



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA BEATRIZ ROQUE XAVIER

***Hipoglicémia nos dois primeiros anos de vida –
experiência de um hospital terciário***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA LUÍSA MARIA DE ABREU FREIRE DIOGO MATOS

DOUTORA ANÁLIA GEORGINA VITAL DO CARMO

FEVEREIRO/2020

***Hipoglicémia nos dois primeiros anos de vida –
experiência de um hospital terciário***

Hypoglycemia in infants – experience of a tertiary hospital

ANA BEATRIZ ROQUE XAVIER¹

PROFESSORA DOUTORA LUÍSA MARIA DE ABREU FREIRE DIOGO MATOS^{2,3}

DOUTORA ANÁLIA GEORGINA VITAL DO CARMO⁴

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

² Hospital Pediátrico - Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

³ Serviço de Bioquímica - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

⁴ Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: ana_beatriz_2@live.com.pt



O presente trabalho, inscrito no IX Congresso *In4Med*, foi submetido para participação na 6ª edição da competição “*Post N’ Speak: Poster and Oral Communication Competition*”, com o título “**Hypoglycemia in infants – experience of a tertiary hospital**” (*abstract* submetido a concurso - Anexo II). O congresso decorrerá, em Coimbra, entre 27 de fevereiro e 1 de março de 2020.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMO	5
Palavras-Chave	5
ABSTRACT	6
Author Keywords	6
INTRODUÇÃO	7
MATERIAIS E MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO	21
AGRADECIMENTOS	22
BIBLIOGRAFIA	23
ANEXOS	27
Anexo I. Tabelas com informação clínica da coorte em estudo	27
Tabela 1. Resumo da apresentação clínico-laboratorial dos doentes	27
Tabela 2. Hipoglicémia associada a patologia digestiva	29
Tabela 3. Hipoglicémia associada a patologia infecciosa	30
Tabela 4. Hipoglicémia associada a doença sindrômica/malformativa	31
Tabela 5. Hipoglicémia associada a patologia hepática	32
Tabela 6. Hipoglicémia associada a patologia endócrina/ metabólica	33
Tabela 7. Hipoglicémia associada a outras patologias	33
Anexo II. Abstract submetido ao IX Congresso In4Med	34
Anexo III. Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra	35

ABREVIATURAS

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

GEA: gastroenterite aguda

HP: Hospital Pediátrico

HP-CHUC: Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar de Coimbra

LLA: leucemia linfocítica aguda

TRH: transplante hepático

RESUMO

A hipoglicémia pediátrica é uma emergência médica que deve ser diagnosticada e corrigida atempadamente, de forma a prevenir sequelas cerebrais ou morte. É um dado analítico comum, em idade pediátrica, devido às elevadas necessidades cerebrais e à imaturidade da regulação glicémica nas crianças. O objetivo deste trabalho é a avaliação da etiologia da hipoglicémia em crianças que, num período de cinco anos, recorreram ao Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra nos dois primeiros anos de vida, após o período neonatal.

A amostra deste estudo obteve-se através de uma pesquisa parametrizada no Serviço de Patologia Clínica. Foram selecionadas as crianças da faixa etária em estudo, com níveis de glicose plasmática $\leq 3,3$ mmol/L, entre 1 de janeiro 2013 e 31 de dezembro 2017.

Foi registada hipoglicémia em 209 das 6220 (3,4%) determinações de glicémia, correspondentes a 96 das 1680 (5,7%) crianças daquela idade, a quem foi avaliado aquele parâmetro. Os registos de hipoglicémia nesta faixa etária representaram 28,6% das hipoglicémias abaixo dos 18 anos de idade, excluindo o período neonatal.

A etiologia foi analisada nas 86 crianças selecionadas, após exclusão de 10 ex-prematuros com idade corrigida inferior a 29 dias. As hipoglicémias estiveram associadas a uma ou mais patologias em cada criança: digestiva (em 33 doentes), infecciosa (27; gastroenterite aguda - 12; infeção sistémica - 10); sindromática e/ou polimalformativa (25), hepática (21; com transplante hepático - 14), cardíaca (12), endócrina (10) e/ou oncológica (oito; sete neoplasias linfohematopoiéticas). Duas crianças apresentaram hipoglicémia isolada. Até 31 de dezembro de 2018, a mortalidade global foi de 11,6%. A maioria dos doentes (73,3%) tinham doença crónica, grave, culminando no falecimento de nove casos. Os restantes eram previamente saudáveis e, à exceção de um falecido com meningococcémia, recuperaram sem sequelas.

As crianças jovens são mais propensas à hipoglicémia, como verificado nesta coorte. A maioria dos eventos foram multifatoriais, não atribuíveis a uma causa bem definida, endócrina e/ou metabólica. A hipoglicémia, cujo diagnóstico etiológico é um desafio ao raciocínio clínico, deve ser detetada e corrigida precocemente dado que, agrava o prognóstico.

Palavras-Chave: Hipoglicémia, Idade pediátrica, Crianças, Etiologia, Meio hospitalar.

ABSTRACT

Hypoglycemia is a medical emergency that should be promptly recognized and corrected, in order to prevent brain damage or death. It is a common finding in children, due to large cerebral demand and immaturity of the glycemetic control in the early years. We aimed to analyze the etiology of hypoglycemia episodes in children in the first two years of age, beyond the neonatal period, admitted to our Hospital in a five-year period.

A parameterized research was made in the database of Serviço de Patologia Clínica. Children within the study age range, who had glucose plasma levels ≤ 3.3 mmol/L between January 1st, 2013 and December 31st, 2017 were selected.

Hypoglycemia was recorded in 209 of the 6220 (3.4%) glucose determinations, corresponding to 96 of the 1680 (5.7%) children in the study age range whose glycemia was evaluated. Those 209 analysis represented 28.6% of hypoglycemia events registered beyond the neonatal period and under 18 years-of-age, in the same time period.

Etiology of hypoglycemia was evaluated in the 86 children, selected after exclusion of 10 ex-prematures whose corrected age was less than 29 days. In each patient, hypoglycemia events were associated with one or more disorders: digestive (in 33 patients), infections (27; acute gastroenteritis - 12; generalized infection - 10), multisystemic and/or polymalformative syndromes (25), liver disease (21; hepatic transplant - 14), cardiac disease (12), endocrine disorder (10) and/or cancer (eight; seven hematologic malignancies). Two children presented isolated hypoglycemia. Until December 31st, 2018, the mortality rate was 11.6%. Most patients (73.3%) had chronic, severe diseases leading to death in nine cases. The others were previously healthy and recovered without sequelae, except for one patient who died with meningococemia.

Infants are prone to hypoglycemia, as verified in this cohort. Most of the events were multifactorial, not attributable to a well-defined endocrine and/or metabolic cause. They occurred in children with chronic and/or severe illnesses with high mortality. Hypoglycemia, which etiological diagnosis is challenging, is a common emergency that must be promptly corrected, as it may worsen disease prognosis.

Author Keywords: Hypoglycemia, Children, Infants, Etiology, Hospital Environment.

INTRODUÇÃO

A hipoglicemia, redução crítica da concentração de glicose circulante, pode estar associada a graves sequelas se não for diagnosticada e tratada atempadamente.^{1,2} A investigação das suas causas, a par da pronta correção, é essencial ao estabelecimento de um adequado plano terapêutico, de modo a evitar episódios subsequentes.

O limite inferior normal da glicémia em Pediatria não é consensual.^{1,3,4} Do ponto de vista clínico, a hipoglicémia pode ser definida como a concentração de glicose suficientemente baixa para causar sintomas e/ou sinais de alteração da função cerebral.^{3,5}

A glicose é um dos principais substratos energéticos do organismo, particularmente do cérebro, para o qual, em condições normais, é praticamente a única fonte de energia. A entrada de glicose no cérebro depende diretamente dos níveis de glicémia.^{6,7}

A manutenção da euglicémia é um processo complexo (Figura 1) que requer uma fina coordenação entre o metabolismo celular e a regulação hormonal.⁴

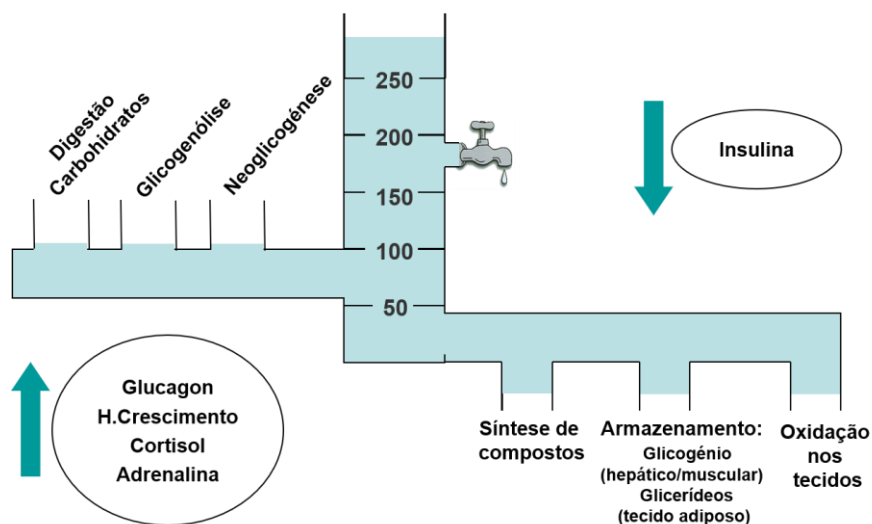


Figura 1. Regulação da glicémia.

