

# HIPOGLICEMIA EM IDADE PEDIÁTRICA:

## PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA INICIAIS

INTRODUÇÃO.....	2
FISIOPATOLOGIA.....	2
DOSEAMENTO DA GLICEMIA – MÉTODO DE COLHEITA.....	4
QUANDO INVESTIGAR UMA HIPOGLICEMIA .....	5
ETIOLOGIA .....	5
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	6
ABORDAGEM DIAGNÓSTICA.....	7
Anamnese .....	7
Exame objectivo .....	7
Exames complementares de diagnóstico.....	8
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	9
TRATAMENTO DA HIPOGLICEMIA .....	10
INTERNAMENTO .....	10
BIBLIOGRAFIA .....	11

## **INTRODUÇÃO**

Hipoglicemia define-se como presença de valores de glicose sanguínea abaixo de 45 mg/dl (<2,6 mmol/L).

Os valores de glicemia abaixo de 55-60mg/dl devem ser considerados suspeitos sobretudo se a criança apresentar sintomas associados.

A hipoglicemia é uma alteração metabólica frequente, e presente em várias condições endócrino-metabólicas. Ocorre também em situações de déficit de aporte ou aumento do consumo, em crianças aparentemente saudáveis.

Deve ser detectada e tratada atempadamente sobretudo nas idades mais jovens tendo em vista a prevenção de potenciais sequelas neurológicas.

## **FISIOPATOLOGIA**

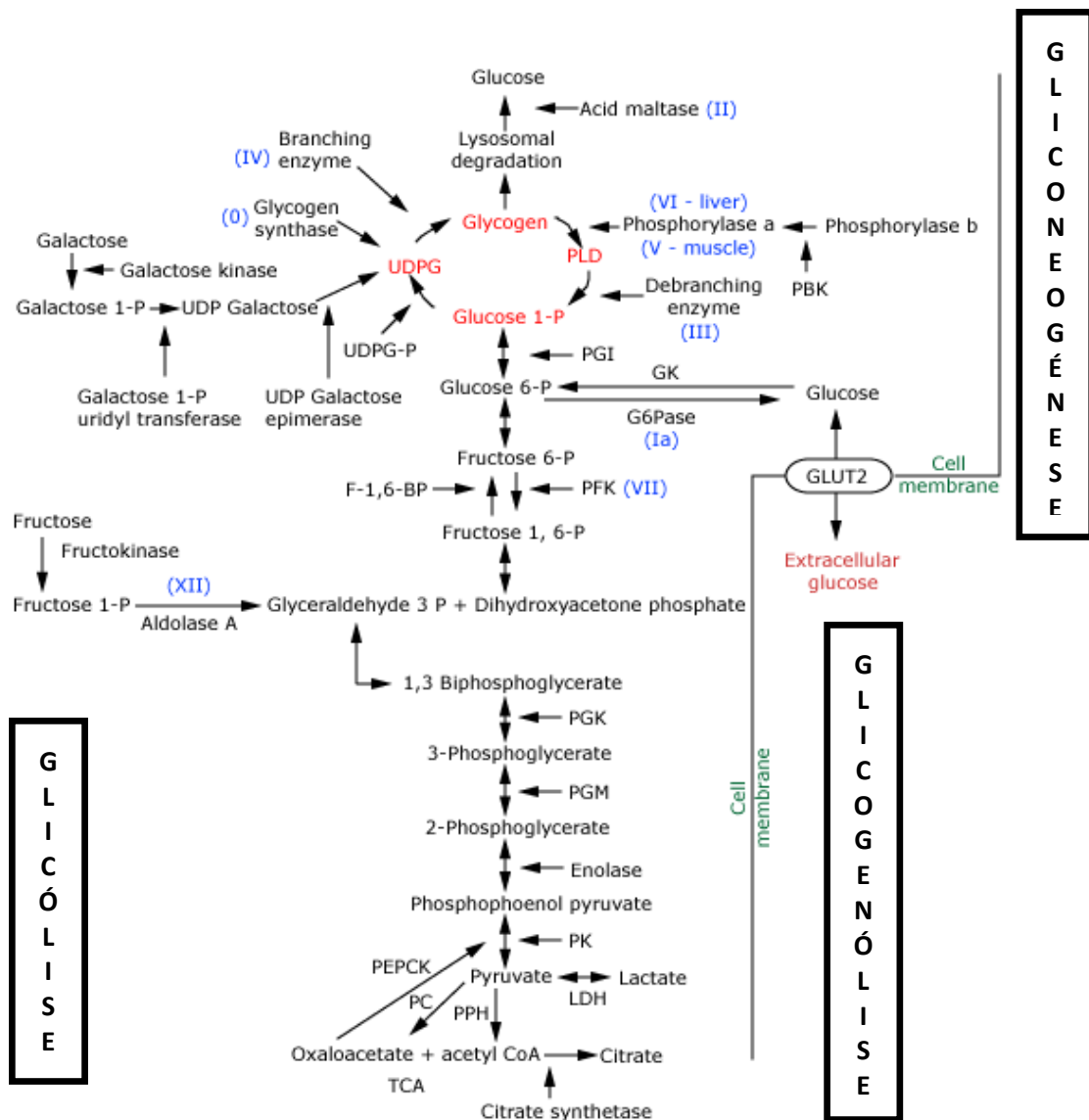
No período fetal as reservas de glicogénio são escassas e o principal combustível metabólico do feto é a glicose fornecida pela mãe.

