

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDCINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**Aline de Lima Andrade Ferreira**

**HIPOGLICEMIA NEONATAL:  
revisão da literatura e proposta de protocolo.**

**BELO HORIZONTE – MG  
2013**

**Aline de Lima Andrade Ferreira**

**HIPOGLICEMIA NEONATAL:  
revisão da literatura e proposta de protocolo.**

Trabalho apresentado como requisito parcial para obtenção de título de Especialista em Endocrinologia Pediátrica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

**Orientador:** Dr. Rafael Machado Mantovani

**BELO HORIZONTE- MG**

**2013**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

UFMG

## ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA ALINE DE LIMA ANDRADE FERREIRA

Realizou-se, no dia 13 de agosto de 2013, às 14:00 horas, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada *HIPOGLICEMIA NEONATAL: REVISÃO DA LITERATURA E PROPOSTA DE PROTOCOLO*, apresentada por ALINE DE LIMA ANDRADE FERREIRA, número de registro 2012662735, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Rafael Machado Mantovani (UFMG) - Orientador (UFMG), Prof(a). Antônio José das Chagas (UFMG), Prof(a). Vera Maria Alves Dias.

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 13 de agosto de 2013.

  
Prof(a). Rafael Machado Mantovani ( Mestre )

  
Prof(a). Antônio José das Chagas ( Mestre )

  
Prof(a). Vera Maria Alves Dias ( Doutora )

## **AGRADECIMENTOS**

As minhas queridas companheiras de residência, Anaysa, Isabela, Raquel, Tereza e Thais que tornaram meus dias mais leves e divertidos.

Ao Dr. Rafael Mantovani pela oportunidade, incentivo, disponibilidade e orientação.

Aos preceptores e professores do grupo de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG por tornarem meu processo de aprendizagem sempre interessante e agradável.

## RESUMO

Nas últimas décadas, avanços marcantes têm surgido no entendimento das bases moleculares e bioquímicas da hipoglicemia neonatal e as suas conseqüências na infância. Apesar desses avanços, a hipoglicemia continua sem valor numérico bem definido na literatura para a faixa neonatal. Faltam trabalhos com embasamento científico e a literatura é baseada em experiências individuais. O resultado disso é a falta de padronização de diagnóstico, tratamento e seguimento dos recém nascidos - RNs com hipoglicemia. O presente trabalho tem como objetivo fazer uma extensa revisão da literatura e, a partir desta, tentar propor um protocolo de diagnóstico e manejo da hipoglicemia neonatal. Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando-se o banco de dados PUBMED. Foram utilizadas as palavras-chaves: Hipoglicemia; Hypoglycemia; Hipoglicemia neonatal; Neonatal hypoglycemia; Hiperinsulinismo Congênito; Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia; Growth hormone deficiency; metabolic adaptation at birth; intrauterine growth retardation; Inborn errors of metabolism; Cortisol. Foram selecionados 2 livros textos e 54 artigos científicos, entre revisões e artigos originais, entre os anos de 1999 e 2013. Após a revisão proposta, observou-se que ainda hoje não há consenso na literatura sobre valor numérico considerado como hipoglicemia, sendo este empiricamente definido com base na experiência individual de cada serviço ou autor. Em revisão de trabalhos dos últimos 14 anos, poucos estudos foram publicados, com raros artigos originais disponíveis. Existem poucos conceitos que são consensos na literatura. E um dado interessante é que, apesar de ser extensamente empregado no tratamento da hipoglicemia, não há evidências de que o corticóide tenha benefício nos pacientes com hipoglicemia neonatal, exceto quando há carência deste hormônio. O protocolo proposto foi então baseado nos poucos estudos disponíveis e em conceitos que, apesar de carecerem de embasamento científico, são propostos por instituições tradicionais. Faltam hoje dados suficientes para o adequado manejo e tratamento dos recém nascidos - RNs com hipoglicemia. Aguardamos que futuramente novos estudos contribuam para uma abordagem mais adequada.

**Palavras chaves:** Hipoglicemia neonatal. Hiperinsulinismo Congênito. Recém-Nascidos. Infância.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1	Incidência de níveis de glicose plasmática abaixo de 30mg/dL antes da primeira dieta com 3 a 6 horas de vida em recém-nascidos classificados pelo peso de nascimento e idade gestacional .....	15
Gráfico 2	Perfil da concentração de glicose no período pós-natal imediato. Modificado de: Platt MW, <i>et al.</i> Metabolic Adaptation at birth. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine (2005).....	21
Gráfico 3	Produção de glicose como uma função do peso corporal (topo) e peso cerebral estimado (abaixo).....	24
Figura 1	Mecanismos da secreção de insulina na célula $\beta$ -pancreática .....	38
Figura 2	Visão frontal em 3D da imagem de uma Tomografia com emissão de pósitrons com 18-Fluoro L-3,4-Dihidroxifenilalanina (18F-DOPA PET) demonstrando uma lesão focal na cauda do pâncreas (seta).....	41
Figura 3	Mecanismo de secreção da insulina na célula $\beta$ -pancreática. A-KG: $\alpha$ -Cetoglutarato; G6P: Glicose-6-Fosfato; GDH: Glutamato Desidrogenase; GLUT2: Transportador de Glicose tipo 2; GK: Glicoquinase.....	44
Figura 4	Mecanismos do hiperinsulinismo e hiperamonemia na síndrome HI/HA. A-KG: $\alpha$ -Cetoglutarato; CPS: Carbamil Fosfato Sintetase; GDH: Glutamato Desidrogenase .....	45
Figura 5	Esquema ilustrando as enzimas da cadeia de oxidação dos ácidos graxos. ....	47
Figura 6	A. Esquema demonstrando a situação normal na célula ....	48
Figura 7	Esquema mostrando ação da Glucoquinase .....	50
Figura 8	Estrutura do glicogênio, mostrando as ligações $\alpha$ -1,4 e $\alpha$ -1,6.56	
Figura 9	Sistema de fosforilase hepática envolvido no metabolismo do glicogênio. ....	62
Figura 10	- Metabolismo da galactose em indivíduos saudáveis. ....	67
Figura 11	- Absorção intestinal da frutose.....	68

<b>Figura 12</b>	<b>Revisão das vias e mudanças metabólicas subjacentes à patologia da intolerância hereditária à frutose.....</b>	<b>70</b>
<b>Figura 13</b>	<b>Interação da <math>\beta</math>-oxidação e da gliconeogênese .....</b>	<b>72</b>
<b>Figura 14</b>	<b>Fluxograma algoritmo para diagnóstico de hipoglicemia baseado nos resultados da amostra crítica.....</b>	<b>79</b>
<b>Figura 15</b>	<b>Fluxograma - Algoritmo de manejo da hipoglicemia em RNs com fatores de risco .....</b>	<b>93</b>
<b>Figura 16</b>	<b>Fluxograma do tratamento agudo da hipoglicemia neonatal. RN: recém nascido; TIG: taxa de infusão de glicose .....</b>	<b>96</b>
<b>Figura 17</b>	<b>Fluxograma - Manejo do Hiperinsulinismo Congênito após estabilização inicial.....</b>	<b>99</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	<b>Fatores que afetam a medida da concentração de glicose no sangue.....</b>	<b>17</b>
<b>Quadro 2</b>	<b>Regulação Hormonal do sistema metabólico no jejum. ....</b>	<b>27</b>
<b>Quadro 3</b>	<b>Metaboloopatias de importância no período neonatal.....</b>	<b>42</b>
<b>Quadro 4</b>	<b>Diagnóstico Diferencial de Hipoglicemia .....</b>	<b>77</b>



## LISTA DE SIGLAS

18-F-DOPA-PET - Tomografia com emissão de pósitrons com 18-Fluoro L-3,4-Dihidroxifenilalanina

AIG - adequado para a idade gestacional

CIUR - crescimento intrauterino restrito

GH - hormônio do crescimento

GIG - grande para a idade gestacional

GSD - doença do armazenamento do glicogênio

HAC - hiperplasia adrenal congênita

HC - hiperinsulinismo congênito

PIG - pequeno para a idade gestacional

RN - recém nascido

RNs - recém nascidos

TIG - taxa de infusão de glicose

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	11
2	METODOLOGIA .....	12
3	DEFINIÇÃO DE HIPOGLICEMIA EM NEONATOS E EM CRIANÇAS .....	13
3.1	DEFINIÇÃO DE HIPOGLICEMIA NEONATAL.....	13
3.2	FATORES QUE INTERFEREM NA MEDIDA DA GLICEMIA ..	17
4	FISIOLOGIA DA REGULAÇÃO DA GLICOSE E DO CONTROLE DA GLICEMIA.....	18
4.1	FISIOLOGIA DA HOMEOSTASE PERINATAL DA GLICOSE	18
4.1.1	Metabolismo Fetal .....	18
4.1.2	Mudanças após o nascimento .....	19
4.1.3	Adaptação metabólica no pré-termo: .....	21
4.1.4	Adaptação Metabólica no recém-nascido com retardo do crescimento intrauterino (CIUR) .....	22
4.1.5	Adaptação metabólica no filho de mãe diabética.....	22
4.2	FISIOLOGIA DA ADAPTAÇÃO DO METABLISMO DA GLICOSE DURANTE A INFÂNCIA.....	23
4.3	ADAPTAÇÃO AO JEJUM .....	24
4.4	ADAPTAÇÃO HORMONAL .....	26
5	SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS À HIPOGLICEMIA: .....	28
6	CLASSIFICAÇÃO DAS HIPOGLICEMIAS.....	29
6.1	HIPOGLICEMIA NEONATAL TRANSITÓRIA.....	31
6.2	HIPOGLICEMIA NEONATAL PROLONGADA (HIPERINSULINISMO PROLONGADO).....	33
6.3	HIPOGLICEMIA NEONATAL PERSISTENTE .....	34

6.4	HIPOGLICEMIA INDUZIDA POR DROGAS.....	75
6.5	DESORDENS SISTÊMICAS .....	75
7	DIAGNÓSTICO DA HIPOGLICEMIA.....	76
7.1	AMOSTRA CRÍTICA.....	76
7.2	TESTE COM GLUCAGON.....	77
8	SEQUELAS DA HIPOGLICEMIA NEONATAL .....	80
9	TRIAGEM DA HIPOGLICEMIA NEONATAL.....	82
9.1	QUEM NÃO DEVE SER TRIADO? .....	82
9.2	QUEM DEVE SER TRIADO? .....	83
9.3	QUANDO DEVE OCORRER A TRIAGEM? .....	84
9.4	QUANDO É NECESSÁRIO AMPLIAR A INVESTIGAÇÃO? ...	87
9.5	MÉTODOS DE TRIAGEM.....	87
10	PREVENÇÃO.....	89
11	TRATAMENTO .....	90
11.1	MEDICAÇÕES MAIS COMUMENTE USADAS NO TRATAMENTO .....	93
11.2	TRATAMENTO DE URGÊNCIA .....	94
11.3	TRATAMENTO APÓS A ESTABILIZAÇÃO INICIAL.....	96
12	USO DO CORTICÓIDE NA HIPOGLICEMIA .....	100
13	CONCLUSÃO .....	101
14	REFERÊNCIAS.....	102
	APÊNDICE – PROTOCOLO DE MANEJO DA HIPOGLICEMIA NEONATAL .....	107

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, avanços marcantes têm surgido no entendimento das bases moleculares e bioquímicas da hipoglicemia neonatal e das suas conseqüências na infância. Sabe-se há mais de 40 anos que a hipoglicemia está relacionada a danos neurológicos graves e permanentes. Apesar desses avanços, a definição de hipoglicemia continua incerta e motivo de grande discussão. Faltam trabalhos com embasamento científico e a literatura é baseada em experiências individuais. O resultado é a falta de padronização no diagnóstico, tratamento e seguimento dos recém nascidos com hipoglicemia. Diagnósticos são feitos baseados em valores muito diversos e o tratamento é frequentemente instituído de forma inadequada com drogas que, apesar de serem amplamente e tradicionalmente utilizadas não estão indicadas ou estão até mesmo contraindicadas na hipoglicemia neonatal.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma extensa revisão da literatura e, a partir desta, tentar propor um protocolo de diagnóstico e manejo da hipoglicemia neonatal.

## **2 METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando-se o banco de dados PUBMED. Foram utilizadas as palavras-chaves: Hipoglicemia; Hypoglycemia; Hipoglicemia neonatal; Neonatal hypoglycemia; Hiperinsulinismo Congênito; Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia; Growth hormone deficiency; metabolic adaptation at birth; intrauterine growth retardation; Inborn errors of metabolism; Cortisol. Foram selecionados 2 livros textos e 54 artigos científicos, entre revisões e artigos originais, entre os anos de 1999 e 2013.

### **3 DEFINIÇÃO DE HIPOGLICEMIA EM NEONATOS E EM CRIANÇAS**

Em neonatos, lactentes, crianças e adultos, a variação normal de glicemia sérica no estado pós-absortivo é de 70 a 100 mg/dL (SPERLING, 2008).

Uma glicemia sérica inferior a 50 mg/dL é convencionalmente usada para o diagnóstico de hipoglicemia (SPERLING, 2008). Trata-se de um limiar considerado conservador, bem abaixo da concentração considerada como limiar para déficit cognitivo e hormonal (SPERLING, 2008).

Já a definição clássica da hipoglicemia é composta pela “tríade de Wipple”: 1) sintomas típicos de hipoglicemia; 2) glicemia sérica inferior a 50 mg/dL durante os sintomas; e 3) melhora dos sintomas com o tratamento para elevar a glicemia a valores normais (SPERLING, 2008).

Nos recém-nascidos - RNs, essa tríade também é aplicada, porém, no primeiro dia de vida, não há definição exata de um valor de hipoglicemia (CORNBATH, 2000).

#### **3.1 DEFINIÇÃO DE HIPOGLICEMIA NEONATAL**

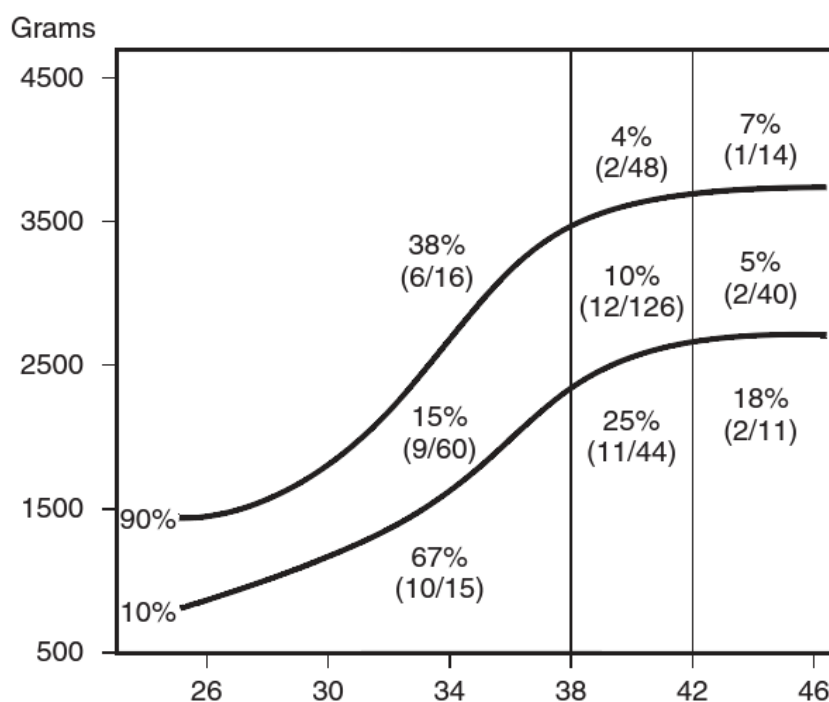
Há mais de 40 anos, foi estabelecido que a hipoglicemia é causa importante de mortalidade e morbidade neonatal, mas a definição e manejo ideal da hipoglicemia neonatal continuam controversos (DESHPANDE, 2005). As atuais evidências não permitem definir uma concentração específica de glicose que possa discriminar o normal do anormal ou que possa potencialmente resultar em dano neurológico agudo ou crônico. A maioria dos estudos e opiniões publicados são baseados em baixo nível de evidência, incluindo estudos com pequeno número de pacientes, com grupos selecionados, sem grupo-controle e sem seguimento no longo prazo. Nenhuma definição de hipoglicemia patológica ou diretriz para tratamento em neonatos foi validada na prática clínica ou avaliada em estudos prospectivos (HAY, *et al.*, 2005). A concentração plasmática de glicose geralmente

adotada para definir hipoglicemia neonatal em todos os neonatos (47mg/dL) não tem justificativa científica rigorosa (ADAMKIN, 2011).

Após o nascimento, a glicemia cai rapidamente até um nadir que ocorre com cerca de 1 a 2 horas de vida, após o qual volta a subir até valores mais altos, geralmente acima de 45 mg/dL, atingidos por volta de 3 a 4 horas (SPERLING, 2008; 2,6). Esse nadir pode ser tão baixo quanto 30 mg/dL (ADAMKIN, 2011). Existe uma variação considerável na glicemia durante o período neonatal, tanto individualmente quanto entre grupos de neonatos de diferentes idades gestacionais e padrões de crescimento (HAY, *et al.*, 2005). Em RNs saudáveis a termo, os valores séricos de glicose raramente são inferiores a 35 mg/dL entre a 1<sup>a</sup> e a 3<sup>a</sup> horas de vida, inferiores a 40 mg/dL entre a 3<sup>a</sup> e a 24<sup>a</sup> horas e inferiores a 45 mg/dL após 24 horas de vida (BATHLA, *et al.*, 2013). Nos RNs alimentados com fórmula, a glicemia geralmente excede 40 mg/dL em 6 a 12 horas de vida. RNs alimentados exclusivamente com leite materno apresentam glicemias mais baixas, podendo permanecer abaixo de 36 mg/dL nas primeiras 24 horas de vida (HAY *et al.*, 2009; ADAMKIN, 2011). **Gráfico 1**

Apesar desses valores de glicemia inferiores, alguns autores argumentam que o cérebro do recém-nascido pode não ser menos sensível ao dano causado pela hipoglicemia do que o de crianças mais velhas e, dessa forma, a glicemia deve ser mantida acima de 60 mg/dL (STANLEY *et al.*, 1999).

**Gráfico 1 Incidência de níveis de glicose plasmática abaixo de 30mg/dL antes da primeira dieta com 3 a 6 horas de vida em recém-nascidos classificados pelo peso de nascimento e idade gestacional.**



Fonte: Adaptado de Lubchenko, Bard H (1971). p. 831.

A hipoglicemia foi definida por estudos na década de 1930 como sendo leve, quando os valores variam de 2.2 a 3.3 mmol/L (40 a 60 mg/dL), moderada, com glicemia entre 1.1 e 2.2 mmol/L (20 a 40 mg/dL) ou grave, com glicemia abaixo de 1.1 mmol/L (< 20 mg/dL). Vários estudos desde então indicaram que mesmo glicemias extremamente baixas (entre 0 e 10mg/dL) são de significado limitado, uma vez que ocorrem com ou sem manifestações clínicas e seu valor tem pouca relação com sequelas neurológicas (ROZANCE *et al.*, 2010). As concentrações de glicose numa população neonatal normal representam um contínuo, e qualquer valor isolado provavelmente não irá representar um limite de anormalidade (DESHPANDE, 2005).

As concentrações dos hormônios contrarreguladores durante a hipoglicemia estão bem definidas em adultos, mas também não devem ser usadas



na definição de hipoglicemia em neonatos, uma vez que estes têm resposta hormonal imatura (DESHPANDE, 2005).

Pela dificuldade de se definir um valor de glicemia aplicável a todos os RNs, foi criado o conceito de “limites operacionais” (CORNBLATH *et al.*, 2000 H; CORNBLATH *et al.*, 2000 C), os quais indicam a necessidade de uma intervenção e não um valor diagnóstico de hipoglicemia. Não definem o critério para concentração glicêmica anormal, mas fornecem uma margem de segurança e, dessa forma, permitem que o clínico direcione o manejo para se atingir uma normoglicemia (DESHPANDE *et al.*, 2005; CORNBLATH *et al.*, 2000 H; CORNBLATH *et al.*, 2000 C). As recomendações não são, no entanto, baseadas na evidência de morbidade secundária a não tomada de decisão. Da mesma forma, não há evidência de que a intervenção melhore os resultados no longo prazo (HAY, *et al.*, 2005). Para qualquer RN com sinais clínicos, deve-se objetivar uma glicemia acima de 45 mg/dL (DESHPANDE, 2005). Já para um RN com hiperinsulinismo, uma glicemia de 60 mg/dL deve ser mais adequada, uma vez que esse paciente não terá fontes de energia alternativa, via gliconeogênese. Para RNs sem fatores de risco e assintomáticos, deve-se intervir quando a glicemia for menor do que 36 mg/dL (DESHPANDE *et al.*, 2005; CORNBLATH *et al.*, 2000 C).

A incidência de hipoglicemia é de cerca de 5 a 15% em bebês saudáveis, mas existe incerteza quanto a essa incidência, em parte porque as poucas publicações sobre esse assunto usaram definições arbitrárias de hipoglicemia, variando entre 30 e 46 mg/dL; além disso, os estudos avaliaram grupos heterogêneos, alguns especificamente com bebês de maior risco. Pode-se ainda dizer que os protocolos definidos para a monitorização da glicemia têm sido inconsistentes e pobremente justificados. Dessa forma, em vários casos foram usados métodos pouco confiáveis na triagem da hipoglicemia (HARRIS *et al.*, 2012).

### 3.2 FATORES QUE INTERFEREM NA MEDIDA DA GLICEMIA

A medida da glicemia pode sofrer a interferência de vários artefatos. A concentração da glicose no sangue total é cerca de 10 a 18 % menor que no plasma, por causa da maior concentração de eritrócitos no primeiro. As amostras de sangue que não são prontamente processadas podem resultar erroneamente em baixos níveis de glicose, secundários à glicólise feita por células brancas e vermelhas. Em temperatura ambiente, o declínio da glicemia em amostra de sangue total é de cerca de 5 a 7 mg/dL/h. O uso de inibidores, tais como Fluorido, em tubos de coleta evita este problema (SPERLING, 2008; ADAMKIN, 2011).

A glicemia capilar é menos precisa do que a glicemia sérica. Em 10% a 15% dos casos, a medida será incorreta. Além disso, outros fatores podem aumentar a chance de erro, tais como fitas vencidas e amostra de sangue insuficiente que tendem a resultar em uma glicemia falsamente baixa. Sendo assim, é um método usado apenas para triagem. Para o diagnóstico, deve-se sempre usar a glicemia sérica (SPERLING, 2008).

Hematócrito e bilirrubina elevados também interferem com a medida da glicemia (BEARDSALL, 2010).

#### Quadro 1 Fatores que afetam a medida da concentração de glicose no sangue

<b>Concentração no sangue total X concentração no plasma (no plasma é 10 a 15% maior)</b>
<b>Tempo gasto entre coleta da amostra e medida</b>
<b>Presença ou não de inibidores glicolíticos no tubo de coleta</b>
<b>Coleta do interior de cateteres sem flushing adequado</b>

Fonte: Adaptado de Sperling, (2008). p. 172.

## **4 FISILOGIA DA REGULAÇÃO DA GLICOSE E DO CONTROLE DA GLICEMIA**

### **4.1 FISILOGIA DA HOMEOSTASE PERINATAL DA GLICOSE**

O nascimento impõe grandes desafios metabólicos ao neonato. Com a ruptura do cordão umbilical, o fornecimento contínuo de glicose através da placenta é abruptamente interrompido, e o neonato precisa iniciar a produção endógena de glicose até que seja estabelecido o fornecimento de fonte energética exógena. Passa então a ter que se ajustar a períodos alternados de jejum e de alimentação, através de uma mudança no perfil hormonal que assegura o fornecimento contínuo de fontes energéticas. Esse sistema adaptativo é complexo e essencial à sobrevivência no ambiente extrauterino (PLATT *et al.*, 2005).

#### **4.1.1 Metabolismo Fetal**

Antes do nascimento, o feto é inteiramente dependente da transferência contínua de nutrientes através da placenta e não há produção significativa de glicose pelo feto (PLATT *et al.*, 2005). O transporte de glicose (a principal fonte de energia fetal) através da placenta é mediado pela difusão facilitada feita por um transportador específico de glicose independente de insulina – o GLUT 1. A concentração sérica de glicose fetal tende a ser cerca de 70% a da materna. A expressão desse transportador muda durante a gestação, sendo maior no diabetes gestacional e menor na insuficiência placentária, hipóxia e uso de glicocorticóide (BEARDSALL *et al.*, 2005). Em uma gestação normal, a captação de glicose da placenta é equivalente ao consumo fetal, e o fígado e os rins não produzem glicose. Cerca de 40% da glicose captada é convertida em glicogênio ou em estoque de lipídios, essenciais para a manutenção da homeostase após o nascimento. A insulina e o glucagon não atravessam a placenta e os níveis plasmáticos desses hormônios no feto dependem de sua própria produção (BEARDSALL *et al.*, 2005).

#### 4.1.2 Mudanças após o nascimento

Ao nascimento, as mudanças adaptativas consistem, em essência, em uma resposta endócrina ao estresse, na qual os papéis da insulina e do glucagon diferem significativamente daqueles nos adultos, levando a mudanças metabólicas tais como glicogenólise hepática, lipólise, oxidação dos ácidos graxos e proteólise que geram lactato e outros substratos para a gliconeogênese. Os corpos cetônicos e o lactato servem de fonte alternativa com o objetivo de poupar a glicose e são especialmente importantes para manter o suprimento energético cerebral. Sendo assim, uma adaptação bem sucedida à vida extrauterina implica não só uma cascata catabólica imediata, mas também a adaptação à dieta enteral (PLATT *et al.*, 2005).