H.Crescimento: Hormona de crescimento

Após a refeição, a glicose é absorvida no trato gastrointestinal, através de transportadores.³ O fígado desempenha um papel central na manutenção da glicémia, armazenando glicose no período pós-prandial (síntese de glicogénio) e libertando-a no intervalo das refeições. Os níveis circulantes são assim mantidos pela glicose proveniente diretamente dos carbohidratos da dieta e pela ação do fígado (glicogenólise e gliconeogénese) durante o jejum. Em cada momento, a entrada de glicose na circulação deve compensar o seu consumo na produção de energia celular (e na síntese de glicolípidos e glicoproteínas). A lipólise, que ocorre no jejum prolongado, permite a utilização dos ácidos

gordos e corpos cetônicos como *fuel* alternativo, poupando glicose. No jejum, o cérebro utiliza também corpos cetônicos como fonte de energia. Todo o processo de utilização ou armazenamento celular da glicose é estimulado pela insulina, que é libertada em resposta à elevação da glicémia. Simultaneamente, a insulina inibe a gliconeogénese, a lipólise e a cetogénese.^{1,3,4,8}

Em contrapartida, a diminuição dos níveis de glicémia ativa a resposta de contrarregulação (libertação de glucagon e de epinefrina, seguida do aumento do cortisol e da hormona de crescimento), invertendo o processo.^{3,9}

As manifestações clínicas de neuroglicopenia, como prostração, convulsões e coma e/ou de ativação da contrarregulação como palidez, tremor e taquicardia, são frequentemente atribuídas a outras causas, por serem inespecíficas e pela relativa raridade da hipoglicémia.^{2,4,5}

É necessário ter um elevado grau de suspeita clínica e fazer prontamente a determinação da glicémia perante sinais/sintomas de neuroglicopenia/ adrenérgicos. As consequências da glicopenia são mais graves no cérebro em desenvolvimento, pelo que, a manutenção da euglicémia é de extrema importância em idade pediátrica sobretudo nos mais jovens.^{5,10}

A hipoglicémia é relativamente frequente no recém-nascido, devido às especificidades próprias deste grupo.¹¹ A incidência de hipoglicémia após o período neonatal e nos primeiros dois anos é mais baixa do que no primeiro mês de vida. No entanto, as crianças mais jovens continuam a ter um risco relativamente elevado de hipoglicémia, devido às grandes transformações próprias desta fase de rápido crescimento e de adaptação alimentar, sendo mais vulnerável aos efeitos da hipoglicémia quando comparadas com os adultos.¹²

O objetivo deste trabalho é a avaliação da etiologia da hipoglicémia em crianças seguidas/observadas no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (HP-CHUC) nos dois primeiros anos de vida, após o período neonatal. Como objetivo secundário foi registada a mortalidade dos doentes selecionados durante os cinco anos de registos glicémicos e, adicionalmente, o ano seguinte.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para determinar a amostra objeto deste estudo foi efetuada uma pesquisa parametrizada utilizando o *software* de laboratório disponibilizado pelo Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). A pesquisa foi limitada aos seguintes parâmetros: HP-CHUC, período de 1 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2017, idade, sexo, data de colheita da amostra, número de determinações e valor da glicémia por doente e informação clínica constante no pedido de análise. Os dados pessoais dos doentes foram encriptados.

Foram selecionados os lactentes entre os 29 dias e os 24 meses de vida (exclusive) com um ou mais episódios de hipoglicémia. Excluíram-se os ex-prematurados com menos de 29 dias de idade corrigida. Aos doentes selecionados foi atribuído um número de código por ordem crescente da data do primeiro episódio de hipoglicémia registado, prevenindo a sua identificação. A informação clínica necessária ao cumprimento dos objetivos do trabalho foi cedida pelas orientadoras, de modo anonimizado e de acordo com o número de código.

A determinação da concentração plasmática de glicose foi efetuada em amostras de sangue colhidas para tubo com heparina-lítio. O tubo foi centrifugado durante 10 minutos a 2500 rpm por forma a obter a separação do plasma. A concentração de glicose foi determinada no soro, por recurso à metodologia de química seca, nos equipamentos VITROS® 250 e 5.1FS, *Ortho Clinical Diagnostics*. Estes equipamentos utilizam o sistema de “microslide” que permite a determinação dos parâmetros em cerca de 10µl de soro. Sucintamente, após a colocação de uma gota de soro, uniformemente distribuída na camada inicial, há uma difusão da amostra para as camadas porosas subjacentes. À medida que a amostra se vai difundindo reage ao longo das camadas com os reagentes presentes. A glicose oxidase presente na camada, oxida a glicose plasmática formando peróxido de hidrogénio e gliconato. Por sua vez, o peróxido de hidrogénio formado reage com 4-aminoantipirina e 1,7-dihidroxi-naftaleno, na presença da enzima peroxidase (Figura 2). Esta última reação culmina num produto de cor vermelha. A intensidade da cor, proporcional à concentração de glicose, é determinada por espectrofotometria.

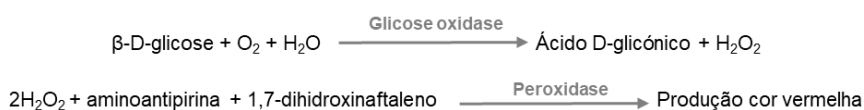


Figura 2. Método de determinação da glicémia - reações químicas.

Definiu-se hipoglicemia como um valor de concentração plasmática de glicose $\leq 3,3$ mmol/L (60 mg/dl).^{1-3,5,6} Os valores de referência do laboratório na faixa etária considerada eram 4,2 - 6,1 mmol/L.

Os dados obtidos foram registrados no Microsoft Excel 2015[®]. A descrição dos dados teve como base a distribuição de frequências, medidas de tendência central e medidas de dispersão. Para medidas de tendência central e dispersão foi utilizada a média e desvio padrão.

O projeto deste trabalho foi submetido à Comissão de Ética para a Saúde do CHUC (Projeto de Investigação CHUC-068-19), tendo sido aprovado a 26 de setembro de 2019 – Anexo III.

RESULTADOS

Entre o período de 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro 2017, foram efetuadas 49623 determinações de glicémia em 13817 doentes após o período neonatal e até aos 18 anos (média de 9925 por ano). A glicémia variou de 1,1 a 67,1 mmol/L (média $5,4 \pm 2,2$), tendo sido $\leq 3,3$ mmol/L em 732 análises, 1,5% das determinações.

No grupo etário entre os 29 dias e os 2 anos, exclusive, ocorreram 6220 análises de glicémia (12,5% do total) em 1680 crianças. A glicémia média foi de $5,3 \pm 2,1$ mmol/L (1,1 a 38,8). Os valores foram $\leq 3,3$ mmol/L, em uma ou mais avaliações, em 5,7% dos doentes (96 crianças) e em 3,4% das glicémias (209). Estas corresponderam a 28,6% dos episódios de hipoglicémia registados entre os 29 dias e os 18 anos, exclusive, no período do estudo.

Dos 96 doentes com hipoglicémia(s), 17 tinham uma idade gestacional inferior a 37 semanas. Para análise posterior, foram excluídas 10 crianças com idade corrigida inferior a 29 dias na altura da(s) hipoglicémia(s).

A amostra final foi de 86 doentes (52, 60,5%, do género masculino). Às 86 crianças constituintes da coorte em análise foram realizadas 1962 determinações de glicémia no período do estudo (4,0% do total das 49623 glicémias). A glicémia média neste grupo foi de $5,0 \pm 2,0$ mmol/L (1,1 a 28,2), com valores $\leq 3,3$ mmol/L em 193 das 1962 análises (9,8%): média de $2,8 \pm 0,4$ mmol/L (1,1 a 3,3).

A distribuição do número de registos totais de glicémia e de hipoglicémias por doente encontra-se representada no Anexo I (Tabela 1). Na amostra final identificou-se em média $22,8 \pm 27,3$ avaliações de glicémia (1 a 138) e $2,2 \pm 2,7$ episódios de hipoglicémia (1 a 21) por criança. A maioria dos doentes (54, 62,8%) teve um episódio de hipoglicémia (Figura 3).

A idade dos doentes (em meses) aquando o 1º episódio de hipoglicémia está representada na Figura 4. Em 19 crianças (22,1% da coorte) o 1º episódio ocorreu no 2º mês e em 37 (43,0%) no 1º semestre de vida. Cinquenta e quatro doentes (62,8%) tinham menos de 12 meses de idade, sendo que os restantes estavam no 2º ano de vida.