Nas primeiras 2 horas de vida ocorre uma diminuição da concentração plasmática da glicose, com diminuição da insulina e aumento dos ácidos gordos e corpos cetónicos. A produção de glicose tem então início, observando-se, em condições normais, normoglicemia pelas 4-6h de vida.

Os recém-nascidos de termo têm glicogénio hepático para manter o suprimento de glicose por cerca de 5-10h.

Além da glicose, também os ácidos gordos e os corpos cetónicos são essenciais na manutenção da normoglicemia, sendo substratos que podem ser usados por praticamente todos os tecidos. A exceção é o cérebro, que não usa ácidos gordos mas sim corpos cetónicos. No recém-nascido 90% da glicose é usada pelo cérebro; as crianças encontram-se também em maior risco de hipoglicemia dada a proporção aumentada entre massa cerebral/tamanho corpo.

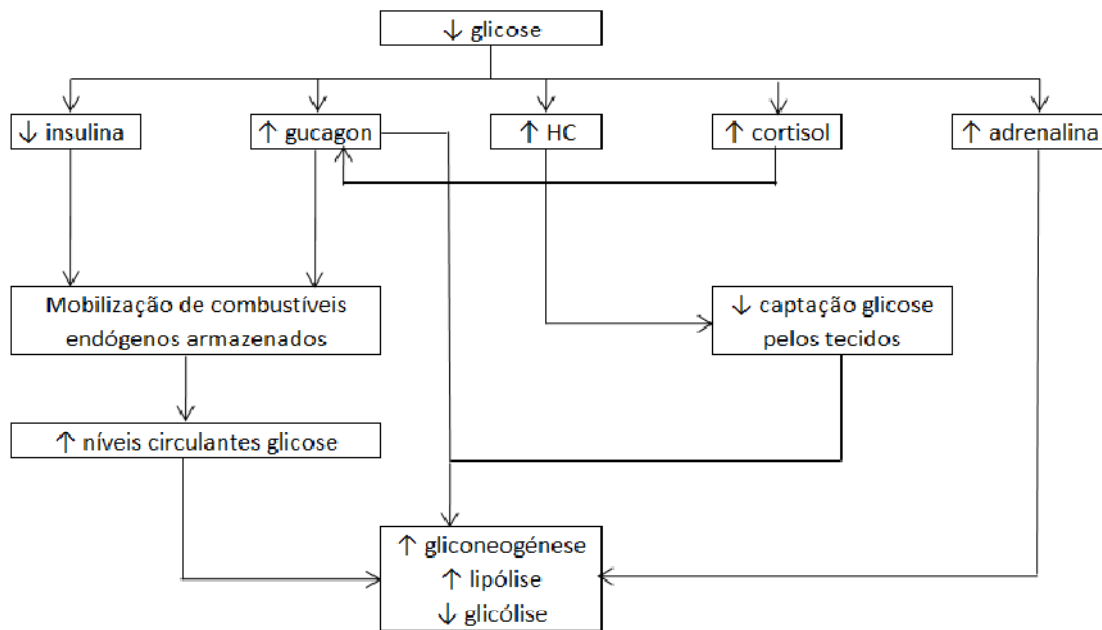
A secreção de insulina é fundamental na regulação do nível plasmático de glicose. Nas situações de hipoglicemia o seu nível plasmático diminui, levando à inibição da secreção de insulina para a corrente sanguínea.



