

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Residência Médica

Endocrinologia Pediátrica

Camila de Assis Galan

**Sugestão de protocolo assistencial de hipoglicemia infantil a ser
implementado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Porto Alegre

2022

Camila de Assis Galan

**Sugestão de protocolo assistencial de hipoglicemia infantil a ser
implementado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Trabalho de conclusão da residência médica de
Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas
de Porto Alegre.

Orientadora: Prof. Dra. Ticiane da Costa
Rodrigues

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Galan, Camila de Assis

Sugestão de protocolo assistencial de hipoglicemia infantil a ser implementado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Camila de Assis Galan.
-- 2022. 17 f.

Orientadora: Ticiania da Costa Rodrigues.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Endocrinologia Pediátrica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. hipoglicemia infantil. 2. hiperinsulinismo congênito. 3. diretrizes.
I. Rodrigues, Ticiania da Costa, orient. II. Título.

Camila de Assis Galan

**Sugestão de protocolo assistencial de hipoglicemia infantil a ser
implementado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Este Trabalho de Conclusão de Residência foi julgado adequado para obtenção do Diploma de Endocrinologista Pediátrica e aprovado em sua forma final pela Residência Médica de Endocrinologia Pediátrica.

Porto Alegre, 14 de fevereiro de 2022.

Prof. Dr. Rogerio Friedman
Coordenador da Residência em Endocrinologia

Banca Examinadora:

Prof.(a) Dr.(a) Ticiania da Costa Rodrigues
Orientador(a)
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

Introdução: A glicose é fonte de energia essencial para a manutenção do sistema nervoso central, independente do estado de alimentação. Para manter a homeostase e evitar hipoglicemias nos períodos de jejum o organismo humano dispõe de várias vias metabólicas. A hipoglicemia infantil é considerada uma emergência endocrinológica comum e é essencial que seja detectada e tratada prontamente para evitar sequelas neurológicas permanentes. Na literatura há ainda muita divergência de pontos de corte e manejo da hipoglicemia infantil. Sua causa deve ser devidamente investigada e diagnosticada, uma vez que o tratamento estabelecido será definido conforme sua origem. Tendo em vista toda a repercussão e sequelas que a hipoglicemia pode causar na vida dessas crianças, o presente trabalho tem como objetivo estabelecer um protocolo assistencial de diagnóstico e manejo da hipoglicemia infantil para os pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Objetivo: Promover investigação e manejo uniforme das hipoglicemias na população pediátrica do HCPA, visando prevenir complicações relacionadas à hipoglicemia (principalmente morbimortalidade e sequelas neurológicas).