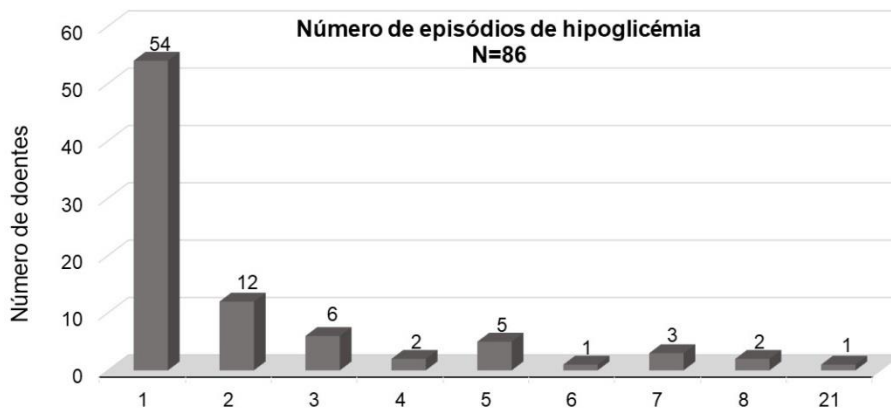


Figura 3. Número de episódios de hipoglicémia por doente.

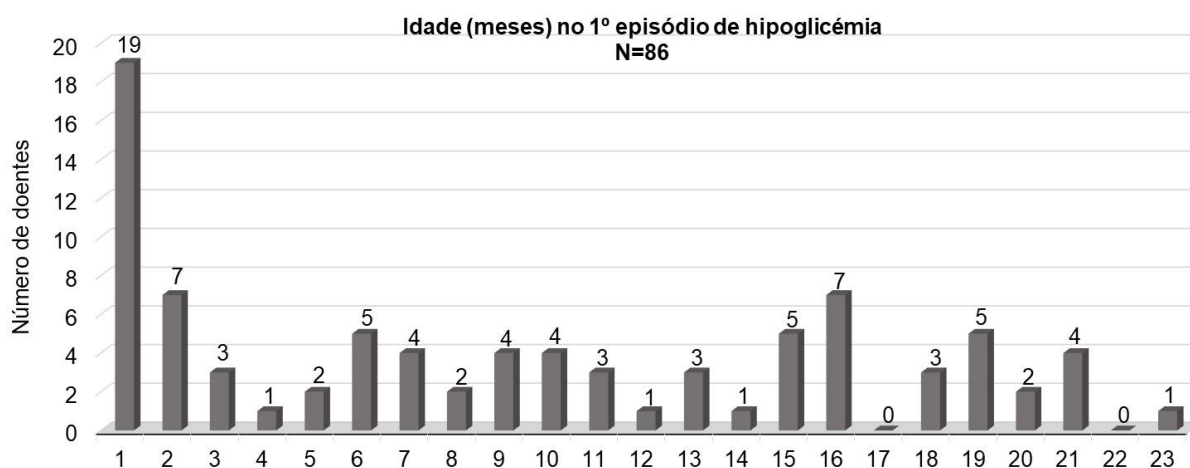


Figura 4. Idade dos doentes, em meses, aquando do 1º episódio de hipoglicémia.

Os pedidos de análise da glicémia tiveram origem nos seguintes Serviços/ Especialidades do HP: 49 (25,4%) em Hematologia-Oncologia; 45 (23,3%) em Transplantação Hepática; 34 (17,6%) nos Cuidados Intensivos; 28 (14,5%) no Serviço de Pediatria Médica; 19 (9,8%) na Urgência e os restantes 18, em Cirurgia, Endocrinologia, Metabólicas, Nefrologia, Gastroenterologia ou Pneumologia (Tabela 1).

Tabela 1. Serviços que requisitaram a análise da glicémia dos 86 doentes.

Serviço	Número de pedidos	Percentagem (%)
<i>Serviço de Hematologia-Oncologia</i>	49	25,4%
<i>Unidade de Transplantação Hepática</i>	45	23,3%
<i>Serviço de Cuidados Intensivos</i>	34	17,6%
<i>Serviço de Pediatria Médica</i>	28	14,5%
<i>Serviço de Urgência</i>	19	9,8%
<i>Serviço de Cirurgia e Queimados</i>	5	2,6%
<i>Consulta de Endocrinologia</i>	4	2,1%
<i>Consulta de Metabólicas</i>	3	1,6%
<i>Consulta de Nefrologia</i>	3	1,6%
<i>Consulta de Gastroenterologia</i>	2	1,0%
<i>Consulta de Pneumologia</i>	1	0,5%
Total	193	100,0%

A coorte dividiu-se em dois grupos em função da presença (63 crianças – 73,3%) ou ausência (23 – 26,7%) de doença crónica subjacente (Tabela 1 - Anexo I).

As patologias que os doentes apresentavam aquando os episódios de hipoglicémia estão representados por grupos na Figura 5. Cada um dos 86 doentes tinha manifestações clínicas de um ou mais grupos. A descrição clínica sumária dos 86 doentes da coorte, global e por grandes grupos de patologias, encontra-se no Anexo I (Tabelas 1 a 7).

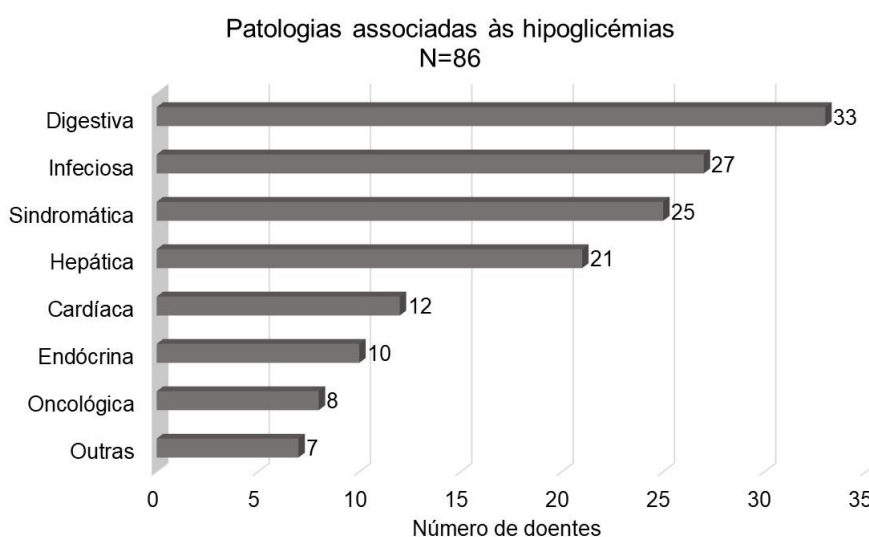


Figura 5. Grupos de patologias associadas à hipoglicémia nos 86 doentes. Cada doente apresentou manifestações clínicas de um ou mais grupos de patologias.

Trinta e três crianças apresentavam doença do foro digestivo, designadamente dificuldades alimentares/ intolerância digestiva (por infeção ou doença grave subjacente-multissistémica), doença refluxo gastro-esofágico, intestino curto ou hipoglicémias no período pós-cirúrgico de patologia digestiva (Tabela 2 – Anexo I). Neste grupo, estavam descritas dificuldades alimentares em 12 crianças, das quais, quatro tinham infeção (respiratória aguda - três; pielonefrite aguda - uma), três com patologia digestiva adicional (refluxo gastro-esofágico, estenose esofágica congénita e doença de Hirschprung) e cinco com múltiplas patologias não digestivas. Em 12 doentes (previamente saudáveis, à exceção de um com má progressão ponderal prévia) a(s) hipoglicémias ocorreram no decurso de gastroenterite aguda (GEA), onde o rotavírus foi identificado em sete, o norovírus em um e sem identificação do agente nas restantes.

Em 27 crianças, pelo menos um dos episódios de hipoglicémia esteve associado a infeção: para além das 12 com GEA acima referidas, 10 tiveram infeções sistémicas (incluindo a pielonefrite já mencionada), quatro infeções respiratórias e uma colangite (Tabela 3 – Anexo I). Dezoito doentes com infeção e hipoglicémia eram previamente saudáveis: 12 tiveram gastroenterite aguda, três sofreram de septicémia (meningococémia em dois), duas de infeção respiratória e uma criança desenvolveu uma hepatite a vírus Epstein-Barr e coinfeção com Adenovirus que evoluiu para insuficiência hepática aguda.

O grupo com doença sindrômica e/ou malformativa abrange 25 crianças (Tabela 4 – Anexo I). Destaca-se um caso de doença congénita da glicosilação (doente nº35), multissistémico. Quatro dos sete ex-prematuros da coorte integram este grupo. Este inclui 11 crianças com patologia cardíaca grave associada, nomeadamente, cardiopatia estrutural (10 casos) e/ou insuficiência cardíaca (oito) e/ou miocardiopatia dilatada (três). O único doente com envolvimento cardíaco, sem cardiopatia estrutural, teve um episódio de hipoglicémia durante uma crise de taquicardia supraventricular isolada (doente nº3).

As crianças com doença hepática e episódios de hipoglicémia (24,4%) estão representadas na Tabela 5 – Anexo I. Catorze dos 21 doentes foram submetidos a transplante hepático (TRH): em seis, a(s) hipoglicémia(s) ocorreram antes do TRH; quatro tiveram episódios de hipoglicémia antes e/ou até quatro semanas após o procedimento cirúrgico e nos restantes quatro os episódios foram pós-cirúrgicos. O protocolo terapêutico pós-cirúrgico do TRH em uso no HP inclui corticosteróides, tacrolímus, micofenelato de mofetil, antibióticos e antivirais. No caso do hepatocarcinoma, a hipoglicémia surgiu no pós-THR, na sequência de infeção a Citomegalovírus (doente nº7).

