



Caso Clínico

## Intoxicação Voluntária por Insulina: Uma Causa Rara de Hipoglicémia



Joana Sousa Martins <sup>a,\*</sup>, Rita Ramos <sup>a</sup>, Sofia Fraga <sup>a</sup>, Margarida Pinto <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-03-02

Accepted/Aceite: 2021-07-25

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Hipoglicemia/induzida quimicamente;  
Insulina/intoxicação;  
Overdose de Medicamentos.

#### Keywords:

Drug Overdose;  
Hypoglycemia/chemically induced;  
Insulin/poisoning.

### R E S U M O

A intoxicação voluntária por insulina é uma situação rara na prática clínica, sobretudo em idade pediátrica. Pode causar hipoglicémia persistente, de difícil controlo, com risco de coma, défices neurológicos permanentes e morte. Apresenta-se o caso de uma adolescente de 14 anos, admitida na urgência pediátrica por episódio convulsivo, em contexto de hipoglicémia (glicémia capilar de 17 mg/dL). Apurou-se que tinha uma irmã com diabetes *mellitus* tipo 1 e que teria havido administração voluntária de insulina subcutânea de ação longa e de ação rápida nas 48 horas prévias ao internamento, com intenção suicida. Durante o internamento, manteve necessidade de aporte contínuo de dextrose endovenosa até 75 horas após admissão para manter níveis de glicémia adequados. Com a apresentação desde caso, os autores pretendem partilhar a sua experiência na orientação terapêutica de uma situação clínica rara, salientando as alterações na farmacocinética da insulina subcutânea quando administrada em doses elevadas numa adolescente sem diabetes.

### Intentional Insulin Overdose: A Rare Cause of Hypoglycemia

#### A B S T R A C T

Intentional insulin overdose is rare in clinical practice, especially in pediatrics. It can cause persistent hypoglycemia, difficult to control, with risk of coma, neurological deficits and death. The authors present a case of a 14-year-old teenager brought to the pediatric emergency room after a seizure in the context of hypoglycemia (capillary glycemia of 17 mg/dL). It was found that she had a sister with type 1 diabetes mellitus and that there had been a voluntary administration of long and fast-acting subcutaneous insulin in the 48 hours prior to hospitalization, with suicidal intent. During hospitalization, the patient needed continuous intravenous dextrose up to 75 hours after admission to maintain adequate blood glucose levels. With the presentation of this case, the authors intend to share their experience in the management of an uncommon clinical situation, highlighting the changes in the subcutaneous insulin's pharmacokinetics when administered in high doses in an adolescent without diabetes.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [joanam1@campus.ul.pt](mailto:joanam1@campus.ul.pt) (Joana Sousa Martins)

Av. Torrado da Silva, 2805-267 Almada, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc210008>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

## Introdução

A insulina é um fármaco usado na prática clínica, constituindo o pilar no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 1, podendo igualmente ser utilizada no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, quando clinicamente indicado. A sua farmacocinética é caracterizada por uma grande variabilidade intra e inter-individual, especialmente a nível da absorção, que constitui um importante condicionante para o início e duração de ação. Esta depende de vários fatores, nomeadamente o local de injeção, a técnica utilizada, o tamanho do depósito subcutâneo e fluxo sanguíneo no local de injeção.<sup>1,2</sup>

A intoxicação voluntária por insulina é uma situação rara, sobretudo em idade pediátrica. Pode causar hipoglicémia persistente, de difícil controlo, podendo evoluir para coma, défices neurológicos permanentes e morte.<sup>3</sup> Os dados mais recentes da Associação Americana de Centros de Controlo de Venenos referentes ao ano de 2019, reportam 7044 casos de intoxicação por insulina, correspondendo a 0,33% da totalidade de intoxicações. Destes, 408 (5,8%) ocorreram em crianças e jovens com idade igual ou inferior a 19 anos. Da totalidade dos casos, 804 (11,4%) foram intoxicações intencionais.<sup>4</sup> Não existem dados disponíveis relativos à realidade portuguesa.