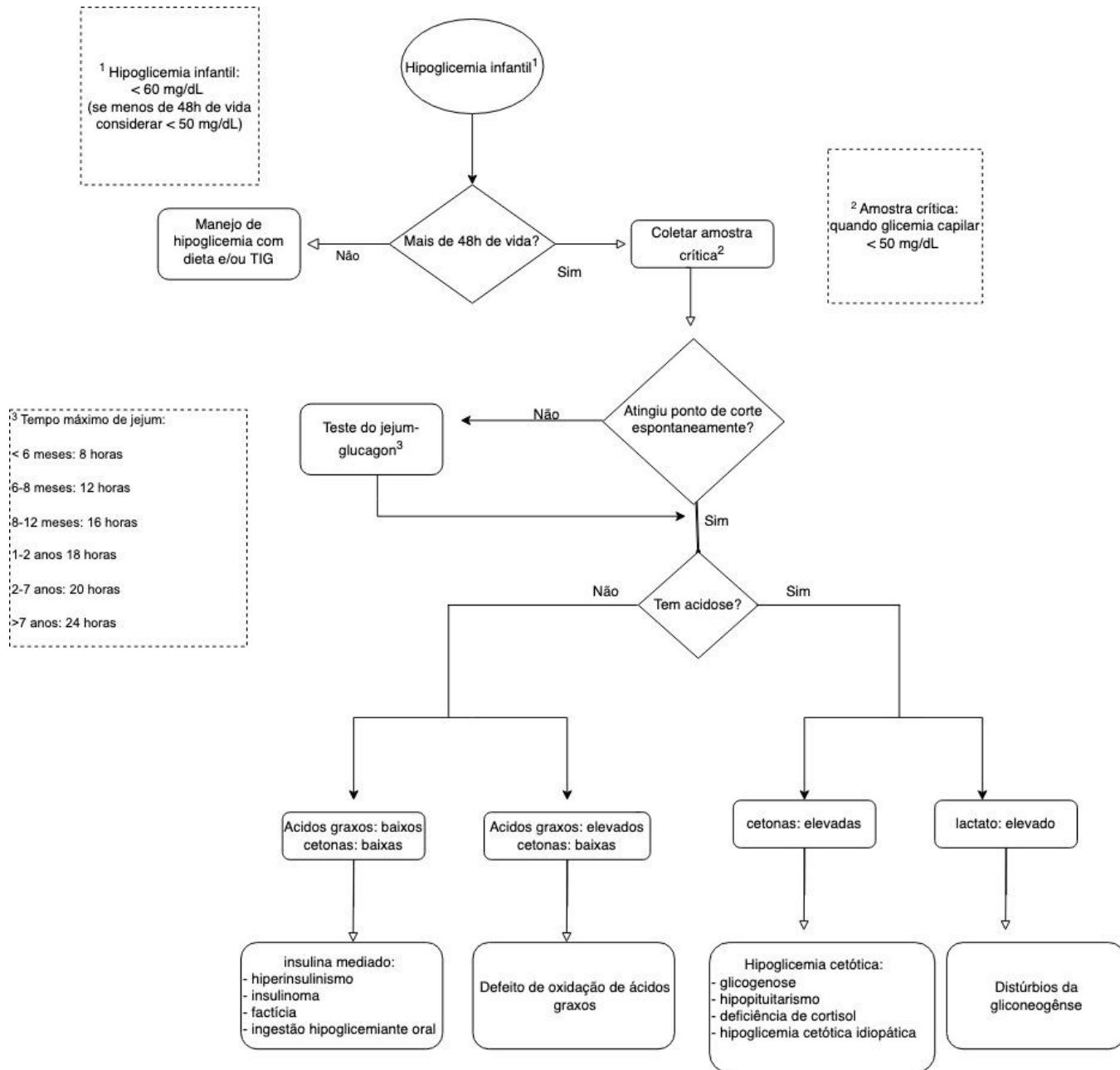
PALAVRAS CHAVE: hipoglicemia infantil, hiperinsulinismo congênito, diretrizes.

Pubmed, UpToDate, Livros

SUMÁRIO

FLUXOGRAMA	6
DEFINIÇÃO DE HIPOGLICEMIA	7
QUEM DEVE SEGUIR A INVESTIGAÇÃO DE HIPOGLICEMIA?	8
AVALIAÇÃO DAS POSSÍVEIS CAUSAS	
9	
COMO FAZER A INVESTIGAÇÃO?	9
CAUSAS	11
MANEJO IMEDIATO	12
MANEJO A LONGO PRAZO	13
GLOSSÁRIO	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

Fluxograma



Fonte: produzido pelos autores.

Definição de hipoglicemia

Hipoglicemia neonatal

Evento esperado nos primeiros três dias de vida devido à adaptação do meio intra para o extra-uterino pela interrupção abrupta da oferta de glicose pós-parto e porque o cérebro do RN consome 6x mais glicose, além de ter menor armazenamento de glicogênio.

RN de risco para hipoglicemia: PMT, PIG, CIUR, GIG, filhos de mães diabéticas, estresse perinatal (asfixia neonatal, aspiração meconial, sepse, pré-eclâmpsia e hipertensão materna), defeitos de linha média e síndromes congênitas.

PONTOS DE CORTE PARA HIPOGLICEMIA NEONATAL	
HIPOGLICEMIA ASSINTOMÁTICA	HIPOGLICEMIA SINTOMÁTICA
< 4 horas de vida = glicemia < 25 mg/dL	< 48 horas de vida = < 50 mg/dl
4-24 horas de vida = glicemia < 35 mg/dL	
24-48 horas de vida = glicemia < 50 mg/dL	> 48 horas de vida = glicemia < 60 mg/dL
> 48 horas de vida = glicemia < 60 mg/dL	

Fonte: UpToDate - Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia.