Assim, numa criança normal, a manutenção de uma adequada concentração plasmática de glicose depende de:

1. Sistema endócrino normofuncionante, para integração e modulação do substrato mobilizado, interconversão e utilização da glicose;
2. Processos de glicogenólise, glicólise e utilização de outros metabolitos para oxidação e/ou armazenamento;
3. Fornecimento adequado de ácidos gordos, glicogénio e substratos susceptíveis para a gluconeogénese (aminoácidos, glicerol e lactato).

Na presença de anomalias em qualquer das funções anteriormente descritas, pode ocorrer hipoglicemia.



## DOSEAMENTO DA GLICEMIA – MÉTODO DE COLHEITA

### 1. Tiras reagentes (glicose oxidase) – sangue total:

- Úteis no rastreio;
- Valores variáveis (pode chegar aos 10-20 mg/dl):
  - Quanto mais baixa a concentração de glicose, maior a disparidade do valor relativamente à glicose no plasma;
  - Valores arteriais são sempre um pouco mais elevados que os venosos ou capilares.
  - Confirmar sempre com valor de glicose laboratorial.

### 2. Laboratório – plasma:

- Método gold-standard: método hexocinase;
- Valor de glicose plasmática tende a ser 10-18% mais elevado que o valor de glicose no sangue total;
- Amostra deve ser analisada rapidamente porque a glicose é metabolizada pelos glóbulos rubros, diminuindo a concentração de glicose, sendo que o tempo de demora da análise altera o resultado – alternativa: tubos com inibidor da via glicolítica (tubos com fluorato);
- Os níveis de glicose podem diminuir 14-18 mg/dl por hora enquanto a amostra aguarda ser processada.

**QUANDO INVESTIGAR UMA HIPOGLICEMIA**

1. Hipoglicemia persistente e/ou recorrente;
2. Hipoglicemia na presença de sinais de alarme:
  - Ingestão alimentar específica;
  - Hepatomegalia;
  - Ausência de corpos cetônicos.

**ETIOLOGIA**

<b>CAUSAS DE HIPOGLICEMIA NA CRIANÇA</b>	
<b>1º ano de vida</b>	
<b>Produção diminuída de glicose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alterações no metabolismo dos ácidos gordos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Defeito da <math>\beta</math> oxidação dos ácidos gordos</li> <li>- Ciclo da carnitina</li> </ul> </li> <li>- Glicogenoses               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo I: deficiência de glucose 6-fosfatase</li> <li>- Tipo III: deficiência de amilo-1,6 glucosidase</li> <li>- Tipo VI, VIII, IX: deficiência do sistema fosforilase</li> <li>- Tipo 0: deficiência da sintetase do glicogénio</li> </ul> </li> <li>- Défices da gliconogénese               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiência de frutose 1,6.difosfatase</li> <li>- Deficiência de piruvato-carboxíase</li> <li>- Deficiência de fosfoenol-piruvato-carboxíase</li> </ul> </li> <li>- Galactosemia</li> <li>- Intolerância Hereditária à frutose</li> <li>- Defeitos da glicosilação</li> <li>- Metabolismo dos aminoácidos               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucinose</li> <li>- Tirosinemia</li> <li>- Acidúrias orgânicas clássicas (propiónica, isovalérica e metilmalónica)</li> </ul> </li> <li>- Defeitos hormonais               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Panhipopituitarismo</li> <li>- Defeito isolado da hormona de crescimento</li> <li>- Insuficiência suprarrenal primária e secundária</li> <li>- Deficiência de glucagon</li> <li>- Deficiência de epinefrina</li> <li>- Hipotiroidismo</li> </ul> </li> </ul>

