacaud D. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2010;11(3):154-158.
158. Erbas IM, Abaci A, Anik A, et al. Comparison of the effectiveness of simple carbohydrates on hypoglycemic episodes in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A randomized study in a diabetes camp. *Pediatric diabetes*. 2020;21(7):1249-1255.
159. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Archives of internal medicine*. 1990;150(3):589-593.
160. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Del Re L. Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(5):1006-1015.
161. 161. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2200-2204.
162. Chung ST, Haymond MW. Minimizing morbidity of hypoglycemia in diabetes: a review of mini-dose glucagon. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(1):44-51.
163. Pearson T. Glucagon as a treatment of severe hypoglycemia: safe and efficacious but underutilized. *The Diabetes educator*. 2008;34(1):128-134.
164. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2016;39(4):555-562.
165. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes care*. 2016;39(2):264-270.
166. Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: A phase 3 randomized crossover study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(7):1167-1175.
167. Pontiroli AE, Tagliabue E. Intranasal versus injectable glucagon for hypoglycemia in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2020;57(6):743-749.
168. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatric diabetes*. 2018;19(5):1007-1013.
169. Yale JF, Dulude H, Egeth M, et al. Faster Use and Fewer Failures with Needle-

- Free Nasal Glucagon Versus Injectable Glucagon in Severe Hypoglycemia Rescue: A Simulation Study. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(7):423-432.
170. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214231s000lbl.pdf.
 171. Battelino T, Tehrani R, Bailey T, et al. Dasiglucagon, a next-generation ready-to-use glucagon analog, for treatment of severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: results of a phase 3, randomized controlled trial. *Pediatric diabetes*. 2021.
 172. Pieber TR, Aronson R, Hövelmann U, et al. Dasiglucagon: A Next-Generation Glucagon Analog for Rapid and Effective Treatment of Severe Hypoglycemia Results of Phase 3 Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes care*. 2021.
 173. <https://gvokeglucagon.com/pdf/gvoke-prescribing-information.pdf>.
 174. Christiansen MP, Cummins M, Prestrelski S, Close NC, Nguyen A, Junaidi K. Comparison of a ready-to-use liquid glucagon injection administered by autoinjector to glucagon emergency kit for the symptomatic relief of severe hypoglycemia: two randomized crossover non-inferiority studies. *BMJ open diabetes research & care*. 2021;9(1).
 175. Wood SP. Is D50 too much of a good thing? A reappraisal of the safety of 50% dextrose administration in patients with hypoglycemia. *JEMS : a journal of emergency medical services*. 2007;32(3):103-106, 108, 110.
 176. Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2005;22(7):512-515.
 177. Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of instant glucose. Failure of absorption through oral mucosa. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1978;240(15):1611-1612.
 178. Graz B, Dicko M, Willcox ML, et al. Sublingual sugar for hypoglycaemia in children with severe malaria: a pilot clinical study. *Malaria journal*. 2008;7:242.
 179. Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children. Geneva: World Health Organization 2003.
 180. Haymond MW, Schreiner B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(4):643-645.
 181. Living Evidence for Diabetes Consortium. Australian Evidence-Based Clinical Guidelines for Diabetes 2020. Melbourne, Australia.
 182. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(2):66-72.
 183. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2017;318(14):1358-1366.
 184. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes care*. 2021;44(5):1176-1184.
 185. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(4):795-800.
 186. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55(12):3155-3162.
 187. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2010;363(4):311-320.
 188. Pühr S, Derdzinski M, Welsh JB, Parker AS, Walker T, Price DA. Real-World Hypoglycemia Avoidance with a Continuous Glucose Monitoring System's Predictive Low Glucose Alert. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(4):155-158.
 189. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539-550.
 190. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2275-2283.
 191. Choudhary P. Insulin pump therapy with automated insulin suspension: toward freedom from nocturnal hypoglycemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(12):1235-1236.
 192. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes care*. 2018;41(10):2155-2161.
 193. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(5):288-291.
 194. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink data download in a real-world setting. *Acta diabetologica*. 2017;54(3):317-319.
 195. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(1):11-19.
 196. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(3):155-163.
 197. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021;397(10270):208-219.
 198. Bretton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2020;383(9):836-845.
 199. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019.
 200. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Suboptimally Controlled Adolescents With Type 1 Diabetes: A 3-Week, Free-Living, Randomized Crossover Trial. *Diabetes care*. 2016;39(11):2019-2025.
 201. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Adolescents With Type 1 Diabetes: A Free-Living, Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*. 2016;39(7):1168-1174.
 202. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321-1329.
 203. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, et al. Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes care*. 2020.
 204. Berget C, Messer LH, Vigers T, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatric diabetes*. 2020;21(2):310-318.
 205. Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes technology & therapeutics*. 2020;22(11):794-800.

Apêndice:**Apêndice 1.** Questionário de consciência da hipoglicemia de Clarke.