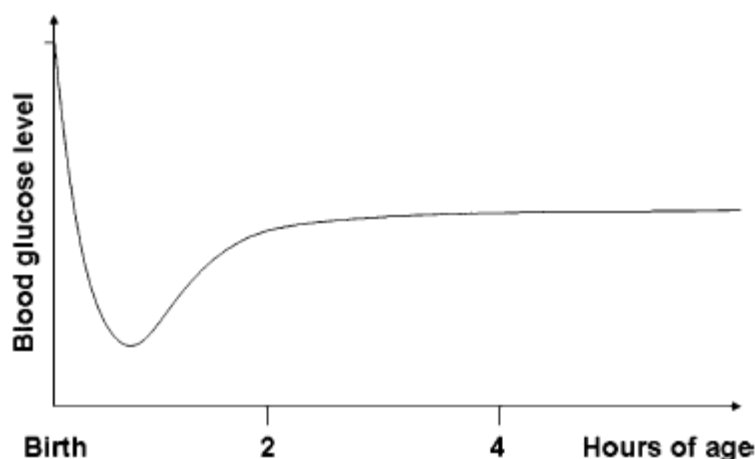
O neonato apresenta uma produção endógena de glicose de cerca de 4-5 mg/Kg/minuto e sua necessidade energética é relativamente mais alta do que a de crianças mais velhas e adultos, por ter uma massa cerebral relativamente maior (SPERLING, 2008; PLATT *et al.*, 2005). A energia proveniente da oxidação da glicose fornece apenas cerca de 70% da necessidade do RN, o que tornam necessários substratos alternativos tais como corpos cetônicos e lactato durante o jejum (PLATT *et al.*, 2005; BEARDSALL *et al.*, 2005). O cérebro do RN tem capacidade de usar corpos cetônicos 5 a 40 vezes maior do que o de uma criança ou de um adulto e essa fonte energética é usada mesmo durante o estado alimentado, promovendo cerca de 12% do consumo cerebral após 6 horas de jejum (PLATT *et al.*, 2005).

O lactato parece ser uma fonte energética também muito importante no período imediato ao nascimento. É oxidado pela enzima lactato desidrogenase no cérebro e, assim, tem efeito poupador de glicose. Sua concentração no sangue tende a ser mais alta nas primeiras 2 a 3 horas de vida. A abundância desse substrato provavelmente causa o paradoxo de que mesmo quando a glicemia cai transitoriamente para níveis muito baixos, os RNs continuam em bom estado de saúde e assintomáticos (PLATT *et al.*, 2005).

Nas primeiras horas de vida, portanto, as necessidades energéticas são supridas pela glicose através da glicogenólise e gliconeogênese e, em menor grau, pelo lactato. A utilização da gordura inicia-se em poucas horas e torna-se mais proeminente a partir de 12 horas de vida, quando atinge taxas semelhantes às de adultos (PLATT *et al.*, 2005).

Após o nascimento, a concentração de glicose cai rapidamente, alcançando um nadir em cerca de 1 a 2 horas de vida e, a partir de então, sobe até estabilizar-se em 2 a 4 horas de vida (SPERLING, 2008; HAY, *et al.*, 2009; HAWDON, 2013). A queda da glicemia ocorre em todos os RNs, porém em graus variados (HAY, *et al.*, 2005). Estabiliza-se entre 43 e 90 mg/dL (há divergência nas publicações) nas primeiras 12 a 24 horas de vida, mesmo na ausência de dieta e as concentrações posteriores dependem das práticas de alimentação (PLATT *et al.*, 2005). Nesse período, a insulina cai e há aumento do glucagon e da epinefrina devido ao estresse do processo de nascimento (PLATT *et al.*, 2005; BEARDSALL *et al.*, 2005). O aumento inicial da proporção entre glucagon e insulina é a chave da adaptação hormonal que leva à mobilização de glicogênio. A capacidade gliconeogênica é limitada no feto pela baixa atividade da enzima fosfoenolpiruvato carboxicinase, a qual sofre influência positiva pela relação glucagon/insulina (PLATT *et al.*, 2005).

**Gráfico 2** Perfil da concentração de glicose no período pós-natal imediato.  
Modificado de: Platt MW, *et al.* Metabolic Adaptation at birth. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine (2005)



Os estoques hepáticos de glicogênio são pequenos e são reduzidos a 10% dentro de 12 horas. A glicogenólise e a gliconeogênese fornecem apenas 70% da necessidade energética cerebral, sendo necessário, portanto, o uso de lactato e corpos cetônicos para poupar glicose (PLATT *et al.*, 2005).

Com a alimentação, a galactose derivada da hidrólise da lactose aumenta a produção hepática de glicogênio. Além disso, o aleitamento induz à produção intestinal de peptídeos, ou incretinas, que promovem a secreção de insulina. A insulina então reduz a produção hepática de glicose e aumenta sua utilização na produção de glicogênio (ROZANCE *et al.*, 2010). O leite materno é ainda capaz de aumentar a cetogênese (ROZANCE, *et al.*; PLATT *et al.*, 2005).

#### **4.1.3 Adaptação metabólica no pré-termo:**

A hipoglicemia classicamente ocorre no primeiro dia de vida (BEARDSALL *et al.*, 2005). Nas primeiras horas após o nascimento, ocorre uma queda na glicemia significativamente maior no pré-termo comparado ao RN termo.

A gliconeogênese é limitada no primeiro, possivelmente devido a uma imaturidade das vias enzimáticas. Ocorre também imaturidade do sistema contrarregulador em promover a cetogênese nas primeiras semanas de vida, podendo persistir de 8 semanas até 6 meses de vida. Além disso, a secreção de insulina é maior em pré-termos do que nos termos e a reserva de glicogênio e de gordura é menor (PLATT *et al.*, 2005).

#### **4.1.4 Adaptação Metabólica no recém-nascido com retardo do crescimento intrauterino (CIUR)**

O retardo do crescimento intrauterino é reconhecido como uma causa de falência da adaptação metabólica no neonato. Os fatores comprometidos incluem depleção das reservas de glicogênio hepático, maior demanda metabólica devido à maior massa cerebral relativa, baixa atividade da fosfoenolpiruvato carboxicinase, mobilização e oxidação limitadas dos ácidos graxos e hiperinsulinismo funcional (PLATT *et al.*, 2005).

Os mecanismos que causam o hiperinsulinismo neste paciente permanecem pouco claros. O hiperinsulinismo pode ser transitório, durando poucos dias ou prolongado, podendo necessitar do tratamento com drogas como o diazóxido (KOCHAR *et al.*, 2007).

#### **4.1.5 Adaptação metabólica no filho de mãe diabética**

Durante a gestação, os fetos de mães diabéticas estão expostos a maiores concentrações de glicose, mesmo quando transitórias e, por esse motivo, apresentam maior secreção de insulina (PLATT *et al.*, 2005). Após o nascimento, ocorre interrupção do fornecimento de glicose materna, porém o RN persiste com alta produção de insulina geralmente nas primeiras 12 a 24 horas de vida, o que o torna mais propenso à hipoglicemia, que é ainda mais frequente nos RNs

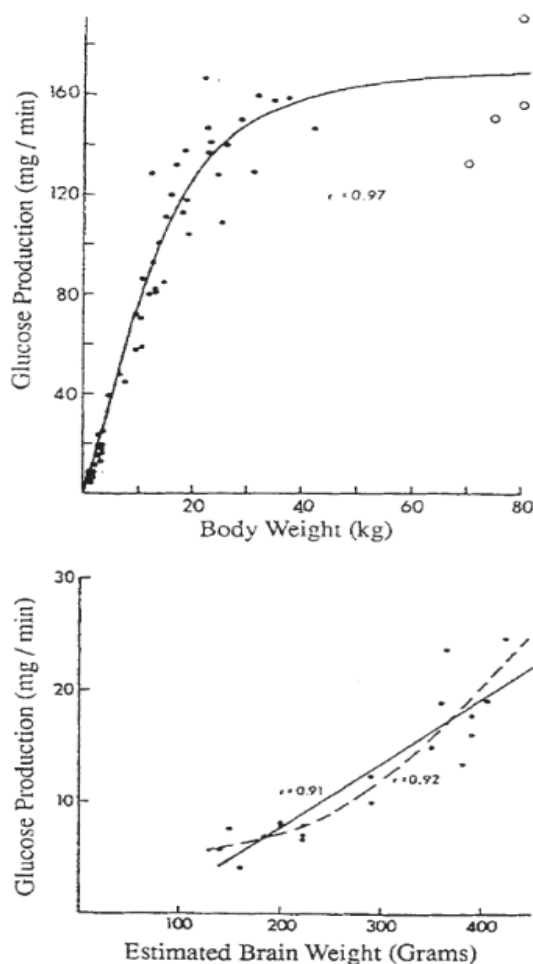
macrossômicos e com retardo do crescimento intrauterino (PLATT *et al.*, 2005; SUNHEHAG, *et al.*, 2002).

#### **4.2 FISILOGIA DA ADAPTAÇÃO DO METABLISMO DA GLICOSE DURANTE A INFÂNCIA**

A capacidade de um lactente ou criança de manter a glicemia acima de 70 mg/dL durante o jejum prolongado aumenta gradualmente com a idade (SPERLING, 2008). A taxa de utilização de glicose por quilograma de peso corporal é marcadamente maior em crianças do que em adultos por causa do maior peso relativo do cérebro em relação ao corpo nesse período (SPERLING, 2008; HAWDON, 2013). O resultado disso é que o jejum pode levar à hipoglicemia em lactentes e crianças após 24 a 36 horas de jejum, enquanto um adulto normal pode jejuar por 48 a 72 horas sem apresentar hipoglicemia (SPERLING, 2008). O cérebro de uma criança usa glicose a uma taxa de 4 a 6 mg/Kg/minuto, o que equivale à quase toda a glicose endógena produzida durante o jejum. A entrada de glicose no cérebro não depende da insulina e sim da sua concentração circulante. Sendo assim, a redução da concentração de glicose no sangue ou um defeito no mecanismo de transporte da glicose no cérebro irão resultar em hipoglicorraquia. Uma vez que o maior crescimento proporcional do cérebro ocorre nos dois primeiros anos de vida, os danos causados pela hipoglicemia podem ser significativos e permanentes (SPERLING, 2008). Além disso, a necessidade de glicose por massa corporal é maior em crianças, ainda que a musculatura seja relativamente menor. Uma vez que os precursores da gliconeogênese são derivados principalmente do músculo, a capacidade de uma criança manter a glicemia através da gliconeogênese durante o jejum é limitada pela pequena massa muscular (SPERLING, 2008).



**Gráfico 3** Produção de glicose como uma função do peso corporal (topo) e peso cerebral estimado (abaixo).



Modificado de: SPERLING, M.A. Pediatric Endocrinology, 3.ed. Filadélfia: Elsevier, 2008. Pag 424

### 4.3 ADAPTAÇÃO AO JEJUM

Após a alimentação, a concentração sérica de insulina aumenta de 3-10  $\mu\text{UI/mL}$  (no jejum) a valores máximos de 20-50  $\mu\text{UI/mL}$ . O aumento da insulina ativa a glicogênese, inibe a gliconeogênese e aumenta a captação de glicose pelo músculo (SPERLING, 2008). Simultaneamente, a síntese de lipídios é ativada e a lipólise e cetogênese são inibidas. No estado pós-absortivo, a glicemia cai e a secreção de insulina é reduzida, ao mesmo tempo em que começa a haver aumento nos hormônios contrarreguladores para garantir o fornecimento de

glicose, ácidos graxos e cetonas. Estes últimos irão servir de combustíveis alternativos para o músculo, poupando, dessa forma, a glicose para o metabolismo cerebral (SPERLING, 2008).

No estado pós-absortivo, cerca de 2 a 3 horas após a alimentação, ocorre a glicogenólise. Quando os estoques de glicogênio se esgotam, ocorre oxidação dos ácidos graxos e cetogênese, que produzem ácidos graxos livres e cetonas. Esse processo ocorre entre 8 e 12 horas após a alimentação (HALABY *et al.*, 2012).

Em lactentes, as reservas de glicogênio podem fornecer glicose por mais de 4 horas. Conforme a criança cresce, aumentam os estoques de glicogênio que passam a fornecer glicose por mais de 8 horas de jejum. O glucagon e a epinefrina, na presença de baixos níveis de insulina, desencadeiam a glicogenólise. A deficiência desses hormônios é rara e uma hipoglicemia que ocorra precocemente no jejum sugere tanto excesso de insulina quanto uma desordem primária da glicogenólise (SPERLING, 2008).

Quando os estoques de glicogênio acabam, inicia-se a gliconeogênese para se manter a glicemia plasmática normal. Os principais substratos para a gliconeogênese são os aminoácidos, especialmente a alanina (gerada principalmente a partir do músculo esquelético). Para se prevenir a quebra excessiva da proteína muscular, o tecido adiposo fornece uma fonte adicional de substrato energético, na forma de triglicérides hidrolisados a ácidos graxos livres. A oxidação mitocondrial dos ácidos graxos que ocorre no fígado produz corpos cetônicos ( $\beta$ -hidroxibutirato e acetoacetato), os quais podem ser usados pelo cérebro e músculos para a produção de energia. Essa via resulta no decréscimo do uso de glicose por esses órgãos e ajuda a assegurar um suprimento adequado de glicose para os tecidos que utilizam apenas glicose como fonte energética, como as células vermelhas. A lipólise é desencadeada pelos hormônios contrarreguladores epinefrina e hormônio do crescimento e pelo declínio da concentração sérica de insulina. Em lactentes, as cetonas aparecem na urina em 12 a 18 horas de jejum, enquanto que em crianças mais velhas, a cetonúria pode não estar presente antes de 18 a 24 horas de jejum. O cortisol, produzido durante

o estresse, pode acelerar ainda mais o processo de gliconeogênese (SPERLING, 2008).

Sendo assim, as vias metabólicas essenciais na adaptação ao jejum são a glicogenólise e gliconeogênese hepáticas, a lipólise do tecido adiposo, a oxidação dos ácidos graxos e a cetogênese. Um defeito em qualquer uma dessas quatro vias prejudica a adaptação ao jejum e pode levar à hipoglicemia (SPERLING, 2008).

#### **4.4 ADAPTAÇÃO HORMONAL**

A queda da glicemia inicia uma típica sequência de respostas: os níveis de insulina caem quando a glicemia reduz-se para 80 a 85 mg/dl; a secreção de glucagon aumenta quando a glicemia está entre 65 e 70 mg/dL; epinefrina, cortisol e hormônio de crescimento começam a agir com glicemia de 65 a 70 mg/dL; os sintomas agudos podem aparecer com glicemias entre 50 e 55 mg/dL; a cognição está comprometida quando os níveis de glicemia caem para abaixo de 50 mg/dL (SPERLING, 2008; KRONENBERG, *et al.*, 2010).

Em algumas doenças, tais como defeitos da Cetogênese, os sinais e sintomas de hipoglicemia começam a aparecer com glicemia de 60 mg/dL. Por outro lado, algumas crianças (por exemplo, com diagnóstico de deficiência de glicose-6-fosfatase) podem apresentar poucos sintomas de neuroglicopenia com níveis séricos menores do que 20 a 30 mg/dL, porque os altos níveis de lactato fornecem um substrato alternativo para o cérebro. Sendo assim, níveis plasmáticos de glicose entre 50 e 70 mg/dL devem ser considerados subótimos e abaixo do objetivo terapêutico para a hipoglicemia (SPERLING, 2008).

Existe uma redundância hierárquica na interação entre os hormônios contrarreguladores que fornece uma margem de segurança para situações quando apenas um deles falha. A epinefrina e o glucagon são de rápida ação e agem através da ativação do AMP cíclico. A deficiência do glucagon pode ser compensada por um sistema nervoso autônomo intacto com efeitos  $\alpha$  e  $\beta$ -

adrenérgicos adequados. Da mesma forma, uma falência do sistema nervoso autônomo pode ser compensada pelo glucagon. A deficiência do hormônio de crescimento pode ser compensada em parte pelo cortisol e vice-versa. A deficiência congênita ou adquirida desses hormônios pode resultar em hipoglicemia que irá ocorrer quando a produção endógena de glicose não puder ocorrer no estado pós-absortivo (8 a 12 horas após a refeição). A hipoglicemia poderá acontecer mais cedo se houver deficiência de vários desses hormônios, como ocorre no panhipopituitarismo (SPERLING, 2008; KRONENBERG, *et al.*, 2010).

**Quadro 2 Regulação Hormonal do sistema metabólico no jejum.**

REGULAÇÃO HORMONAL DO SISTEMA METABÓLICO NO JEJUM				
	HEPÁTICO	HEPÁTICO	TECIDO ADIPOSEO	HEPÁTICO
HORMÔNIO	GLICOGENÓLISE	GLICONEOGÊNESE	LIPÓLISE	CETOGÊNESE
INSULINA	Inibe	Inibe	Inibe	Inibe
GLUCAGON	Estimula	-	-	Estimula
CORTISOL	-	Estimula	-	-
GH	-	Estimula	Estimula	-
EPINEFRINA	Estimula	Estimula	Estimula	Estimula

Fonte: Adaptado de: Sperling, (2008). p. 425

## **5 SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS À HIPOGLICEMIA:**

Em recém nascidos e lactentes, os sintomas tendem a ser sutis, sendo assim, qualquer alteração clínica em uma criança ou neonato que sugira uma mudança no comportamento neurológico, queda da temperatura, mudança no padrão alimentar ou a presença de tremores devem ser consideradas uma possível apresentação inicial de um episódio de hipoglicemia. Deve-se sempre considerar a possibilidade de hipoglicemia no caso de uma convulsão. Como a hipoglicemia é um achado comum a várias doenças do recém nascido, é importante sempre descartar outras doenças, tais como infecção, hipóxia, dentre outras (SPERLING, 2008)

## 6 CLASSIFICAÇÃO DAS HIPOGLICEMIAS

As causas de hipoglicemia no período neonatal podem ser classificadas em:

### A) Hipoglicemia Neonatal Transitória:

- *Imaturidade da adaptação ao jejum*
  - i. Prematuridade; e
  - ii. Neonato Normal.
- *Hiperinsulinismo transitório devido a fatores maternos:*
  - i. Diabetes materno;
  - ii. Administração de glicose durante o parto; e
  - iii. Medicamentos: hipoglicemiantes orais, propranolol, terbutalina.

### B) Hipoglicemia Neonatal Prolongada (hiperinsulinismo prolongado):

- *Retardo do crescimento intrauterino (CIUR);*
- *Prematuridade;*
- *Asfixia perinatal; e*
- *Toxemia/Pré-eclâmpsia materna.*

### C) Hipoglicemia Neonatal Persistente:

- *Hiperinsulinismo congênito:*
  - i. Canalopatias:
    1. Desordens dos canais ATP-K<sup>+</sup>.
- *Defeitos enzimáticos;*
  - i. Mutações com ganho de função da glutamato desidrogenase;
  - ii. Mutações com perda de função da L-3-hidroxiacil-CoA desidrogenase;
  - iii. Mutações com ganho de função da glucoquinase; e
  - iv. Mutações com perda de função da UCP2.
- *Defeitos no Fator de Transcrição;*
  - i. Mutações com perda de função do gene HNF4A

- Hiperinsulinismo relacionado a síndromes genéticas; e
- Deficiência de hormônios contrarreguladores:
  - i. Pan-hipopituitarismo;
  - ii. Deficiência isolada de hormônio do crescimento;
  - iii. Deficiência de hormônio adrenocorticotrófico;
  - iv. Insuficiência adrenal primária; e
  - v. Deficiência de epinefrina.
- *Desordens da Glicogenólise:*
  - i. Deficiência da enzima amilo-1,6-glicosidase (enzima desramificadora);
  - ii. Deficiência de fosforilase hepática (Glicogênio Fosforilase);
  - iii. Deficiência da fosforilase quinase; e
  - iv. Deficiência de glicogênio sintase.
- *Desordens da Gliconeogênese:*
  - i. Deficiência da enzima amilo-1,6-glicosidase (enzima desramificadora);
  - ii. Deficiência de fosforilase hepática (Glicogênio Fosforilase);
  - iii. Deficiência da fosforilase quinase; e
  - iv. Deficiência de glicogênio sintase.
- *Galactosemia;*
- *Intolerância hereditária à frutose;*
- *Desordens da oxidação dos ácidos graxos;*
- *Defeitos dos transportadores de glicose;*

#### **D) Hipoglicemia Induzida por Drogas.**

#### **E) Desordens sistêmicas.**

## **6.1 HIPOGLICEMIA NEONATAL TRANSITÓRIA**

### **6.1.1 Imaturidade do desenvolvimento da adaptação ao jejum**

Durante o primeiro dia de vida, os neonatos estão sujeitos à hipoglicemia. Cerca de 10% dos neonatos adequados para a idade gestacional (AIG) podem evoluir com glicemia abaixo de 30 mg/dL e 30% com glicemia abaixo de 50 mg/dL, quando a primeira mamada ocorrer após 6 horas de vida. Esse alto risco reflete a imaturidade do sistema de defesa (gliconeogênese e cetogênese) contra a hipoglicemia. Já no segundo dia de vida, menos de 0,5% desses neonatos têm risco de apresentar glicemia abaixo de 50 mg/dL. O recém-nascido é altamente dependente dos estoques hepáticos de glicogênio para manter a normoglicemia nas primeiras 12 a 24 horas de vida, mas rapidamente adquire a capacidade total do sistema de proteção contra a hipoglicemia (SPERLING, 2008).

O risco de hipoglicemia de jejum durante o período pós-natal imediato é consideravelmente maior em pré-termos AIG do que em recém-nascido a termo e AIG. O prematuro, além da imaturidade do sistema de proteção contra hipoglicemia, tem ainda menores reservas de glicogênio (SPERLING, 2008).

### **6.1.2 Hiperinsulinismo transitório devido a fatores maternos**

#### **Mãe diabética**

O diabetes gestacional afeta cerca de 2% das grávidas. Os neonatos dessas mães geralmente são grandes e têm estoques completos de glicogênio, proteína e gordura. A hipoglicemia nesses RNs é secundária principalmente à hiperinsulinemia, mas também em parte à redução da secreção de glucagon. Esses RNs têm um aumento subnormal do glucagon imediatamente após o nascimento, também em resposta a estímulos e, inicialmente, atividade simpática excessiva. Sendo assim, apesar da sua abundância de estoque tecidual de substratos, o padrão hormonal normal em que ocorre baixa secreção de insulina, alto nível de



glucagon e de catecolaminas está revertido. A produção endógena de glicose está inibida e o uso da glicose está aumentado, predispondo, dessa forma, à hipoglicemia. Por definição, o hiperinsulinismo transitório em filhos de mães diabéticas deve resolver-se em 1 a 2 dias. Se a condição persiste, o hiperinsulinismo orgânico deve ser considerado (SPERLING, 2008). A maior incidência de hipoglicemia ocorre entre 4 e 6 horas de vida (DESHPANDE, 2005).

### **Administração de glicose durante o parto**

Da mesma forma que ocorre no caso da mãe diabética, a administração de glicose intraparto provoca aumento nos níveis circulantes de insulina fetal que irão provocar hipoglicemia fetal após este fornecimento de glicose ser interrompido com o clampeamento do cordão umbilical (SPERLING, 2008).

### **Hipoglicemiantes orais (sulfoniluréias, glinidas) ou uso de outros medicamentos que cursem com hipoglicemia (terbutalina, propranolol, etc.) (TAKETOMO et al., 2010)**

A. Glinidas: atravessam a barreira placentária; a excreção no leite materno não é conhecida.

B. Glibenclamidas: não atravessam a barreira placentária e não são excretadas no leite materno.

C. Propranolol: ultrapassa a barreira placentária e é excretado no leite materno, com pico ocorrendo 2 a 3 horas após a ingestão materna. Tem duração de cerca de 6 horas.

D. Terbutalina: é excretada no leite materno e dura cerca de 4 a 8 horas.

## 6.2 HIPOGLICEMIA NEONATAL PROLONGADA (HIPERINSULINISMO PROLONGADO)

### Hiperinsulinismo perinatal induzido por estresse

A incidência estimada de hiperinsulinismo neonatal prolongado é de 1:12.000 nascidos vivos (SPERLING, 2008).

Os neonatos comumente afetados são os que apresentaram CIUR, os prematuros, com asfixia perinatal e os filhos de gestantes que apresentaram pré-eclâmpsia ou toxemia (SPERLING, 2008).

Diferentemente do que ocorre nos fenômenos transitórios vistos nos recém-nascidos de mães diabéticas, a hipoglicemia neste caso pode persistir por vários dias a várias semanas, sendo a idade média de resolução de 6 meses. Além de hiperinsulinismo, esses recém-nascidos têm ainda baixa reserva de glicogênio e de massa muscular, o que os coloca ainda em maior risco (SPERLING, 2008).

Nos recém nascidos com CIUR, a hipoglicemia ocorre em 12 a 24% dos casos, sendo esse risco maior naqueles com CIUR assimétrico e/ou grave. O risco é maior durante os 3 primeiros dias de vida, mas especialmente nas primeiras 24 horas. Cerca de 1% dos RNs com CIUR desenvolvem hipoglicemia prolongada. Esses RNs devem ser triados em intervalos de 6 a 12 horas pelo menos nos 3 primeiros dias de vida (VICTOR *et al.*, 2004).

Nos RNs asfixiados, o risco de hipoglicemia pode persistir por cerca de 3 dias. Se a hipoglicemia perdurar além desse tempo, deve-se pesquisar por hiperinsulinismo de causa orgânica (SPERLING, 2008).

O mecanismo responsável pela desregulação da secreção de insulina não é conhecido e não parece estar relacionado a defeitos no canal ATP-dependente de potássio ou na glutamato desidrogenase (SPERLING, 2008; 21). Pode ser necessário o tratamento transitório com diazóxido (KOCHAR, *et al.*, 2007; ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004), o qual poderá ser interrompido quando houver bom controle glicêmico com dose menor do que 5

mg/Kg/dia, o que resulta em baixo risco de hipoglicemia e dano cerebral (ARYA *et al.*, 2013). Essas crianças geralmente respondem bem à terapia medicamentosa. É importante ressaltar que, nesses casos, a terapia com glicocorticóides não é recomendada (SPERLING, 2008).