Dez crianças tinham patologia do foro endocrinológico (Tabela 6 – Anexo I): hipoglicémia isolada, em dois doentes com hiperinsulinismo (um dos quais por administração de insulina por hiperglicémia de stress - convulsão febril - em cuidados pré-hospitalares), ou associada a doença multissistémica, em oito casos. Foram registados três e dois casos de

panhipopituitarismo e hipotireoidismo, respetivamente. Os restantes três doentes (hiperplasia congénita da suprarrenal, síndrome de Digeorge com hipoparatiroidismo e nanismo hipofisário) apresentaram igualmente, entre outros, problemas digestivos, designadamente o caso de nanismo alimentado por gastrostomia que terá feito síndrome de *dumping* (doente nº19).

As crianças com patologia oncológica (oito) apresentavam: leucemia linfocítica aguda (LLA) (seis), linfoma de células T (uma) ou hepatocarcinoma (uma, nº7). O grupo de doentes com neoplasias linfohematopoiéticas apresentou entre um e 21 episódios de hipoglicémia (média $6,6 \pm 6,3$; mediana 4). Uma criança (nº12) com LLA inaugural teve um único episódio de hipoglicémia, antes do início do tratamento. As restantes estavam sob quimioterapia (L-asparaginase e/ou vincristina, mercaptopurina, metotrexato, doxorubicina, imatinib e corticosteróides). Constatou-se que a L-asparaginase fazia parte do esquema terapêutico em todos os casos.

As sete crianças não enquadradas nos grupos anteriores (Outras, na Figura 5) constam da Tabela 7 – Anexo I. Em duas, os episódios de hipoglicémia surgiram durante a implementação de dieta cetogénica por epilepsia refratária (nº18) ou doença mitocondrial (nº23). Outras duas tiveram hipoglicémia isolada: cetótica com acidose (nº9) e hipocetótica (nº22). No doente nº25 a hipoglicémia ocorreu em contexto de choque após laparotomia em traumatismo abdominal.

Em 17 dos 86 doentes (19,8%), os episódios de hipoglicémia foram registados nas primeiras quatro semanas após uma cirurgia, em contexto de patologia complexa (Tabela 2).

Tabela 2. Doentes com hipoglicémias \leq 4semanas após cirurgia.

Pós-cirurgia	Número de doentes
<i>Transplante hepático</i>	7
<i>Cardíaca</i>	5
<i>Digestiva</i>	3
<i>Laparotomia pós-traumatismo abdominal</i>	1
<i>Sistema nervoso central</i>	1
Total	17

Dez doentes (11,6%) faleceram até 31 de dezembro 2018. Cinco tinham cardiopatia congénita grave, dois dos quais faleceram após cirurgia. Ocorreu outro óbito no período pós-cirúrgico, mas deveu-se a Kasai por atresia das vias biliares extra-hepáticas, com insuficiência hepática aguda. A criança com doença congénita da glicosilação faleceu no decorrer de

insuficiência hepática aguda. Um dos dois doentes, onde foi implementada uma dieta cetogénica, com uma doença mitocondrial de base, acabou por falecer. O único ex-prematuro falecido (32 semanas de gestação) tinha malformação do tronco cerebral e displasia broncopulmonar. Apenas um dos doentes falecidos era previamente saudável (nº57), falecendo no decorrer de uma meningococémia.

DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como objetivo a avaliação retrospectiva da etiologia da hipoglicémia, num hospital terciário, dada a importância do reconhecimento precoce desta alteração e da sua pronta resolução.

O sistema de análise da glicémia utilizado no CHUC apresenta algumas vantagens, nomeadamente, o facto de utilizar um reduzido volume de amostra, especialmente importante em contexto pediátrico. Outra vantagem deste sistema é o facto de não utilizar água, diminuindo o risco de contaminação e erros analíticos, uma vez que, não há manipulação prévia dos reagentes.

O valor mínimo normal da glicémia continua a ser um importante tema de discussão em Pediatria.¹⁻⁴ Diversos estudos definem hipoglicémia, como um nível de glicémia plasmática $\leq 3,3$ mmol/L (60 mg/dl), valor abaixo do qual se iniciaria a resposta adrenérgica.^{1-3,5}

As manifestações clínicas de hipoglicémia nem sempre são evidentes, sobretudo em crianças pequenas. Sendo pouco específicas, alguns autores recomendam a verificação da resolução dos sinais e sintomas com a normalização da glicémia (tríade de Whipple: sinais ou sintomas de hipoglicémia, baixa concentração de glicémia plasmática e resolução dos sintomas com a normalização dos valores de glicémia).^{1,3,5}

No presente estudo optou-se pela definição de hipoglicémia em função apenas do valor analítico de glicémia. Esta solução foi conveniente tendo em conta o método de seleção a partir da base laboratorial. Por outro lado, tratando-se de uma análise retrospectiva, não foi possível apurar a presença da tríade de Whipple nos doentes seleccionados.

O recurso à base de dados laboratoriais do serviço de Patologia Clínica revelou-se um instrumento útil, na medida em que permitiu a definição de uma coorte de doentes com hipoglicémia, a partir da qual se fez uma análise do grupo etário dos dois primeiros anos de vida, período de maior suscetibilidade aos efeitos deletérios do défice de glicose no cérebro em desenvolvimento. Excluiu-se o período neonatal por se tratar de um grupo com características particulares.

Apesar de a glicose ser o substrato energético preferencial do cérebro, órgão que mais glicose consome por grama de tecido, as reservas de glicogénio e a capacidade de gliconeogénese são limitadas a nível cerebral.^{5,9,10} O suprimento de glicose cerebral, que ocorre por difusão facilitada através do transportador GLUT1, depende diretamente dos níveis sanguíneos.³

Nas crianças pequenas, a taxa de utilização de glicose pelo cérebro é duas a três vezes superior à dos adultos, em função da elevada proporção cérebro-corpo.¹⁰ A diminuição da glicémia, sobretudo se acentuada e/ou prolongada, em idades jovens e/ou na ausência de elevação dos níveis de corpos cetónicos ou de lactato que possam ser usados como *fuel*

alternativo, pode ter consequências devastadoras e levar à morte. Têm sido descritas lesões cerebrais, incluindo epilepsia focal, cegueira cortical e alterações do neurodesenvolvimento, designadamente problemas de aprendizagem e comportamento, hiperatividade e défice de atenção.^{13,14}

Verificámos que a hipoglicémia foi mais frequente entre os 29 dias e os 2 anos, exclusive, do que na amostra global (3,4 vs 1,5% das determinações). De facto, apesar do número de determinações nesta faixa etária representar apenas 12,5% do total das avaliações glicémicas, mais de um quarto (28,6%) de todos os episódios de hipoglicémia ocorreram neste grupo.

A metodologia utilizada não nos permitiu obter com rigor a incidência de hipoglicémia na faixa etária do estudo. Tal implicaria rever a idade gestacional de 1680 crianças, de modo a excluir todos os ex-prematuros com menos de 29 dias de vida. No entanto, não será muito diferente da estimada para o grupo que incluiu todos os ex-prematuros (5,7%). Um estudo retrospectivo realizado no Alabama obteve uma prevalência de hipoglicémias, em crianças entre 1 e 5 anos, de 6,54/100.000 visitas ao serviço de urgência.¹⁵ Outros estudos, em países em desenvolvimento, obtiveram uma prevalência de hipoglicémia pediátrica em meio hospitalar de 3,2 a 8,4%.¹⁶⁻¹⁸ No entanto, a diversidade de faixas etárias, de contextos clínicos e dos *cut-off* de glicémia utilizados, não permitem fazer comparações.

O principal objetivo do presente estudo foi a avaliação da etiologia da hipoglicémia nos primeiros dois anos de vida, excluindo o período neonatal. A maioria das hipoglicémias no período neonatal são transitórias e resultam da imaturidade das vias de regulação de glicémia e das baixas reservas de glicogénio, designadamente nos prematuros.¹⁹ Por outro lado, o hiperinsulinismo exógeno (em doentes com diabetes *mellitus*) e a hipoglicémia cetótica idiopática são as causas mais comuns de hipoglicémia em crianças mais velhas.⁹ Mais de um quinto (22,1%) dos doentes do estudo tiveram a primeira hipoglicémia no 2º mês de vida (1 mês de idade) e quase dois terços (62,8%), até ao final do 1º ano de vida, o que corrobora a maior propensão das crianças mais jovens à hipoglicémia.

Na nossa coorte, verificaram-se apenas dois casos de hiperinsulinismo, um dos quais (doente nº24) exógeno, no contexto de administração pré-hospitalar de insulina subcutânea, necessitando de glicose endovenosa para correção da hipoglicémia resultante.

Poderemos supor que o uso de glicómetros capilares em crianças com doenças endócrinas e/ou metabólicas, designadamente no domicílio e no socorro pré-hospitalar, faz com que as hipoglicémias sejam detetadas e corrigidas antes da chegada ao hospital. Nesse contexto, e ao contrário do esperado, apenas dois doentes (nº9 e nº22) apresentaram quadros de hipoglicémia isolada: hipocetótica (possível hiperinsulinismo) e cetótica (provável hipoglicémia cetótica idiopática). Outro dado consistente com esta possibilidade é o facto de

menos de 10% dos pedidos serem provenientes do Serviço de Urgência. Todos os restantes ocorreram em contexto de internamento e/ou consulta de seguimento.