<b>Utilização aumentada de glicose (hipoglicemia hipocetótica)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperinsulinismo exógeno: administração de insulina ou de hipoglicemiantes orais</li> <li>- Hiperinsulinismo endógeno: hiperinsulinismo hipoglicémico persistente da infância (HHPI)</li> </ul>
<b>Outras</b>	Doenças da cadeia respiratória mitocondrial
<b>Crianças mais velhas e adolescentes</b>	
<b>Produção diminuída de glicose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiência hepática aguda</li> <li>- Defeitos enzimáticos da gliconeogénese e beta-oxidação</li> <li>- Defeitos da glicosilação</li> <li>- Substrato limitado <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jejum</li> <li>- Anorexia</li> <li>- Malnutrição crónica</li> <li>- Galactosemia</li> <li>- Défices hormonais: HC, cortisol, ACTH.</li> <li>- Hipoglicemia cetótica</li> </ul> </li> </ul>
<b>Utilização aumentada de glicose</b>	Hiperinsulinismo exógeno/endógeno
<b>Outras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sépsis/choque</li> <li>- Síndrome Reye</li> <li>- Malária</li> <li>- Álcool, salicilatos, propanolol, hipoglicemiantes orais, acetaminofeno, isoniazidas, sulfonamidas, cetoconazol, fenilbutazona, metotrexato e antidepressivos</li> </ul>

Adaptado de: Costa C, Costa S. Abordagem da Hipoglicemia no Serviço de Urgência – Protocolo de Actuação. Manual Urgência Pediátrica Integrada do Porto, 1ª ed, 2010

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

<b>Sintomas adrenérgicos (precoce) (glicose sérica 40-70 mg/dl)</b>	<b>Sintomas neuroglicopénicos (tardio) (glicose sérica 10-50 mg/dl)</b>
Palidez Náuseas/Vómitos Astenia Ansiedade Fome Palpitações Taquicardia Taquipneia Trémulos Suores frios	Irritabilidade Letargia/Sonolência Fadiga Diminuição da acuidade visual Diplopia/Disartria Confusão Ataxia Convulsão Coma

Adaptado de: Costa C, Costa S. Abordagem da Hipoglicemia no Serviço de Urgência – Protocolo de Actuação. Manual Urgência Pediátrica Integrada do Porto, 1ª ed, 2010

## **ABORDAGEM DIAGNÓSTICA**

### **Anamnese**

- Antecedentes pessoais (icterícia ou hipoglicemia neonatal, evolução ponderal);
- Início dos sintomas;
- Última refeição: horário, quantidade, qualidade;
- Ocorrência após ingestão de algum alimento específico (fruta, açúcar, leite, alimentos ricos em proteínas);
- Alterações do comportamento alimentar (aversões ou intolerâncias a alimentos específicos);
- História de medicação habitual;
- Consumo de álcool ou drogas;
- História familiar de DM ou hipoglicemia;
- Morte súbita ou abortamentos.

### **Exame objectivo**

- Antropometria (baixa estatura, má evolução ponderal, perda ponderal).
- Defeitos da linha média (incisivo central único, fenda do palato, genitais pequenos, criptorquidia).
- Hepatomegalia.
- Hipotonia/Fraqueza ou atrofia muscular.
- Hiperpigmentação
- Genitais: alterações do desenvolvimento ou malformações.
- Hérnias.
- Dismorfias (ex: macroglossia).
- Restante exame objectivo completo.

## Exames complementares de diagnóstico

**NOTA IMPORTANTE:** A realizar em hipoglicemia, mas o tratamento da mesma não deve ser atrasado para realização dos estudos analíticos!

1. Análises iniciais:

- **Sangue:**
  - a. Bioquímica (tubo seco):
    - i. Glicose sérica, insulina, cortisol, cetonemia, lactato
    - ii. Função renal e ionograma, TGO, TGP, CK, ácido úrico, amônia
  - b. Gasimetria venosa/ arterial - lactato
  - c. Sangue total em cartão de Guthrie (pelo menos 2 círculos preenchidos) – pesquisa de acilcarnitinas
- **1ª urina após episódio ( 5-10 ml):**
  - a. Tira-teste urinária (corpos cetônicos, glicose, pH e densidade)
  - b. Cor, Odor, Substâncias redutoras (Clinitest®): quantitativo vs qualitativo
  - c. Refrigerar (4°C)/congelar ( -20°C) 5ml de urina para ácidos orgânicos