Monitorização de hipoglicemia em RN de risco (glicemia capilar)						
Tipo de hipoglicemia	Início	Duração	grau de hipoglicemia	Resposta à glicose	Tempo de monitorização	Exemplos
Adaptação transitória inicial	< 6-12h	12-24h	leve	boa	24-28h	PMT, filhos de mães diabéticas, infusão de glicose intraparto, hipotermia
Secundária	12-24h	24-48h	leve	boa	24-48h	asfixia, sepse, hemorragia intraventricular
Neonatal transitória clássica	24-48h	48-72h ou mais	moderada a severa (80% sintomáticos)	requer muitas vezes alta TIG	48-72h	PIG
Recorrente severa	variável	> 7 dias	severa	TIG > 10-12	dias a semanas	Hiperinsulinismo congênito, metabólico e endócrino

Fonte: *Pediatric Hypoglycemia Diagnostic Flowchart. Casertano et al. Frontiers in Endocrinology. August 2021; volume 12.*

OBS: pode-se usar também a monitorização contínua de glicose (não usual no Brasil).

Hipoglicemia em lactentes e crianças maiores:

Ponto de corte de hipoglicemia em pediatria é controverso na literatura, mas na prática tem se usado como definição valores de glicemia menores que 60 mg/dL.

- Lembrar que apenas 1 medida de hipoglicemia NÃO faz diagnóstico!

Sintomas de hipoglicemia:

1. *Lactentes*: Irritabilidade, letargia, dificuldade de alimentação / sucção, hipotermia, hipotonia, taquipneia, cianose, apneia, convulsões (atentar para confusão com sepse).

2. *Crianças maiores*:

- *Sintomas autonômicos (glicemia < 55-60 mg/dL)*: sudorese, tremor, taquicardia e fome.
- *Sintomas neuroglicopênicos (glicemia < 50 mg/dL)*: letargia, confusão, irritabilidade, perda de consciência e convulsão.

Quem deve seguir a investigação de hipoglicemia?

1. **Neonatos**: após 48 horas de vida, aqueles que tiverem risco de hipoglicemia persistente, hipoglicemia grave (sintomática ou necessidade de glicose endovenosa), incapacidade em manter glicemia plasmática pré-prandial acima de 60 mg/dL; histórico familiar de hipoglicemia de causa genética e síndromes congênitas OU aqueles que estão necessitando receber TIG > 10 mg/Kg/min.

2. **Lactentes e crianças pequenas que são incapazes de comunicar sintomas**: avaliar aquelas com glicemia sérica < 50 mg/dL (não adianta apenas glicemia capilar).

3. Crianças maiores que são capazes de comunicar seus sintomas: aquelas que demonstram a tríade de Whipple, que é definida como baixa concentração de glicose sérica, com sintomas associados e resolução dos sintomas com normalização da glicemia.

Avaliação das possíveis causas

1. **Anamnese:** Avaliar idade de apresentação das hipoglicemias; sintomas antes e durante o evento agudo; gatilhos (histórico da dieta e tempo de jejum); avaliar história médica progressiva, incluindo história perinatal e investigação de possível hipoglicemia não identificada; DNPM da criança; histórico familiar (familiares com história de hipo ou hiperglicemia, diabetes, abortos ou consanguinidade); qual foi o manejo necessário para os eventos de hipoglicemia.
2. **Exame físico:** pode revelar sinais que apontam para as possíveis causas.
 - **Endócrinas:** micropênis, baixa estatura, anomalias de linha média (hipopituitarismo), hiperpigmentação da pele, dor abdominal, dor muscular, perda de peso, sinais de hiperandrogenismo (insuficiência adrenal)
 - **Doença metabólica hereditária:** hepatoesplenomegalia, icterícia, angiomas, catarata (Ex: galactosemia), ausência de cárie dentária (Ex: intolerância hereditária a frutose), arritmias e/ou sopro cardíaco (Ex: distúrbios de oxidação de ácidos graxos), distúrbios do movimento (Ex: acidemias orgânicas), hipotonia e mamilos invertidos e/ou tendência a sangramento (Ex: distúrbios congênitos da glicosilação), envolvimento multissistêmico (Ex: distúrbios mitocondriais).
 - Características dismórficas, macrossomia, hemihipertrofia (Ex: hiperinsulinismo congênito e síndromes genéticas de supercrescimento)

Como fazer a investigação?