## Caso Clínico

Adolescente de 14 anos, sexo feminino, previamente saudável, sem antecedentes pessoais relevantes e sem medicação habitual. Antecedentes familiares de irmã de 20 anos com diabetes *mellitus* tipo 1 e ausência de antecedentes familiares conhecidos de doença psiquiátrica. Trazida à Urgência Pediátrica por episódio caracterizado por alteração do estado de consciência, sialorreia e movimentos clónicos dos quatro membros com 20 minutos de duração. Objetivada na altura uma glicémia capilar de 17 mg/dL, que reverteu após administração endovenosa de dextrose hipertónica.

À admissão na Urgência Pediátrica, encontrava-se hemodinamicamente estável, com glicémia capilar de 88 mg/dL, discurso incoerente, sem outras alterações ao exame neurológico. Salientavam-se à observação, várias lesões cutâneas traumáticas puntiformes em várias fases de cicatrização nos antebraços e quadrantes inferiores do abdómen.

Apurou-se que teria havido administração voluntária de insulina subcutânea de ação lenta (glargina) e ação rápida (lispro) nas 48 horas que antecederam o internamento, com intenção suicida. Não foi possível confirmar a dose total administrada, estimando-se cerca de 560 unidades. Dos exames complementares de diagnóstico realizados, destacava-se: ausência de parâmetros inflamatórios aumentados, gasimetria venosa e ionogramas seriados com doseamento sérico de potássio, fósforo e magnésio dentro dos valores de referência, assim como pesquisa de tóxicos na urina negativa.

Durante o internamento, manteve valores de glicémia flutuantes com períodos frequentes de hipoglicémia (mínimo 44 mg/dL) sempre sem sintomatologia associada, nomeadamente tremor, palpitações, diaforese, náusea, tontura ou cefaleia. Estes períodos de hipoglicémia condicionaram um aumento progressivo do aporte de dextrose endovenosa (máximo de 5,2 mg/kg/min), associado a uma dieta rica em hidratos de carbono e aporte entérico contínuo por sonda nasogástrica durante o período noturno. Os valores de glicémia estabilizaram às 60 horas de internamento, permitindo uma diminuição progressiva do aporte de dextrose, que suspendeu às 75 horas após admissão (Fig. 1). Após estabilização metabólica, foi observada por Pedopsiquiatria, tendo sido diagnosticada perturbação depressiva das emoções e comportamento e medicada

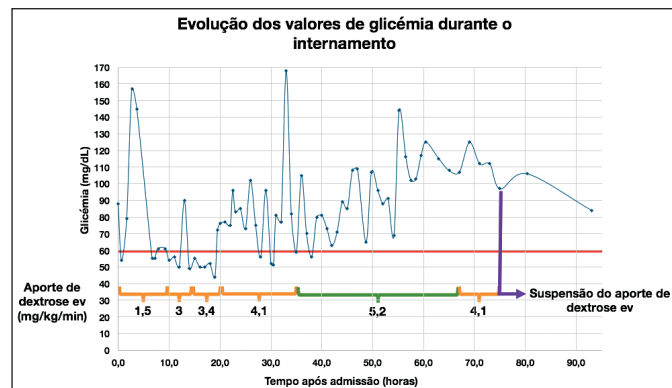


Figura 1. Evolução dos valores de glicémia ao longo do internamento.

com escitalopram 5 mg/dia, quetiapina 50 mg/dia e diazepam 5 mg em SOS. Mantém até à data seguimento regular em consulta de Pedopsiquiatria e Psicologia, sem registo de novas tentativas de suicídio (tempo de seguimento de 2 anos). Permanece atualmente sem quaisquer sequelas neurológicas.

## Discussão

A intoxicação voluntária por insulina em doentes sem diabetes é rara na prática clínica, sendo mais comum em doentes com patologia psiquiátrica, em familiares de doentes com diabetes insulino-tratados e em profissionais de saúde.<sup>5</sup> Trata-se de uma situação ainda menos frequente em idade pediátrica, existindo poucos casos descritos na literatura.