A apresentação clínica é caracterizada por necessidades de grandes taxas de infusão de glicose e, em resposta à hipoglicemia, níveis séricos detectáveis de insulina, baixos níveis de  $\beta$ -Hidroxiacetato e de ácidos graxos livres e uma resposta glicêmica ao glucagon superior a 30 mg/dL (SPERLING, 2008).

### **6.3 HIPOGLICEMIA NEONATAL PERSISTENTE**

#### **6.3.1 Hiperinsulinismo Congênito**

##### **Definição**

O hiperinsulinismo congênito (HC) compreende um grupo de diferentes desordens genéticas com o achado comum de episódios recorrentes de hipoglicemia secundários a uma secreção inapropriada de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas (SPERLING, 2008; ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; 23; KAPOOR *et al.*, 2009).

As antigas e diversas denominações do HC, como “hipoglicemia idiopática da infância”, “nesidioblastose”, “hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância” já não são mais empregadas, já que a base genética da doença caracteriza-a como persistente inclusive na vida adulta (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004).

É classificado em três grupos principais: as “canalopatias” (devido aos defeitos nos canais de ATP sensíveis a potássio, codificado pelos genes *ABCC8* e *KCNJ11*); as “metabolopatias”, ou defeitos enzimáticos, causadas por mutações de vários genes (*GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *UCP2*) e os defeitos nos fatores de

transcrição, causados por mutações no gene *HNF4A* (SPERLING, 2008; ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; FALETRA *et al.*, 2013).

### **Epidemiologia**

A incidência estimada do HC é de 1:50.000 nascidos vivos (acima de 1:2.500 na Arábia Saudita, pela alta taxa de consanguinidade) (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2011; FALETRA *et al.*, 2013). É a causa mais comum e de manejo mais difícil de hipoglicemia persistente em neonatos e em lactentes (SPERLING, 2008; FALETRA *et al.*, 2013).

Mutações nos genes *ABCC8* e *KCNJ11* são as causas mais comuns e correspondem a cerca de 50% dos casos (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004; LORD *et al.*, 2013). Em aproximadamente 5 a 10% dos casos, identificaram-se mutações em outros 6 genes. No restante, a causa genética é desconhecida (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004). Até o momento, mais de 350 mutações já foram descritas (FALETRA *et al.*, 2013). Com novas técnicas de imagem, capazes de identificar formas focais da doença, a cirurgia tem sido uma possível opção terapêutica capaz de definir a cura em uma parcela significativa de casos (LORD *et al.*, 2013).

Embora já tenham sido descritas tanto herança autossômica dominante quanto recessiva, o HC é geralmente um traço recessivo e a maioria dos casos é esporádica (>95%) (FALETRA *et al.*, 2013).

### **Apresentação Clínica**

As crianças afetadas podem apresentar dois padrões diferentes de sinais/sintomas: manifestações sistêmicas agudas secundárias à hipoglicemia e sinais clínicos de acometimento do sistema nervoso central, geralmente tardios, tais como o retardo mental e motor (comum em crianças tratadas tardiamente ou não tratadas) (FALETRA *et al.*, 2013).

A hipoglicemia é o principal achado clínico. Os sintomas relacionados são variados e dependem da gravidade da hipoglicemia e da idade do paciente (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004).

Os sinais e sintomas são variados e inespecíficos, conforme já relatado. Hipoglicemias graves apresentam-se com convulsão em metade dos pacientes. A maioria dos recém-nascidos afetados são macrossômicos ao nascimento, com peso médio de 3,7 Kg, têm hepatomegalia discreta e cerca de 30% nascem por parto cesáreo (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004). Em geral, necessitam de altas doses de glicose venosa, cujas taxas de infusão podem chegar a 17-20 mg/Kg/min (SPERLING, 2008; ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004).

Baixos níveis de GH e cortisol podem ser encontrados durante a hipoglicemia, mas esses valores podem não ser considerados diagnósticos de deficiência hormonal e tendem a se resolver em algumas semanas (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004).

A hipoglicemia quando grave ou prolongada durante o período neonatal pode levar a uma evolução neurológica de mau prognóstico (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004).

### **Etiofisiopatologia**

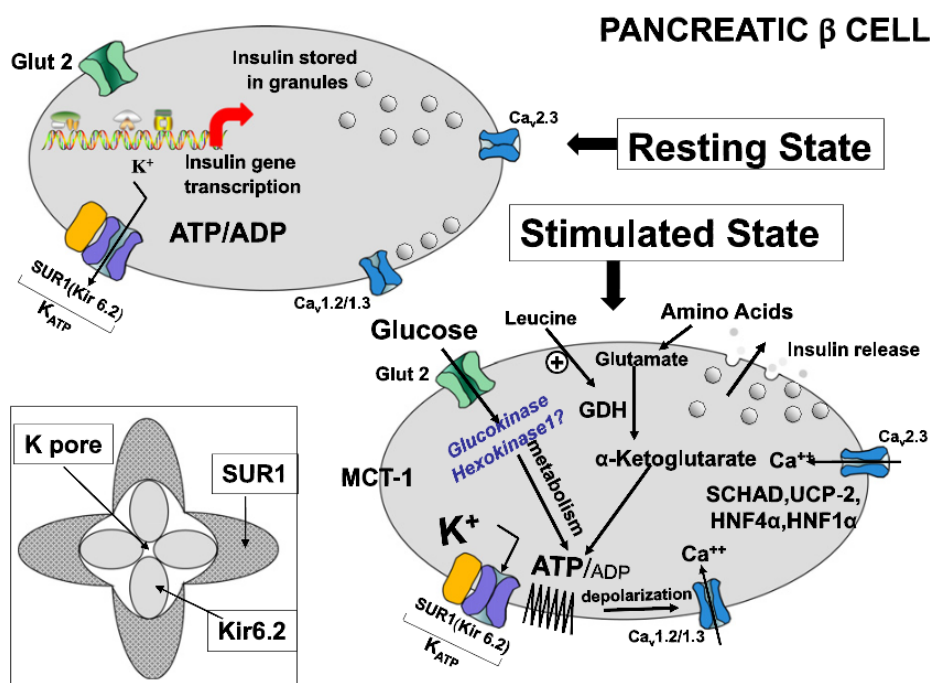
O HC é um defeito primário da célula  $\beta$ -pancreática que leva à secreção inapropriada de insulina (SPERLING, 2008; ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; FALETRA *et al.*, 2013). A insulina promove queda dos níveis séricos de glicose tanto por inibição da glicogenólise e da gliconeogênese quanto por estimular a captação de glicose por músculo e adipócitos (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004). Isso explica duas das principais características do HC: a necessidade de alta taxa de infusão de glicose para se combater a hipoglicemia e o padrão de resposta da hipoglicemia à infusão de glucagon – incremento da glicemia superior a 30 mg/dL após a administração venosa do glucagon mostra que o estoque de glicogênio está preservado e evidencia o excesso de insulina. Além disso, a insulina inibe a lipólise, impedindo a cetogênese compensatória (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004).

A secreção de insulina envolve várias vias de regulação intracelular. O aumento inapropriado da insulina no HC pode decorrer de alterações em qualquer passo dessas vias (SPERLING, 2008).

O estímulo à secreção de insulina pela glicose inicia-se pela captação de glicose pelo receptor GLUT2 (transportador de glicose independente de insulina) e sua fosforilação pela glucoquinase (GK), o que leva ao aumento da relação ATP/ADP e resultante fechamento do canal ATP sensível a K<sup>+</sup> da membrana plasmática (SPERLING, 2008). Esse canal é um complexo heterooctamétrico constituído por duas subunidades: a subunidade formadora do poro sensível ao potássio (Kir6.2) e a subunidade reguladora (SUR1). No estado não estimulado, esses canais estão abertos. Ao serem fechados, há a despolarização da membrana celular e, subsequentemente, abrem-se os canais de cálcio voltagem-dependentes. O resultante aumento citosólico de cálcio desencadeia a liberação dos grânulos de estocagem de insulina (SPERLING, 2008; ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; FALETRA *et al.*, 2013).

O estímulo para a liberação de insulina pelos aminoácidos ocorre através de uma ativação alostérica da glutamato desidrogenase (GDH) pela leucina, o que resulta no aumento da oxidação do glutamato, levando-se ao aumento da relação ATP/ADP, fechamento dos canais de ATP sensíveis ao K<sup>+</sup> (ATP-K) e despolarização da membrana celular (SPERLING, 2008; ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; FALETRA *et al.*, 2013).

**Figura 1** Mecanismos da secreção de insulina na célula  $\beta$ -pancreática



Fonte: Sperling, 2013.

### 6.3.1.1 Canalopatias

As canalopatias são a forma mais comum e grave de Hiperinsulinismo Congênito (SPERLING, 2008; FALETRA, et al., 2013; MOHAMED *et al.*, 2012). Os genes associados são:

*ABCC8* (codifica o receptor de Sufoniluréia – SUR1);

*KCNJ11* (codifica a subunidade Kir6.2).

São mutações inativadoras que alteram a função dos canais de ATP-K. As bases moleculares dessas mutações envolvem múltiplos defeitos na biogênese e *turnover* desses canais, no seu transporte do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi para a membrana plasmática e alterações dos canais tanto em

relação à regulação dos nucleotídeos quanto à frequência de abertura (MOHAMED *et al.*, 2012).

Na forma inativa, esses canais estão abertos. As mutações provocam alteração da sua função, tornando-os constantemente fechados, o que culmina na despolarização da membrana plasmática, levando à secreção de insulina (ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; MOHAMED *et al.*, 2012). Sendo o diazóxido um agonista desses canais, os pacientes afetados geralmente não respondem à droga (SPERLING, 2008; ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; 23; MOHAMED *et al.*, 2012).

As mutações são geralmente recessivas (as formas mais graves); formas dominantes são raras e tendem a causar quadros clínicos mais leves (MOHAMED *et al.*, 2012). Existem ainda as mutações esporádicas que causam a forma focal (SPERLING, 2008; ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; MOHAMED *et al.*, 2012).

### **Subtipos Histológicos**

Os defeitos nos canais de ATP- K<sup>+</sup> levam a dois subtipos histológicos clinicamente indistinguíveis: forma focal e forma difusa. A forma focal é esporádica, enquanto que a forma difusa é de herança autossômica recessiva (maioria) ou dominante (rara) (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004).

### **Forma Focal**

As lesões são geralmente menores que 10 mm de diâmetro, mas podem raramente ser extensas e são caracterizadas pela presença de proliferação confluyente de cachos de células das ilhotas (adenomatose focal). Núcleos anormais ou aumentados são frequentemente observados dentro das lesões (SPERLING, 2008; ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; MOHAMED *et al.*, 2012). A área afetada é multilobular e pode ter áreas satélites no tecido pancreático próximo, sendo, por esse motivo, necessária a análise intraoperatória



das margens para assegurar completa excisão (SPERLING, 2008; MOHAMED *et al.*, 2012).

A doença focal é sempre esporádica e tem uma etiologia genética distinta envolvendo dois eventos independentes: a herança de uma mutação paterna do *ABCC8* ou do *KCNJ11* e uma perda somática do alelo materno 11p . O resultado é o aumento da proliferação das células  $\beta$  envolvidas em uma hiperplasia focal adenomatosa (MOHAMED *et al.*, 2012).

### **Forma Difusa**

Há acometimento de todo o pâncreas com envolvimento variável das ilhotas. O padrão das ilhotas é preservado, mas as células  $\beta$  encontram-se ativas e com citoplasmas e núcleos anormais, 3 a 4 vezes maiores que o tamanho normal (MOHAMED *et al.*, 2012).

As causas mais comuns da forma difusa são as mutações recessivas e dominantes dos genes *ABCC8* e *KCNJ11*. Não há diferença clínica entre as duas formas, mas a Tomografia com emissão de pósitrons com 18-Fluoro L-3,4-Dihidroxifenilalanina (18F-DOPA PET) pode ajudar a distingui-las (MOHAMED *et al.*, 2012).

**Figura 2** Visão frontal em 3D da imagem de uma Tomografia com emissão de pósitrons com 18-Fluoro L-3,4-Dihidroxifenilalanina (18F-DOPA PET) demonstrando uma lesão focal na cauda do pâncreas (seta).



Fonte: Lord et al., (2013).

### Formas Atípicas

São pouco conhecidas. O padrão de envolvimento hepático pode ser do tipo difuso, mas pode ser confinado a uma grande área do pâncreas. A base genética das formas atípicas ainda não está clara, mas já foram descritos mosaicismos. Os casos descritos até o momento mostraram crianças com peso normal ao nascimento, desenvolvimento tardio de hipoglicemia e uma sensibilidade relativa ao diazóxido (MOHAMED *et al.*, 2012).

### 6.3.1.2 Defeitos Enzimáticos

Todos os defeitos enzimáticos aumentam a geração mitocondrial de ATP dentro das células  $\beta$  que determina o estado aberto ou fechado do canal ATP-K<sup>+</sup>. Compreendem as formas difusas de HC e respondem ao diazóxido, com exceção das mutações da glucoquinase que podem não responder ao diazóxido em alguns pacientes (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004).

Os genes acometidos estão dispostos no quadro abaixo.

**Quadro 3 Metabolopatias de importância no período neonatal**

Genes	Enzima/Proteína Codificada	Tipo de Herança Genética
<b>GLUD 1</b>	Glutamato Desidrogenase	Dominante
<b>HADH</b>	L-3 Hidroxiacil-CoA Desidrogenase	Recessiva
<b>GCK</b>	Glucoquinase	Dominante
<b>HNF4A</b>	Fator Nuclear 4A do Hepatócito	Dominante
<b>UCP2</b>	Proteína 2 do desacoplamento mitocondrial	Dominante

Fonte: Adaptado de: Arnoux *et al.* (2011).

#### **Hiperinsulinismo Congênito secundário a mutações com ganho de função da glutamato desidrogenase (GDH)**

É uma desordem dominante, causada por mutações ativadoras no gene *GLUD1*, localizado no cromossomo 10q23.3, que codifica a enzima mitocondrial glutamato desidrogenase (GDH) (SPERLING, 2008; MOHAMED *et al.*, 2012; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012). A maioria dos casos é esporádica devido a mutações “de novo” (SPERLING, 2008; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012).

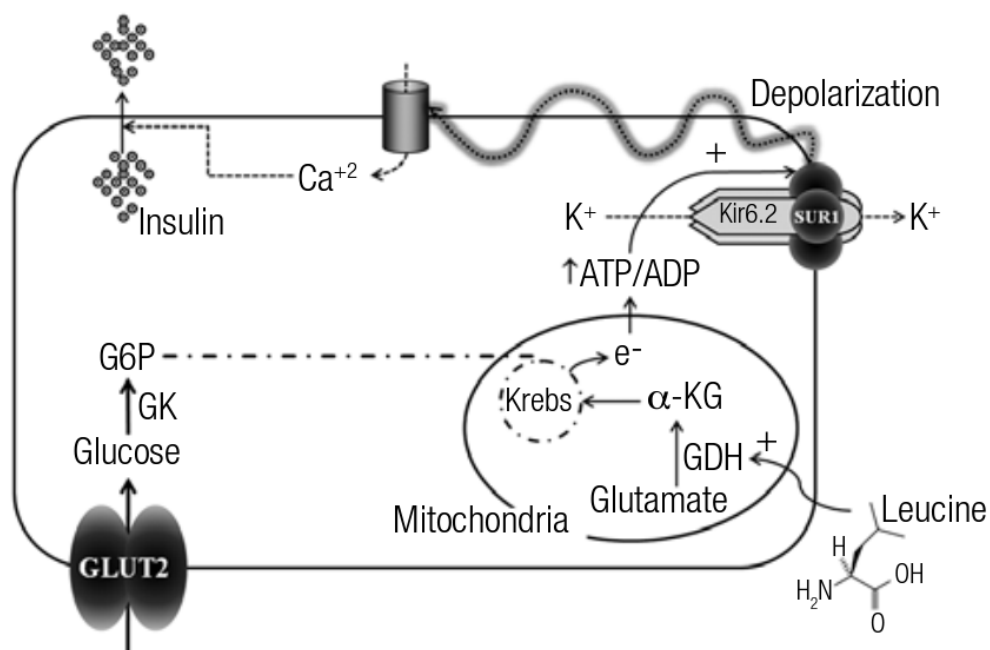
Casos familiares com mutações dominantes compreendem 20% dos probandos identificados (SPERLING, 2008; MOHAMED *et al.*, 2012; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012).

É a segunda forma mais comum de HC, atrás das canalopatias (SPERLING, 2008; MOHAMED *et al.*, 2012; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012).

A GDH é a enzima chave na regulação do metabolismo dos aminoácidos e da amônia nas células  $\beta$  pancreáticas, fígado e cérebro (KAPOOR *et al.*, 2009; LORD *et al.*, 2013). Na célula  $\beta$ , a GDH age na via de secreção insulínica estimulada pela leucina e pelo glutamato (ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012), substrato que catalisa a deaminação oxidativa para  $\alpha$ -cetoglutarato e amônia. A  $\alpha$ -cetoglutarato entra no ciclo de Krebs, levando ao aumento na geração de ATP, desencadeando dessa forma a liberação de insulina (MOHAMED *et al.*, 2012; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012). A leucina, que está presente em quase todas as proteínas ingeridas, é um estimulante direto da GDH (ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012). Em condições de hipoglicemia, no entanto, os aminoácidos não estimulam a liberação de insulina, uma vez que o ATP e a GTP, ambos gerados durante a metabolização da glicose, inibem a GDH. Sendo assim, a GDH é ativada alostericamente pela leucina e inibida pelo GTP (CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012).

No HC, as mutações na GDH diminuem a sua inibição por fosfatos de alta energia (ATP e GTP), além de aumentar a sensibilidade dessa enzima à Leucina, mesmo quando os níveis de energia dentro da célula estão elevados, dessa forma levando ao excesso de secreção insulínica (SPERLING, 2008; MOHAMED *et al.*, 2012; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012).

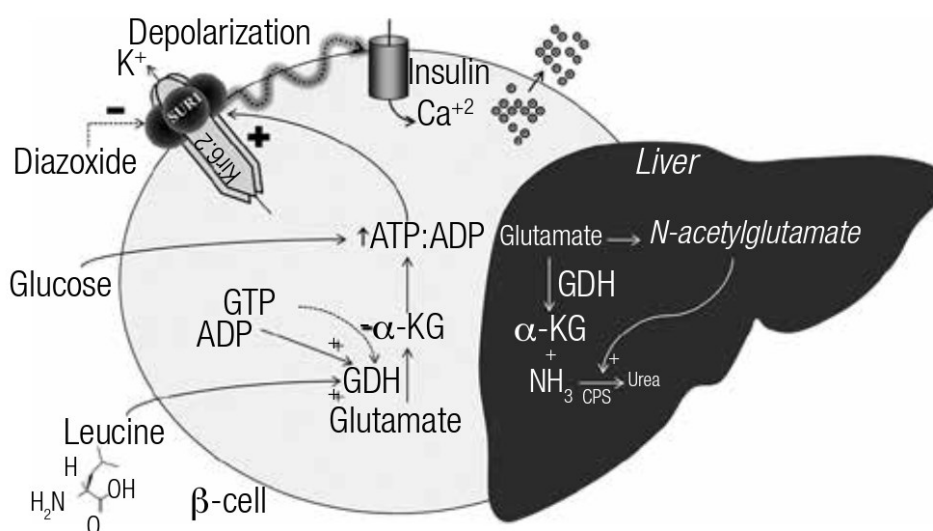
**Figura 3** Mecanismo de secreção da insulina na célula  $\beta$ -pancreática. A-KG:  $\alpha$ -Cetoglutarato; G6P: Glicose-6-Fosfato; GDH: Glutamato Desidrogenase; GLUT2: Transportador de Glicose tipo 2; GK: Glicoquinase



Fonte: Correa-Giannella, *et al.* (2012) (MOHAMED *et al.*, 2012).

No fígado, a hiperamonemia resulta do aumento da atividade da GDH que aumenta a oxidação do glutamato e/ou da diminuição do glutamato com a redução da produção de N-acetilglutamato, um ativador alostérico da primeira etapa de detoxificação da amônia (SPERLING, 2008; KAPOOR *et al.*, 2009). As consequências do aumento da atividade da GDH no cérebro são menos claras, mas podem explicar a falta de sintomas hiperamonimênicos nos pacientes afetados (SPERLING, 2008). O efeito tóxico da hiperamonemia é provavelmente consequência do aumento dos níveis de glutamato e glutamina no cérebro. O aumento da atividade da GDH pode proteger esses pacientes contra os efeitos da hiperamonemia por depletar o glutamato cerebral (SPERLING, 2008).

**Figura 4 Mecanismos do hiperinsulinismo e hiperamonemia na síndrome hiperinsulinismo/ hiperamonemia (HI/HÁ). A-KG:  $\alpha$ -Cetoglutarato; CPS: Carbamil Fosfato Sintetase; GDH: Glutamato Desidrogenase**



Fonte: Correa-Giannella, *et al.* (2012).

Os RNs geralmente têm peso de nascimento adequado. Os episódios sintomáticos de hipoglicemia passam frequentemente despercebidos até 1 a 2 anos de idade e podem, ocasionalmente, não serem detectados até a idade adulta (SPERLING, 2008; KAPOOR *et al.*, 2009; MOHAMED *et al.*, 2012). A hipoglicemia é relativamente leve e os pacientes podem tolerar jejum de 8 a 12 horas sem ter hipoglicemia (SPERLING, 2008). No entanto, estes pacientes têm hipoglicemias sensíveis à proteína e apresentam queda importante da glicemia 30 a 90 minutos após ingerir uma refeição protéica (SPERLING, 2008; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012). Os pacientes afetados apresentam hipoglicemia associada a uma hiperamonemia persistente, mas assintomática (SPERLING, 2008). Os níveis plasmáticos de amônia geralmente estão entre 60 e 150  $\mu\text{mol/L}$  (2 a 5 vezes mais altos do que o normal) (SPERLING, 2008; MOHAMED *et al.*, 2012). Os níveis de amônia são bastante constantes e, ao contrário do que ocorre com defeitos nas enzimas do ciclo da uréia, não aumentam com a ingestão de proteína e não têm aumento da excreção urinária de aminoácidos (SPERLING, 2008). A

hiperamoniemia não parece causar sintomas e não requer tratamento (SPERLING, 2008; MOHAMED *et al.*, 2012).

Um aspecto clínico interessante é a presença frequente de epilepsia nesses pacientes, o que é provavelmente explicado não apenas pela hipoglicemia recorrente, mas também pela hiperamoniemia crônica e pela redução das concentrações cerebrais do neurotransmissor GABA, secundária ao aumento da atividade da GDH (KAPOOR *et al.*, 2009; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012).

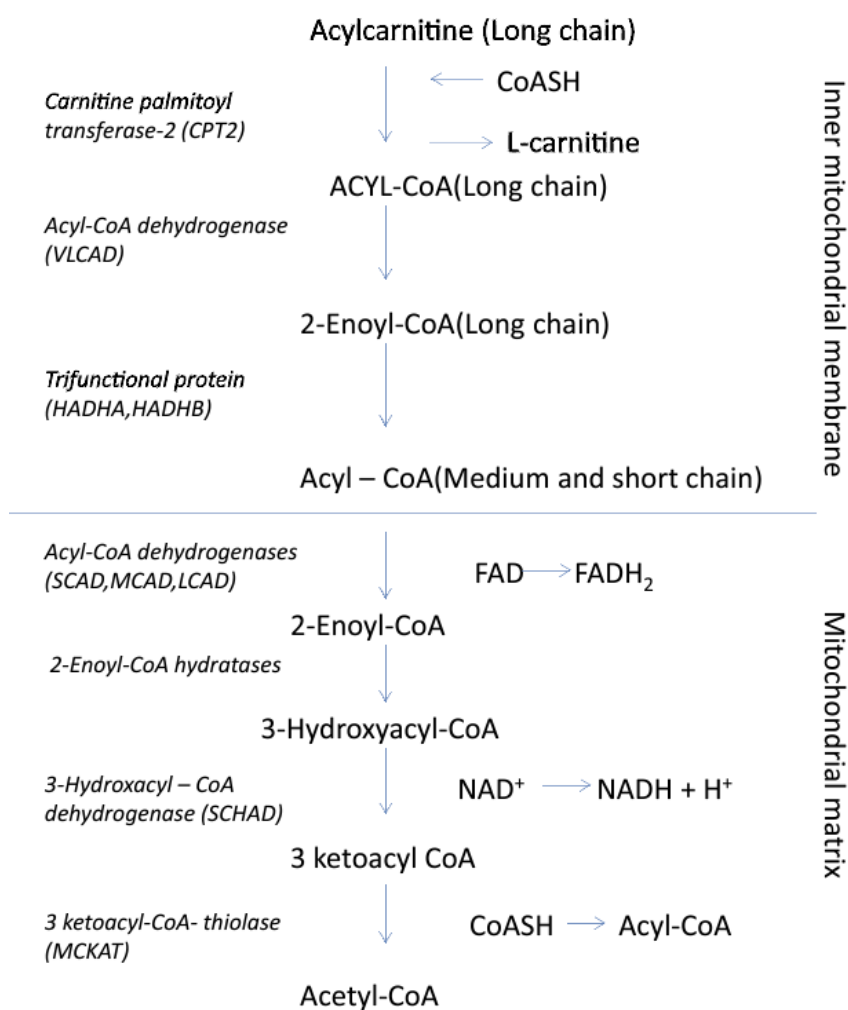
Alguns pacientes podem apresentar níveis séricos de amônia normais (o que é raro), mas com clínica muito sugestiva (hipoglicemia de jejum e após alimento rico em proteína). Nesses casos, a sensibilidade à leucina pode ser avaliada por um teste de tolerância à leucina, com a administração de 0,15 g/kg de leucina após 4 horas de jejum e determinação da glicemia e insulina séricas nos tempos -30, 0, 30, 60, 90 e 120 minutos. Os pacientes com hiperinsulinismo/hiperamoniemia irão desenvolver hipoglicemia induzida por esse aminoácido (CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012). Para o diagnóstico definitivo, o sequenciamento direto do *GLUD1* deve ser feito (SPERLING, 2008; CORREA-GIANNELLA, *et al.*, 2012).