(Escolha apenas uma resposta a cada questão)

1. **Escolha a categoria que melhor o descreve.**
 - Tenho sempre sintomas quando o meu açúcar no sangue está baixo (C)
 - Por vezes tenho sintomas quando o meu açúcar no sangue está baixo (CD)
 - Já não tenho sintomas quando o meu açúcar no sangue está baixo (CD)

2. **Deixou de ter alguns dos sintomas que costumavam ocorrer quando o seu açúcar no sangue estava baixo?**
 - Sim (CD)
 - Não (C)

3. **Nos últimos seis meses, com que frequência teve episódios de hipoglicemia moderada em que pode ter ficado confuso, desorientado, letárgico e ter precisado de ajuda para se tratar?**
 - Nunca (C)
 - Uma ou duas vezes (CD)
 - De dois em dois meses (CD)
 - Uma vez por mês (CD)
 - Mais do que uma vez por mês (CD)

4. **No ano passado, com que frequência teve episódios de hipoglicemia grave, em que esteve inconsciente ou teve convulsões e precisou de glucagon ou glicose intravenosa?**
 - Nunca (C)
 - 1 a 3 vezes (CD)
 - 4 a 7 vezes (CD)
 - 8 a 11 vezes (CD)
 - 12 vezes ou mais (CD)

5. **Com que frequência teve no mês passado leituras <70 mg/dl (<3,9 mmol/l) com sintomas?**
 - Nunca
 - 1 a 3 vezes por mês
 - Uma vez por semana
 - 2 a 3 vezes por semana
 - 4 a 5 vezes por semana
 - Quase todos os dias

6. **Com que frequência teve no mês passado leituras <70 mg/dl (<3,9 mmol/l) sem sintomas?**
 - Nunca
 - 1 a 3 vezes por mês
 - Uma vez por semana
 - 2 a 3 vezes por semana
 - 4 a 5 vezes por semana
 - Quase todos os dias

Pontuação Q5 & Q6:
CD = resposta à Q5 vale menos do que a resposta à Q6
C = resposta à Q5 vale mais do que ou tem o mesmo valor da resposta à Q6

7. **Até onde é que desce o seu açúcar no sangue antes de sentir sintomas?**
 - 60-69 mg/dl ou 3,3-3,8 mmol/l (C)
 - 50-59 mg/dl ou 2,8-3,3 mmol/l (C)
 - 40-49 mg/dl ou 2,2-2,7 mmol/l (CD)
 - <40 mg/dl ou <2,2 mmol/l (CD)

8.	<p>Até que ponto consegue dizer pelos seus sintomas que o seu açúcar no sangue está baixo?</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca (CD)</p> <p><input type="checkbox"/> Raramente (CD)</p> <p><input type="checkbox"/> Por vezes (CD)</p> <p><input type="checkbox"/> Com frequência (C)</p> <p><input type="checkbox"/> Sempre (C)</p> <p>Pontuação</p> <p>C=consciente, CD= consciência diminuída, I= inconsciente</p> <p>Quatro ou mais respostas CD = consciência diminuída</p>
-----------	---

Baseado em: Clarke W, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycaemia in adults with IDDM. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-522.

Apêndice 2. Questionário de consciência da hipoglicemia de Clarke modificado. (Escolha apenas uma resposta a cada questão)

	<p>1. No último mês, quantas vezes teve níveis de glicose sanguínea (GS) inferiores a 3,5 mmol/l (63 mg/dl)?</p> <p><input type="checkbox"/> Nenhuma</p> <p><input type="checkbox"/> Uma a três vezes no último mês</p> <p><input type="checkbox"/> Uma vez por semana</p> <p><input type="checkbox"/> Duas a três vezes por semana</p> <p><input type="checkbox"/> Mais de três vezes por semana</p>
<p>C=0</p> <p>PI=1</p> <p>I=2</p>	<p>2. No último mês, quantas vezes fez o teste e descobriu níveis de GS inferiores a 3,5 mmol/l (63 mg/dl) sem perceber que o seu nível de GS estava baixo?</p> <p><input type="checkbox"/> Nenhuma</p> <p><input type="checkbox"/> Uma a quatro vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Mais de quatro vezes</p>
<p>C = 0</p> <p>PI = 1</p> <p>I = 2</p>	<p>3. Assinale a caixa que melhor o descreve.</p> <p>Eu tenho...</p> <p><input type="checkbox"/> sempre</p> <p><input type="checkbox"/> por vezes</p> <p><input type="checkbox"/> nunca</p> <p>.... sinais de quando o meu nível de GS está baixo.</p>
<p>I = 2</p> <p>PI = 1</p> <p>C = 0</p> <p>C = 0</p>	<p>4. Até que ponto é que o seu nível de GS cai antes de notar quaisquer sinais?</p> <p><input type="checkbox"/> Menos de 2,5 mmol/l (45 mg/dl)</p> <p><input type="checkbox"/> 2,5-3,0 mmol/l (45-54 mg/dl)</p> <p><input type="checkbox"/> 3,0-3,5 mmol/l (54-63 mg/dl)</p> <p><input type="checkbox"/> Superior a 3,5 mmol/l (63 mg/dl)</p>
<p>I = 2</p> <p>I = 2</p> <p>PI = 1</p> <p>PI = 1</p> <p>C = 0</p>	<p>5. Consegue dizer que o seu nível de GS está baixo através de certos sinais ou comportamentos?</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Raramente</p> <p><input type="checkbox"/> Por vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Normalmente</p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p>
<p>I = 2</p> <p>C = 0</p>	<p>6. Deixou de ter alguns sinais e sintomas que costumavam ocorrer quando o seu nível de GS estava baixo?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p>

As questões 2 a 6 têm uma pontuação C: consciente, PI: parcialmente inconsciente, I: inconsciente

Uma pontuação ≥ 4 implica uma consciência reduzida da hipoglicemia

Adaptado de Clarke W, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycaemia in adults with IDDM. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-522.

Apêndice 3. Pontuação Gold.

Apercebes-te de quando as tuas hipoglicemias estão a começar? (assinala apenas uma)

Sempre			Nunca			
1	2	3	4	5	6	7

Uma pontuação ≥ 4 implica uma consciência reduzida da hipoglicemiaBaseado em Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703.