A complicação mais frequente da intoxicação por insulina é a hipoglicémia, que pode nestes casos, ser prolongada e grave, caracterizando-se por sintomas autonómicos como tremor, palpitações, diaforese e náusea. Pode ainda causar tonturas, fraqueza, cefaleia, confusão, sonolência, convulsões e coma, podendo inclusivamente levar a défices neurológicos permanentes ou a morte.<sup>1,6,7</sup>

Apesar do tempo médio de ação da insulina glargina ser de aproximadamente 24 horas e da insulina lispro ser entre 3 a 5 horas, sabe-se que a farmacocinética da insulina é caracterizada por uma elevada variabilidade intra e inter-individual.<sup>2</sup> Na intoxicação aguda, a atividade da insulina apresenta várias alterações, incluindo uma absorção mais lenta do local de injeção. Vários estudos demonstraram que, após administração de doses muito elevadas, existe um efeito de depósito, levando à sua absorção de forma mais irregular e durante períodos mais longos, o que explica a duração prolongada da hipoglicémia nestes casos.<sup>2,3,5</sup> Para além das alterações da farmacocinética da insulina, a própria terapêutica utilizada nestes casos (administração de dextrose endovenosa), contribui para a hipoglicémia, por causar aumento da secreção de insulina endógena.<sup>5</sup>

Para além da hipoglicémia, a intoxicação por insulina pode causar alterações hidro-eletrolíticas. O excesso de insulina sérica leva a retenção de água e sódio, levando a hiponatrémia de diluição. Pode ainda ocorrer desvio intracelular de potássio e fósforo, levando a hipocalcémia, hipofosfatémia e hipomagnesémia,<sup>1,3,5,8</sup> devendo os níveis destes eletrólitos ser monitorizados frequentemente. No caso apresentado, os ionogramas seriados realizados não apresentaram alterações.

O diagnóstico de intoxicação voluntária por insulina pode ser desafiante sobretudo quando não existe evidência clara da mesma ou quando o doente é incapaz de fornecer dados da história clínica. Para além disso, o diagnóstico diferencial de hipoglicé-

ma é extenso incluindo não só administração exógena insulina ou anti-diabéticos orais, mas também intoxicação alcoólica, intoxicação com outros fármacos (por exemplo, salicilatos ou beta-bloqueantes), tumores (nomeadamente insulinoma), doença de Addison ou sépsis,<sup>5,6,8</sup> tornando-se necessário um elevado grau de suspeição. Alguns exames complementares de diagnóstico podem ser importantes na suspeita diagnóstica de administração exógena de insulina, nomeadamente os valores de insulina sérica, que estão geralmente elevados, e os valores de péptido C e de ácido beta-hidroxibutírico, que estão muito diminuídos, sendo estes resultados patognomónicos desta etiologia.<sup>1,6,8,9</sup>

A abordagem destes casos baseia-se na monitorização da glicémia e administração de glicose entérica e/ou endovenosa para manter a glicémia num intervalo adequado,<sup>2,10,11</sup> segundo alguns autores preferencialmente entre 100 e 150 mg/dL.<sup>9,12</sup> Pode ser administrada perfusão de glicose endovenosa numa concentração de até 12,5% em veia periférica, devendo concentrações superiores ser administradas por via central.<sup>3</sup> Normalmente, são necessários internamentos prolongados, pelas razões já descritas anteriormente, estando relatados casos na literatura com necessidade de perfusão contínua de dextrose até 130 horas, após *overdoses* até 1000 unidades.<sup>13</sup> No caso apresentado, para além do aporte entérico contínuo, a doente necessitou de um aporte de dextrose endovenosa até às 75 horas após admissão, tendo tido alta cerca de 12 horas depois.

