

Relato de Caso

Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Grave e Recorrente Associada à Quetiapina em um Paciente com Esquizofrenia: Relato de Caso

Inês Grenha ^{1,*}, Mariana Maia Marques ¹, Soraia Rodrigues ¹, Leonor Lopes ¹, Juliana Lima Freixo ¹, Mercedes Alvarez ¹

¹ Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Unidade Local de Saúde do Alto Minho (ULSAM), Viana do Castelo, Portugal.

* Correspondência: ines.grenha@hotmail.com.

Resumo: Antipsicóticos atípicos são frequentemente associados a distúrbios metabólicos, como ganho de peso, resistência à insulina e hiperglicemia. Em contraste, a hipoglicemia induzida por fármacos é raramente descrita, particularmente com a quetiapina. Relatamos um caso de hipoglicemia hiperinsulinêmica grave e recorrente temporalmente associada ao uso de quetiapina em um paciente com esquizofrenia, com resolução após a retirada do fármaco. Um homem de 72 anos, com esquizofrenia, foi internado por descompensação psicótica aguda enquanto fazia uso crônico de haloperidol e quetiapina 150 mg/dia. Pouco após a admissão, desenvolveu hipoglicemias hiperinsulinêmicas recorrentes, predominantemente pós-prandiais, com glicemia plasmática atingindo 20–40 mg/dL, repetidamente assintomáticas. Durante um episódio documentado (glicemia de 48 mg/dL), a insulina e o peptídeo C encontravam-se inadequadamente elevados, confirmando hiperinsulinemia endógena. Insuficiência adrenal, hipotireoidismo, insulinoma, tumores secretores de IGF-2, nesidioblastose, disfunção hepática e hipoglicemia factícia foram investigados de forma sistemática, sem evidências que sustentassem esses diagnósticos alternativos. A hipoglicemia resolreu-se prontamente após a descontinuação da quetiapina e recorreu após reexposição ao fármaco. A substituição por tiapride levou à estabilização metabólica completa, sem novos episódios hipoglicêmicos. Este caso destaca um efeito adverso raro, porém potencialmente fatal, da quetiapina. Os clínicos devem permanecer vigilantes quanto à ocorrência de hipoglicemia em indivíduos suscetíveis, particularmente pacientes idosos ou com distúrbios subjacentes do metabolismo da glicose, uma vez que o reconhecimento precoce e a retirada do fármaco podem prevenir complicações graves.

Palavras-chave: Quetiapina; Hipoglicemia; Esquizofrenia; Agentes Antipsicóticos; Psiquiatria.



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

Antipsicóticos atípicos são amplamente utilizados no manejo da esquizofrenia e de outros transtornos psiquiátricos relacionados. Seus efeitos adversos metabólicos, particularmente ganho de peso, resistência à insulina, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2, são bem documentados e são mediados predominantemente pelo antagonismo de receptores serotoninérgicos (5-HT_{2A/C}), histaminérgicos (H₁) e muscarínicos, o que compromete a sensibilidade à insulina e promove adiposidade [1–3]. Em contraste, a hipoglicemia induzida por antipsicóticos atípicos é extremamente rara, e as evidências disponíveis se limitam, em grande parte, a relatos de caso isolados. Entre esses agentes, a quetiapina está mais comumente associada à hiperglicemia, cetoacidose diabética ou diabetes mellitus de início recente do que à hipoglicemia [4].

Os mecanismos propostos para a hipoglicemia pós-prandial induzida por antipsicóticos incluem o aumento da secreção de insulina pelas células β pancreáticas por meio do antagonismo dos receptores α_2 -adrenérgicos e muscarínicos M3, o aumento da sinalização da insulina e a suscetibilidade individual em pacientes com desregulação prévia do metabolismo da glicose [5-7]. É importante destacar que a quetiapina apresenta afinidade relativamente menor pelos receptores α_2 -adrenérgicos e muscarínicos M3 em comparação com a clozapina ou a olanzapina, sugerindo que fatores adicionais, como metabólitos ativos ou vulnerabilidade individual, possam contribuir para esse efeito adverso raro. A hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial recorrente, particularmente com níveis de glicose abaixo de 40 mg/dL, justifica uma investigação minuciosa de causas potencialmente fatais, como insulinoma, tumores produtores de IGF-2, insuficiência adrenal, disfunção hepática e doenças críticas [8]. As causas induzidas por fármacos também fazem parte do diagnóstico diferencial, mas os antipsicóticos raramente são reconhecidos como possíveis agentes causais.

Apresentamos um caso de hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial grave, recorrente e assintomática, temporalmente associada ao uso de quetiapina em um paciente idoso com esquizofrenia. A gravidade da hipoglicemia, com valores repetidos de glicose abaixo de 40 mg/dL, e a idade avançada do paciente ressaltam o potencial impacto clínico dessa reação adversa rara. A resolução após a descontinuação do fármaco e a recorrência após a reexposição sustentam fortemente uma relação causal, ilustrando um efeito adverso raro, porém clinicamente relevante.

