

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

Inês Grenha <sup>1,\*</sup>, Mariana Maia Marques <sup>1</sup>, Soraia Rodrigues <sup>1</sup>, Leonor Lopes <sup>1</sup>, Juliana Lima Freixo <sup>1</sup>, Mercedes Alvarez <sup>1</sup>

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

\* Correspondência: ines.grenha@hotmail.com.

**Citação:** Grenha I, Marques MM, Rodrigues S, Lopes L, Freixo JL, Alvarez M. Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Grave e Recorrente Associada à Quetiapina em um Paciente com Esquizofrenia: Relato de Caso. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1)141.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr141>

Recebido: 26 Novembro 2025

Aceito: 22 Dezembro 2025

Publicado: 29 Dezembro 2025

**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 resolveu-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<sub>2A/C</sub>), histaminérgicos (H<sub>1</sub>) 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  $\beta$  pancreáticas por meio do antagonismo dos receptores  $\alpha$ 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  $\alpha$ 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 psicomotora, 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/m<sup>2</sup>), normotenso 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

cl 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  $\mu$ IU/mL (intervalo de referência 2,2–25  $\mu$ IU/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 disglycemia 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 disglycemia pós-prandial subjacente. Nos dias subsequentes, os episódios de hipoglicemia resolveram-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  $\alpha_2$ -adrenérgicos

nas células  $\beta$  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  $\beta$  sensibilizadas, particularmente no contexto de desregulação glicêmica pós-prandial pré-existente [7]. Em terceiro lugar, diferenças individuais na responsividade das células  $\beta$  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  $\alpha$ 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 insuloma, distúrbios funcionais das células  $\beta$  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, Arumham 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  $\beta$ -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, Busto 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.