2. Colher para avaliação endocrinológica (tubo seco) e metabólica (heparina de lítio e tubo seco) a realizar **após discussão com especialistas:**

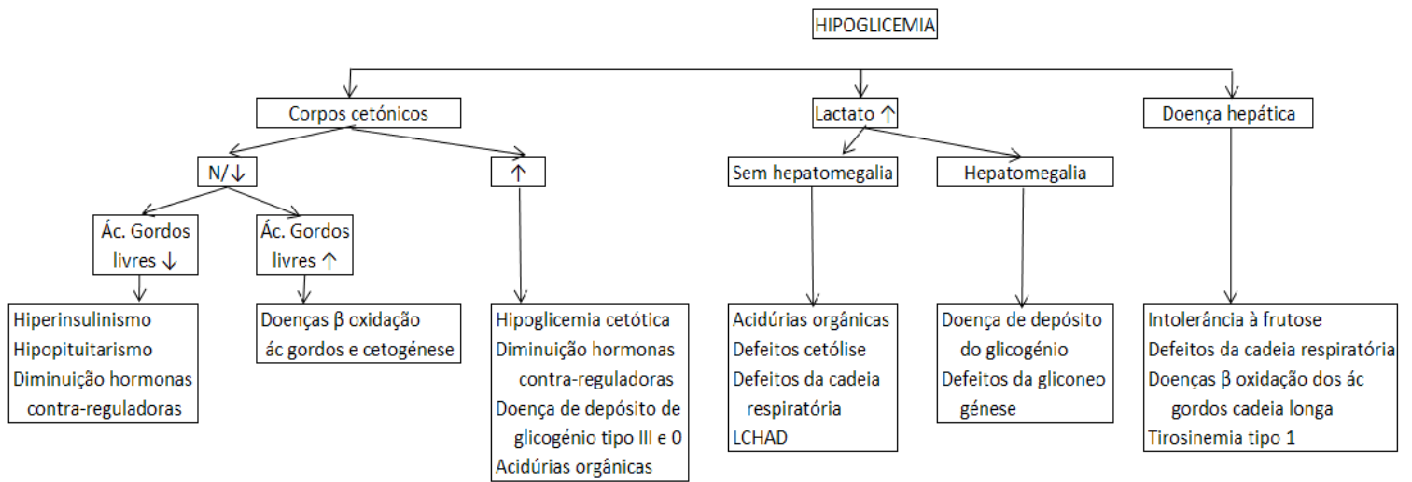
- Hormona de crescimento, IGF1, T4L, TSH, ACTH
- Aminoácidos, CDT, ...

- **NOTA** - No caso do envio ao laboratório de referência (colheitas para estudo metabólico) ser superior a 2-3 horas, separar o soro/plasma (centrifugação da amostra 3000 Rpm durante 10 minutos) e enviar o plasma.