A maior parte dos nossos doentes apresentava quadros clínicos complexos, frequentemente multissistémicos (Figura 5). A gravidade das patologias traduziu-se numa mortalidade de 11,6% dos doentes no período do estudo. Os episódios de hipoglicémia foram na sua maioria de origem multifatorial. Atentando nos mecanismos de regulação e manutenção da glicémia anteriormente referidos (Figura 1), podem considerar-se três mecanismos etiopatogénicos, eventualmente complementares: aumento da utilização (hiperinsulinismo, defeitos da oxidação dos ácidos gordos, sépsis, *stress*...); diminuição da produção endógena de glicose (falência hepática, defeitos congénitos da glicogenólise e/ou da neoglicogénese, insuficiência adrenal...); diminuição da oferta nutricional (patologias que limitam a ingestão e/ou absorção de nutrientes como insuficiência cardíaca, gastroenterites, infeções respiratórias graves...).^{1,12,20-23}

Mais de dois terços dos nossos doentes (73,3%) sofria de doença crónica com envolvimento digestivo, hepático, endócrino e/ou multissistémico, tendo feito hipoglicémia(s) no contexto de agudizações, pós-cirurgias, quimioterapia, entre outros. Em cerca de um quarto dos casos tratava-se de crianças previamente saudáveis que tiveram hipoglicémia no contexto de uma doença aguda, com recuperação total, exceto uma criança com meningococémia que veio a falecer (nº57).

Nos nossos doentes, os grupos de patologias mais representados foram as digestivas e/ou infecciosas. A hipoglicémia foi descrita como uma das complicações metabólicas durante infeções agudas graves, em idades pediátricas precoces, não só pelo défice de aporte causado pela anorexia, vómitos e/ou défice de absorção, mas também pelo aumento do consumo energético.^{20,24,25} É de extrema importância a sua deteção, uma vez que, aumenta marcadamente a mortalidade nestes doentes.²⁰

Reid *et al* reportou glicémia $\leq 3,3$ mmol/L em 9,2% de crianças com GEA, com idade compreendida entre 1 mês e 5 anos.²⁶ Um estudo prospetivo norueguês em crianças com GEA com menos de 5 anos documentou glicémias entre 3,3 e 3,0 mmol/L e $\leq 3,0$ mmol/L em 9,0% e 6,0% dos casos, respetivamente.²¹ Em ambos os estudos, os vómitos eram, mais do que a diarreia, preditores da hipoglicémia.^{21,26} O desenho do nosso estudo não permitiu fazer este tipo de avaliação nos 12 doentes com GEA e hipoglicémia.

Em alguns estudos foi demonstrado que a hipoglicémia está sobretudo associada a gastroenterites a rotavírus.^{24,25,27} Do mesmo modo, na nossa amostra, foi identificado rotavírus em mais de metade das crianças com GEA e hipoglicémia.

De salientar, no grupo de patologias digestivas, um doente (nº19) alimentado por gastrostomia, com hipoglicémia associada a uma possível síndrome de *dumping*. Um estudo retrospectivo realizado em 84 crianças com gastrostomia reportou uma incidência de 6,0% de

síndrome de *dumping*, com episódios graves de hipoglicémia sintomática. Esta síndrome, de difícil reconhecimento, é uma das possíveis complicações muitas vezes subdiagnosticada.²⁸

O Serviço de Cuidados Intensivos foi o terceiro que mais análises de glicémia requisitou aos doentes do estudo, a seguir ao de Hemato-Oncologia e à Unidade de Transplantação Hepática, o que se correlaciona com a complexidade e gravidade dos quadros.

As hipoglicémias nos cuidados intensivos pediátricos continuam a ser uma das complicações mais temidas. Nos doentes criticamente doentes é observado, com frequência, uma grande variabilidade glicémica, desde hiperglicémias de *stress*, a hipoglicémias. Esta disglucémia está associada a pior prognóstico e risco superior de mortalidade.²⁹ Um estudo retrospectivo em Espanha demonstrou um aumento do risco de mortalidade em cuidados intensivos pediátricos em doentes com glicémia <3,61 mmol/L, sendo o segundo grupo de maior risco, a seguir a doentes com glicémia >11,1 mmol/L.³⁰

A hipoglicémia em doentes críticos pode ser espontânea, como em casos de falência hepática e insuficiência adrenal durante o choque séptico ou secundária a fatores iatrogénicos como a infusão de insulina.²⁹ Não há consenso em relação ao benefício do controlo apertado da glicémia em hiperglicémias de *stress*. No entanto, quando este controlo é mais rigoroso, associa-se a uma maior taxa de hipoglicémias.³¹⁻³³ Cerca de um quinto dos doentes da coorte em análise tiveram hipoglicémia(s) após cirurgias, maioritariamente hepática ou cardíaca, muitos dos quais em cuidados intensivos. A eventual administração de insulina nestes doentes não foi objeto de análise.

Cerca de um quarto (24,4%) das crianças do estudo apresentava patologia hepática. Sendo o fígado um dos órgãos-chave na regulação da glicémia, é espectável que a sua afeção possa associar-se a hipoglicémias. A falência hepática pode levar à diminuição das reservas de glicogénio, da gliconeogénese, glicólise e aumento da utilização da glicose.^{23,34-36} O mesmo acontece nos primeiros dias após o TRH. Um estudo com 46 doentes pediátricos submetidos a 55 TRH avaliou a variação da glicémia nos primeiros sete dias após o transplante: foi necessário um aumento regular da ingestão de glicose do dia 0 ao dia 5 pós-transplante para atingir o objetivo glicémico estabelecido de 6,7 a 11,1 mmol/L.³⁷ Por outro lado, os fármacos utilizados nos doentes transplantados, podem levar a hiperglicémia e necessidade de correção com insulina exógena, tornando difícil a manutenção da euglicémia.³⁸ Os dados da terapêutica dos doentes do estudo, em cuidados intensivos, onde é feito o pós-operatório dos TRH não foram avaliados.

O grupo de crianças com neoplasias linfematopoiéticas teve uma média de hipoglicémias superior ao dobro da coorte e o doente (nº47) com maior número de episódios (21). Apenas um doente (nº12), com episódio único de hipoglicémia, não estava sob

quimioterapia. A L-asparaginase foi o fármaco utilizado em todos os doentes sob terapêutica. Os níveis de glicémia são regularmente avaliados durante o tratamento das neoplasias linfohematopoéticas devido ao efeito hiperglicemiante sobretudo dos corticoesteróides e da L-asparaginase. Vários efeitos adversos da L-asparaginase estão bem documentados, nomeadamente a hiperglicémia e hiperlipidémia associadas a hipoinsulinémia. Estão, no entanto, descritos casos de hipoglicémia pela L-asparaginase, designadamente em dois doentes com hipoglicémia de jejum recorrente, ácidos gordos livres normais e níveis baixos de corpos cetónicos, por possível hiperinsulinismo. O efeito confundidor da hiperglicémia causada pelos corticoesteróides levaria à subdetecção de hipoglicémias provocadas pela L-asparaginase.^{39,40} Há igualmente casos reportados de hipoglicémia durante o tratamento com metotrexato e 6-mercaptopurina.^{41,42} Num estudo realizado na Finlândia em crianças sob terapêutica de manutenção para LLA, 54,0% desenvolveram hipoglicémia num período de 16 horas de jejum, sendo que 74,0% das hipoglicémias ocorreram abaixo dos 6 anos de idade.⁴³ Resultados semelhantes foram obtidos num estudo na Polónia.⁴¹ Um dos metabolitos da 6-mercaptopurina, a 6-metilmercaptopurina, apresenta toxicidade hepática, afetando a glicogenólise e gliconeogénese, com elevação da alanina aminotransferase.⁴¹ Especula-se que aquele metabolito limite a conversão da alanina em piruvato no fígado, substrato da neoglicogénese.⁴²

CONCLUSÃO

A definição de hipoglicémia na criança é um tema controverso. Como verificado neste estudo, as crianças jovens são mais propensas a desenvolver hipoglicémia. Nesta coorte, composta sobretudo por doentes crónicos, complexos e/ou com doença grave, a maioria dos eventos hipoglicémicos foram multifatoriais, não atribuíveis a uma causa bem definida, endócrina e/ou metabólica.

O diagnóstico da hipoglicémia em crianças pequenas, designadamente o etiológico, é um desafio ao raciocínio clínico. A sua deteção precoce e correção imediata, que não obsta à colheita de fluidos biológicos para diagnóstico etiológico, é um imperativo, pelo seu efeito nefasto no cérebro em desenvolvimento e agravamento do prognóstico dos doentes.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar os meus sinceros agradecimentos.

À minha orientadora, Professora Doutora Luísa Diogo Matos por todo o apoio e empenho ao longo da realização deste trabalho. Pela partilha de conhecimentos, competência e rigor científico.

À minha co-orientadora Doutora Anália do Carmo por toda a simpatia, dedicação e conselhos. Por se mostrar sempre disponível e prestável para qualquer dificuldade encontrada.

À Doutora Sónia Silva do Serviço de Oncologia do HP e Doutora Susana Nobre da Unidade de Transplantação Hepática do HP-CHUC pela ajuda na revisão de alguns casos clínicos.

Ao serviço de Patologia Clínica do CHUC, onde foi possível a recolha de dados essenciais à realização deste trabalho.