1. Sempre que tivermos casos de investigação de hipoglicemia, principalmente em casos de hiperinsulinismo congênito e síndromes associadas, devemos chamar consultoria da Genética para avaliação de doenças metabólicas e síndrome genéticas possivelmente associadas.
2. **COLETAR AMOSTRA CRÍTICA** (ponto de corte de 50 mg/dL em lactentes e crianças maiores E 40 mg/dL em neonatos com menos de 48 horas de vida)
 - **Séricos:** glicemia sérica; lactato; amônia; insulina; peptídeo-C; cortisol; cetonas; gasometria venosa; GH; painel metabólico (solicitado pela genética).
 - **Urina:** coletar a primeira urina eliminada durante ou imediatamente após o evento hipoglicêmico - coletar cetonas e ácidos orgânicos (genética).
3. **TESTE DO JEJUM CONTROLADO E GLUCAGON:** pode ser realizado jejum controlado para induzir hipoglicemia caso não se consiga coletar amostra crítica espontânea. Durante o teste deve-se medir glicemia capilar de 1/1h até que se chegue à amostra crítica ou antes se começar a cair rapidamente ou a criança apresentar sintomas de hipoglicemia.

Idade	< 6 meses	6-8 meses	8-12 meses	1-2 anos	2-7 anos	> 7 anos
Duração do jejum	8 horas	12 horas	16 horas	18 horas	20 horas	24 horas

Fonte: Rotinas em endocrinologia. Sandra Pinho Silveiro, Fabíola Satler. – Porto Alegre : Artmed, 2015.

HORA	glicose sérica (VR > 70 mg/dL)	GC	lactato (VR 0,5-2,2 mmol/L)	insulina (VR < 3mcul/ml*)	peptídeo-C (VR < 0,6 ng/mL)	Cortisol	cetonas (sangue e urina)	gasometria venosa	GH
Basal	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosagens após aplicação de Glucagon 0,03 mg/Kg EV, IM ou SC (dose máxima 1mg = 1 ampola)									
20min	X								
30min	X		X						
60min			X			X			X
90min						X			X

120min						X			X
180min						X			X

Fonte: Rotinas em endocrinologia. Sandra Pinho Silveiro, Fabíola Satler. – Porto Alegre : Artmed, 2015.

Para diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinêmica é necessário:

Preencher 2 ou mais critérios dos abaixo OU 1 dos critérios + identificação de uma mutação em um dos genes causadores conhecidos.

Crítérios diagnósticos para hipoglicemia hiperinsulinêmica (em amostra crítica)	
Insulina	> 3 mcui/ml*
Resposta glicêmica ao teste do glucagon	> 30 mg/dL (15-45min após infusão do glucagon)
TIG para manter euglicemia	>7 (antes de 6 meses) 3-7 (após os 6 meses)

Fonte: Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. The Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Clin Pediatr Endocrinol 2017; 26(3), 127–152

* Em hipoglicemia a insulina deve ser indetectável. Tem se usado valores acima de 3, mas na literatura mais recente acima de 1 (dependerá do método utilizado para análise).

Causas

ENDÓCRINAS:

1. Hiperinsulinismo:

-- Induzido por estresse perinatal: ocorre de forma transitória no período neonatal.

-- Congênito (monogênico): focal ou difuso; ocorrência no período neonatal e infância, mas também pode ocorrer início tardio na adolescência / vida adulta (0,5-5% dos casos). É raro, mas causa mais comum de hipoglicemia persistente na infância.

-- Síndrômico: principais síndromes associadas são Beckwith-Wiedemann (macroglossia, hemihipertrofia corporal, onfalocele), Kabuki, Sotos, Turner, Trissomia do 13, Costello, CHARGE, Polland.

2. Síndrome Dumping:

- Classificação: precoce (primeira hora após a refeição) ou tarde (hipoglicemia reativa 1-3h pós-prandial).
- Ocorre em pacientes com gastrostomia, cirurgia esofágica, funduplicatura, NPT com alta TIG e adolescentes pós cirurgia bariátrica.
- Em casos de pacientes com dieta enteral / parenteral atentar para hipoglicemia nas pausas.
- Investigação pode ser feita com TTOG.