Estão descritas possíveis terapêuticas adjuvantes para os casos de intoxicação por insulina sendo as mais frequentes o glucagon e o octreótido.<sup>14,15</sup> O glucagon mostrou-se eficaz no tratamento da hipoglicémia, aumentando rapidamente os níveis séricos de glicose pela libertação das reservas hepáticas de glicogénio. Existe, no entanto, o risco de causar hipoglicémia *rebound*, uma vez que atua também como estimulante endógeno da secreção de insulina.<sup>1,15-17</sup> O octreótido, por sua vez, é um análogo sintético da somatostatina, que previne a secreção endógena de insulina, parecendo ser eficaz na prevenção da hipoglicémia *rebound* após o tratamento inicial com dextrose e glucagon.<sup>3,18</sup> No entanto, a aplicabilidade destes casos foi estudada apenas em casos de intoxicação com antidiabéticos orais, sendo a utilização em casos de intoxicação por insulina ainda controverso.<sup>15,18</sup> Por este motivo, no caso clínico apresentado, não foram considerados como opções terapêuticas, sendo necessários estudos futuros nesta área com enfoque na sua eficácia clínica e segurança.

Outra opção terapêutica adjuvante possível é a excisão cirúrgica do tecido adiposo do local onde foi realizada a administração de insulina. É uma opção raramente descrita na literatura, especialmente em contexto pediátrico, sendo apenas considerada válida nos casos com administração de elevadas doses de insulina num único local, com infiltrados visíveis e facilmente acessíveis.<sup>2</sup> No caso clínico descrito, a administração ocorreu em várias localizações distintas, o que impossibilitou esta abordagem terapêutica.

Relativamente a possíveis fatores prognósticos na intoxicação voluntária por insulina, não está bem definida a correlação entre a dose total de insulina administrada e a evolução clínica doente. Estão descritas mortes após administração de 400 unidades e ausência de efeitos adversos a longo prazo após 3300 unidades.<sup>1,9</sup> No caso apresentado, a evolução clínica da doente foi muito favorável, sem aparentes efeitos deletérios a curto-médio prazo.

Os problemas da saúde mental na adolescência têm recebido uma atenção crescente nas últimas décadas. No entanto, a depressão nos jovens mantém-se subdiagnosticada e tratada de forma insuficiente, com perto de 75% dos adolescentes com depressão a não receberem tratamento.<sup>19</sup> O suicídio é a segunda causa de mor-

te a nível mundial nos adolescentes, sabendo-se que a história prévia de uma tentativa de suicídio é o fator de risco preditivo mais consistente de uma futura tentativa e da morte por suicídio.<sup>19-21</sup> Outros fatores de risco major incluem antecedentes familiares de psicopatologia, especialmente se associada a tentativa de suicídio e o acesso a métodos potencialmente letais.<sup>19</sup> Por outro lado, o tratamento médico da patologia depressiva de base, caso esta exista, aliado a psicoterapia, entre outros fatores individuais e familiares positivos constituem alguns dos importantes fatores protetores.<sup>19-21</sup> Nesta jovem em particular, a ausência de antecedentes familiares de psicopatologia, aliada ao início precoce e boa adesão à terapêutica farmacológica e psicoterapia e ausência até ao momento de novas tentativas de suicídio (com um tempo de seguimento em consulta de 2 anos) são fatores de bom prognóstico. No entanto, o acesso mantido à insulina da irmã é um fator que tem de ser tido em conta, que aliado a esta tentativa de suicídio, são fatores de mau prognóstico quanto a possíveis tentativas futuras. Deste modo, salienta-se a necessidade de um seguimento apertado e a longo prazo desta doente.