A terapia com diazóxido (5 a 10 mg/kg/dia) geralmente é efetiva no controle tanto da hipoglicemia de jejum quanto por aquela causada pela ingestão de proteínas (SPERLING, 2008).

### **Hiperinsulinismo Congênito secundário a mutações com perda de função da hidroxilacil coenzima A desidrogenase**

Os ácidos graxos são importantes durante o período de jejum, quando o suplemento de glicose é limitado, uma vez que a maioria dos tecidos, exceto o cérebro, pode usar ácidos graxos para gerar energia. Além disso, o fígado é capaz de converter ácidos graxos em corpos cetônicos através da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos mesmos, e esses servem de fonte energética adicional capaz de ser utilizada por todos os tecidos, inclusive pelo cérebro. A  $\beta$ -oxidação ocorre dentro da mitocôndria e é iniciada pelo transporte da acil-coenzima A (CoA) para dentro da mitocôndria, através de um intermediário acil-carnitina (HESLEGRAVE *et al.*, 2013).

A 3-Hidroxiacil-CoA desidrogenase catalisa o penúltimo passo da via de  $\beta$ -oxidação. Ela catalisa a oxidação das 3-hidroxiacil-CoAs de cadeias de tamanhos variados as suas correspondentes 3-cetoacil CoAs (MOHAMED *et al.*, 2012; HESLEGRAVE, *et al.*, 2013).



**Figura 5** Esquema ilustrando as enzimas da cadeia de oxidação dos ácidos graxos.

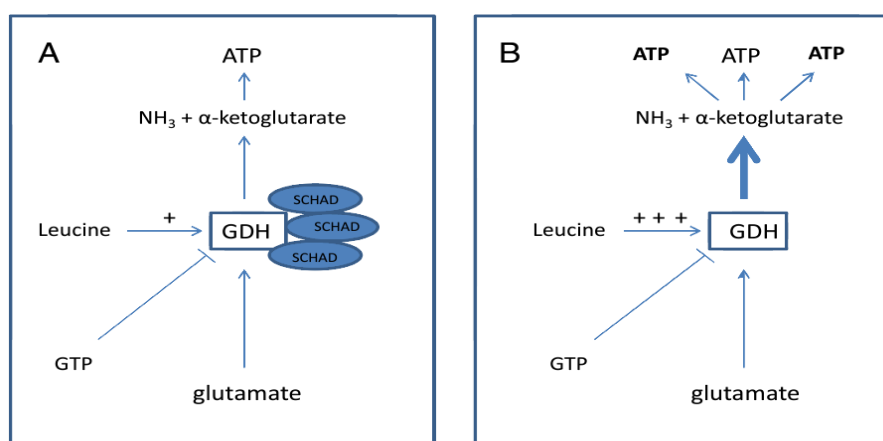
Fonte: Heslegrave, *et al.* (2013).

Mutações no gene *HADH*, que codifica a hidroxiacil-coenzima A desidrogenase são uma causa rara de HC, com herança autossômica recessiva (SPERLING, 2008; HESLEGRAVE, *et al.*, 2013). Nem todos os pacientes descritos até o momento com mutações no gene *HADH* têm perda total da enzima, o que pode resultar na apresentação heterogênea observada em alguns casos (HESLEGRAVE *et al.*, 2013).



É caracterizada por hiperinsulinismo, aumentos dos níveis séricos de 3-hidroxi-butiril-carnitina e aumento dos níveis de 3-hidroxi-glutarato na urina (SPERLING, 2008; LORD, et al., 2013; MOHAMED *et al.*, 2012).

O mecanismo exato pelo qual as mutações no HDAH desregulam a secreção de insulina ainda não está bem definido, mas envolve, provavelmente, uma interação entre HDAH e GDH. A HDAH parece ser um regulador inibitório da GDH, atuando na secreção de insulina estimulada pela Leucina (HESLEGRAVE et al, 2013; HELESGRAVE, et al, 2012). Essa inibição não parece envolver o GTP (inibidor alostérico da GDH) e sim uma via alternativa (HELESGRAVE, *et al.*, 2012). No entanto, não há elevação dos níveis séricos de amônia, como ocorre nas mutações da GLUD 1 (MOHAMED *et al.*, 2012; HESLEGRAVE, et al., 2013).



**Figura 6 A. Esquema demonstrando a situação normal na célula**

Nota: Esquema demonstrando a situação normal na célula  $\beta$ -pancreática, na qual ocorre a interação da GDH com a SCHAD, a Leucina estimula a GDH e o GTP inibe esta enzima. A atividade normal da GDH é vista e o  $\alpha$ -Cetoglutarato alimenta o ciclo do ácido cítrico, produzindo ATP, o que resulta na secreção da insulina. **B.** A interação GDH/SCHAD é perdida, levando ao aumento da afinidade da GDH pelo substrato e da sua eficácia e, dessa forma, a um maior estímulo pela Leucina. Isto resulta em aumento da quantidade de  $\alpha$ -Cetoglutarato que entra no ciclo do ácido cítrico, aumento da produção de ATP e, conseqüentemente à maior secreção de insulina.

Fonte: Heslegrave, A.J. *et al.* (2013).

A apresentação clínica é heterogênea, variando de hipoglicemia grave no período neonatal à hipoglicemia leve com desenvolvimento tardio (SPERLING, 2008; MOHAMED *et al.*, 2012; HESLEGRAVE, et al., 2013). A hipoglicemia pode ocorrer após o jejum ou induzida pelo consumo de proteína (LORD, et al., 2013; HESLEGRAVE, et al. 2013).

Em contraste com todos os outros defeitos da oxidação dos ácidos graxos, as crianças afetadas não têm sinais de disfunção hepática, cardiomiopatia ou alterações no músculo esquelético (SPERLING, 2008; LORD, et al., 2013; MOHAMED *et al.*, 2012).

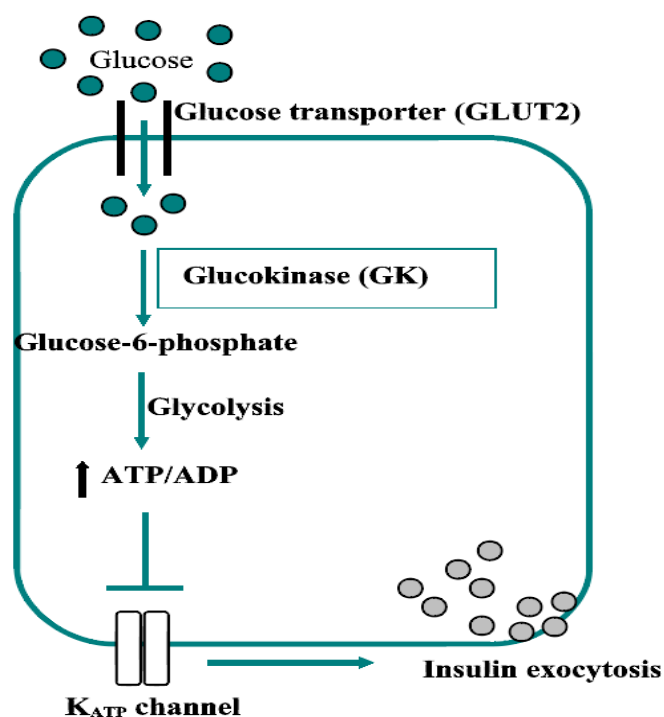
Os pacientes são geralmente responsivos ao diazóxido (SPERLING, 2008; MOHAMED *et al.*, 2012), na dose de 5-15 mg/Kg/dia (HESLEGRAVE et al, 2013). Dieta com restrição protéica também serve para reduzir o número de episódios de hipoglicemia (HALABY *et al.*, 2012).

A análise genética é recomendada para pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica responsiva ao diazóxido e provenientes de famílias consanguíneas e que são negativos para mutações dos canais ATP-K<sup>+</sup> (MOHAMED *et al.*, 2012).

#### **Hiperinsulinismo Congênito secundário a mutações com ganho de função da glucoquinase**

A glucoquinase é codificada pelo gene *GCK*, e as mutações com ganho de função causam uma forma autossômica dominante de HC (SPERLING, 2008; LORD, et al., 2013; MOHAMED *et al.*, 2012), que corresponde a cerca de 1,2% a 7% de suas causas (OSBAK *et al.*, 2009; HUSSAIN, K. 2010).

A glucoquinase é uma hexoquinase que serve de sensor de glicose nas células  $\beta$  do pâncreas, desencadeando a secreção de insulina em resposta ao aumento da concentração de glicose (SPERLING, 2008; OSBAK *et al.*, 2009). As mutações ativadoras da glucoquinase resultam em aumento da afinidade desta enzima pela glicose, reduzindo seu limiar de sensibilidade (SPERLING, 2008; HUSSAIN *et al.* 2010), o qual pode ser menor do que 38 mg/dL em crianças afetadas (geralmente o limiar normal é próximo de 90mg/dL) (SPERLING, 2008).



**Figura 7 Esquema mostrando ação da Glucoquinase**

Nota: Na célula  $\beta$ -pancreática, a Glucoquinase desempenha papel essencial na regulação do metabolismo da glicose o que, enfim, controla a secreção da insulina. A Glicose-6-Fosfato (produto final da atividade da Glucoquinase) é canalizada na via glicolítica que aumenta a razão ATP/ADP e leva ao fechamento dos canais ATP-K<sup>+</sup> e à secreção da insulina.

Fonte: Hussain, *et al.*, 2010.

A idade de início dos sintomas e a sua gravidade variam de acordo com a mutação (SPERLING, 2008; LORD, *et al.*, 2013; OSBAK *et al.*, 2009) e mesmo uma mesma mutação pode gerar fenótipos diferentes (HUSSAIN *et al.* 2010; BARBETTI *et al.*, 2009). O início dos sintomas pode ocorrer mesmo na idade adulta (MOHAMED *et al.*, 2012) e a maioria das mutações descritas resulta em fenótipos de hipoglicemia leve (OSBAK *et al.*, 2009).

A resposta ao diazóxido, nesses casos, é ainda assunto de grande debate. Sabe-se que grande parcela dos acometidos responde bem ou moderadamente bem ao diazóxido (MOHAMED *et al.*, 2012; OSBAK *et al.*, 2009). Alguns dos pacientes podem, ainda, não precisar de tratamento, controlando a hipoglicemia apenas com a alimentação mais frequente (OSBAK *et al.*, 2009).

Pacientes com hiperinsulinismo responsivo ao diazóxido que não forem positivos para mutações no canal de ATP-K<sup>+</sup> devem ser investigados quanto à presença de mutações do gene *GCK*. Se esta mutação estiver presente, outros familiares também devem ser pesquisados (MOHAMED *et al.*, 2012).

### **Hiperinsulinismo Congênito secundário a mutações com perda de função do gene UCP2**

A proteína de desacoplamento 2 (UCP2), um transportador da membrana mitocondrial, age como um regulador negativo da secreção de insulina pela célula  $\beta$  (LORD *et al.*, 2013). Ela induz o vazamento de prótons pela membrana mitocondrial e desacopla o metabolismo oxidativo mitocondrial da síntese de ATP. Conseqüentemente, o conteúdo celular de ATP diminui, reduzindo dessa forma a secreção de insulina (MOHAMED *et al.*, 2012; GONZALES-BARROSO *et al.*, 2008).

Mutações com perda de função da UCP2 são autossômicas dominantes e geralmente são responsivas ao diazóxido (LORD, *et al.*, 2013; MOHAMED *et al.*, 2012). Os casos descritos até o momento apresentaram resolução das hipoglicemias entre 7 meses e 6 anos de idade, o que sugere uma forma transitória de hiperinsulinismo (LORD *et al.*, 2013).

#### **6.3.1.3 Defeitos no Fator de Transcrição**

##### **Mutações com perda de função do gene HNF4A**

Mutações no gene *HNF4A*, que codifica o fator de transcrição Fator Nuclear do Hepatócito 4 Alfa (HNF-4 $\alpha$ ) são uma das causas mais raras de hiperinsulinismo transitório ou permanente (LORD, *et al.*, 2013; MOHAMED *et al.*, 2012). No entanto, o trabalho de Flanagan e colaboradores atribuiu-a à terceira maior causa de hiperinsulinismo e a segunda maior causa de hiperinsulinismo responsivo ao diazóxido (FLANAGAN, *et al.*, 2010). O HNF-4 $\alpha$  pertence à superfamília de receptores hormonais nucleares e é necessário na célula  $\beta$  para a regulação da via de secreção insulínica (MOHAMED *et al.*, 2012; KAPOOR *et al.*, 2010).

Essas mutações causam também o MODY 1 (LORD, et al., 2013; STANESCU *et al.*, 2012), ainda que não se conheça o mecanismo subjacente ao fenótipo “bifásico”. A herança é geralmente autossômica dominante (LORD *et al.*, 2013), mas pode haver mutações “de novo” e os parentes das crianças afetadas podem não ter diabetes. Sendo assim, a ausência de história familiar de diabetes não exclui essa mutação (MOHAMED *et al.*, 2012; FLANAGAN, *et al.*, 2010).

Como mutações no HNF4A causam hiperinsulinismo?

O mecanismo é ainda pouco conhecido. O hiperinsulinismo é provavelmente o resultado da expressão anormal de um gene alvo controlado pelo *HNF-4 $\alpha$* . Outro possível mecanismo seria a redução da expressão da subunidade Kir6.2 e/ou PPAR- $\alpha$  (receptor proliferador-ativador de peroxissoma) (MOHAMED *et al.*, 2012; KAPOOR, et al., 2010). O PPAR- $\alpha$  é um fator de transcrição que controla a expressão de genes que codificam enzimas da via de  $\beta$ -oxidação dos ácidos graxos (KAPOOR et al., 2010). Os baixos níveis de PPAR- $\alpha$  levariam à redução da  $\beta$ -oxidação, resultando no acúmulo de lípidos (tais como Malonil-CoA) no citoplasma. A Malonil-CoA inibe a enzima carnitina-palmitoiltransferase 1 (CPT-1), dessa forma aumentando os níveis citosólicos de Acil-CoA de cadeia longa, que leva à secreção de insulina (KAPOOR et al., 2010).

O fenótipo varia de macrossomia (em cerca de 50% dos casos) e hipoglicemia leve e transitória que não requer tratamento farmacológico ao hiperinsulinismo persistente, tratado com diazóxido (MOHAMED *et al.*, 2012; FLANAGAN, *et al.*, 2010). Na maioria dos casos, os pacientes respondem bem ao diazóxido e o hiperinsulinismo tende a se resolver no primeiro ano de vida (LORD *et al.*, 2013).

Apenas uma minoria (cerca de 11%) das pessoas com mutações do *HNF4A* desenvolve hiperinsulinismo. A causa da penetrância incompleta ainda não é conhecida, mas parece ser um achado comum e não secundário a uma mutação específica (FLANAGAN, *et al.*, 2010). Ainda não se sabe que impacto tem o hiperinsulinismo inicial no risco de diabetes (MODY 1) no longo prazo (STANESCU *et al.*, 2012).

A sobreposição de achados nas mutações do *HNF4A* e mutações dos canais ATP-K<sup>+</sup> impede a diferenciação dessas duas etiologias apenas pela clínica. No entanto, uma história familiar de MODY pode sugerir o diagnóstico de mutações do primeiro (FLANAGAN, *et al.*, 2010).

#### 6.3.1.4 Hiperinsulinismo relacionado a síndromes genéticas

As síndromes genéticas que cursam com hiperinsulinismo mais comuns são (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004):

- a) Síndrome de Kabuki;
- b) Síndrome de Costello;
- c) Síndrome de Thimoty;
- d) Síndrome de Usher tipo C;
- e) Síndrome de Ondine;
- f) Síndromes de supercrescimento:
  - Síndrome de Beckwith-Wiedemann;
  - Síndrome de Pearlman;
  - Síndrome de Simpson-Golabi;
  - Síndrome de Sotos.

Dentre estas síndromes, a Síndrome de Beckwith-Wiedemann é causa mais comum e é caracterizada por supercrescimento, macroglossia, defeitos da parede abdominal anterior, visceromegalia, hemi-hipertrofia, anormalidades nos lóbulos auriculares e do trato urinário. O hiperinsulinismo ocorre em 50% dos casos e geralmente é transitório, resolvendo-se espontaneamente. No entanto, cerca de 5% dos casos apresentam hiperinsulinismo persistente e requerem tratamento medicamentoso ou até mesmo pancreatectomia sub-total (SENNIAPPAN, *et al.*, 2012).

### 6.3.2 Deficiências de Hormônios Contrarreguladores

A hipoglicemia relacionada à deficiência hormonal é geralmente causada por deficiência do hormônio do crescimento (GH) ou de glicocorticóides (SPERLING, 2008).

Em pacientes com pan-hipopituitarismo, deficiência de GH ou uma combinação de deficiência de GH e de ACTH, a incidência de hipoglicemia é cerca de 20% (SPERLING, 2008; HALABY *et al.*, 2012).

No período neonatal, a hipoglicemia pode ser a apresentação inicial de pan-hipopituitarismo, assim como micropênis e disfunção hepática semelhante à doença hepática colestática; alguns ainda apresentam malformações de linha média (como na displasia septo-ótica) (SPERLING, 2008).

Embora crianças maiores com pan-hipopituitarismo apresentem hipoglicemia cetótica, no período neonatal a hipoglicemia pode mimetizar o hiperinsulinismo. Esses pacientes podem representar um subgrupo de hiperinsulinismo induzido por estresse (SPERLING, 2008). No entanto, a hipoglicemia não é responsiva ao diazóxido e somente tem remissão com a reposição dos hormônios deficientes (tiroxina, GH e cortisol) (SPERLING, 2008).

Quando a doença adrenal é grave, tal como na hiperplasia adrenal congênita (HAC), hemorragia adrenal e hipoplasia ou aplasia de adrenal, distúrbios hidroeletrólíticos ou uma genitália ambígua podem fornecer pistas para o diagnóstico (SPERLING, 2008).

Os casos de insuficiência adrenal isolada raramente causam hipoglicemia em neonatos. Já os lactentes e crianças com HAC e deficiência de ACTH, mesmo já em tratamento, podem apresentar hipoglicemias graves induzidas pelo estresse (SPERLING, 2008).

Na deficiência de GH, o mecanismo da hipoglicemia pode ser a redução da lipólise, ao passo que no hipocortisolismo ocorre redução das reservas de glicogênio e da gliconeogênese secundária a uma falência da proteólise muscular.

A deficiência de qualquer um desses hormônios pode assemelhar-se à hipoglicemia cetótica (SPERLING, 2008).

As deficiências de glucagon e de epinefrina são extremamente raras. Esta deve ser considerada na disautonomia familiar ou em crianças tratadas com beta-bloqueadores (SPERLING, 2008).

A amostra crítica deve incluir a dosagem de cortisol e GH séricos (KELLY *et al.*, 2008). No entanto, em alguns casos, tais como nos portadores de hiperinsulinismo, uma baixa resposta desses hormônios pode ocorrer mesmo na ausência de deficiência hormonal (HUSSAIN, *et al.*, 2003). As causas dessa baixa resposta ainda não estão bem definidas (KELLY *et al.*, 2008; HUSSAIN, *et al.*, 2003).

### **6.3.3 Doenças do Armazenamento do Glicogênio**

As doenças do armazenamento do glicogênio podem apresentar-se primariamente com manifestações hepáticas ou musculares e cardíacas (SPERLING, 2008). A hipoglicemia corre nas formas hepáticas, em que há alteração de enzimas envolvidas na degradação do glicogênio e, no caso da GSD tipo 0, na síntese do glicogênio. Com exceção deste último tipo, elas apresentam-se com hepatomegalia secundária ao depósito de glicogênio no fígado (MAYATEPEK *et al.*, 2010).

Os tipos relacionados à hipoglicemia são: GSD I, III, VI, IX e 0 (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010). No entanto, com exceção da GSD tipo I, raramente causam hipoglicemia no recém-nascido e serão diagnóstico diferencial na hipoglicemia nessa faixa etária.

A incidência estimada é de 1:20.000 a 1:40.000 casos por nascidos vivos (MAYATEPEK *et al.*, 2010).

Crianças afetadas podem apresentar uma tolerância marcante à hipoglicemia crônica. Valores de glicemia entre 20 e 50mg/dL geralmente não estão

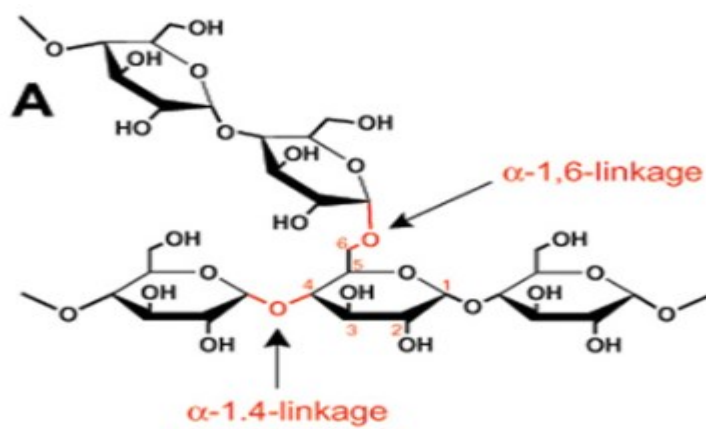


associadas com os sintomas clássicos, possivelmente um reflexo do uso de cetonas ou de ácido láctico como combustíveis alternativos para o SNC (SPERLING, 2008).

Não é objetivo deste trabalho descrever o metabolismo dos carboidratos e somente serão citadas as enzimas e passos necessários ao entendimento das doenças em questão.

### Glicogênese e Glicogenólise

O Glicogênio é uma estrutura de peso molecular variável, encontrada primariamente no fígado e no músculo. Tem estrutura formada por resíduos de glicose ligados entre si por ligações  $\alpha$ 1,4, com ramificações a cada 12 a 18 moléculas de glicose formadas por ligações  $\alpha$ 1,6 (SPERLING, 2008; DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, 2013).



**Figura 8** Estrutura do glicogênio, mostrando as ligações  $\alpha$ -1,4 e  $\alpha$ -1,6.

Fonte: Roach, *et al.* (2012).

### Glicogênese

A glicogênese é o processo de síntese do glicogênio. Na glicogênese, as moléculas de glicose-1-fosfato são convertidas em UDP-glicose e depois ligadas uma a uma por ligações  $\alpha$ -1,4, por ação da glicogênio sintase, a um núcleo de glicogênio, de forma a alongar a molécula. Quando o número de moléculas de glicose chega a 10-12 em cada ramo, a enzima ramificadora (amilo-1,6-glicosilase)

produz um novo ramo via ligação  $\alpha$ -1,6 na molécula de glicogênio (DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, 2013).

A insulina é o hormônio ativador da glicogênio sintase (DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, 2013)

### **Glicogenólise**

É o processo de degradação do glicogênio. Ocorre no fígado e no rim para produzir glicose (DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, 2013).

A glicogênio fosforilase hidrolisa as ligações  $\alpha$ -1,4 e produz glicose-1-fosfato e esta é convertida em glicose-6-fosfato e depois em glicose através da glicose-6-fosfatase no fígado e no rim. No músculo, não tendo glicose-6-fosfatase, a glicose-6-fosfato é convertida em frutose-6-fosfato para ser usada na glicólise (DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, 2013).

A fosforilase continua a degradação das ligações  $\alpha$ -1,4 até restar apenas quatro moléculas de glicose no ramo. A partir de então, três moléculas de glicose são transferidas a outro ramo de glicose via amilo-1,6-transferase e a última molécula de glicose (ligação  $\alpha$ -1,6) é degradada pela amilo- $\alpha$ 1,6-glicosidase, permitindo que a fosforilase continue a degradar a molécula de glicogênio (DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, 2013).

Durante o exercício físico, a adrenalina estimula a glicogenólise no músculo. Durante a hipoglicemia, o glucagon faz esse estímulo no fígado. Esses hormônios agem ativando a glicogênio-fosforilase (DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, 2013).

#### 6.3.4 Deficiência de Glicose-6-Fosfatase (GSD tipo I)

A Doença de armazenamento do Glicogênio tipo I ou Doença de von Gierke é a forma mais comum de doença do armazenamento do glicogênio (MAYATEPEK *et al.*, 2010; GUPTA *et al.*, 2012).

Tem incidência anual de 1:100.000 nascidos vivos e representa 30% da GSDs (FROISSART *et al.*, 2011).

A deficiência de glicose-6-fosfatase impede a produção hepática de glicose tanto por meio da glicogenólise quanto da gliconeogênese (MAYATEPEK *et al.*, 2010; GUPTA *et al.*, 2012; FROISSART *et al.*, 2011).

É uma doença autossômica recessiva. A GSD tipo 1a é causada por mutações no gene que codifica a glicose-6-fosfatase enquanto que a GSD tipo 1b é causada por mutações no gene que codifica a glicose-6-fosfato translocase (que transporta a glicose-6-fosfatase do citoplasma para os microssomos) (MAYATEPEK *et al.*, 2010; FROISSART *et al.*, 2011).

O fenótipo dos pacientes afetados é característico. A característica mais marcante é a hepatomegalia massiva que pode ocupar todo o abdome (SPERLING, 2008; GUPTA *et al.*, 2012; FROISSART *et al.*, 2011) e que surge com cerca de 3 meses de vida, embora em alguns casos possa ocorrer já ao nascimento (FROISSART *et al.*, 2011).

A hipoglicemia pode ocorrer em qualquer momento em que ocorra jejum, mesmo quando este é por curto período, 2 a 3 horas (SPERLING, 2008; FROISSART *et al.*, 2011), já que estes pacientes são completamente dependentes do fornecimento de glicose exógena, uma vez que não são capazes de realizar a glicogenólise e nem a gliconeogênese (SPERLING, 2008). A hipoglicemia pode só ser diagnosticada, assim como a doença em si, após meses do nascimento porque a alimentação é mais frequente no lactente pequeno e o ácido láctico e a cetona podem fornecer substrato para o cérebro (SPERLING, 2008; FROISSART *et al.*, 2011).