3. Deficiência do hormônio contra-regulador:

- Deficiência de cortisol (insuficiência adrenal): primária ou central.
- Deficiência de GH: pode ocorrer de forma isolada (hipopituitarismo) ou associado a deficiência de outros hormônios (pan-hipopituitarismo)

4. Insulinoma: ocorre na adolescência.

5. Factícia: ocorre em qualquer idade.

METABÓLICAS:

1. **Glicogenoses:** hepatomegalia.
2. **Defeito de oxidação de ácidos graxos:** intolerância ao exercício, miocardiopatia, arritmia.
3. **Defeito da cetogênese:** hepatomegalia, crises convulsivas, miocardiopatia.
4. **Defeito da cetólise:** hepatomegalia.
5. **Defeitos da gliconeogênese**
6. **Medicamentos exógenos**
7. **Hipoglicemia cetótica:** febre, vômitos e diarreia.

Manejo imediato

Dependerá no nível de consciência da criança:

- **Consciente e capaz de engolir:** administração VO de 0,3 g/Kg (10-20 g) de CHO de rápida absorção OU 1 sachê de glicose (15 g de CHO). Pode repetir em 10 a 15 minutos, de acordo com o valor da glicemia.
- **Estado mental alterado, incapaz de engolir ou não responde à administração oral de glicose em 15 minutos:** glicose parenteral - push de SG 10% 2-5 ml/Kg.
- **Incapacidade de receber glicose VO e de obter acesso venoso:** Glucagon IM ou SC 0,5 mg (< 25 Kg) ou 1 mg (\geq 25 Kg) - atentar que doses em excesso e repetidas podem induzir o vômito.

OBS: se hipoglicemia persistente, instalar TIG.

Monitorização: medir GC a cada 15-20 minutos até que esteja > 70 mg/dL OU se neonatos com menos de 48 horas de vida, manter glicemia > 50 mg/dL. Depois disso, verificar de 1/1h para garantir estabilidade e, em seguida, espaçar para cada 3-4 horas.

Manejo a longo prazo

Será feito de acordo com a condição de base.

-> **Dietético preventivo (causas metabólicas, hiperinsulinismo e dumping):**

– Suplementação de amido cru (após os 9 meses de idade) na dose de 1-2 g/Kg/dose diluído em água a temperatura ambiente a cada 4 a 6 horas, dependendo da causa e da gravidade da hipoglicemia. Eventos adversos: diarreia ou constipação.

– Dumping: Em pacientes com dieta VO deve-se reduzir a quantidade de alimentos ingeridos em cada refeição, adiar a ingestão de líquidos até pelo menos 30 minutos após as refeições e eliminar CHO de absorção rápida. Em pacientes com dieta enteral deve-se reduzir a velocidade de infusão da dieta.

-> Acarbose - comprimidos de 50mg e 100mg:

– Pode ser usada em crianças maiores de 4 meses de idade, que não obtiveram melhora da hipoglicemia na Síndrome de Dumping após modificações na dieta.

– VO: Dose inicial de 12,5 - 25 mg antes de cada bolus refeição com dieta contendo CHO complexos. Aumentar em incrementos de 12,5 - 25 mg/dose até que a glicose sérica pós-prandial esteja estável (> 60 mg/dL). Dose máxima de 100 mg/dose.

– Eventos colaterais: flatulência.

-> Diazóxido - ampolas de 15 mg/mL (obtenção via judicial):

-- Tratamento de 1ª linha no hiperinsulinismo congênito.

-- No Brasil não temos suspensão oral, então usamos a apresentação EV de forma VO na dose de 5 – 20 mg/Kg/dia de 8/8h em neonatos e 3 – 8 mg/Kg/dia em crianças/adolescentes de 12/12h ou 8/8h.

-- Se houver necessidade de usar dose de 20 mg/Kg/dia por mais de 5 dias, paciente é considerado não responsivo ao Diazóxido! Partir para tratamento de 2ª linha.

-- *Lembrar de associar diurético tiazídico quando iniciar seu uso pelo risco de edema e hipertensão pulmonar.* HCTZ 1 - 2 mg/Kg/dia dividido em 2 x/dia.