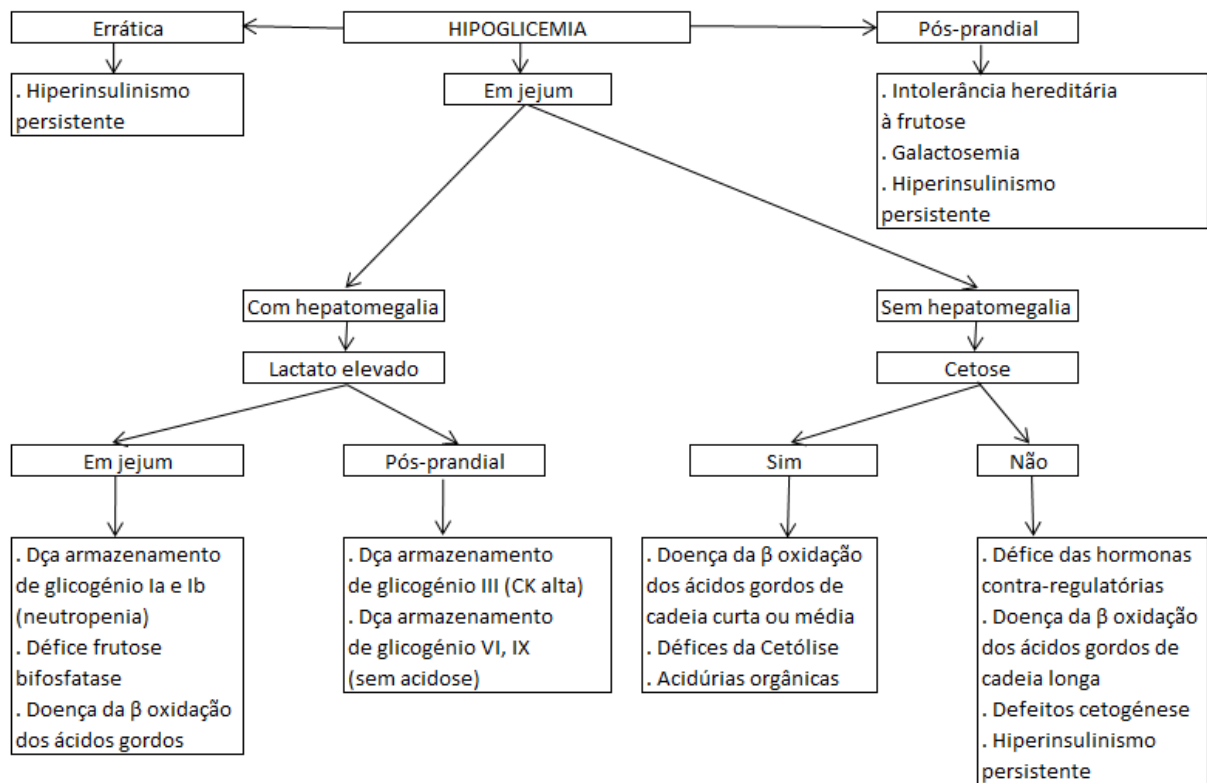
3. **Tóxicos na urina** (se necessário, de acordo com história clínica)



**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**



Adaptado de: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias. Ergon, 3ª edição, 2010



Adaptado de: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias. Ergon, 3ª edição, 2010

## TRATAMENTO DA HIPOGLICEMIA

### 1. Hipoglicemia com estado de consciência normal, boa tolerância oral

- Ingestão de 15-20 g de hidratos de carbono de absorção rápida, ex: açúcar, sumo ou líquidos açucarados;
- Se não resolve em 15-20 minutos, actuar como 2.

### 2. Hipoglicemia com alteração do estado de consciência e/ou intolerância oral

- Bólus de glicose 10% 2-5 ml/kg;
- Posteriormente manter aporte mínimo de glicose de 4-6 mg/kg/min.

### 3. Hipoglicemia persistente apesar das medidas anteriores

- Manter perfusão glicose 10% até 8-15 mg/kg/min;
- Pensar em hiperinsulinismo;
- Glucagon
  - Hipoglicemia por hiperinsulinismo;
  - Hipoglicemia refractária;
  - Impossibilidade de obter acesso venoso;
  - Dose (máx 1 mg)
    - RN: 0,3 mg/kg/dose, IM;
    - Criança: 0,03-0,01 mg/kg/dose, IM;
    - Adulto: 0,5-1 mg/dose, IM.

## INTERNAMENTO

Internamento para estudo se:

- Sintomatologia anterior recorrente não esclarecida
- Evolução arrastada
- Má resposta ao tratamento inicial

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Pombo M. Tratado de endocrinología pediátrica. McGraw Hill Interamericanas, 4ª edición, 2009.
- 2) Saudubray JM, et al. Inborn Metabolic Diseases, diagnosis and treatment. Springer, 5<sup>th</sup> edition, 2012
- 3) Costa C, Costa S. Abordagem da Hipoglicemia no Serviço de Urgência – Protocolo de Actuação. Manual Urgência Pediátrica Integrada do Porto, 1ª edição, 2010
- 4) Zschocke/Hoffmann. VademecumMetabolicum –VademecumMetabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism, MilupaMetabolics, 3<sup>rd</sup> edition, 2011
- 5) Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon, 3ª edición, 2010.
- 6) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders, 18ª edición, 2007
- 7) British Inherited Metabolic Disease Group. Emergency Guidelines for Children: Undiagnosed problems - Recurrent Hypoglycemia. BIMG 2008, last review January 2013