Aos meus pais e irmã, um agradecimento especial pelo apoio constante, carinho, motivação e paciência. Por me ajudarem sempre a ultrapassar todas as fases deste longo percurso.

Aos meus amigos, por todo a ajuda, conforto e reforço positivo.

À minha restante família pela amizade e apoio ao longo desta caminhada.

Ana Beatriz Roque Xavier

BIBLIOGRAFIA

1. Lang TF, Hussain K. Pediatric hypoglycemia. *Adv Clin Chem* 2014;63:211-45.
2. Ramsden L, Wright K, Natarajan A. Paediatric hypoglycaemia; are we investigating appropriately and adequately? *Postgrad Med J* 2017;93(1103):519-522.
3. Gandhi K. Approach to hypoglycemia in infants and children. *Transl Pediatr* 2017;6(4):408-420.
4. Guemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? *Arch Dis Child* 2016;101(6):569-574.
5. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Rozance PJ, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JI. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr* 2015;167(2):238-45.
6. Desimone ME, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencze DL, Vinik A, Wilson DP, (eds). *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
7. Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2017;177(1):R37-r47.
8. Sprague JE, Arbelaez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;9(1):463-73.
9. Ghosh A, Banerjee I, Morris AAM. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. *Arch Dis Child* 2016;101(6):575-580.
10. Paudel N, Chakraborty A, Anstice N, Jacobs RJ, Hegarty JE, Harding JE, Thompson B. Neonatal Hypoglycaemia and Visual Development: A Review. *Neonatology* 2017;112(1):47-52.
11. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweller JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev* 2017;104:51-56.
12. Randell TL. Diagnosis and management of hypoglycaemia beyond the neonatal period. *Paediatrics and Child Health* 2007;Volume 17(Issue 7):266-272.

13. Lang TF. Update on investigating hypoglycaemia in childhood. *Ann Clin Biochem* 2011;48(Pt 3):200-11.
14. Chang J. 50 Years Ago in *The Journal of Pediatrics*: Central Nervous System Damage and Hypoglycemia. *J Pediatr* 2018;197:220.
15. Pershad J, Monroe K, Atchison J. Childhood hypoglycemia in an urban emergency department: epidemiology and a diagnostic approach to the problem. *Pediatr Emerg Care* 1998;14(4):268-71.
16. Osier FH, Berkley JA, Ross A, Sanderson F, Mohammed S, Newton CR. Abnormal blood glucose concentrations on admission to a rural Kenyan district hospital: prevalence and outcome. *Arch Dis Child* 2003;88(7):621-5.
17. Elusiyen JB, Adejuyigbe EA, Adeodu OO. Hypoglycaemia in a Nigerian paediatric emergency ward. *J Trop Pediatr* 2006;52(2):96-102.
18. Madrid L, Acacio S, Nhampossa T, Lanaspá M, Siteo A, Maculuve SA, Mucavele H, Quinto L, Sigauque B, Bassat Q. Hypoglycemia and Risk Factors for Death in 13 Years of Pediatric Admissions in Mozambique. *Am J Trop Med Hyg* 2016;94(1):218-26.
19. McGowan JE. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics in Review* 1999;20:e16-e24.
20. Zijlmans WC, van Kempen AA, Serlie MJ, Sauerwein HP. Glucose metabolism in children: influence of age, fasting, and infectious diseases. *Metabolism* 2009;58(9):1356-65.
21. Qadori M, Flem E, Bekkevold T, Dollner H, Gilje AM, Rojahn A, Stordal K. Hypoglycaemia was common in acute gastroenteritis in a prospective hospital-based study, but electrolyte imbalances were not. *Acta Paediatr* 2018;107(8):1455-1460.
22. Faustino EV, Hirshberg EL, Bogue CW. Hypoglycemia in critically ill children. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(1):48-57.
23. Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Branchereau S, Gauthier F, Jacquemin E, Devictor D. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139(6):871-6.
24. Kaiser P, Borte M, Zimmer KP, Huppertz HI. Complications in hospitalized children with acute gastroenteritis caused by rotavirus: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 2012;171(2):337-45.
25. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute

gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(1):132-52.

26. Reid SR, Losek JD. Hypoglycemia complicating dehydration in children with acute gastroenteritis. *J Emerg Med* 2005;29(2):141-5.

27. Bennish ML, Azad AK, Rahman O, Phillips RE. Hypoglycemia during diarrhea in childhood. Prevalence, pathophysiology, and outcome. *N Engl J Med* 1990;322(19):1357-63.

28. Di Leo G, Pascolo P, Hamadeh K, Trombetta A, Ghirardo S, Schleef J, Barbi E, Codrich D. Gastrostomy Placement and Management in Children: A Single-Center Experience. *Nutrients* 2019;11(7).

29. Kaminska H, Wieczorek P, Skala-Zamorowska E, Deja G, Jarosz-Chobot P. Dysglycemia in critically ill children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2016;22(1):21-25.

30. Toro-Polo LM, Ortiz-Lozada RY, Chang-Grozo SL, Hernandez AV, Escalante-Kanashiro R, Solari-Zerpa L. Glycemia upon admission and mortality in a pediatric intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 2018;30(4):471-478.

31. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van Cromphaut S, Schetz M, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009;373(9663):547-56.

32. Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, Parslow R, Tasker RC, Elbourne D. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med* 2014;370(2):107-18.

33. Agus MS, Asaro LA, Steil GM, Alexander JL, Silverman M, Wypij D, Gaies MG. Tight glycemic control after pediatric cardiac surgery in high-risk patient populations: a secondary analysis of the safe pediatric euglycemia after cardiac surgery trial. *Circulation* 2014;129(22):2297-304.

34. Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH, Jr. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006;10(1):149-68.

35. Cochran JB, Losek JD. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care* 2007;23(2):129-35.

36. Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. In. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. France: 2011. Published by Elsevier Masson SAS.; 2011, 430-7.

37. Zant R, Melter M, Beck D, Ameres M, Knoppke B, Kunkel J. Glucose Metabolism and Associated Outcome After Pediatric Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2016;48(8):2709-2713.
38. Símon, A. Hiperglicemia e medicamentos. Centro de informação do medicamento; 2017 [cited 2020 jan 13]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>
39. Tanaka R, Osumi T, Miharu M, Ishii T, Hasegawa T, Takahashi T, Shimada H. Hypoglycemia associated with L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia treatment: a case report. In. *Exp Hematol Oncol*. England; 2012, 8.
40. Misgar RA, Laway BA, Rahaman SH, Wani AI, Bashir MI, Bhat JR. L-asparaginase induced hypoglycemia in a case of acute lymphoblastic leukemia: a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(3-4):439-41.
41. Trelinska J, Fendler W, Szadkowska A, Czerwoniuk D, Mianowska B, Wegner O, Mlynarski W. Hypoglycemia and glycemic variability among children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy. *Leuk Lymphoma* 2011;52(9):1704-10.
42. Melachuri S, Gandrud L, Bostrom B. The association between fasting hypoglycemia and methylated mercaptopurine metabolites in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(6):1003-6.
43. Halonen P, Salo MK, Makiperna A. Fasting hypoglycemia is common during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2001;138(3):428-31.

ANEXOS

Anexo I. Tabelas com informação clínica da coorte em estudo.

Tabela 1. Resumo da apresentação clínico-laboratorial dos doentes.

Doente Nº	Nº Deter	Nº Hipo	Mín	Dça crónica	Hep (H)	Inf (I)	Dig (D)	End (E)	Onc (O)	Card (C)	Sind (S)	Out (T)	Pos -Cir (PC)	Ex-PT*	F
1	49	1	2,9	1	H										
2	7	1	3,3	1	H										
3	1	1	2,6	0						C					
4	3	1	3,2	1		I	D							36*	
5	36	7	2,2	1					O						
6	52	8	2	1					O						
7	49	1	3,2	1	H	I			O				PC		
8	29	1	3,1	1						C	S				F
9	1	1	2,1	0								T			
10	9	1	3,2	1		I	D				S				
11	21	2	2,1	1			D						PC		
12	30	1	3	1					O						
13	6	1	3	1			D				S				
14	138	8	2,2	1		I	D			C	S				F
15	1	1	3	0		I	D								
16	21	1	3	0		I									
17	1	1	2,8	1						C	S		PC		F
18	8	2	3,1	1								T			
19	82	5	1,3	1			D	E			S				
20	20	1	3	1	H								PC		F
21	31	7	2,3	1			D	E			S			33*	
22	3	2	2,1	0								T			
23	9	1	3,2	1								T			F
24	1	1	2	0				E							
25	9	1	2,4	0								T	PC		
26	1	1	3,3	0		I	D								
27	2	1	3,3	0		I	D								
28	6	3	2,1	1	H									36*	
29	58	2	2,7	1	H								PC		
30	53	3	2,5	1	H								PC		
31	48	3	1,5	1	H								PC		
32	14	5	2,5	1				E			S				
33	74	7	2,2	1	H								PC		
34	67	4	2,5	1					O						
35	25	2	1,6	1	H						S				F
36	3	1	3,2	1	H										
37	8	1	2,4	1							S			32*	F
38	1	1	3	0		I	D								
39	9	1	2,9	1			D						PC	34*	
40	2	1	2,4	1						C	S		PC		F
41	1	1	3,3	1						C	S		PC	36*	
42	57	4	1,9	1		I				C	S		PC		