2. Relato de Caso

Um homem de 72 anos, com história de mais de 30 anos de esquizofrenia, foi internado em uma unidade psiquiátrica de internação devido à progressão, ao longo de três meses, de desorganização comportamental e alucinações auditivas. Segundo sua esposa, ele havia se tornado progressivamente dependente para atividades básicas da vida diária, recusava-se a se alimentar e expressava intenção suicida. Não havia relato de infecções recentes, uso de substâncias ou eventos médicos agudos. Seu esquema psiquiátrico crônico incluía haloperidol depot 100 mg mensal, quetiapina 150 mg/dia, amisulprida 50 mg/dia, mirtazapina 30 mg/dia e alprazolam 1 mg/dia. Os antecedentes médicos eram relevantes para doença respiratória crônica, hiperplasia prostática benigna, dislipidemia e um nódulo parotídeo em investigação. Ele não tinha diagnóstico de diabetes mellitus e não utilizava agentes hipoglicemiantes. Um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) realizado dois anos antes havia documentado hipoglicemia pós-carga (43 mg/dL), apesar de valores de jejum normais, achado que não foi posteriormente investigado. À época desse TOTG, o paciente já fazia uso de quetiapina como parte de seu regime antipsicótico crônico.

Na admissão, o paciente apresentava-se perplexo, com acentuada lentificação psicomotor, aumento da latência da fala, ecolalia, verbigeração e prováveis alucinações auditivas. Referia sentir-se “muito triste”, porém com dificuldade de elaborar. O exame físico mostrou um idoso magro (índice de massa corporal em torno de 19 kg/m²), normotensão e afebril, sem déficits neurológicos focais. Os exames laboratoriais revelaram hemograma normal, eletrólitos, função renal e hepática dentro da normalidade. A tomografia computadorizada (TC) de crânio evidenciou alterações isquêmicas crônicas de pequenos vasos, sem sinais de isquemia aguda, hemorragia ou lesões expansivas. Dada a gravidade da desorganização comportamental, o paciente foi internado para estabilização. Seu regime antipsicótico habitual foi inicialmente mantido, com monitorização rigorosa.

No segundo dia de internação, uma glicemia capilar aleatória revelou hipoglicemia de 42 mg/dL, de forma assintomática. Nos dias e semanas subsequentes, ele desenvolveu episódios recorrentes de hipoglicemia, predominantemente no período pós-prandial, com valores de glicose venosa ou capilar entre 20 e 50 mg/dL. Notavelmente, frequentemente não apresentava sintomas adrenérgicos ou neuroglicopênicos, permanecendo

clinicamente assintomático durante muitos desses episódios. Essa relativa escassez de sintomas adrenérgicos foi notável, considerando a gravidade da hipoglicemia. Os valores de glicemia em jejum mantiveram-se consistentemente dentro da normalidade, enquanto as medidas pós-prandiais eram frequentemente baixas. Vários episódios exigiram administração urgente de carboidratos por via oral ou glicose intravenosa. As equipes de endocrinologia e clínica médica foram acionadas.

Durante um episódio documentado de hipoglicemia (glicemia plasmática de 48 mg/dL), a avaliação bioquímica revelou nível de insulina de 18,9 µIU/mL (intervalo de referência 2,2–25 µIU/mL) e nível de peptídeo C de 11,31 ng/mL (intervalo de referência 0,78–5,19 ng/mL), valores inadequadamente elevados no contexto de hipoglicemia e diagnósticos de hiperinsulinemia endógena. Os níveis de beta-hidroxibutirato encontravam-se suprimidos, reforçando um mecanismo mediado por insulina. O fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), os níveis de cortisol e os testes de função tireoidiana estavam normais. Exames de imagem adicionais, incluindo TC de abdome e tórax, não revelaram massa pancreática, patologia adrenal ou hepática, nem evidências de malignidade. Um rastreio toxicológico formal para sulfonilureias não estava disponível no hospital, mas não havia acesso conhecido a insulina exógena ou sulfonilureias, nem sinais sugestivos de insuficiência adrenal, infecção grave ou insuficiência hepática. Em conjunto, os achados eram compatíveis com hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial em um paciente com disglicemia pré-existente.