As crianças afetadas têm grandes elevações dos lípidos. Os níveis médios de triglicérides variam entre 1054 a 1612 mg/dL (GUPTA, Y., K., *et al.*).

Os pacientes são freqüentemente taquipnéicos (respiração compensatória devida à acidemia metabólica provocada pela elevação do lactato plasmático). Embora a cetose esteja presente com freqüência, ela é mínima quando comparada à acidose láctica vista nos pacientes não tratados (SPERLING, 2008). A hiperlactacidemia e o excesso de glicogênio são secundários ao excesso de glicose-6-fosfato que não pode ser metabolizado a glicose. Sendo assim, aumenta-se o uso de frutose, galactose e glicerol que não corrigem a hipoglicemia e aumentam o lactato (FROISSART *et al.*, 2011).

Outra característica importante é a hiperuricemia em níveis plasmáticos que podem precipitar crises de gota. A hiperuricemia é causada tanto pela redução do clearance renal, quanto pelo aumento da síntese (FROISSART *et al.*, 2011). Os níveis de lactato na criança não tratada podem ser superiores a 8 a 10 mmol/L (SPERLING, 2008).

Também estão presentes hipofosfatemia, diátese hemorrágica secundária a um enfraquecimento na adesão plaquetária e retardo do crescimento e atraso da puberdade (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010; FROISSART *et al.*, 2011).

Outra característica importante é o acometimento renal comum nessas doenças (SPERLING, 2008).

A marca característica da GSD tipo 1b é sua suscetibilidade a infecções em consequência da sua neutropenia, úlceras orais e ocasionalmente enterite crônica (MAYATEPEK *et al.*, 2010; GUPTA *et al.*, 2012). A neutropenia ou disfunção dos neutrófilos são encontradas em mais de 90% dos casos (FROISSART *et al.*, 2011).

### **Tratamento dietético**

Intervalo das refeições: oferecer refeições a cada 3 a 4 horas (este período pode ter que ser individualizado), calculadas para fornecer quantidade suficiente de carboidratos para suprimir a produção hepática de glicose (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010).

Antes de 1 ano de vida: as refeições devem ser freqüentes (cerca de 5 refeições/dia) e durante a noite, deve-se fazer infusão contínua via sonda nasogástrica, fornecendo 6 a 8mg/kg/minuto de glicose. Essa infusão pode ser, em alguns casos, substituída por refeições noturnas (FROISSART *et al.*, 2011).

Após 1 ano de idade: amido de milho cru (que pode ser introduzido entre 9 e 12 meses de vida e em quantidades progressivamente maiores) pode substituir a infusão contínua noturna, com dose inicial de 0,5g/kg e aumentada progressivamente para 1g/kg a cada 4 horas. À medida que a criança cresce, esse regime pode ser aumentado para 1,5 a 2,0g/kg a cada 6 horas (FROISSART *et al.*, 2011).

Outro regime terapêutico é o fornecimento de amido de milho entre as refeições. As recomendações são: 1,6 g/kg a cada 4 horas nos lactentes, 1.7 a 2.5 g/kg a cada 6 horas para crianças pequenas e adolescentes e 1.7 a 2.6 g/kg antes de dormir para adultos (FROISSART *et al.*, 2011).

O uso de corticóides é desaconselhado uma vez que a indução da glicogenólise pode piorar a acidose láctica e a hiperlipidemia (MAYATEPEK *et al.*, 2010). Deve-se ainda restringir o consumo de frutose e galactose para reduzir a acidose láctica (FROISSART *et al.*, 2011).

### **Deficiência de Amilo-1,6-Glicosidase (GSD tipo III)**

A enzima desramificadora (amilo-1,6- Glicosidase), juntamente com a fosforilase é necessária pra a completa degradação do glicogênio (SPERLING, 2008). A falha na atividade dessa enzima resulta na quebra incompleta do glicogênio, que se acumula nos tecidos, especialmente fígado e músculos (SPERLING, 2008; KISHNANI *et al.*, 2010).

Trata-se de doença autossômica recessiva (SPERLING, 2008; KISHNANI *et al.*, 2010).

Os sintomas clássicos são hipoglicemia, hepatomegalia, cirrose, hiperlipidemia, miopatia e cardiomiopatia de graus variáveis e crescimento reduzido (KISHNANI *et al.*, 2010).

Outra característica importante é que os pacientes afetados tendem a apresentar melhora clínica, com a hepatomegalia se resolvendo após a puberdade. Essa melhora parece estar relacionada a uma redução relativa das necessidades de glicose (KISHNANI *et al.*, 2010).

Embora clinicamente a GSD I e a GSD III sejam parecidas, algumas diferenças podem ajudar no diagnóstico diferencial. Na GSD I, a hipoglicemia tende a ser mais severa, aparecendo nos primeiros meses de vida com jejum de 3 a 4 horas. Na GSD III, a hipoglicemia geralmente é mais leve, uma vez que a gliconeogênese está preservada e a capacidade de metabolizar ramos periféricos de glicogênio via fosforilase é mantida (KISHNANI *et al.*, 2010). Além disso, não há, na GSD III, elevação de ácido úrico e Lactato, mas são encontrados aumentos nos níveis de transaminases (>500U/L) (KISHNANI *et al.*, 2010).

Na GSD III, a administração de glucagon 2 horas após uma refeição rica em carboidrato provoca um aumento normal na glicemia, enquanto que após uma noite de jejum, o glucagon tipicamente não altera a glicemia (KISHNANI *et al.*, 2010).

### **Prevenção /Tratamento da Hipoglicemia**

Deve-se evitar jejum prolongado e fazer refeições pequenas e frequentes. A composição das dietas ainda está em discussão, mas há tendência em aumentar a oferta de proteína. Uma dieta rica em proteína pode ser benéfica por 3 motivos: com a gliconeogênese intacta, a alanina proveniente da proteína pode ser usada como fonte alternativa à glicose durante o jejum; pode melhorar a função muscular; pode-se reduzir a deposição de glicogênio, substituindo alguns

dos carboidratos (KISHNANI *et al.*, 2010). Uma vez que a gliconeogênese está intacta, não há necessidade de restringir sacarose, frutose e lactose, mas carboidratos mais complexos são preferidos. Introduzir o amido de milho a partir de 12 meses (antes desse período o amido pode não ser tolerado, pois a amilase pode ainda não ser totalmente funcional antes dessa idade), ou antes, de forma gradual e de acordo com a tolerância. Uma vez que a hipoglicemia nesses pacientes tende a ser menos grave, a dose do amido de milho pode ser menor que 1g/kg a cada 4 horas. Se o amido de milho não mantém a glicemia normal, pode ser mais importante aumentar o aporte de proteína do que o de carboidrato. No lactente menor, a infusão contínua de alimentos pode ser necessária (KISHNANI *et al.*, 2010).

### Deficiência de Glicogênio-Fosforilase (GSD tipo VI) e Deficiência de Fosforilase-Quinase (GSD tipo IX)

Neste grupo, há redução da atividade da glicogênio fosforilase, tanto por mutações no gene que codifica esta enzima (GSD tipo VI) quanto por mutações no gene que codifica a fosforilase quinase (GSD tipo IX), enzima que ativa a glicogênio-fosforilase (SPERLING, 2008; DAVIT-SPRAUL, 2011).

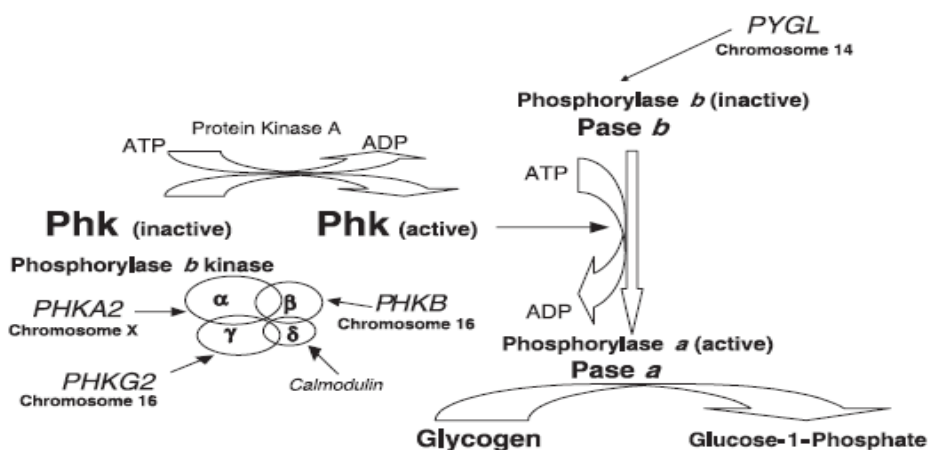


Fig. 1. Liver phosphorylase system involved in glycogen metabolism.

### Figura 9 Sistema de fosforilase hepática envolvido no metabolismo do glicogênio.

Fonte: Davit-Spraul, (2011).

A deficiência de fosforilase quinase é a forma mais comum (pode ser de herança autossômica recessiva ou ligada ao X), sendo a deficiência de glicogênio fosforilase rara (herança autossômica recessiva) (SPERLING, 2008).

O fenótipo de ambas as deficiências é semelhante. Classicamente, ocorre hepatomegalia sem esplenomegalia. Retardo de crescimento e hipoglicemia são exceções e tendem a ser leves. A hipoglicemia quando presente ocorre após jejum prolongado, tende a ser leve e é cetótica. Os níveis séricos de ácido lático e ácido úrico são normais, mas pode haver hiperlipidemia e aumento leve das transaminases (SPERLING, 2008).

Nesses pacientes, deve-se evitar o jejum prolongado. Um lanche antes de dormir geralmente é suficiente para evitar a hipoglicemia (DAVIT-SPRAUL, 2011).

As alterações clínicas e bioquímicas tendem a melhorar gradualmente com a idade, sendo a maioria dos adultos assintomática (SPERLING, 2008; DAVIT-SPRAUL, 2011).

### **Deficiência de Glicogênio Sintase (GSD tipo 0)**

A glicogênio sintase catalisa a formação das ligações  $\alpha$ -1,4 que alonga a cadeia de moléculas de glicose para formar o glicogênio (SPERLING, 2008; DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, 2013).

Trata-se de doença com herança autossômica recessiva (SPERLING, 2008).

Ao contrário das outras formas de GSD, este é o único tipo que não se associa a hepatomegalia, uma vez que não há acúmulo e sim redução do conteúdo de glicogênio no fígado (SPERLING, 2008).

As crianças são geralmente assintomáticas durante o início da vida, mas apresentam hipoglicemia cetótica quando são desmamadas durante a noite, portanto a hipoglicemia não é comum no período neonatal (SPERLING, 2008). A hipoglicemia pode ser assintomática porque o aumento das cetonas séricas serve de fonte de energia alternativa para o cérebro (SPERLING, 2008).



Esta doença mimetiza a síndrome de Hipoglicemia Cetótica e deve ser considerada no diagnóstico diferencial da mesma (SPERLING, 2008).

Além da hipoglicemia, a deficiência da glicogênio sintase também leva à hiperlactatemia e hiperlipidemia pós-prandiais (secundários ao desvio da glicose consumida para a via glicolítica). Também podem estar presentes baixa estatura e osteopenia, que melhoram com o controle metabólico (SPERLING, 2008).

Os objetivos do tratamento são prevenir a hipoglicemia e minimizar a acidose metabólica. As recomendações energéticas incluem uma dieta rica em proteína e com carboidratos complexos. O amido de milho pode ser usado para evitar a hipoglicemia após jejum noturno (SPERLING, 2008).

### **6.3.5 DESORDENS DA GLICONEOGÊNESE**

#### **6.3.5.1 Deficiência de Frutose 1,6-Bifosfatase**

Trata-se de doença autossômica recessiva, caracterizada por episódios de hipoglicemia, cetose e acidose láctica durante o jejum e é frequentemente fatal durante o período neonatal e infância. No jejum, o consumo de grandes quantidades dos precursores da gliconeogênese pode desencadear os sintomas (MAYATEPEK *et al.*, 2010; ASBERG *et al.*, 2010).

A incidência estimada é de cerca de 1:350.000 (MAYATEPEK *et al.*, 2010).

A frutose 1,6-Bifosfatase é uma enzima chave na regulação da gliconeogênese (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010; ASBERG *et al.*, 2010). A deficiência dessa enzima resulta no bloqueio da gliconeogênese a partir de todos os precursores abaixo da ação dessa enzima (frutose, glicerol, lactato e aminoácidos) (SPERLING, 2008). Quando o glicogênio hepático é depletado, esses precursores da gliconeogênese são usados para manter os níveis de glicose séricos. Durante períodos de baixa ingestão ou infecção, um defeito na frutose 1,6-

bifosfatase pode resultar em hipoglicemia, cetonúria e aumento dos níveis sanguíneos de lactato e alanina, além de acidose metabólica (ASBERG *et al.*, 2010). A hipoglicemia não acontece até que a reserva de glicogênio tenha se esgotado, momento em que a gliconeogênese é a fonte de glicose no corpo (SPERLING, 2008).

A deficiência de frutose 1,6-bifosfatase pode ser fatal, especialmente durante o período neonatal porque nessa fase a reserva de glicogênio é limitada. Cerca de 50% de todos os casos apresenta-se com hiperventilação severa secundária à acidose láctica maciça (lactato acima de 15-25 mmol/L com aumento da razão lactato/piruvato acima de 30). Fora da crise hipoglicêmica, os pacientes são geralmente assintomáticos apesar de haver acidose leve e intermitente (MAYATEPEK *et al.*, 2010).

A hepatomegalia é devida à deposição de lipídios (SPERLING, 2008).

Os achados bioquímicos são acidose láctica, cetose, hiperlipidemia e hiperuricemia. A patogênese desses achados é secundária à severidade e à duração da hipoglicemia e resultante dos baixos níveis de insulina e altos níveis de hormônios contra-reguladores (SPERLING, 2008).

### **Diagnóstico**

Pode ser feito por análise de DNA. Se o resultado não for conclusivo, deve-se determinar a atividade enzimática em biópsia de fígado. Testes de carga com frutose ou testes de jejum não levam a um diagnóstico definitivo (MAYATEPEK *et al.*, 2010).

Tratamento: evitar a hipoglicemia, especialmente durante doenças febris, com alimentação frequente, uso de carboidratos de absorção lenta (tais como amido de milho cru) e uso de sonda gástrica com infusão contínua de dieta, se necessária. A restrição de frutose, sucrose, sorbitol assim como gordura (15-20% da necessidade energética) só é recomendada para crianças pequenas (MAYATEPEK *et al.*, 2010).

Prognóstico: após o diagnóstico e manejo adequado, o prognóstico é geralmente bom, sem acometimento do crescimento ou do desenvolvimento psicomotor. A tolerância ao jejum melhora com a idade (MAYATEPEK *et al.*, 2010).

#### **6.3.5.2 Deficiência de Piruvato Carboxilase**

A piruvato carboxilase é uma enzima mitocondrial que converte o piruvato em oxalacetato, um metabólito chave na gliconeogênese (SPERLING, 2008). As manifestações clínicas incluem hipoglicemia e acidose láctica, além do aumento do piruvato e da alanina. Pode ainda haver hiperamonemia e elevação plasmática de citrulina, lisina e prolina (SPERLING, 2008).

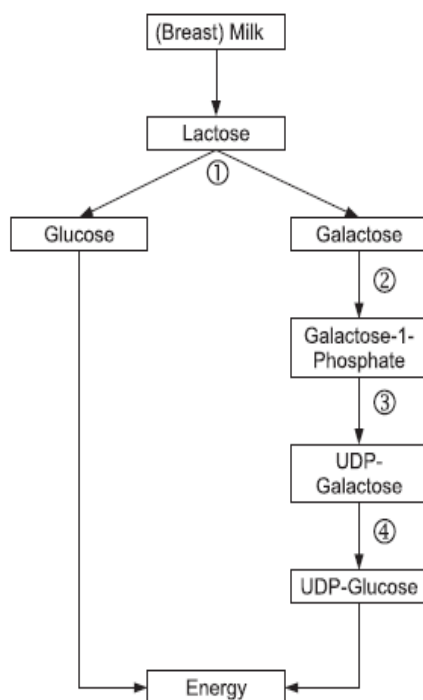
A clínica varia de acidose láctica leve sem atraso do desenvolvimento neuropsicomotor a doença grave, rapidamente progressiva e frequentemente fatal (SPERLING, 2008).

O diagnóstico é feito pela medida da atividade enzimática da piruvato carboxilase. O tratamento é essencialmente sintomático, pela correção da acidose metabólica. Pode-se fazer suplementação dos substratos do ciclo de Krebs (citrato, aspartato e ácidos graxos), assim como coenzimas do complexo da piruvato desidrogenase (tiamina e ácido lipóico) (SPERLING, 2008).

#### **6.3.6 Galactosemia**

A Galactosemia é uma doença de herança autossômica recessiva causada mais comumente pela deficiência da enzima galactose 1-fosfato uridiltransferase, que é responsável por um dos passos da transformação da galactose em glicose (MAYATEPEK *et al.*, 2010).

A incidência é de cerca de 1:47.000 (MAYATEPEK *et al.*, 2010)



**Figura 10 - Metabolismo da galactose em indivíduos saudáveis.**

Nota: (1) Lactase intestinal, (2) galactoquinase (GALK), (3) galactose-1-fosfatouridiltransferase (GALT), (4) UDP-galactose-1,4-epimerase (GALE).

Fonte: Mayatepek, *et al.* (2010).

A galactose 1-P-uridiltransferase é essencial em lactentes que consomem lactose como fonte primária de carboidrato (SPERLING, 2008). Em lactentes com galactosemia clássica, a exposição a dietas com galactose resulta em deterioração de múltiplos órgãos – disfunção hepática, coagulopatia, perda de peso, disfunção renal tubular (Síndrome de Fanconi), edema cerebral, hemorragia vítrea, neutropenia, falência ovariana em 75% das mulheres (mas não testicular) e sepse por *Escherichia coli* (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010). Em lactentes com hipoglicemia, vômitos ou diarreia e icterícia (com ou sem hepatomegalia), deve ser pensado em galactosemia. No entanto, a hipoglicemia não é um achado comum a não ser que ocorra insuficiência hepática (SPERLING, 2008).

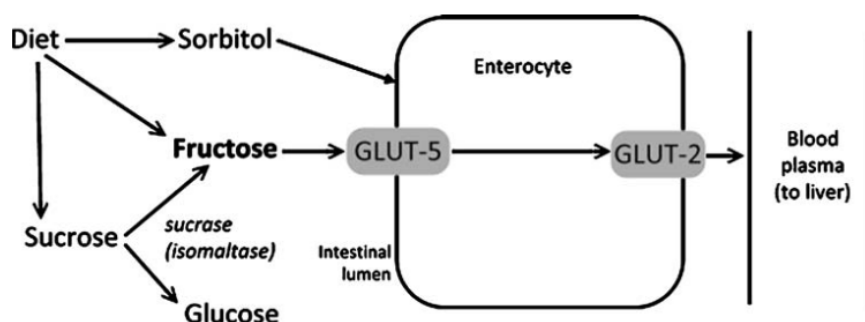
O tratamento é feito com uma dieta restrita em galactose. No entanto, os efeitos a longo prazo na função mental, na fala e na função ovariana podem persistir apesar da dieta apropriada (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010).

### 6.3.7 Intolerância hereditária à frutose

É uma doença autossômica recessiva causada pela deficiência de frutose-1-fosfato aldolase. Tem incidência de cerca de 1:30.000 a 1:20.000 (MAYATEPEK *et al.*, 2010; BOUTELDJA *et al.*, 2010).

A aldolase é a enzima primária usada na incorporação de frutose nas vias glicolíticas, na gliconeogênese e na glicogenólise (SPERLING, 2008; BOUTELDJA *et al.*, 2010).

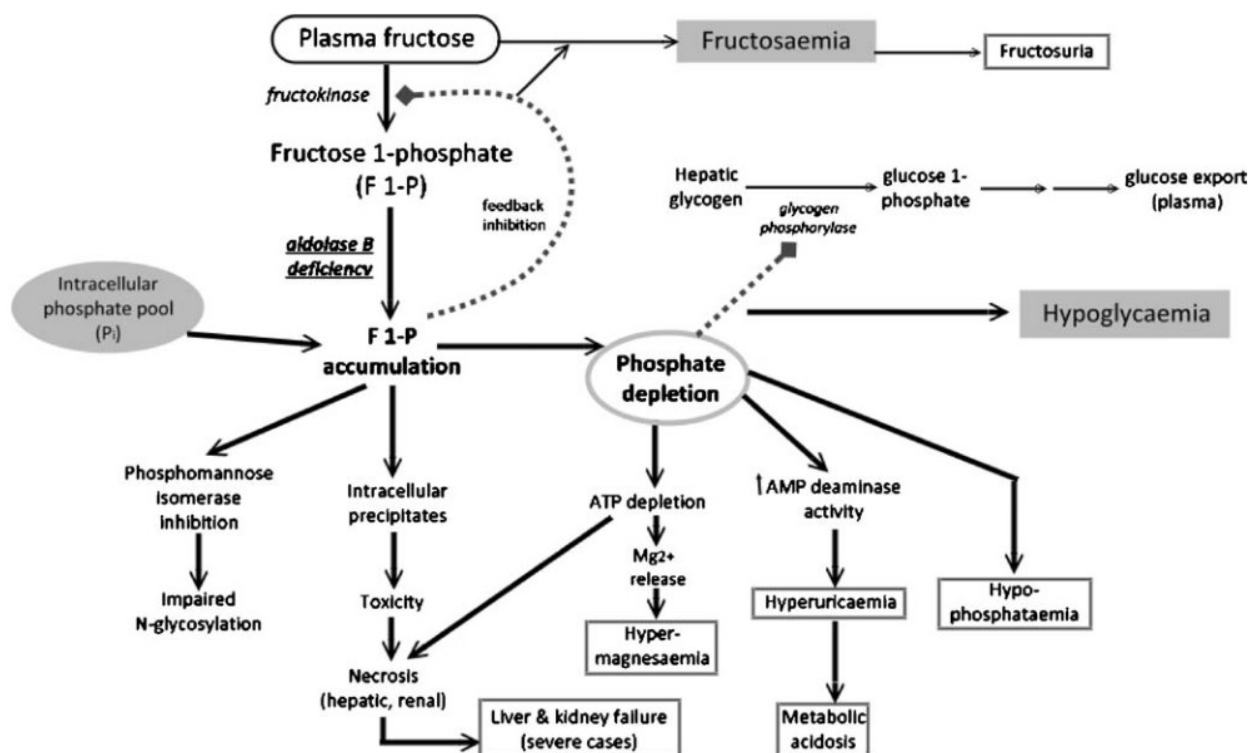
O metabolismo da frutose tem algumas particularidades. Sua absorção é feita através dos transportadores GLUT 5 e 2 no intestino. É caracteristicamente rápido e independe da regulação hormonal alostérica. A presença de frutose no sangue não estimula a liberação de insulina e sua captação celular independe deste hormônio. Além disso, a frutose pode ser sintetizada endogenamente a partir do sorbitol (BOUTELDJA *et al.*, 2010).



**Figura 11 - Absorção intestinal da frutose.**

Nota: A frutose entra no enterócito através do transportador GLUT5 por transporte facilitado. A passagem do enterócito para a circulação é feito pelo transportador GLUT 2 que também transporta glicose e galactose.

Na ausência de ingestão de frutose, os pacientes são totalmente normais. Porém, quando ocorre ingestão de frutose, sucrose e sorbitol, ocorre acúmulo de frutose-1-fosfato no fígado e depleção intracelular de ATP e fosfato. Essas alterações metabólicas resultam na redução da gliconeogênese e da glicogenólise, o que precipita a hipoglicemia (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010; BOUTELDJA *et al.*, 2010). Isso porque a frutose-1-fosfato não é clivada em fosfatrioses que normalmente são direcionadas às vias glicolíticas e da gliconeogênese, onde são retornadas ao pool de fosfato celular. A consequência é a drenagem de fosfato e a depleção de ATP (por sua baixa produção). Uma consequência imediata é a falta de fosfato inorgânico para a glicogênio fosforilase e o comprometimento da glicogenólise. A administração de glucagon, que normalmente aumenta a atividade da glicogênio fosforilase, não resolve a hipoglicemia (BOUTELDJA *et al.*, 2010).



**Figura 12** Revisão das vias e mudanças metabólicas subjacentes à patologia da intolerância hereditária à frutose.

Nota: Hipoglicemia aguda e, a longo prazo, danos hepático e renal, resultam do acúmulo da frutose 1-fosfato (F1-P) e da depleção conseqüente do pool intracelular de fosfato. Frutosemia (excesso de frutose no plasma) resulta da redução da captação de frutose no fígado devido, igualmente, ao acúmulo de F1-P. Setas sólidas indicam causa ou sequencia de eventos. Setas tracejadas denotam um efeito inibitório em um alvo. As manifestações clínicas da doença são indicadas por caixas retangulares.

Fonte: Bouteldja, et al., (2010).

Geralmente as crianças são assintomáticas enquanto estão em aleitamento materno exclusivo, porém tornam-se sintomáticas quando ocorre exposição dietética à frutose (ao introduzir frutas na dieta) (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010; OLPIN, 2013). Portanto, a hipoglicemia não é comum no período neonatal. Se há introdução de frutose no período neonatal, os sintomas tendem a ser graves, inclusive com risco de morte (SPERLING, 2008). Vômitos e hipoglicemia que iniciam após a ingestão de frutas devem levantar a suspeita de intolerância à frutose (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010). A exposição crônica resulta em crescimento inadequado, dano hepático e renal, com sintomas como hepatomegalia e icterícia (MAYATEPEK *et al.*, 2010; OLPIN, 2013).

O diagnóstico é feito pela análise da aldolase. Os testes de tolerância à frutose não são mais utilizados (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010).