Com a apresentação desde caso, os autores pretendem partilhar a sua experiência na orientação terapêutica de uma situação clínica pouco frequente, salientando as alterações na farmacocinética da insulina subcutânea quando administrada em doses elevadas. Pretendem, ainda, sublinhar que perante um caso de hipoglicémia grave e inexplicada numa criança ou jovem com acesso a insulina, deve-se sempre suspeitar de intoxicação voluntária por este fármaco.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. PKlein-Schwartz W, Stassinis GL, Isbister GK. Treatment of sulfonylurea and insulin overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:496-504. doi: 10.1111/bcp.12822
2. Mégarbane B, Deye N, Bloch V, Sonnevill R, Collet J, Launay JM, et al.

- Intentional overdose with insulin: Prognostic factors and toxicokinetic/toxicodynamic profiles. *Crit Care*. 2007; 11: R115.
3. Lu M, Inboriboon PC. Lantus insulin overdose: A case report. *J Emerg Med*. 2011;41:374-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.04.007.
  4. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert LJ, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2020;58:1360–541. doi: 10.1080/15563650.2020.1834219.
  5. Gundurthi A, Garg MK, Kharb S, Dutta MK, Pakhetra R. Insulin poisoning with suicidal intent. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:S120-2.
  6. Wong OF, Tsui KL, Kam CK, Fung WO, Leung TK. A case of acute insulin poisoning. *Hong Kong J Emerg Med*. 2006;13:232-4.
  7. Russell KS, Stevens JR, Stern TA. Insulin overdose among patients with diabetes: A readily available means of suicide. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009; 11:258–62.
  8. Efrimescu CI, Yagoub E, Doyle R. Intentional insulin overdose associated with minimal hypoglycemic symptoms in a non-diabetic patient. *Maedica*. 2013;8:365-9.
  9. Sharma A, Hong-McAtee I. Prolonged hypoglycemia in an adolescent without diabetes. *Pediatr Rev*. 2016;37:304-6. doi: 10.1542/pir.2014-0108.
  10. Fromont I, Benhaima D, Ottomanib A, Valéroa R, Molinesa L, Vialettesa B. Prolonged glucose requirements after intentional glargine and aspart overdose. *Diabetes Metab*. 2007;33:390–2.
  11. Doğan FS, Onur ÖE, Altınok AD, Güneysel Ö. Insulin glargine overdose. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:333–5.
  12. Tofade TS, Lilis EA. Intentional overdose with insulin glargine and insulin aspart. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1412–8.
  13. Kumar A, Hayesa CE, Iwashynab SJ, Boustanic R, Duncand L, Mickelle JJ, et al. Management of intentional overdose of insulin glargine. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:570–2.
  14. Paz RA, Vaidyanathan P. Prolonged severe hypoglycemia in a pediatric patient with type 1 diabetes. *Clin Diabetes*. 2018;36:85–8. doi: 10.2337/cd17-0072.
  15. Fuller ET, Miller MA, Kaylor DW, Janke C. Lantus Overdose: Case Presentation and Management Options. *J Emerg Med*. 2009;36:26–29.
  16. Dewaal CM, McGillis E, Mink M, Lucyk S. Octreotide for the treatment of intentional insulin aspart overdose in a non-diabetic patient. *CJEM*. 2018;20:643–7. doi: 10.1017/cem.2017.422.
  17. Groth CM, Banzon ER. Octreotide for the treatment of hypoglycemia after insulin glargine overdose. *J Emerg Med*. 2013;45:194–8.
  18. Johansen NJ, Christensen MB. A systematic review on insulin overdose cases: clinical course, complications and treatment options. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122:650-9. doi: 10.1111/bcpt.12957.
  19. Maslow GR, Dunlap K, Chung RJ. Depression and suicide in children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2015; 36:299-310. doi: 10.1542/pir.36-7-299.
  20. Mirkovic B, Cohen D, Garny de la Rivière S, Pellerin H, Guilé JM, Consoli A, Gerardin P. Repeating a suicide attempt during adolescence: risk and protective factors 12 months after hospitalization. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29:1729-40. doi: 10.1007/s00787-020-01491-x.
  21. Shain B and AAP Committee on Adolescence. Suicide and Suicide Attempts in Adolescents. *Pediatrics*. 2016;138:e20161420.