Após discussão multidisciplinar, considerou-se a hipótese de hiperinsulinismo induzido por fármacos. A quetiapina, que fazia parte do regime antipsicótico crônico do paciente e foi mantida durante a internação, emergiu como um provável fator contribuinte com base na associação temporal, plausibilidade farmacológica e ausência de uma explicação alternativa mais provável. Assim, a quetiapina foi suspensa e substituída por risperidona. A acarbose foi introduzida como medida adjuvante para abordar a disglicemia pós-prandial subjacente. Nos dias subsequentes, os episódios de hipoglicemia resolvem-se completamente, com normalização dos níveis glicêmicos pós-prandiais. Contudo, devido à persistência de sintomas psicóticos e instabilidade comportamental, a quetiapina foi posteriormente reintroduzida após consideração clínica do balanço risco–benefício. Em até 48 horas, a hipoglicemia pós-prandial recorrente reapareceu, com valores tão baixos quanto 35 mg/dL.

Esse padrão positivo de retirada e reexposição (dechallenge–rechallenge) sustentou fortemente uma relação causal entre a quetiapina e a hipoglicemia hiperinsulinêmica. A quetiapina foi definitivamente descontinuada e substituída por tiapride. Nenhum novo episódio de hipoglicemia ocorreu durante as seis semanas restantes de internação. Na alta, o paciente apresentou melhora da organização do pensamento, redução dos sintomas psicóticos e controle metabólico estável. Manteve seguimento ambulatorial em psiquiatria e endocrinologia, sem registro de novos episódios de hipoglicemia.

3. Discussão

Este caso ilustra um efeito adverso raro, porém clinicamente relevante: hipoglicemia hiperinsulinêmica grave e recorrente associada ao uso de quetiapina em um paciente idoso com esquizofrenia. A associação é sustentada pela proximidade temporal, pela investigação sistemática de etiologias alternativas e por um claro padrão de retirada e reexposição (dechallenge–rechallenge). Os efeitos metabólicos dos antipsicóticos atípicos, particularmente ganho de peso, resistência à insulina e hiperglicemia, estão bem estabelecidos [1–4]. A quetiapina é comumente associada à intolerância à glicose e, em alguns relatos, à cetoacidose diabética. Em contraste, a hipoglicemia é raramente descrita. Os relatos existentes envolvem, em geral, pacientes idosos, polifarmácia ou vulnerabilidade metabólica subjacente [6,9–12].

Diversos mecanismos podem explicar como a quetiapina poderia precipitar hipoglicemia hiperinsulinêmica. Primeiramente, o antagonismo dos receptores α_2 -adrenérgicos

nas células β pancreáticas remove um sinal inibitório da secreção de insulina, levando ao aumento da liberação de insulina em resposta às refeições [5,6]. Em segundo lugar, o antagonismo dos receptores muscarínicos M3 pode, paradoxalmente, aumentar a secreção de insulina em células β sensibilizadas, particularmente no contexto de desregulação glicêmica pós-prandial pré-existente [7]. Em terceiro lugar, diferenças individuais na responsividade das células β e nos hormônios contrarregulatórios, juntamente com fatores coexistentes como idade, estado nutricional e comorbidades, podem modular o efeito final do fármaco sobre a homeostase da glicose [10]. É digno de nota que a quetiapina apresenta menor afinidade pelos receptores α 2-adrenérgicos e muscarínicos M3 do que a clozapina ou a olanzapina, que estão mais fortemente associadas à desregulação metabólica, sugerindo que metabólitos ativos, como a norquetiapina, ou vulnerabilidade específica do paciente possam desempenhar um papel contributivo mesmo em doses relativamente baixas [11].

Neste paciente, um teste oral de tolerância à glicose prévio já havia demonstrado hipoglicemia pós-carga, indicando uma desregulação subjacente do metabolismo da glicose. A quetiapina pode ter atuado como um fator desencadeante ou agravante, contribuindo para o surgimento de episódios hiperinsulinêmicos graves e recorrentes. A ausência de hipoglicemia em jejum e a predominância de episódios pós-prandiais reforçam essa interpretação. Outra característica marcante deste caso é a relativa ausência de sintomas adrenérgicos ou neuroglicopênicos, apesar de níveis muito baixos de glicose. Idosos com doença mental crônica podem apresentar respostas autonômicas atenuadas à hipoglicemia, redução da percepção dos sintomas devido a déficits cognitivos ou sintomas psicóticos, e menor capacidade de relatar estados internos. Medicamentos psicotrópicos concomitantes, incluindo benzodiazepínicos, podem atenuar ainda mais os sinais autonômicos de alerta; além disso, as propriedades sedativas e anti-histamínicas da própria quetiapina podem mascarar os sintomas iniciais da hipoglicemia. Como resultado, hipoglicemias graves podem passar despercebidas se a glicemia não for monitorada ativamente.