O tratamento é feito pela restrição da ingestão de frutose, sorbitol e sucrose (SPERLING, 2008; MAYATEPEK *et al.*, 2010; OLPIN, 2013).

### **6.3.8 Desordens da oxidação dos ácidos graxos**

Existem vinte e dois defeitos enzimáticos ou no transporte do metabolismo mitocondrial dos ácidos graxos (SPERLING, 2008).

Os erros inatos do metabolismo associados com os defeitos na oxidação dos ácidos graxos são herdados de forma autossômica recessiva (SPERLING, 2008).

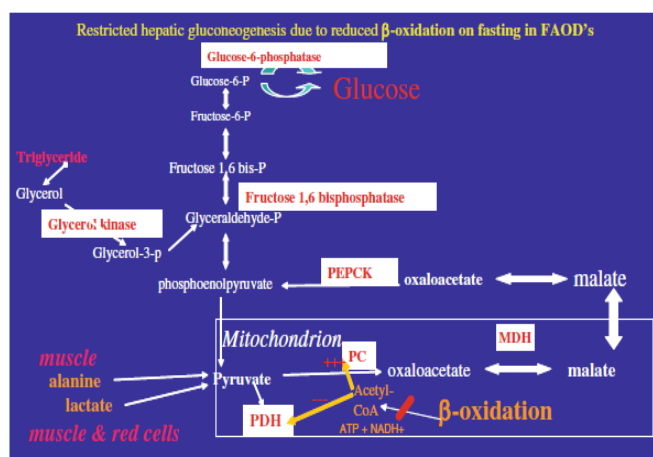
As desordens da oxidação dos ácidos graxos compartilham vários achados clínicos que tendem a ser exacerbados com o jejum, uma vez que o metabolismo dos ácidos graxos é máximo nesta condição (SPERLING, 2008; OLPIN, 2013). Os sintomas mais comuns são: hipoglicemia hipocetótica com pouca ou nenhuma acidemia, elevação da uremia, amônia e ácido úrico, anormalidades da função hepática e esteatose hepática e coma (SPERLING, 2008) O risco de complicações graves e morte é alto a não ser que sejam tomadas medidas para a correção do estado catabólico (SPERLING, 2008)

A oxidação dos ácidos graxos desempenha papel fundamental na produção de energia e fornece, durante o jejum, mais de 80% da energia requerida. Durante o jejum, os ácidos graxos são mobilizados do tecido adiposo e usados para a geração hepática de corpos cetônicos, que agem como fonte de energia para tecidos extrahepáticos, com o efeito aditivo de poupar glicose para os tecidos vitais, especialmente para o cérebro. No jejum, a produção de corpos cetônicos e a gliconeogênese atuam de forma sinérgica para prover energia para os tecidos hepático e extra-hepáticos. Os aminoácidos são o principal substrato para a gliconeogênese que, por outro lado, depende do fornecimento de acetil-CoA,



NADH e ATP através da oxidação dos ácidos graxos para manter o processo. Na ausência desses suplementos, a gliconeogênese fica comprometida e ocorre, então, a hipoglicemia (OLPIN, 2013).

A hipoglicemia é a consequência inevitável da inabilidade de o corpo manter a normoglicemia quando o glicogênio acaba e a gliconeogênese falha pela falta de suprimento de corpos cetônicos (OLPIN, 2013). Logo a hipoglicemia ocorrerá no jejum mais prolongado, com o fim da reserva hepática de glicogênio.



**Figura 13 Interação da  $\beta$ -oxidação e da gliconeogênese.**

A  $\beta$ -oxidação gera ATP, NADH+ e acetil-CoA e estes estimulam a piruvato carboxilase (PC) e inibem a piruvato desidrogenase (PDH). A mobilização de alanina do músculo e o lactato produzido são a principal fonte de piruvato durante o estresse catabólico. A conversão de piruvato a oxaloacetato é uma etapa crucial no processo de gliconeogênese que é mediado pela PC. A acetil-CoA é o ativador primário desta enzima, que converte piruvato a oxaloacetato. O equilíbrio da malato desidrogenase mitocondrial (MDH) é deslocado em favor da redução do oxaloacetato a malato. O ATP é usado como co-fator para a PC e para a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). Conseqüentemente em defeitos da oxidação dos ácidos graxos, esta etapa inicial e crucial da gliconeogênese é comprometida e isto também contribui significativamente para a hipoglicemia.

Fonte: Olpin, (2013).

Podem ainda estar presentes dilatação ou hipertrofia cardíacas (principalmente nos defeitos que afetam a oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa) que podem evoluir para falência cardíaca com 2 a 3 anos de vida (SPERLING, 2008).

Outras conseqüências dos defeitos de  $\beta$ -oxidação são o acúmulo de intermediários acil-CoA tóxicos, o sequestro de coenzima A na forma de intermediários acil-CoA, anormalidades no surfactante e perda da regulação da glutamato desidrogenase (OLPIN, 2013).

A apresentação clínica pode ser muito variável desde hipoglicemia e coma na infância até ausência de sintomas ou sinais em adultos (OLPIN, 2013).

Não é objetivo deste trabalho descrever estas desordens, uma vez que são extremamente raras e causas infreqüentes de hipoglicemia no período neonatal.

A avaliação de erros da oxidação dos ácidos graxos deve inicialmente incluir a determinação do perfil plasmático de acil-carnitinas por espectrometria de massa e a medida de carnitina plasmática total, livre e esterificada. Deve-se ainda avaliar ácidos orgânicos urinários e determinar a presença ou ausência de acidúria dicarboxílica (SPERLING, 2008).

O tratamento inicial das desordens de oxidação dos ácidos graxos é evitar o jejum. Para crianças menores de 1 ano, jejum de 6 a 8 horas pode ser suficiente para precipitar um episódio de hipoglicemia. Conforme a criança cresce, esta passa a tolerar jejuns mais prolongados, de cerca de 10 a 12 horas sem sintomas. O teor de gordura da dieta deve ser o mesmo de dietas comuns. O uso de amido de milho cru pode auxiliar no tratamento, nas mesmas doses usadas na desordem de armazenamento do glicogênio (SPERLING, 2008).

### **6.3.9 Defeitos nos Transportadores de Glicose**

#### **Deficiência de GLUT 1**

Trata-se de doença geralmente causada por mutações do gene SLC2A1 que codifica a GLUT 1 (RAMM-PETTERSEN *et al.* 2013).

A glicose é o principal combustível para o cérebro e seu transporte do sangue para as células cerebrais ocorre através do transportador GLUT1. Um

defeito na neste transportador resulta em baixos níveis de glicose no líquido cérebro-espinhal (hipoglicorraquia) apesar da concentração plasmática normal de glicose (SPERLING, 2008; RAMM-PETTERSEN *et al.* 2013)

O fenótipo é variável, indo da apresentação clássica de encefalopatia com convulsões a apresentações não clássicas com retardo mental, fala disártrica e ataxia intermitente, sem convulsões clínicas (SPERLING, 2008).

A dieta cetogênica é o tratamento de escolha. Trata-se de dieta com alto teor de gorduras e baixo teor de carboidratos que mimetiza um estado de jejum. A gordura da dieta é transformada em corpos cetônicos que podem ser usados como substratos metabólicos para o cérebro na ausência de glicose (RAMM-PETTERSEN *et al.* 2013).

A investigação diagnóstica inicia-se com a punção lombar e medida da razão glicose no fluido cerebrospinal: glicose plasmática. A punção lombar deve ser feita 4 a 6 horas após a última dieta (RAMM-PETTERSEN *et al.* 2013).

### **Deficiência de GLUT 2**

A Síndrome de Fanconi-Bickel (caracterizada por hepatomegalia, intolerância à glicose e à galactose e disfunção renal tubular) é secundária a uma mutação recessiva do gene SLC2A2 que codifica a GLUT 2 (SPERLING, 2008).

A GLUT 2 é expressa no fígado, células tubulares renais, enterócitos e células  $\beta$ -pancreáticas. As manifestações clínicas refletem a incapacidade de liberação da glicose do fígado e da reabsorção de glicose pelas células tubulares renais. O clearance de galactose e sua conversão em glicose são atrasados (SPERLING, 2008).

Os sinais e sintomas geralmente surgem por volta de 3 a 10 meses de idade e são compostos por hepatomegalia (secundária ao acúmulo de glicogênio), uma tubulopatia tipo Fanconi grave com glicosúria severa, intolerância à glicose e à galactose, raquitismo e baixo crescimento. Pode haver ainda hipoglicemia de jejum e hiperglicemia pós-prandial (SPERLING, 2008).

O objetivo terapêutico é atenuar as conseqüências da tubulopatia renal pela reposição de água, eletrólitos e álcalis, além de fornecer vitamina D e fosfato suplementares. Uma alimentação rica em carboidratos de absorção lenta deve ser feita para evitar a hipoglicemia (SPERLING, 2008).

#### **6.4 HIPOGLICEMIA INDUZIDA POR DROGAS**

Em neonatos e lactentes, geralmente a hipoglicemia secundária ao uso de drogas decorre de Munchausen por procuração (uso de insulina e hipoglicemiantes, por exemplo), mas pode também ser efeito colateral de alguma terapia (por exemplo, o uso de  $\beta$ -bloqueadores). Outras substâncias como álcool etílico e salicilatos também podem resultar em hipoglicemia (SPERLING, 2008).

#### **6.5 DESORDENS SISTÊMICAS**

A hipoglicemia pode ocorrer nas doenças sistêmicas graves, tais como sepse neonatal, desnutrição grave, síndrome de hiperviscosidade, dentre outras (SPERLING, 2008).

## 7 DIAGNÓSTICO DA HIPOGLICEMIA

Hipoglicemia que dure mais do que 24 horas ou que necessite de altas taxas de infusão de glicose deve sempre ser investigada. Deve-se suspeitar de outras causas que não as já definidas como hipoglicemia transitória (SPERLING, 2008).

As desordens da glicogenólise e, com raras exceções, as desordens da oxidação dos ácidos graxos geralmente não se manifestam nos primeiros dias de vida, desde que o recém-nascido seja alimentado a cada 2 a 4 horas. Portanto, na ausência de fatores que predisponham à hipoglicemia, tais com mãe diabética, prematuridade, retardo do crescimento intrauterino, asfixia e hipóxia perinatais, as deficiências dos hormônios GH e cortisol – isoladas ou não – e o hiperinsulinismo permanente ou transitório (mais comuns) serão as causas mais importantes de hipoglicemia neonatal persistente (SPERLING, 2008).

O diagnóstico deve basear-se na combinação de dados obtidos da história clínica, exame físico, achados laboratoriais e, especialmente, resposta hormonal e dos combustíveis energéticos à hipoglicemia – a amostra crítica. O teste com glucagon pode ainda ser associado (SPERLING, 2008).

### 7.1 AMOSTRA CRÍTICA

É coletada durante um episódio de hipoglicemia espontânea ou provocada. Por convenção, uma amostra de sangue venoso deve ser colhida com glicemia abaixo de 50 mg/dL (LORD *et al.*, 2013). A amostra crítica consiste de (DESHPANDE, 2005):

1- No sangue: metabólitos intermediários (glicose, lactato, piruvato, alanina, ácidos graxos livres, glicerol e corpos cetônicos); eletrólitos, função hepática, gasometria (pH e bicarbonato), amônia, aminoácidos, perfil de acilcarnitina, carnitinas livres e total, insulina, peptídeo C, hormônio de

crescimento, cortisol e função tireoidiana. Deve-se ainda fazer triagem para erros inatos do metabolismo (galactosemia, intolerância hereditária a frutose, deficiências enzimáticas do metabolismo do glicogênio e da  $\beta$ -oxidação).

2- Na urina: cetonas, ácidos orgânicos, substâncias redutoras.

## 7.2 TESTE COM GLUCAGON

É realizado aplicando-se 1 mg de Glucagon IM ou EV quando a glicemia for inferior a 50 mg/dL. Um aumento na glicemia superior a 30 mg/dL após 30 a 40 minutos indica que há um estoque de glicogênio paradoxal à hipoglicemia e exclui o diagnóstico de doença de depósito de glicogênio, nas quais há hepatomegalia secundária ao acúmulo de glicogênio que, no entanto, não pode ser degradado devido deficiências enzimáticas (SPERLING, 2008).

**Quadro 4 Diagnóstico Diferencial de Hipoglicemia**

DOSAGENS PLASMÁTICAS AO FINAL DO JEJUM					
ESTADO /DOENÇA	TEMPO DE JEJUM (HORAS)	GLICOSE (mg/dL)	LACTATO (mmol/L)	ÁCIDOS GRAXOS LIVRES (mmol/L)	$\beta$ -HIDROXIBUTIRATO (mmol/L)
Lactentes normais	24-36H	50	0,7-1,5	1,5-2,5	2,0-4,0
Hiperinsulinismo	VARIADO	50	N	<1,5	<2,0
Deficiências Hormonais	10-16H	50	N	N	N
$\beta$ -Bloqueador	10-16H	50	N	<1,5	<2,0
GSDIII	4-8H	50	N	N	N

<b>GSD VI E IX</b>	10-16H	50	N	N	N
<b>GSD0</b>	6-12H	50	N	N	N
<b>GSDI</b>	2-4H	50	4-8+	N	<2.0
<b>Deficiência de Frutose 1,6-Bifosfatase</b>	8-12H	50	4-8+	N	N
<b>Deficiência de Piruvato Carboxilase</b>	8-12H	50	4-8+	N	N
<b>Defeitos de Oxidação dos ácidos graxos</b>	10-16H	50	N	>2,5	<1,5

Fonte: Adaptado de: Sperling, 2008. 9- Capítulo 5: Hipoglicemia em neonatos e lactentes

Nas crianças com hipoglicemia que necessitem de altas taxas de infusão de glicose (em geral > 10 mg/Kg/minuto) e por tempo prolongado deverá ser pesquisado o hiperinsulinismo congênito (HC) que, apesar de raro, responde pela maioria dos casos de hiperinsulinismo persistente (LORD *et al.*, 2013).

A amostra crítica deverá ser realizada na suspeita de HC, podendo ainda associar-se o teste com glucagon. O diagnóstico de HC será feito pela presença de níveis detectáveis de insulina plasmática, baixas concentrações de  $\beta$ -Hidroxi-butarato (<0.6 mmol/L) e de ácidos graxos livres (<0.5 mmol/L), em vigência de glicemia plasmática < 50 mg/dL. O teste com glucagon mostrará uma resposta inapropriada, ou seja, elevação da glicemia superior a 30mg/dL (LORD *et al.*, 2013).

Baixa estatura em geral não será vista durante o período neonatal, mas a presença de defeitos de linha média, micropênis, criptorquidia, icterícia prolongada e sinais e sintomas sugestivos de hipotireoidismo poderão direcionar a investigação para a deficiência de GH e de cortisol (SPERLING, 2008).

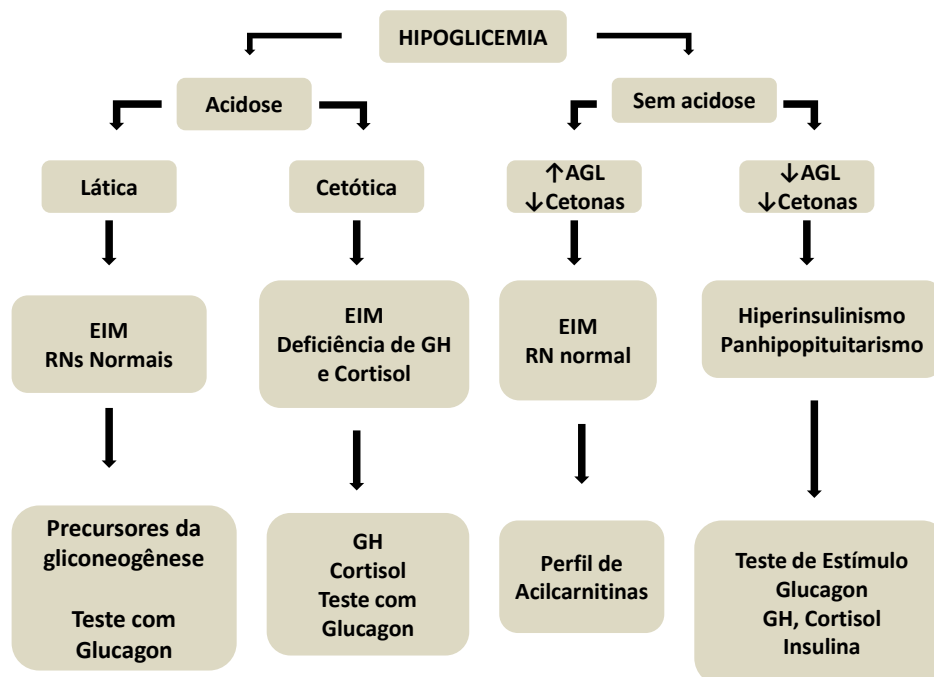
As desordens da glicogenólise e gliconeogênese em geral não apresentam sinais e sintomas no período neonatal. Raramente há hepatomegalia

ao nascimento. Outras características dessas doenças são o aumento do lactato, dislipidemia, aumento das transaminases e hiperuricemia (SPERLING, 2008).

Em pacientes com vômitos ou diarreia, icterícia e hipoglicemia, deve-se suspeitar de galactosemia, embora a hipoglicemia não seja um achado comum (SPERLING, 2008).

A intolerância hereditária à frutose em geral não provoca sintomas no período neonatal, a não ser que haja introdução de frutas nesse período. Vômitos e hipoglicemia que iniciam-se logo após a ingestão de frutas devem levantar a suspeita de intolerância hereditária à frutose (BOUTELDJA *et al.*, 2010).

Os defeitos da  $\beta$ -oxidação podem não apresentar sintomas se o jejum prolongado for evitado. Em alguns casos, haverá cardiomiopatia e risco de morte súbita (OLPIN, 2013).



Adaptado de: SPERLING, M.A. Pediatric Endocrinology

**Figura 14 Fluxograma - Algoritmo para diagnóstico de hipoglicemia baseado nos resultados da amostra crítica.**

Legenda: AGL: Ácidos graxos livres; EIM: Erros inatos do metabolismo; RN: Recém-nascido; GH: Hormônio do Crescimento. Adaptado de: SPERLING, M.A. Pediatric Endocrinology, 3.ed. Filadélfia: Elsevier, 2008. 912 p. Capítulo 5: Hipoglicemia em neonatos e lactentes.



## 8 SEQUELAS DA HIPOGLICEMIA NEONATAL

A importância da hipoglicemia neonatal reside na sua associação com o prejuízo do desenvolvimento neurológico. É consenso que períodos prolongados ou recorrentes de hipoglicemia podem levar a dano neurocognitivo, embora ainda não esteja claro quão baixa deve ser e por quanto tempo a hipoglicemia deve durar para que ocorra o déficit neurológico, mas é provável que dependa da capacidade de o RN produzir substratos alternativos de energia (BEARDSALL,2010; GATAULLINA *et al.*, 2012).

A idade parece não ter influência sobre o risco de sequelas neurológicas. Existe a possibilidade do cérebro do recém-nascido ser mais resistente aos efeitos deletérios da hipoglicemia, uma vez que há, nessa faixa etária, maior produção e uso de substratos alternativos de energia, principalmente lactato e corpos cetônicos (GATAULLINA *et al.*, 2012).

A hipoglicemia secundária ao HC e aos defeitos da  $\beta$ -oxidação é a mais relacionada aos danos cerebrais, uma vez que nessas desordens não há disponibilidade de corpos cetônicos e lactato. Por outro lado, a GSDI, na qual há maior produção de lactato, está relacionada à baixa incidência de sintomas neurológicos. Recém-nascidos com hipoglicemia devido a hiperinsulinismo transitório também apresentam risco de sequelas neurológicas (AVATAPALLE *et al.*, 2013).

Na presença de comorbidades, tais como convulsões, febre, infecção e hipoxemia, há aumento do risco de dano neurológico, seja por aumentar o consumo de glicose (e, dessa forma, intensificando-se a hipoglicemia) ou por representarem por si sós riscos de dano cerebral (GATAULLINA *et al.*, 2012).

Neonatos com hipoglicemia podem ter sintomas variados que geralmente são consequência de acometimento parenquimatoso difuso e os achados nas imagens geralmente não se correlacionam com sintomas específicos (BATHLA, *et al.*, 2013).

Em geral, a ultrassonografia transfontanela é o estudo de imagem inicial para se excluir hipóxia e hemorragia, no entanto, tem baixa sensibilidade para detectar dano cerebral causado por hipoglicemia. A ressonância magnética ou a tomografia computadorizada de encéfalo são geralmente usadas para se avaliar a extensão do dano cerebral e o prognóstico. O padrão de dano cerebral independe da etiologia da hipoglicemia (BATHLA, 2013).

## **9 TRIAGEM DA HIPOGLICEMIA NEONATAL**

As recomendações de monitorização, prevenção e tratamento da hipoglicemia neonatal ainda são baseadas em evidências de baixa qualidade científica. A identificação precoce de RNs em risco e a instituição de medidas profiláticas para se prevenir a hipoglicemia são recomendadas como uma abordagem pragmática apesar da ausência de uma definição consistente de hipoglicemia na literatura. Dados sobre o horário de início e o intervalo ideais de triagem são limitados. A triagem de um RN de risco e assintomático é controversa durante o nadir fisiológico normal. Nenhum estudo demonstrou danos neurológicos secundários a algumas horas de hipoglicemia assintomática durante o período pós-natal de adaptação metabólica (ADAMKIN, 2011).

### **9.1 QUEM NÃO DEVE SER TRIADO?**

RNs nascidos a termo e sem fatores de risco:

Glicemia abaixo do “normal” pode ser encontrada em RNs nascidos a termo e sem fatores de risco durante as primeiras 24 a 48 horas de vida, sem que esse achado tenha significado clínico, uma vez que esses valores baixos são geralmente acompanhados de uma resposta cetogênica vigorosa capaz de fornecer substratos energéticos alternativos ao cérebro e dessa forma prevenir os sinais e sintomas de hipoglicemias (DESHPANDE, 2005). Esses RNs, portanto, não devem ser triados a não ser que apresentem sintomas (DESHPANDE et al., 2005; ADAMKIN, 2011; CORNBLATH, et al., 2000; BEARDSALL, 2010; 14). Deve-se ainda levar em consideração que RNs amamentados exclusivamente com leite materno tendem a ter glicemia mais baixa do que aqueles em uso de fórmulas, mas apresentam maiores níveis de corpos cetônicos (ADAMKIN, 2011).

## 9.2 QUEM DEVE SER TRIADO?

### 1- RNs sintomáticos (qualquer sintoma):

Uma vez que os sinais e sintomas de distúrbios neonatais comuns se sobrepõem aos de hipoglicemia e que vários desses levam à hipoglicemia, deve-se incluir a glicemia capilar na investigação de qualquer RN que “não esteja bem” (DESHPANDE, 2005). Os sintomas são inespecíficos e podem incluir hipoatividade, cianose, convulsões, episódios de apnéia e taquipnéia, choro alto, letargia, má aceitação da dieta, dentre outros. Coma e convulsões podem ocorrer com glicemias abaixo de 10 mg/dL ou hipoglicemia repetitiva. Além da realização da glicemia capilar, é também importante triar outras doenças, como infecção e hipoxemia. Os sintomas causados por hipoglicemia tendem a melhorar rapidamente com a normalização da glicemia. Já as convulsões secundárias a episódios de hipoglicemia grave geralmente são tardias e não são facilmente ou rapidamente revertidas com a correção da glicemia (ADAMKIN, 2011).

### **RNs com fatores de risco para hipoglicemia**

São eles:

- a) RNs filhos de mães diabéticas (macrossômicos ou não);
- b) RNs grandes para a idade gestacional (GIG) – a triagem de RNs GIG filhos de mães não diabéticas continua controversa, pois nem sempre os testes padronizados de tolerância à glicose são capazes de excluir o diabetes gestacional (ADAMKIN, 2011). Apesar de haver divergência sobre o aumento da incidência de hipoglicemia neonatal nesses casos, este protocolo sugere que todos os RNs GIG sejam triados, uma vez que o hiperinsulinismo congênito determina em um grande número de casos a macrossomia fetal.
- c) RNs pequenos para a idade gestacional (PIG);
- d) RNs com crescimento intrauterino restrito (CIUR);

- e) Pré-termos;
- f) RNs doentes;
- g) RNs com sinais de deficiências hormonais;
- h) RNs filhos de mães que fizeram uso de hipoglicemiantes durante o pré-natal e periparto;
- i) RNs em uso de nutrição parenteral.

### 9.3 QUANDO DEVE OCORRER A TRIAGEM?

O início e intervalo das triagens também não são consensos na literatura (DESHPANDE, 2005).

Harris e colaboradores publicaram em 2012 um estudo sobre a alta incidência de hipoglicemia em bebês identificados com fatores de risco: até 50% quando usado o limite de glicemia de 47 mg/dL, mesmo sendo estimulados a iniciar a dieta já na primeira hora de vida. O fator de risco em si não alterou a incidência de hipoglicemia, mas na presença de pelo menos 3 fatores, encontram-se episódios mais graves, ainda que a soma dos fatores não aumentasse o risco de hipoglicemia. A maioria dos episódios ocorreu nas primeiras 24 horas de vida e em idades semelhantes para todos os fatores de risco. Isso sugere que os RNs em risco poderiam ser monitorizados utilizando-se o mesmo protocolo, o que simplificaria a prática médica (HARRIS *et al.*, 2012).

Em geral, sugere-se triagem fixa, por exemplo, iniciada 1 a 2 horas após o nascimento e com intervalos de 1/1 hora ou de 2/2 horas. No entanto, uma vez que a concentração de glicose tem uma resposta cíclica à dieta enteral, alcançando o pico cerca de 1 hora após a dieta e um nadir logo antes da próxima mamada, e que o objetivo da triagem é identificar o menor valor de glicemia, idealmente as medidas da glicemia capilar devem ser feitas antes de cada dieta, e não em intervalos definidos arbitrariamente (DESHPANDE, 2005).