43	49	3	1,7	1	H	I								PC		
44	73	1	3,1	1				E				S				
45	14	2	3	1			D	E								
46	7	1	3,3	1		I						S		PC		
47	74	21	2,2	1		I				O						
48	12	1	2,7	1			D					S				
49	8	1	3,1	0		I	D									
50	108	3	2,5	1	H											
51	53	1	3,2	1			D									
52	31	5	2,8	1	H		D									
53	1	1	3,3	0		I	D									
54	40	6	2,4	1			D									
55	33	1	2,7	1			D				C	S		PC		
56	1	1	2,1	0		I	D									
57	1	1	3,3	0		I										F
58	1	1	2,6	1	H											
59	43	2	2,1	1						O						
60	14	2	2,9	1							C	S				
61	3	1	2,6	1				E								
62	10	2	2,4	1							C	S			36*	
63	6	1	1,2	1		I		E				S				
64	1	1	3,1	0		I	D									
65	12	1	3,3	1			D	E			C	S				
66	1	1	3	0		I	D									
67	39	2	2,9	1	H											
68	1	1	3	1												T
69	1	1	2,9	0		I	D									
70	43	3	3,1	1						O						
71	6	1	2,7	0		I	D									
72	60	5	2,8	1	H											
73	63	5	2,5	1	H							S				
74	7	1	3,2	0	H	I										
75	2	1	3,2	1												T
76	6	1	3,1	1	H											
77	5	2	3,1	0		I	D									
78	3	1	2,9	1			D					S				
79	3	1	3,3	1			D									
80	1	1	3,3	0		I	D									
81	12	1	2,4	1			D									
82	5	2	3,2	1			D					S		PC		
83	1	1	3	0		I	D									
84	26	1	1,1	1				E			C	S				F
85	32	1	3,1	1	H											
86	4	1	3	0		I										

Doente Nº: Número do doente; Nº Deter: Número de determinações de glicémia; Nº Hipo: Número de hipoglicémias; Mín: Valor mínimo de hipoglicémia; Dça crónica: Doença crónica (0-sem doença crónica; 1-com doença crónica); Hep: Hepática; Inf: Infeciosa; Dig: Digestiva; End: Endócrina; Onc: Oncológica; Card: Cardíaca; Sínd: Sindromática; Out (T): Outros; Pos-Cir (PC): Pós-cirúrgico; Ex-PT: ex-prematuro (*semanas de gestação); F: Falecimento.

Tabela 2. Hipoglicemia associada a patologia digestiva.

Número de doente	Patologia Digestiva
4	DA + DRGE + Bronquiolite VSR
10	DA + Pielonefrite aguda + Doença pulmonar congénita + Insuficiência respiratória crónica
11	Atrésia esófago + Gastrostomia + APT
13	DA + Displasia broncopulmonar traqueostomia com VNI
14	Insuficiência intestinal + Desnutrição + APT + Miocardiopatia dilatada + Ureterohidronefrose e RVU + IRC + Septicémia (1 de 8 hipoglicémias)
15	GEA
19	Gastrostomia + Niessen + Síndrome Dumping + Nanismo hipofisário + Válvulas uretra posterior + Displasia renal + IRC
21	DA + DRGE + Panhipopituitarismo + Dismorfismos faciais + Hipospádias + Hérnia umbilical + Hipotonia + Displasia broncopulmonar
26	GEA Rotavírus
27	GEA
38	GEA Rotavírus
39	Ileostomia descompressiva por obstrução intestinal
45	DA + MPP + Hiperplasia congénita da suprarrenal
48	Doença Hirschprung + APT + Síndrome Waardenburg tipo 4
49	GEA + MPP
51	Intestino curto + Gastrostomia
52	DA + Desnutrição + AVBEH + Kasai + TRH
53	DA + Bronquiolite
54	Intestino curto + APT
55	DA + Truncus arteriosus + IC + Traqueostomia
56	GEA Rotavírus
64	GEA Rotavírus
65	DA + Hipoparatiroidismo + Síndrome Digeorge (truncus arteriosus + RVU)
66	GEA Rotavírus
69	GEA Rotavírus
71	GEA Rotavírus
77	DA + Rinofaringite + Anemia
78	DA + Doença Hirschprung + Diarreia aguda + Síndrome Down + Insuficiência respiratória crónica
79	DA + Estenose esofágica congénita
80	GEA
81	Volvo intestinal + Choque
82	Cirurgia intestinal por ileus meconial + Fibrose Quística
83	GEA Norovírus

DA: Dificuldades Alimentares; DRGE: Doença Refluxo Gastro-Esofágico; VSR: Vírus Sincicial Respiratório; APT: Alimentação Parentérica Total; VNI: Ventilação Não Invasiva; RVU: Refluxo Vesico-Ureteral; IRC: Insuficiência Renal Crónica; GEA: Gastroenterite Aguda; MPP: Má Progressão Ponderal; AVBEH: Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas; TRH: Transplante Hepático; IC: Insuficiência Cardíaca.

Tabela 3. Hipoglicemia associada a patologia infecciosa.

Número de doente	Patologia infecciosa
4	DA + DRGE + Bronquiolite VSR
7	Hepatocarcinoma + TRH + CMV
10	Pielonefrite aguda + Doença pulmonar congénita + Insuficiência respiratória crónica + DA
14	Septicémia (em 1 de 8 hipoglicémias) + Insuficiência intestinal + Desnutrição + APT+ Miocardiopatia dilatada + Ureterohidronefrose e RVU + IRC
15	GEA
16	Meningococcémia - choque séptico
26	GEA Rotavírus
27	GEA
38	GEA Rotavírus
42	Septicémia (em 1 de 4 hipoglicémias) + Truncus arteriosus + IC
43	Colangite + AVBEH + TRH
46	Meningite + Peritonite + Septicémia + Mielomeningocelo + Chiari 2 + Hidrocefalia + Rim esquerdo atrofico + Dilatação pielo-calicial direita + IRA
47	Febre + Pancitopenia + LLA
49	GEA + MPP
53	Bronquiolite + DA
56	GEA Rotavírus
57	Meningococcémia
63	Pneumonia + Panhipopituitarismo + Síndrome Pallister Hall
64	GEA Rotavírus
66	GEA Rotavírus
69	GEA Rotavírus
71	GEA Rotavírus
74	EBV + Adenovirus + IHA
77	Rinofaringite + DA + Anemia
80	GEA
83	GEA Norovírus
86	Choque séptico (Streptococos A) + Linfocitose hemofagocítica (CMV)

DA: Dificuldades Alimentares; DRGE: Doença Refluxo Gastro-Esofágico; VSR: Vírus Sincicial Respiratório; TRH: Transplante Hepático; CMV: Citomegalovírus; APT: Alimentação Parentérica Total; RVU: Refluxo Vesico-Ureteral; IRC: Insuficiência Renal Crónica; GEA: Gastroenterite aguda; IC: Insuficiência Cardíaca; AVBEH: Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas; IRA: Insuficiência Renal Aguda; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; MPP: Má Progressão Ponderal; EBV: Vírus Epstein-Barr; IHA: Insuficiência Hepática Aguda.

Tabela 4. Hipoglicemia associada a doença sindrômica/malformativa.

Número de doente	Card	Sindrômico/malformativo
8	C	VE não compactado/Miocardioptia dilatada + IC + CIA restritiva + Hipotonia generalizada
10		Pielonefrite aguda + Doença pulmonar congênita + IRC + DA
13		Displasia broncopulmonar traqueostomia com VNI + DA
14	C	Miocardioptia dilatada + Ureterohidronefrose e RVU + IRC + Insuficiência intestinal + Desnutrição + APT + Septicemia (em 1 de 8 hipoglicemias)
17	C	Transposição dos grandes vasos + IC
19		Gastrostomia + Niessen + Síndrome Dumping + Nanismo hipofisário + Válvulas uretra posterior + Displasia renal + IRC
21		Panhipopituitarismo + Dismorfismos faciais + Hipospádias + Hérnia umbilical + Hipotonia + Displasia broncopulmonar + DA + DRGE
32		Panhipopituitarismo + Displasia septo-ótica com ausência de hipófise
35		Doença congênita da glicosilação (icterícia, hepatoesplenomegalia, anemia) + IHA + Eritrofagocitose
37		Malformação tronco cerebral + Epilepsia + Displasia broncopulmonar
40	C	DSVA + CIV + CoAo + IC
41	C	Transposição dos grandes vasos + Laringomalácia e granulomas brônquicos
42	C	Truncus arteriosus + IC + Septicemia (em 1 de 4 hipoglicemias)
44		Síndrome nefrótico corticorresistente + HTA + Anemia + MPP + Hipotiroidismo congênito + Hiperparatiroidismo secundário
46		Mielomeningocele + Chiari 2 + Hidrocefalia + Rim esquerdo atrófico + Dilatação pielo-calicial direita + IRA + Meningite + Peritonite + Septicemia
48		Síndrome Waardenburg tipo 4 + Doença Hirschprung + APT
55	C	Truncus arteriosus + IC + Traqueostomia + DA
60	C	Cardioptia congênita cianótica canal dependente + IC + Atrésia pulmonar + Insuficiência respiratória crônica
62	C	Síndrome ALCAPA + Miocardioptia dilatada + IC
63		Síndrome Pallister Hall + Pneumonia + Panhipopituitarismo
65	C	Síndrome Digeorge (truncus arteriosus + RVU) + Hipoparatiroidismo + DA
73		Cromossomopatia (del13q21.3q31) + AVBEH + Kasai + TRH
78		Síndrome Down + Insuficiência respiratória crônica + Doença Hirschprung + Diarreia aguda + DA
82		Fibrose quística + Cirurgia intestinal por ileus meconial
84	C	Hipoplasia arco aórtico + CoAo + CIV larga + IC+ Hipotiroidismo congênito

Card: Cardioptia; C: Cardioptia presente; VE: Ventrículo Esquerdo; IC: Insuficiência Cardíaca; CIA: Comunicação Intra-Auricular; IRC: Insuficiência Renal Crônica; DA: Dificuldades Alimentares; VNI: Ventilação Não Invasiva; RVU: Refluxo Vesico-Ureteral; APT: Alimentação Parentérica Total; DRGE: Doença Refluxo Gastro-Esofágico; IHA: Insuficiência Hepática Aguda; DSVA: Defeito do Septo Atrio-Ventricular; CIV: Comunicação Inter-Ventricular; CoAo: Coarctação da Aorta; HTA: Hipertensão Arterial; MPP: Má Progressão Ponderal; IRA: Insuficiência Renal Aguda; ALCAPA: *Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery*; AVBEH: Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas; TRH: Transplante Hepático.