O diagnóstico diferencial da hipoglicemia hiperinsulinêmica em adultos inclui insulinoma, distúrbios funcionais das células β como a nesidioblastose, tumores secretores de IGF-2, síndrome autoimune da insulina, insuficiência adrenal, doença hepática grave, sepse, insuficiência renal e hipoglicemia factícia [8]. Neste caso, uma avaliação extensa não encontrou evidências de lesões pancreáticas estruturais, malignidade, insuficiência endócrina ou doença crítica; não havia acesso conhecido a insulina exógena nem exposição a sulfonilureias. Um rastreio toxicológico formal para sulfonilureias não pôde ser realizado por indisponibilidade no hospital, o que constitui uma limitação deste caso. Em conjunto, o padrão temporal, caracterizado pelo início dos episódios hipoglicêmicos durante a internação, resolução após a suspensão da quetiapina e recorrência após a reexposição, sustenta um mecanismo associado ao fármaco.

Embora a causalidade não possa ser comprovada sem uma reexposição controlada, a escala de probabilidade de reações adversas a medicamentos de Naranjo provavelmente classificaria essa associação como “provável”, e não apenas “possível”, considerando o padrão de retirada e reexposição e a ausência de explicações alternativas [9]. Relatos de caso anteriores descreveram apresentações semelhantes de hipoglicemia relacionada à quetiapina, particularmente em pacientes idosos e naqueles com comorbidades ou uso concomitante de medicamentos que afetam o metabolismo da glicose [10,12,13]. No entanto, os relatos permanecem escassos, e a verdadeira incidência desse efeito adverso é desconhecida. Do ponto de vista clínico, este caso ressalta a importância de considerar os antipsicóticos atípicos entre as possíveis causas de hipoglicemia inexplicada, especialmente em populações vulneráveis. A monitorização regular da glicemia já é recomendada na prescrição desses agentes devido ao risco de hiperglicemia e diabetes [2–4]; contudo, os clínicos também devem estar atentos à possibilidade de hipoglicemia paradoxal. O reconhecimento precoce permite o ajuste oportuno ou a suspensão do fármaco implicado, prevenindo eventos potencialmente fatais.

Em nosso paciente, a substituição da quetiapina por antipsicóticos alternativos proporcionou controle psiquiátrico adequado sem nova descompensação metabólica. Isso destaca a possibilidade de selecionar antipsicóticos com perfil metabólico mais favorável em pacientes com desregulação glicêmica pré-existente ou histórico de hipoglicemia inexplicada. Embora a acarbose tenha sido utilizada como medida adjuvante durante a internação, a estabilização metabólica esteve temporalmente relacionada à retirada da quetiapina, e não à modulação da absorção de carboidratos.

4. Conclusão

Relatamos um caso de hipoglicemia hiperinsulinêmica grave e recorrente associada ao uso de quetiapina em um paciente idoso com esquizofrenia, no qual uma investigação extensa não identificou uma causa alternativa mais provável. A relação temporal, o padrão positivo de retirada e reexposição (dechallenge–rechallenge) e a plausibilidade farmacológica sustentam uma associação causal provável entre a exposição à quetiapina e a hipoglicemia. Embora os antipsicóticos atípicos sejam mais comumente associados à hiperglicemia e à resistência à insulina, os clínicos devem estar cientes de que esses fármacos também podem precipitar hipoglicemia em indivíduos metabolicamente suscetíveis.

A monitorização metabólica cuidadosa deve ser considerada ao prescrever quetiapina e outros antipsicóticos atípicos, particularmente em adultos idosos e em pacientes com desregulação glicêmica pré-existente ou suspeita. O reconhecimento precoce e a retirada imediata do agente responsável podem prevenir complicações graves e permitir a transição segura para tratamentos alternativos com perfil metabólico mais favorável.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Todas as informações do paciente foram totalmente anonimizadas. Como o paciente é falecido e nenhum dado identificável foi incluído, não foi necessário consentimento informado por escrito, de acordo com as diretrizes do COPE.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Referência

1. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):20ac13365.
2. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of antipsychotic medications in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(7):665–79.
3. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*. 2022;21(1):56–77.
4. Holt RIG. Association between antipsychotic medication and diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):3–14.
5. Kaneko K. Alpha2-adrenergic modulation of insulin secretion in pancreatic beta cells. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):27–44.
6. Rado J, Janowsky D. Hypoglycemia associated with atypical antipsychotics: a review of case reports. *Psychosomatics*. 2021;62(1):79–85.
7. Shinohara M, Inagaki N. Muscarinic regulation of pancreatic β-cell insulin secretion. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:830002.
8. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(8):701–11.
9. Naranjo CA, Bustos U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
10. Oh JS, Suh KH, Kim H. Quetiapine-induced hypoglycemia in an elderly patient: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(3):279–81.
11. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, et al. Receptor occupancy of antipsychotics: comparison of quetiapine, clozapine and olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124(1–2):57–73. doi:10.1007/BF02245606.
12. Jiang W. Atypical antipsychotic-related hypoglycemia in older adults: case report and review. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(2):23br14837.

-
13. Kim JY. Severe reactive hypoglycemia triggered by quetiapine in a patient with mood disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2022;52(2):63–8.