### **Filhos de mães diabéticas**

RNs filhos de mães diabéticas podem desenvolver hipoglicemia assintomática tão cedo quanto 1 hora de vida e geralmente por longos períodos, até 12 a 24 horas de vida (PLATT *et al.*, 2005; SUNHEHAG, *et al.*, 2002). O intervalo da triagem não está bem definido na literatura. Sugere-se iniciar a triagem com 1 hora de vida, repetir a glicemia capilar com 2 horas de vida e antes de cada dieta (a cada 2 a 3 horas) nas primeiras 24 horas. A partir daí, manter a triagem antes das mamadas, se a glicemia persistir abaixo de 45 mg/dL (ADAMKIN, 2011).

### **RNs grandes para a idade gestacional (GIG)**

A triagem de RNs nascidos GIG para hipoglicemia continua controversa por causa das publicações conflitantes sobre o risco de hipoglicemia nesses RNs. Aparentemente, os RNs GIGs filhos de mães não diabéticas apresentam incidência de hipoglicemia menor do que os filhos de mães diabéticas e esta incidência é similar à de RNs adequados para a idade gestacional (ONAL, *et al.*, 2012).

Considerando a dificuldade de distinguir RNs GIGs constitucionais de GIGs filhos de mães diabéticas, optou-se neste trabalho pela triagem do RN GIG com as mesmas orientações dos filhos de mães diabéticas.

### **RNs pequenos para a idade gestacional (PIGs) e pré-termos tardios (34 a 37 semanas de gestação)**

Esses RNs devem ter medidas de glicemias iniciadas com 1 a 2 horas de vida e repetidas antes das dietas (intervalos de 2 a 3 horas) até 24 horas de vida. Após esse intervalo, manter a monitorização glicêmica antes das dietas se a glicemia persistir abaixo de 45 mg/dL (ADAMKIN, 2011).

### **RNs com crescimento intrauterino restrito (CIUR)**

Nos recém nascidos com CIUR, a hipoglicemia ocorre em 12 a 24% dos casos, sendo esse risco maior naqueles com CIUR assimétrico ou grave. O risco é mais alto durante os 3 primeiros dias de vida, mas especialmente nas primeiras 24 horas. Cerca de 1% dos RNs com CIUR desenvolvem hipoglicemia prolongada (VICTOR *et al.*, 2004).

Considerando-se que os RNs com CIUR apresentam vários fatores que aumentam seu risco de hipoglicemia, como hiperinsulinismo funcional, menor reserva hepática de glicogênio, maior massa cerebral relativa e que esse risco é mais alto nos primeiros 3 dias de vida (ainda que possa durar por meses), optou-se por iniciar a triagem com 1 hora de vida, repetir com 2 horas e manter a monitorização glicêmica antes de cada refeição (intervalos de 2 a 3 horas) nas primeiras 24 horas de vida. A partir de 24 horas de vida, manter a triagem antes das refeições se a glicemia persistir abaixo de 45 mg/dL ou a cada 6 a 12 horas nos primeiros 3 dias de vida (ADAMKIN, 2011; PLATT, et al., 2005; VICTOR *et al.*, 2004).

#### **RNs com sinais de deficiências hormonais**

Na literatura, são pobres as recomendações para a triagem de RNs com sinais de deficiências de hormônios contrarreguladores. No entanto, considerando-se que a adaptação metabólica no período neonatal seja dependente principalmente do glucagon, cuja deficiência é rara, e que, da mesma forma, a deficiência isolada do cortisol é pouco frequente, sugere-se triar os pacientes com sinais de panhipopituitarismo (defeitos de linha média, micropênis, criptoquirdia, icterícia prolongada e sinais e sintomas de hipotireoidismo). Esses pacientes tendem a apresentar hipoglicemia após cerca de 10 horas de jejum, quando os estoques de glicogênio estão exauridos (SPERLING, 2008). Sendo assim, neste trabalho orientamos medir a glicemia capilar apenas se o aleitamento (materno ou por fórmula) não estiver bem estabelecido e a partir de 6 a 10 horas de vida.

#### **RNs doentes (sepse, choque, asfixia, fase ativa de doença)**

Medir a glicemia a cada 6 a 8 horas e ajustar os horários individualmente, se necessário (LIBERATORE *et al.*, 2011).

#### **RNs filhos de mães que fizeram uso de hipoglicemiantes ou drogas que cursem com hipoglicemia no RN durante o pré-natal e periparto**

Irá depender da droga usada pela mãe, uma vez que cada uma terá efeito e tempos de meia vida específicos.

#### **RNs em uso de nutrição parenteral**

Medir glicemia a cada 6 a 8 horas nas primeiras 72 horas. Após esse período, no RNs estáveis, medir uma vez ao dia (LIBERATORE *et al.*, 2011).

#### **9.4 QUANDO É NECESSÁRIO AMPLIAR A INVESTIGAÇÃO?**

A maioria dos casos de hipoglicemia neonatal é secundária ao atraso no processo normal de adaptação metabólica. Em alguns casos, a hipoglicemia ocorrerá, de forma transitória, em RNs com alterações em alguma das etapas de adaptação, seja por baixa reserva de glicogênio, por hiperinsulinismo transitório ou por atraso na adaptação hormonal pós-natal. Em raros casos, a hipoglicemia será o sintoma de apresentação de hiperinsulinismo congênito, um erro inato do metabolismo ou deficiência hormonal. Além desses casos, a hipoglicemia pode ocorrer ainda na sepse neonatal, asfixia perinatal, policitemia e uso materno de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos e hipoglicemiantes (DESHPANDE, 2005).

Uma etiologia metabólica ou hormonal deve ser suspeitada quando a hipoglicemia é grave, ocorre em um RN aparentemente sem riscos, é recorrente ou persistente, requer infusão de taxas de glicose superiores a 10 mg/Kg/minuto, é associada a outras anormalidades (como defeitos de linha média, micropênis, controle inadequado da temperatura), é acompanhada de história familiar de morte neonatal súbita ou atraso do desenvolvimento (DESHPANDE, 2005).

#### **9.5 MÉTODOS DE TRIAGEM**

O método ideal de triagem deve preencher os seguintes critérios: ser rápido, ter alta acurácia, baixo custo, que requeira pequenas amostras de sangue e que esteja disponível para pronto diagnóstico (DESHPANDE *et al.*, 2005; BEARDSALL, 2010). O método deve ainda ser preciso em todos os limites de glicemia, mas principalmente para valores abaixo de 45 mg/dL (BEARDSALL,



2010). Embora vários métodos tenham sido criados nos últimos anos, nenhum deles apresenta todos os critérios (DESHPANDE, 2005).

A glicemia capilar, mesmo com os vários fatores interferentes, continua sendo o método de escolha pela praticidade.

Toda glicemia capilar baixa deve ser confirmada por dosagem da glicemia sérica.

## 10 PREVENÇÃO

Uma vez que a maioria dos casos de hipoglicemia neonatal decorre do atraso na adaptação metabólica normal, para esses pacientes, o incentivo ao rápido início da dieta será suficiente para se evitar a hipoglicemia. RNs alimentados com leite materno apresentam maior nível de corpos cetônicos do que aqueles alimentados com fórmulas; sendo assim, o aleitamento materno deve ser preferido (DESHPANDE, 2005).

Nos neonatos pré-termos com idade gestacional inferior a 32 semanas, uma infusão de glicose com taxa semelhante à sua produção endógena deve ser necessária e suficiente para se prevenir a hipoglicemia. RNs pré-termos mais tardios (33 a 36 semanas de idade gestacional) já são, em geral, capazes de sugar e devem ter a lactação suplementada com leite materno em copos, se necessário (DESHPANDE, 2005).

Para os RNs que permanecem hipoglicêmicos apesar de dietas frequentes ou que são incapazes de tolerar a dieta enteral, a infusão de glicose a taxas semelhantes à produção endógena (6 a 8 mg/Kg/minuto) será necessária (DESHPANDE, 2005).

A suplementação com polímeros de glicose e suplementos energéticos não é indicada, pois não há estudos suficientes para suportar tal prática e há riscos como enterocolite necrotizante (DESHPANDE, 2005).

A infusão venosa excessiva de glicose deve ser evitada para se minimizar o estímulo à secreção de insulina. A infusão profilática de glucagon também não é recomendada, pois a liberação rápida de glicose hepática pode estimular a secreção de insulina e, dessa forma, levar a um maior risco de hipoglicemia (DESHPANDE, 2005).

## 11 TRATAMENTO

Como já descrito, estabelecer um valor único de glicemia que determine a necessidade de uma intervenção terapêutica tem sido um grande desafio. Como consequência, limites operacionais que forneçam uma margem de segurança têm sido sugeridos (CORNBLATH *et al.*, 2000). Tais limites podem variar na literatura e são valores geralmente empíricos, baseados na experiência dos autores.

Neste trabalho, optou-se pela utilização dos valores mais comumente encontrados na literatura e baseados nas publicações de Cornblath e Ichord em 2000 (CORNBLATH, 2000; CORNBLATH *et al.*, 2000).

A Academia Americana de Pediatria (AAP) publicou em 2011 orientações sobre triagem e manejo da hipoglicemia neonatal. Nessa publicação, foram sugeridas as glicemias de 40 mg/dL como ponto de corte para o tratamento de hipoglicemia assintomática; 25 mg/dL (em RNs entre 0 e 4 horas de vida) e 35 mg/dL (RNs entre 4 e 24 horas de vida) para o início de infusão venosa de glicose nos pacientes assintomáticos. Tais valores foram definidos como arbitrários, porém razoáveis pela própria AAP (ADAMKIN, 2011). O ponto de corte de 40 mg/dL, segundo a AAP, é superior ao nadir fisiológico e às concentrações usualmente relacionadas aos sintomas. As orientações são baseadas nas observações de Cornblath e Ichord (BEARDSAL, 2013).

Não há na literatura dados suficientes que suportem a adoção de um limite operacional mais baixo para RNs pré-termos (CORNBLATH *et al.*, 2000). Sendo assim, optou-se pela utilização dos mesmos valores usados nos RNs nascidos a termo.

Para RNs doentes, com baixo peso ou prematuros com suspeita de necessidade aumentada de glicose (sépticos, em hipóxia ou com outras doenças sistêmicas), o limite deve ser aumentado para 45 a 50 mg/dL (CORNBLATH, 2000).

RNs em uso de nutrição parenteral podem manter altos níveis de insulina por tempo prolongado e estão, dessa forma, sob maior risco de hipoglicemia.

Sendo assim, recomenda-se que o limite operacional seja de 45 mg/dL em qualquer tempo de vida (CORNBLATH *et al.*, 2000).

Após as primeiras 24 horas de vida, o limite inferior da normalidade deverá ser de 50 mg/dL. Em qualquer faixa etária, no entanto, se a glicemia for menor do que 20 a 25 mg/dL, deve-se iniciar a infusão de glicose endovenosa (CORNBLATH, 2000).

Na definição dos limites operacionais, três pontos devem ser levados em consideração (CORNBLATH, 2000):

1- Quase todos os RNs com hipoglicemia sintomática comprovada durante as primeiras horas de vida apresentam glicemia plasmática menor do que 20 a 25 mg/dL;

2- Hipoglicemia neonatal persistente ou recorrente apresenta-se com concentrações de glicose plasmática igualmente baixas;

3- Pouca ou nenhuma evidência existe indicando que a hipoglicemia neonatal assintomática, com qualquer valor de glicemia plasmática, no primeiro dia de vida, resulte em qualquer prejuízo neurológico ou do crescimento.

Os objetivos glicêmicos são (ADAMKIN, 2011):

1- Nos RNs com fatores de risco, mas sem sinais de hiperinsulinismo, a glicemia deverá ser mantida acima de 40 a 50 mg/dL, no primeiro dia de vida e maior que 50 mg/dL, a partir do 2º dia de vida. Glicemias mais elevadas somente irão estimular mais secreção de insulina.

2- Nos RNs com hiperinsulinismo, devido à falta de substratos energéticos alternativos, o alvo glicêmico deverá ser mais alto, maior que 60 mg/dL.

Sendo assim, as recomendações de tratamento são:

1- Iniciar a dieta nos RNs sob risco de hipoglicemia ainda na primeira hora de vida.

2- Fazer a triagem conforme já orientado.

### 3- Manejo de acordo com a glicemia:

- RNs sintomáticos com glicemia inferior a 40 mg/dL: glicose endovenosa
- Assintomáticos (0 a 4 horas de vida):

→ Iniciar a dieta o mais precocemente possível, de preferência na 1ª hora de vida.

→ Se glicemia inferior a 25 mg/dL: alimentar a criança e checar a glicemia 1 hora após.

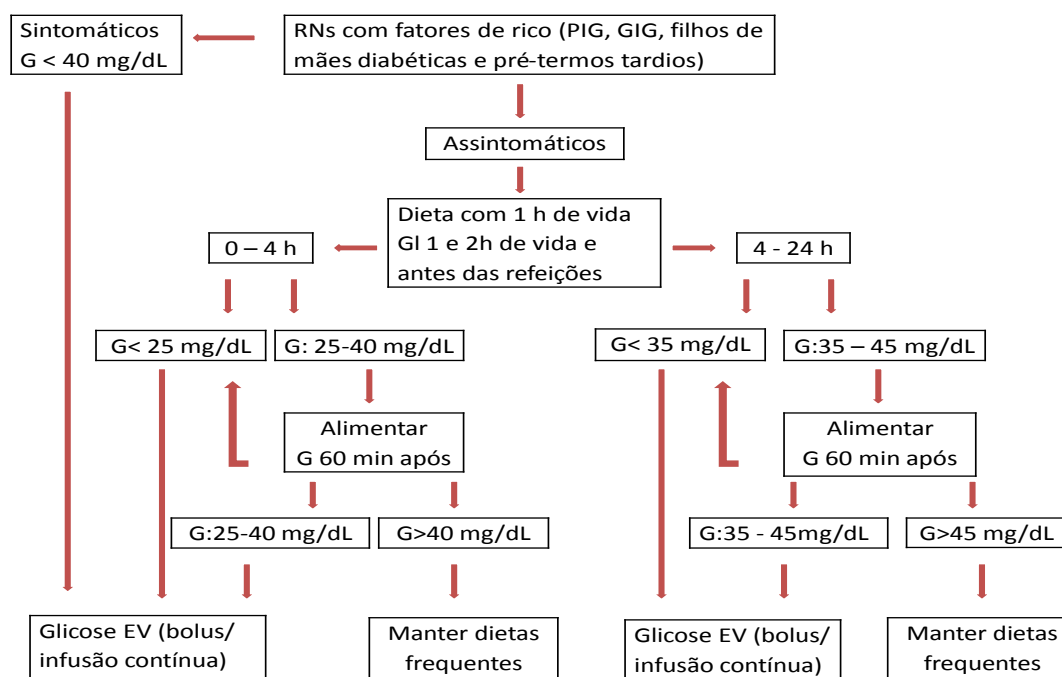
- ❖ Se a glicemia persistir menor que 25 mg/dL: iniciar glicose endovenosa (*bolus* e/ou infusão contínua).
- ❖ Se a glicemia medida em seguida estiver entre 25 e 40 mg/dL: realimentar a criança e iniciar infusão endovenosa de glicose se necessário.

- Assintomáticos (4 a 24 horas de vida):

→ Manter a dieta a cada 2 a 3 horas. Medir a glicemia antes de cada dieta.

→ Se glicemia estiver inferior a 35 mg/dL: alimentar a criança e checar em 1 hora.

- ❖ Se a glicemia persistir menor que 35 mg/dL: iniciar infusão de glicose (*bolus* e/ou infusão contínua).
- ❖ Se a glicemia em seguida estiver entre 35 e 45 mg/dL: realimentar e iniciar infusão endovenosa de glicose (*bolus* e/ou infusão contínua) .



**Figura 15 Fluxograma - Algoritmo de manejo da hipoglicemia em RNs com fatores de risco.**

Legenda: PIG: pequeno para idade gestacional; GIG: grande para idade gestacional; G: glicemia.

Fonte: Adaptado de: Adamkin, (2011).

## 11.1 MEDICAÇÕES MAIS COMUMENTE USADAS NO TRATAMENTO

**1- Glucagon:** promove a glicogenólise e gliconeogênese, além de aumentar a cetogênese. Pode ser usado no tratamento emergencial da hipoglicemia, mas não deve ser usado por longo período (ARNOUX, VERKARRE; SAINT-MARTIN, 2011; MOHAMED *et al.*, 2012). Uma dose de glucagon intramuscular de 0,5 a 1 mg pode ser usada nas situações emergenciais quando há dificuldade de obtenção de acesso venoso. A infusão contínua de glucagon subcutâneo ou endovenoso, na dose de 1 mg em 24 horas (0,005 a 0,02 mg/Kg/hora) pode ser iniciada na hipoglicemia refratária ao uso de altas doses de glicose durante o manejo agudo (MOHAMED *et al.*, 2012). A infusão contínua produz aumento significativo da glicemia em 4 horas de uso e reduz a frequência

de episódios de hipoglicemia (DESHPANDE, 2005). Tem início de ação em 8 a 10 minutos e duração de 12 a 30 minutos (TAKETOMO *et al.*, 2010).

**2- Diazóxido:** droga antidiurética e anti-hipertensiva. Age ligando-se no componente SUR1 dos canais ATP-K<sup>+</sup> nas células β-pancreáticas impedindo seu fechamento e, dessa forma, inibindo a secreção de insulina. A dose de diazóxido oral é de 5 a 15 mg/Kg/dia (em 2 ou 3 vezes). A tolerância ao medicamento geralmente é boa, porém um efeito adverso muito comum é a hipertricose, reversível após a suspensão da droga. Podem também ocorrer retenção de sódio e água, que em geral respondem bem a diuréticos. Episódios de hipertensão pulmonar grave já foram descritos. Esses efeitos mais graves são geralmente observados em pré-termos (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004).

**3- Octreotide:** análogo da somatostatina, usado nos casos não responsivos ao diazóxido. Seu mecanismo de ação consiste na redução da secreção de insulina através da hiperpolarização das células β-pancreáticas e da inibição dos canais de cálcio (LORD *et al.*, 2013). É usado por via subcutânea (com intervalos de 6 a 8 horas ou em infusão contínua através de bomba) ou via endovenosa, na dose de 15 a 50 µg/Kg/dia. Em alguns casos, a taquifilaxia pode limitar seu efeito, pois leva à queda rápida da resposta ao octreotide em 24 a 48 horas após o início do tratamento. Como consequência, a resposta a esta medicação só pode ser avaliada 2 dias após o início de uma nova dose. A maioria dos efeitos colaterais ocorre logo após o início do tratamento: vômitos, diarreia e distensão abdominal, que se resolvem espontaneamente em 7 a 10 dias (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004; LORD *et al.*, 2013). No entanto, enterocolite necrotizante já foi descrita na literatura (ARNOUX, VERKARRE, SAINT-MARTIN *et al.*, 2004; LORD *et al.*, 2013; MOHAMED *et al.*, 2012).

## 11.2 TRATAMENTO DE URGÊNCIA

❖ RNs assintomáticos:

Aumentar a frequência da administração de dietas. Se não houver melhora, pode ser feito *bolus* de glicose na dose de 200 mg/Kg e, se necessário, iniciar infusão contínua de glicose (ADAMKIN, 2011).

❖ RNs sintomáticos:

Iniciar com um *bolus* de glicose de 200 mg/Kg (ou 2 mL/Kg de solução de glicose a 10%), eficaz na correção rápida da hipoglicemia, sem resultar em hiperglicemia. Não se recomenda *bolus* de glicose com concentrações mais elevadas (25 a 50%), pelo maior risco ao RN, sem vantagens adicionais. A glicemia capilar deve ser medida de 1 em 1 hora – a Taxa de infusão de glicose (TIG) deverá ser aumentada em 1 mg/Kg/minuto a cada 1 hora até a glicemia estabilizar-se nos alvos definidos (DESHPANDE, 2005).

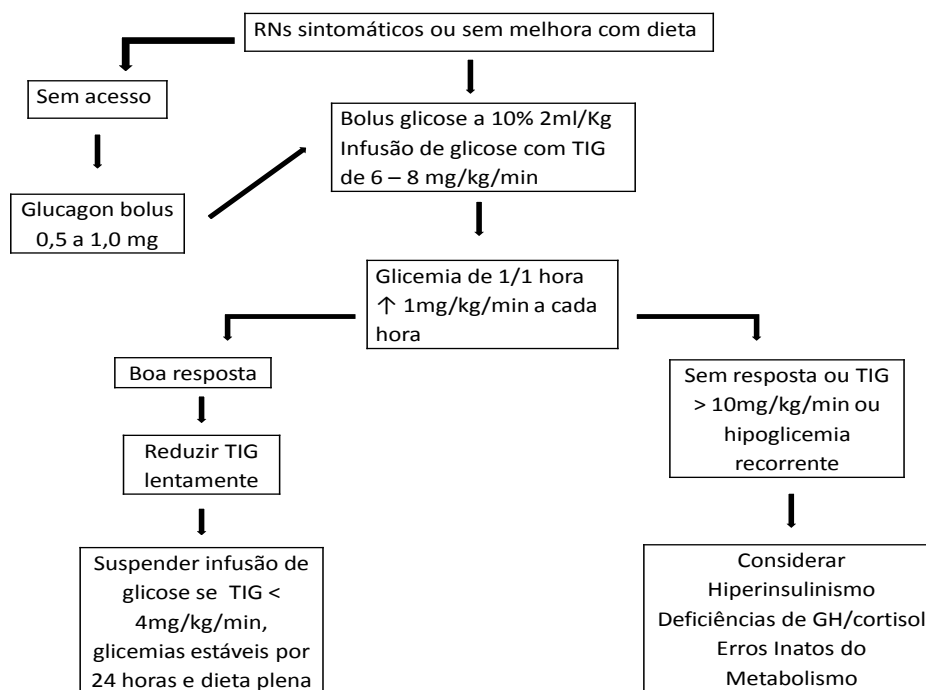
Se não houver possibilidade de acesso venoso, uma dose de 0,5 a 1 mg (200 µg/Kg) de glucagon intramuscular ou subcutânea pode ser usada (3; HU *et al.*, 2012). Essa medicação só apresenta resposta quando a criança tiver boa reserva de glicogênio e permite que alguns poucos minutos de normoglicemia sejam utilizados para conseguir acesso venoso. Pode ainda ser usado em infusão venosa ou subcutânea contínua por até 72 horas, com dose de 1 a 20 µg/Kg/hora, na tentativa de se utilizar menores concentrações de glicose, principalmente se não houver linha venosa central. O glucagon em altas doses poderá causar hipoglicemia paradoxal (HU *et al.*, 2012).

Se a criança não estiver respondendo à infusão de glicose nas taxas sugeridas, mantendo-se hipoglicêmica, ou ainda se a hipoglicemia for recorrente, o ideal é que seja obtido acesso venoso central para que o tratamento não seja comprometido. Essa linha endovenosa deve ser reservada apenas para a infusão de glicose, a qual não deverá ser interrompida para administração de outros medicamentos (LIBERATORE *et al.*, 2011).

Havendo resposta a esse tratamento inicial, a dieta enteral deve ser restabelecida logo que possível. A sonda gástrica pode ser uma alternativa, nos casos de indisponibilidade da via oral. O aleitamento materno é mais vantajoso do que o uso de solução oral de dextrose a 10%. Após a correção dos distúrbios, a



infusão de glicose deverá ser reduzida lentamente para se evitar rebote (DESHPANDE, 2005).



**Figura 16 Fluxograma do tratamento agudo da hipoglicemia neonatal. RN: recém nascido; TIG: taxa de infusão de glicose**

### 11.3 TRATAMENTO APÓS A ESTABILIZAÇÃO INICIAL

Hiperinsulinismo:

Tradicionalmente, o limite de 10 mg/Kg/minuto de infusão de glicose tem sido usado para se inferir o diagnóstico de hiperinsulinismo (LIBERATORE *et al.*, 2011).

O diagnóstico de hiperinsulinismo classicamente depende da demonstração de níveis de insulina inapropriadamente elevados para o nível de

glicemia, e uma resposta glicêmica ampla à infusão de glucagon no momento da hipoglicemia (DESHPANDE, 2005).

O hiperinsulinismo transitório às vezes é encontrado em RNs filhos de mães diabéticas, na síndrome de Beckwith-Weidemann, CIUR, síndrome hipóxico-isquêmica perinatal, doença hemolítica. Em geral, o fornecimento de glicose é suficiente para manter a normoglicemia durante os primeiros dias de vida, uma vez que a glicorregulação gradualmente se torna estabelecida. Em alguns RNs, o hiperinsulinismo persistente é secundário às altas taxas de infusão de glicose. Sendo assim, deve-se excluir esta possibilidade, reduzindo gradualmente esta taxa (DESHPANDE, 2005).

O hiperinsulinismo persistente é raro, mas com frequência causa dano cerebral. Esses RNs devem ser transferidos para um centro especializado assim que forem estabilizados. O objetivo glicêmico nesses pacientes deve ser de cerca de 65mg/dL, e a necessidade de infusão de glicose pode atingir 15 a 20mg/Kg/minuto (DESHPANDE, 2005).

O diazóxido é o tratamento de escolha para esses pacientes. Recomenda-se que, estabelecido o diagnóstico de HC, o tratamento com diazóxido deve ser empiricamente iniciado. As mutações nos genes *ABCC8* e *KCNJ11* podem levar tanto a uma redução no número de canais de ATP-K<sup>+</sup> quanto a uma redução na sua função e geralmente não são, por esse motivo, responsivos a esse tratamento. Por outro lado, todas as outras formas de HC, além das mutações dominantes nos genes *ABCC8* e *KCNJ11*, são responsivas ao diazóxido. Se há resposta a essa droga, o tratamento pode ser mantido por longo período (HU *et al.*, 2012).