Tabela 5. Hipoglicémia associada a patologia hepática.

Número de doente	Patologia Hepática	Hipoglicémia vs TRH
1	AVBEH + TRH	1
2	Défice alfa-1-antitripsina + TRH	2
7	Hepatocarcinoma + TRH + CMV	2
20	AVBEH + Kasai + IHA	n.a.
28	Colestase - Síndrome Alagille	n.a.
29	AVBEH + Kasai + TRH	3
30	AVBEH + Kasai + TRH	3
31	Síndrome Budd-Chiari + TRH	2
33	AVBEH + Kasai + TRH	3
35	Doença congénita da glicosilação (icterícia, hepatoesplenomegalia, anemia) + IHA + Eritrofagocitose	n.a.
36	Malformação vascular lobo direito do fígado	n.a.
43	AVBEH + TRH + Colangite	2
50	AVBEH + Kasai + TRH	3
52	AVBEH + Kasai + TRH + DA + Desnutrição	1
58	Colestase + Hipertransaminasemia causa em investigação	n.a.
67	Cirrose biliar secundária a AVBEH + Kasai + TRH	1
72	AVBEH + TRH	1
73	AVBEH + Kasai + TRH + Cromossomopatia (del13q21.3q31)	1
74	EBV + Adenovirus + IHA	n.a.
76	Défice alfa-1-antitripsina	n.a.
85	Défice alfa-1-antitripsina + TRH	1

AVBEH: Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas; TRH: Transplante Hepático; CMV: Citomegalovírus; IHA: Insuficiência Hepática Aguda; DA: Dificuldades Alimentares; EBV: Vírus Epstein-Barr; 1: Pré-TRH; 2: Pós-TRH; 3: Pré+PósTRH; n.a.- não aplicável (sem THR).

Tabela 6. Hipoglicemia associada a patologia endócrina/ metabólica.

Número de doente	Patologia endócrina/ metabólica
19	Nanismo hipofisário + Gastrostomia + Niessen + Síndrome Dumping + Válvulas uretra posterior + Displasia renal + IRC
21	Panhipopituitarismo + Dismorfismos faciais + Hipospádias + Hérnia umbilical + Hipotonia + Displasia broncopulmonar + DA + DRGE
24	Hiperinsulinismo iatrogénico
32	Panhipopituitarismo + Displasia septo-ótica com ausência de hipófise
44	Hipotiroidismo congénito + Hiperparatiroidismo secundário + Síndrome nefrótica corticorresistente + HTA + Anemia + MPP
45	Hiperplasia congénita da suprarrenal + DA + MPP
61	Hiperinsulinismo
63	Panhipopituitarismo + Pneumonia + Síndrome Pallister Hall
65	Hipoparatiroidismo + Síndrome Digeorge (truncus arteriosus + RVU) + DA
84	Hipotiroidismo congénito + Hipoplasia arco aórtico + CoAo + CIV larga + IC

IRC: Insuficiência Renal Crónica; DA: Dificuldades Alimentares; DRGE: Doença Refluxo Gastro-Esofágico; HTA: Hipertensão Arterial; MPP: Má Progressão Ponderal; RVU: Refluxo Vesico-Ureteral; CoAo: Coartação da Aorta; CIV: Comunicação Inter-Ventricular; IC: Insuficiência Cardíaca.

Tabela 7. Hipoglicemia associada a outras patologias.

Número de doente	Outras patologias
9	Hipoglicemia cetótica + Acidose metabólica; causa em investigação
18	Síndrome West + Dieta cetogénica
22	Hipoglicemia hipocetótica; causa em investigação
23	Doença mitocondrial (défice da piruvato-desidrogenase) + Dieta cetogénica
25	Choque após laparotomia exploradora em traumatismo abdominal
68	Trombocitopenia imune - vigilância
75	AVC isquémico perinatal diagnóstico tardio

HYPOGLYCEMIA IN INFANTS – EXPERIENCE OF A TERTIARY HOSPITAL

Xavier B.¹, Carmo A². Diogo L.^{3,4}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Patologia Clínica- Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

³ Hospital Pediátrico- Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo- Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

⁴ Serviço de Bioquímica - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Introduction: Hypoglycemia is a medical emergency that should be promptly recognized and corrected, in order to prevent brain damage and death. It is a common finding in children, due to large cerebral demand and immaturity of the glycemic control. We aimed to analyse the etiology of hypoglycemia in children in the first two years of age, beyond the neonatal period, admitted to our Hospital in a five-year period.

Material and Methods: A parameterized research was made in the “Serviço de Patologia Clínica” database. Children within the study age range and who had glucose plasma levels ≤ 3.3 mmol/L between January 2013 and December 2017 were selected.




Results: One or more hypoglycemia records were noticed in 5.7% of the 1680 children in the study age range whom glycemia was evaluated (3.4% of the records). They represented 28.6% of hypoglycemia events registered below 18 years-of-age and beyond the neonatal period, in the same time period.

Etiology of hypoglycemia was evaluated in the 86 selected children. Most patients (73.3%) had chronic, severe, diseases leading to death in 10 cases (11.6% mortality). The others were previously healthy and recovered without sequelae. Hypoglycemia events were associated with one or more: digestive disorders (in 33 patients), infections (27; acute gastroenteritis-12; generalized infection-10), multisystemic and/or polymalformative syndromes (25), liver disease (21; hepatic transplant-14), cardiac disease (12), endocrine disorder (10) and/or cancer (eight; hematologic malignancies- six under chemotherapy). Two children presented isolated hypoglycemia.

Discussion and Conclusions: Infants are prone to hypoglycemia, as verified in this cohort. Most of the events were multifactorial, not attributable to a well-defined endocrine or metabolic cause. They occurred in children with chronic and/or severe illnesses with a high mortality. Hypoglycemia, which etiological diagnosis is challenging, is a common emergency that must be promptly corrected, since it may worsen disease prognosis.

Author Keywords: Hypoglycemia, Children, Infants.

Anexo III. Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE	 SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE	 CHUC CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA	
Comissão de Ética para a Saúde			
Visto/ À U.I.D. para difusão	Exmo. Senhor Dr. Francisco Parente Digmº Diretor Clínico do CHUC		
<u>02/10/19</u> Dr. Francisco Parente Diretor Clínico C.H.U.C. - EPE	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA	DATA
SUA REFERÊNCIA		N.º 212/CES	01-10-2019
		Proc. N.º CHUC-068-19	
ASSUNTO: Estudo Observacional: "Hipoglicemia nos dois primeiros anos de vida – experiência de um Hospital terciário" Entrada na CES: 01-07-2019 Visto na Reunião de: 18-07-2019 (Parecer Desfavorável, ofº 192/19) Reentrada na CES: 05-09-2019 (esclarecimento) Investigador/a/es: Ana Beatriz Roque Xavier, aluna do MIM da FMUC; Orientador/a: Prof. Luísa Maria de Abreu Freire Diogo Matos, Pediatra do CHUC e Prof. Aux. FMUC Serviço de Realização: Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo -HP			

Cumprir informar Vossa Ex.^a que a CES - Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, reunida em 26 de setembro de 2019, considera como aceitáveis os esclarecimentos prestados, pelo que emite parecer favorável ao seu desenvolvimento no CHUC. Tratando-se de uma avaliação retrospectiva e considerando as características do estudo é dispensado o Consentimento Informado.

Mais se informa que a CES do CHUC deverá ser semestralmente atualizada em relação ao desenvolvimento dos estudos favoravelmente analisados e informada da data da conclusão dos mesmos, com envio de relatório final.

Com os melhores cumprimentos,

A Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, E.P.E.

Prof. Doutor João Pedroso de Lima
Presidente

CES do CHUC: Prof. Doutor João Pedroso de Lima, Prof. Doutora Margarida Silvestre, Enfª Adélio Tinoco Mendes, Dra. Cláudia Santos, Dra. Isabel Ventura, Dr. José António Feio, Rev. Pe. Miguel Ferreira, Sj, Dr. Pedro Lopes, Dra. Teresa Monteiro