-- Deve-se fazer avaliação cardiológica antes de iniciar a medicação pelo risco de fazer hipertensão pulmonar!

-- Eventos colaterais: hipotensão, taquicardia, tontura, hipertriglicose, dor abdominal, alteração função renal e hepática, edema, evitar em RN com hiperbilirrubinemia. Pode causar também hipertensão pulmonar, neutropenia, trombocitopenia e hiperuricemia.

-- *Monitorização:* Avaliar sobrecarga de fluidos. Considerar realizar ecocardiograma 1 semana após início da medicação, mesmo sem sinais de hipertensão pulmonar. O hemograma deve ser medido no início e 5 - 7 dias após o início do diazóxido; após, a cada 3 - 6 meses. Os níveis de ácido úrico devem ser medidos no início e 5 - 7 dias após o início do diazóxido; após, a cada 6 meses.

-- Contra-indicação: insuficiência cardíaca ou hipertensão pulmonar.

-- Suspensão: se paciente com glicemias estáveis, pode-se fazer a redução gradual (a cada 2 semanas).

-> **Análogos da Somatostatina (obtenção via judicial):** Hiperinsulinismo não-responsivo ao diazóxido ou não tolerância ao diazóxido. Eventos colaterais: litíase biliar, elevação de transaminases, má absorção e hipotireoidismo.

1. Octreotide - análogo de ação curta - ampolas de 0,05 mg/mL; 0,1 mg/mL; 0,5 mg/mL:

-- Usado SC na dose de 2 – 20 mcg/Kg/dia (DMD 500 mcg/dia), dividido em 3 ou 4x/dia.

-- Pode causar taquifilaxia e enterocolite necrotizante em neonatos (uso com extrema cautela em menores de 8 semanas de vida).

2. Lanreotide - análogo de longa ação - seringas de 60 mg, 90 mg e 120 mg:

-- Dose SC de 60 - 120 mg a cada 28 dias.

-- Pode iniciar o uso simultaneamente com Octreotide.

-- Dados de segurança disponíveis para crianças acima de 1 ano de idade.

-> **Pancreatectomia parcial e/ou total:** nos casos de hiperinsulinismo focal pode se fazer a pancreatectomia parcial. Em casos de hiperinsulinismo do tipo difuso, às vezes é necessário pancreatectomia subtotal (evitar ressecção > 95%).

-> **L-carnitina:** defeitos de oxidação de ácidos graxos. Dose oral de 100 mg/Kg/dia dividido em 3 x/dia. Eventos adversos: diarreia, urina com odor fétido.

Glossário

TIG: Taxa de infusão de glicose

RN: recém nascido

PMT: prematuro

PIG: pequeno para idade gestacional

CIUR: crescimento intrauterino restrito

GIG: grande para idade gestacional

DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor

GH: hormônio do crescimento

VR: valor de referência

GC: glicemia capilar

NPT: nutrição parenteral total

TTOG: teste de tolerância oral à glicose

CHO: carboidrato

IM: intramuscular

SC: subcutâneo

VO: via oral

EV: endovenosa

DMD: dose máxima diária

Referências Bibliográficas

1. *Approach to hypoglycemia in infants and children. UpToDate.*
2. *Pediatric Hypoglycemia Diagnostic Flowchart. Casertano et al. Frontiers in Endocrinology. August 2021; volume 12.*
3. *How to use a controlled fast to investigate hypoglycaemia. Sreekantam S, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2017;102:28–36.*
4. *Rotinas em endocrinologia. Sandra Pinho Silveiro, Fabíola Satler. – Porto Alegre : Artmed, 2015.*
5. *Management and Appropriate Use of Diazoxide in Infants and Children with Hyperinsulinism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020, Vol. 105, No. 12.*
6. *Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. The Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Clin Pediatr Endocrinol 2017; 26(3), 127–152.*
7. *International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. Nature Reviews | Endocrinology. Volume 16 | August 2020.*
8. *Risk factors of dumping syndrome after fundoplication for gastroesophageal reflux in children. Pediatric Surgery International (2021) 37:183–189.*
9. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 7 edition.*
10. *Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia. UpToDate.*

Elaborado por: Camila de Assis Galan, Ticiania da Costa Rodrigues

Responsável: Serviço de Endocrinologia e Metabologia.