A dose inicial deve ser a mais alta (15 mg/kg/dia dividida em 3 doses diárias) e deverá ser reduzida conforme a resposta. A meia vida do diazóxido é de cerca de 9,5 a 24 horas, sendo assim, a avaliação da eficácia terapêutica deve ser feita pelo menos após 5 dias do início da medicação. A eficácia do tratamento é definida como uma glicemia de jejum superior a 70 mg/dL por pelo menos 5 dias consecutivos (HU *et al.*, 2012).

Para a maioria dos pacientes responsivos ao diazóxido, o tratamento durará vários anos. Os sintomas em alguns desses pacientes podem melhorar após alguns meses de tratamento. Com o aumento da idade, aumenta-se também a demanda por insulina e a hipoglicemia pode ser revertida em algum grau (HU *et al.*, 2012).

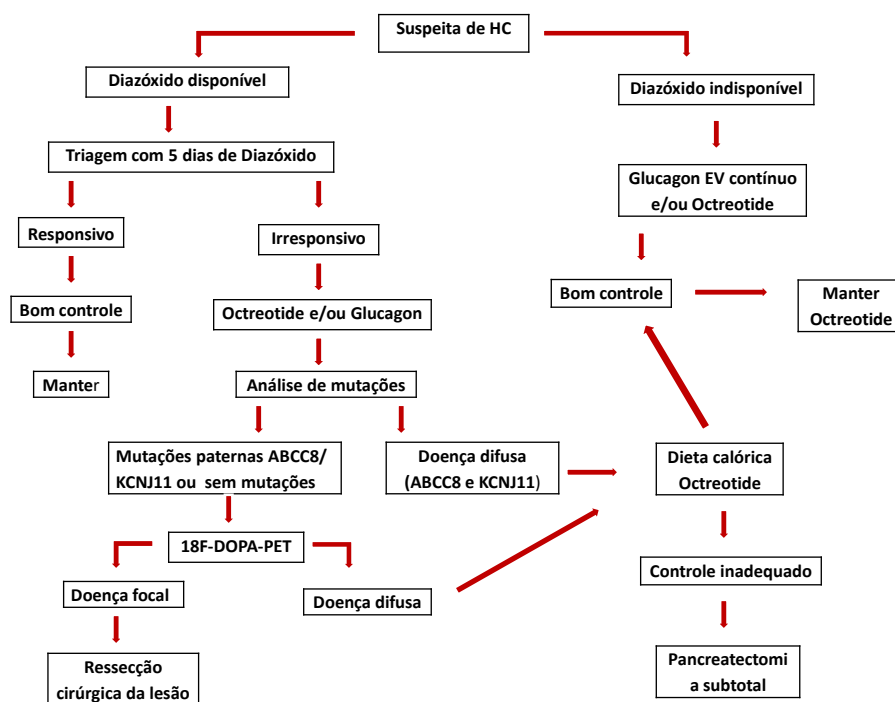
O diazóxido é um potente retentor hídrico e deve, por esse motivo, ser associado à hidroclorotiazida na dose de 7 a 10 mg/Kg/dia (dividida em 2 doses), por via oral. O tiazídico, além de proteger contra a sobrecarga de volume, também possui efeito hiperglicemiante e, dessa forma, age em sinergismo ao diazóxido. Pode, no entanto, provocar hipocalemia e hiponatremia e um ionograma deve ser periodicamente realizado (LIBERATORE *et al.*, 2011).

Nos RNs não responsivos ao diazóxido, deve ser realizada a análise genética para a determinação de mutações nos genes *ABCC8* e *KCNJ11*. O paciente deve ainda se submeter ao exame de tomografia com emissão de pósitrons com Fluorine-18-L-3,4-di-hidroxifenilalanina ([<sup>18</sup>F]-DOPA PET), para a diferenciação das formas focais das difusas (LIBERATORE *et al.*, 2011).

Na ausência dessas ferramentas diagnósticas ou enquanto aguarda-se seus resultados, pode ser tentado o uso do octreotide por via subcutânea, na dose de 5 a 30 µg/kg/dia, dividido em intervalos de 6 a 8 horas (LIBERATORE *et al.*, 2011).

Se não houver possibilidade de diagnóstico das formas focais e não houver resposta também ao octreotide, o tratamento de escolha é a pancreatectomia subtotal (LIBERATORE *et al.*, 2011).

A infusão endovenosa de glicose só deve ser interrompida após estabilização da glicemia, a qual deve ser avaliada a cada 4 horas. Deve-se reduzir a TIG em 1 mg/Kg/minuto a cada 12 horas ou conforme a necessidade, sendo prudente medir a glicemia antes e após cada mudança. Suspender a infusão de glicose apenas quando a glicemia estiver estável, se a TIG for menor do que 4 mg/Kg/minuto e a dieta enteral estiver bem estabelecida.



**Figura 17 Fluxograma - Manejo do Hiperinsulinismo Congênito após estabilização inicial.**

Fonte: Adaptado de: Senniappan, *et al.* (2012).

## 12 USO DO CORTICÓIDE NA HIPOGLICEMIA

Foi realizada revisão bibliográfica especificamente sobre o uso de corticóides no tratamento da hipoglicemia neonatal, através do banco de dados PUBMED. Foram utilizadas as palavras chaves: *Hypoglycemia; Hipoglicemia neonatal; Neonatal hypoglycemia; Hiperinsulinismo Congênito; Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia; Cortisol, Corticoid, corticóide, hydrocortisone.*

Foram encontrados diversos trabalhos e protocolos que indicam o uso de corticóide no tratamento da hipoglicemia neonatal, no entanto, não foi encontrado qualquer estudo que defina sua ação ou que demonstre benefícios com seu uso nos pacientes que não apresentam déficit deste hormônio.

Além da falta de evidências sobre seus benefícios, dos efeitos colaterais e de prejudicarem o diagnóstico, eles são ainda contraindicados, como descrito neste trabalho, em algumas causas de hipoglicemia neonatal, como ocorre no defeito da glicose-6-fosfatase e no hiperinsulinismo congênito.

## **13 CONCLUSÃO**

Faltam hoje dados suficientes para o adequado manejo e tratamento dos recém nascidos com hipoglicemia. Aguardamos que futuramente novos estudos contribuam para uma abordagem mais adequada.

Ainda assim, foi desenvolvida neste trabalho uma proposta de protocolo que teve como referência estudos e opiniões publicados até o momento.

## 14 REFERÊNCIAS

ADAMKIN, D. H. Clinical Report-Postnatal Glucose Homeostasis in Late-PreTerm and Term Infants. **Pediatrics**, v. 127, n. 3, p. 575-579, Mar. 2011.

ARNOUX, J. B. *et al.* Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 6, n. 63, Oct. 2011.

ARYA, V. B. *et al.* Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal**, London, v. 98, n. 4, p. 356-358, 2013.

ASBERG, C. *et al.* Fructose 1,6-Bisphosphatase deficiency: enzyme and mutation analysis performed on calcitriol-stimulated monocytes with a note on long-term prognosis. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 33, p. 113-121, Dec. 2010. Supl. 3.

AVATAPALLE, H. B. *et al.* Abnormal neurodevelopment outcomes are common in children with transient congenital hyperinsulinism. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 4, n. 60, May 2013.

BARBETTI, F. B. *et al.* Opposite Clinical Phenotypes of Glucokinase Disease: Description of a Novel Activating Mutation and Contiguous Inactivating Mutations in Human Glucokinase (GDK) gene. **Molecular Endocrinology**, Bethesda, v. 23, n. 12, p.1983-1989, Dec. 2009.

BATHLA, B.; POLICENI, B.; AGARWAL, A. Neuroimaging in patients with abnormal blood glucose levels. **American Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 6, May 2013.

BEARDSALL, K. Measurement of glucose levels in the newborn. **Early Human Development**, Amsterdam, v. 86, n. 5, p. 263-267, 2010.

BEARDSALL, K.; DIDERHOLM, B. M.; DUNGER, D. B. Insulin and Carbohydrate metabolism. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 22, n. 1, p. 41-55, Feb. 2008.

BOUTELDJA, N.; TIMSON, D. J. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 33, n. 2, p. 105-112, Apr. 2010.

CORNBLATH, M. *et al.* Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: suggested operational thresholds. **Pediatrics**, v. 105, n. 5, p. 1141-1145, May 2000.

\_\_\_\_\_.; ICHORD, R. Hypoglycemia in the Neonate. **Seminars in Perinatology**, New York, v. 24, n. 2, p. 136-149, 2000.

CORRÊA-GIANNELLA, M. L. *et al.* Hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to a mutation in the glutamate dehydrogenase gene. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 56, n. 8, Nov. 2012.

DASHTY, M. A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. **Clinical Biochemistry**, Toronto, v. 46, n. 15, p. 1339-1352, Oct. 2013.

DAVIT-SPRAUL, A. Liver Glycogen Storage Diseases due to phosphorylase system deficiencies: diagnosis thanks to non invasive blood enzymatic and molecular studies. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 104, n. 1-2, p. 137-143, 2011.

DESHPANDE, S.; WARD PLATT, M. W. The investigation and management of neonatal hypoglycemia. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 10, n. 4, p. 351-361, 2005.

FALETRA, F. *et al.* Congenital Hiperinsulinism: clinical and molecular analysis of a large Italian cohort. **Gene**, v. 521, n. 1, p. 160-165, May 2013.

FLANAGAN, S. E. *et al.* Diazoxide-responsive Hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 162, n. 5, p. 987-992, 2010.

FROISSART, R. *et al.* Glucose-6-phosphatase deficiency. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 6, n. 27, p.1-12, 2011.

GATAULLINA, S. *et al.* Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 54, n. 11, p. 1012-1017, 2012.

GONZÁLEZ-BARROSO, M. M. *et al.* Mutations in UCP2 Congenital Hyperinsulinism Reveal a Role for Regulation of Insulin Secretion. **Plos One**, v. 3, n. 12, Dec. 2008.

GUPTA, Y., K., *et al.* Case report on an infant presenting with hypoglycemia, and milk serum. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 4, p. 331-332, Apr. 2012.

HALABY, L. P.; STEINKRAUSS, L. Hypoglycemia: symptom or diagnosis? **Journal of Pediatric Nursing**, Philadelphia, v. 27, n. 1, p. 97-99, 2012.

HARRIS, D. L.; WESTON, P. J.; HARDING, J. E. Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies identified as at risk. **The Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 5, p. 787-791, 2012.

HAWDON, J. M. Definition of neonatal hypoglycaemia: time for rethink? **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal**, v. 98, n. 5, p. 382-383, May 2013.

HAY, W. W. *et al.* Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. **The Journal of Pediatrics**, Saint Louis, v. 155, n. 5, Nov. 2009.



HELESGRAVE, A. J. *et al.* Leucine-sensitive hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with loss of function mutations in 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 7, n. 25, 2012.

\_\_\_\_\_; HUSSAIN, K. Novel Insights Into Fatty Acid Oxidation, Amino Acid Metabolism, and Insulin Secretion From Studying Patients With Loss of Function Mutations in 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 2, p. 496-501, 2013.

HU, S. *et al.* The treatment effect of Diazoxide on 44 patients with congenital Hyperinsulinism. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 11-12, p. 1119-1122, 2012.

HUSSAIN, K. *et al.* Mutations in pancreatic  $\beta$ -cell Glucokinase as a cause of Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and neonatal diabetes mellitus. **Reviews Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 11, n. 3, p. 179-183, Sep. 2010.

\_\_\_\_\_; HINDMARSH, P.; AYNSLEY-GREEN, A. Neonates with Symptomatic Hyperinsulinemic Hypoglycemia Generate Inappropriately Low Serum Cortisol Counterregulatory Hormonal Responses. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 9, p. 4342-4347, 2003.

JAIN, A. *et al.* Hypoglycemia in the Newborn. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 77, p. 1137-1142, 2010.

KAPOOR, R. R. *et al.* Hyperinsulinism-Hyperammonaemia syndrome: novel mutations in the GLUD1 gene and genotype-phenotype correlations. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 161, n. 5, p. 731-735, 2009.

\_\_\_\_\_; HESLEGRAVE, A.; HUSSAIN, K. Congenital Hyperinsulinism due to mutations in HNF4A and HADH. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 11, n. 3, p. 185-191, 2010.

KELLY, A. *et al.* Poor Specificity of Low Growth Hormone and Cortisol Levels During Fasting Hypoglycemia for the Diagnoses of Growth Hormone Deficiency and Adrenal Insufficiency. **Pediatrics**, v. 122, n. 3, p. 552-528, Sep. 2008.

KISHNANI, P. S. *et al.* Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. **Genetics in Medicine**, v. 12, p. 446-463, 2010.

KOCHAR, I. S.; HUSSAIN, K. From hyperinsulinaemic hypoglycaemia to ketotic hypoglycaemia: the range of glucose abnormalities in patients born with intrauterine growth retardation. **European Journal of Pediatric Surgery**, Paris, v. 166, p. 1003-1007, 2007.

KRONENBERG, H. M. *et al.* **Williams**: tratado de endocrinologia. 11. ed. Rio de Janeiro: Saunders, 2010.

LIBERATORE JÚNIOR, R. D. R. *et al.* Hipoglicemia Hiperinsulinêmica da Infância. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. 177-183, 2011.

LORD, K.; De LEÓN, D. D. Monogenic Hyperinsulinemic Hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, v. 3, Feb. 2013.

MAYATEPEK, E.; HOFFMAN, B.; MEISSNER, T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. Best Practice and Research. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v. 24, n. 5, p. 607-618, 2010.

MOHAMED, Z.; ARYA, V. B.; HUSSAIN, K. Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia: Genetic Mechanisms, Diagnosis and Management. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 4, n. 4, p. 169-181, 2012.

OLPIN, S. E. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 36, n. 4, p. 645-658, July 2013.

ONAL, E. E. *et al.* Are the neonatal outcomes similar in large-for-gestational age infants delivered by women with or without gestational diabetes mellitus? **World Journal of Pediatrics**, v. 8, p. 136-139, 2012.

OSBAK, K. K. *et al.* Update on Mutations in Glucokinase (GCK), Wich Cause of the Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemic Hypoglycemia. **Human Mutation**, New York, v. 30, n. 11, p. 1512-1526, 2009.

PLATT, M. W; DESHPANDE, S. Metabolic Adaptation at birth. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 10, n. 4, p. 341-350, 2005.

RAMM-PETTERSEN, A. *et al.* Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT 1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 55, n. 5, p. 440-447, 2013.

ROZANCE, P. J.; HAY, W. W. Describing Hypoglycemia: definition or operational threshold? **Early Human Development**, Amsterdam, v. 86, p. 275-280, 2010.

SENNIAPPAN, S. *et al.* Hyperinsultinaemic hyperglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Lancaster, 2012.

SPERLING, M. A. **Pediatric endocrinology**. 3. ed. Filadélfia: Elsevier, 2008. 912 p.

STANESCU, D. E. *et al.* Novel Presentations of Congenital Hyperinsulinism due to Mutations in the MODY genes: HNF1A e HNF4A. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v. 97, n. 10, p.2026-2030, 2012.

STANLEY, C. A.; BAKEL, L. The causes of neonatal hypoglycemia. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 15, p. 1200-1, 1999.

SUNHEHAG, A. L.; HAYMOND, M. W. Glucose extremes in newborn infants. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 29, p. 244-260, 2002.

TAKETOMO, C. K.; HODDING, J. H.; KRAUS, D. M. **Pediatric Dosage Handbook**. 17. ed. Hudson: Lexi Pub, 2010.

VICTOR, Y. H.; UPADHAYAY, A. Neonatal Management of the growth-restricted infant. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 9, n. 5, p. 403-409, 2004.

## **APÊNDICE – PROTOCOLO DE MANEJO DA HIPOGLICEMIA NEONATAL**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

### **PROTOCOLO DE MANEJO DA HIPOGLICEMIA NEONATAL**

Dr. Rafael Mantovani  
Dra. Aline de Lima Andrade Ferreira

#### **OBJETIVOS:**

- Identificar recém-nascidos com fatores de risco para hipoglicemia e rastreá-los;
- Definir limiares glicêmicos que indiquem a necessidade de intervenção terapêutica;
- Tratar adequadamente a hipoglicemia;
- Conduzir o RN após o tratamento de urgência.

#### **DEFINIÇÃO DE HIPOGLICEMIA NEONATAL:**

- Glicemia < 50mg/dL (RNs > 24 – 48 horas de vida).
- RNs menores: não há valor de glicemia que seja consenso na literatura.

Nesse protocolo, será optado por valores de glicemia que indiquem a necessidade de uma intervenção terapêutica, de acordo com o tempo de vida.

#### **RECÉM-NASCIDOS (RN) COM RISCOS DE HIPOGLICEMIA:**

- Pré-termos;
- Pequenos para a idade gestacional (PIG);
- Grandes para a idade gestacional (GIG);
- Filhos de mães diabéticas;
- Filhos de mães que utilizaram medicações hipoglicemiantes;
- Crescimento intrauterino restrito (CIUR).
- Com sinais de insuficiência hormonal.
- Doentes;
- Em uso de nutrição parenteral.

#### **SINAIS E SINTOMAS DE HIPOGLICEMIA:**

- Podem ser assintomáticas
- Sintomas: tendem a ser inespecíficos e comuns a várias outras desordens no período neonatal: palidez, tremores, apnéia, cianose, taquicardia, hipotermia, irritabilidade, letargia, hipotonia, choro fraco, sucção débil e recusa alimentar, convulsões, coma, morte.
- Pesquisar todo RN que não estiver bem e excluir doenças que possam cursar com hipoglicemia.

### **TRIAGEM:**

- A triagem será feita com o uso de glicosímetros portáteis por sua praticidade, mas toda glicemia capilar baixa deverá ser confirmada pela dosagem da glicemia sérica.
- Não atrasar o tratamento aguardando o resultado da glicemia sérica.

#### 1 - RNs < 24 horas de vida:

- RNs sintomáticos (com ou sem fatores de risco): dosar imediatamente a glicemia.
- RNs com fatores de risco e assintomáticos:  
Iniciar a triagem com 1 hora de vida, repetir com 2h de vida e medir a glicemia a cada 2 a 3 horas, antes das dietas e até 24 horas de vida.

#### 2- RNs >24 horas de vida:

Manter a triagem de acordo com o fator de risco:

- Filhos de mães diabéticas, GIGs, PIGs e pré-termos tardios: manter a triagem apenas se a glicemia persistir < 45mg/dL.
- CIUR: manter a triagem se glicemia < 45mg/dL ou a cada 6 horas até 72 horas de vida.

3- RNs com suspeita de deficiências hormonais (deficiência de cortisol, GH ou ambos ou panhipopituitarismo): glicemias a cada 6 horas se o aleitamento não estiver bem estabelecido.

4 - RNs filhos de mães em uso de hipoglicemiantes: triagem individualizada de acordo com a meia vida da droga em uso.

5- RNs doentes: medir a glicemia a cada 6 a 8 horas e ajustar os horários de acordo com a necessidade.

6 - RNs em uso de nutrição parenteral: glicemias a cada 6 a 8 horas nas primeiras 72 horas. Após esse período, em RNs estáveis, medir 1 vez ao dia.

- Como medir a glicemia capilar:

Técnica adequada: aquecer o calcanhar, limpar com álcool a 70% e esperar secar. A punção deve ser rápida e profunda com lanceta ou agulha de 25 x7mm. Desprezar a primeira gota.

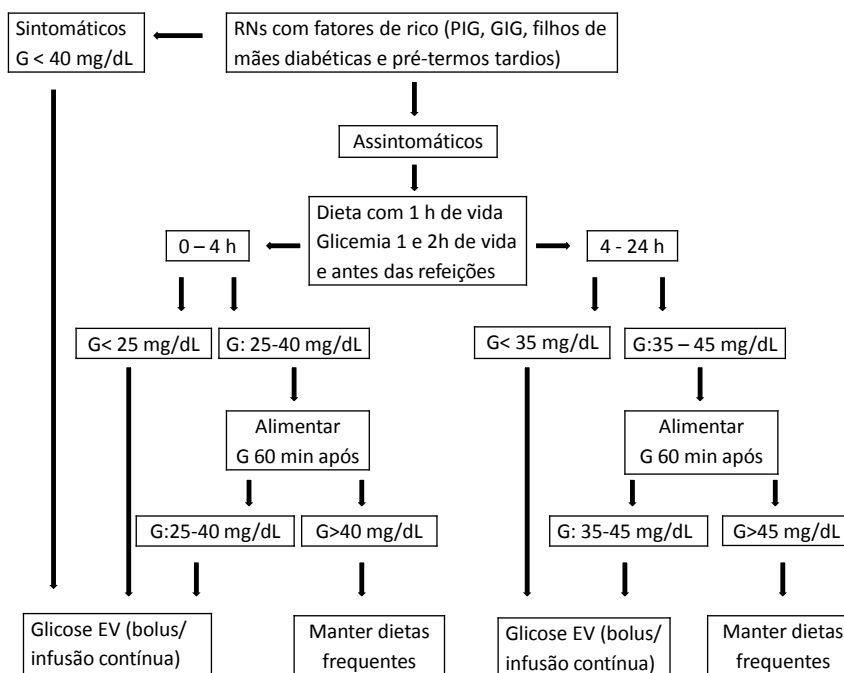
## TRATAMENTO

Orientações iniciais:

- 1- Promover a dieta precoce (até 1h de vida) e frequente (a cada 2 a 3 horas).
- 2- Se houver necessidade de acesso venoso, manter uma via apenas para a infusão de glicose.
- 3- Se a hipoglicemia for persistente ou necessitar de altas taxas de infusão de glicose, providenciar, de preferência, um acesso venoso central.
- 4- Sondas nasogástricas ou gastrostomia poderão ser usadas nos pacientes que estiverem sem possibilidade de via oral.

Intervenção terapêutica deve ocorrer quando:

- RN sintomático, com glicemia  $< 40\text{mg/dL}$ .
- RN assintomático (com fatores de risco):
  - 0 – 4 horas de vida: se glicemia  $< 40\text{mg/dL}$
  - 4 – 24 horas de vida: se glicemia  $< 45\text{ mg/dL}$
  - Após 24 horas de vida: se glicemia  $< 50\text{mg/dL}$ .



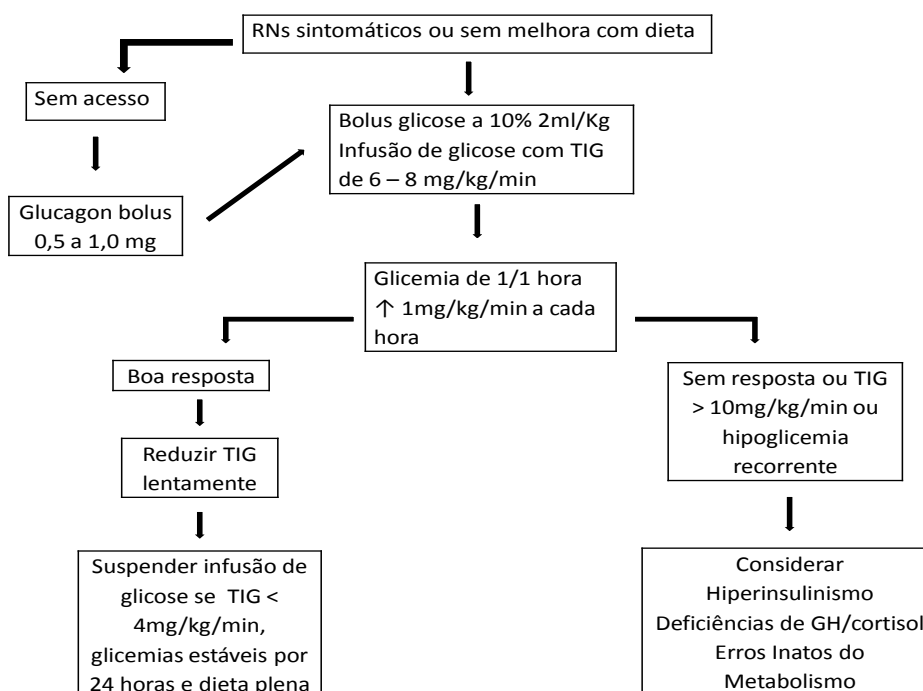
Fluxograma de manejo do RN com hipoglicemia. GIG: grande para idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional; G: glicemia

Tratamento do quadro agudo:

- Para os RNs sintomáticos ou com indicação de glicose venosa, fazer um bolus de 200mg/Kg de glicose a 10% (2ml/kg). Evitar bolus com concentrações mais altas.
- O bolus de glicose deve ser seguido da infusão venosa contínua de glicose, com taxa de infusão de glicose (TIG) inicial de 6 a 8 mg/Kg/min. A glicemia deverá ser medida a cada 1 a 2 horas e a TIG aumentada 1mg/kg/min a cada hora, se necessário. A glicemia deverá ser mantida acima de 45 – 50 mg/dL (evitar glicemias mais elevadas).
- Na ausência de acesso venoso, pode ser feita uma dose de 0,5 a 1,0 mg de Glucagon por via subcutânea ou intramuscular, que elevará a glicemia por alguns minutos, até que o acesso seja conseguido.
- Se forem necessárias TIG elevadas, pode-se associar o Glucagon em infusão venosa ou subcutânea contínuas na dose de 1 a 20 µg/kg/hora.
- Iniciar a dieta enteral o mais rápido possível, ainda que por sonda nasogástrica. Preferir o leite materno ao uso de fórmulas.

#### Suspensão do tratamento:

O soro venoso deverá ser mantido até que ocorra estabilização da glicemia > 50mg/dL por pelo menos 24 horas. Reduzir 1mg/kg/min na TIG a cada 6 a 12 horas até 4mg/kg/min. Medir a glicemia antes e após cada redução. Suspender o soro quando houver pelo menos 4 a 6 horas de TIG a 4mg/kg/min, desde que o RN esteja com capacidade plena de dieta oral.



Fluxograma do tratamento agudo da hipoglicemia. RN: recém nascido; TIG: taxa de infusão de glicose;

### TRATAMENTO DOS CASOS REFRATÁRIOS:

- Nos RNs que necessitarem de altas taxas de infusão de glicose ( $> 10 - 12\text{mg/k/min}$ ) para manter a glicemia ou que apresentem hipoglicemia recorrente ou que persista após 24 a 72 horas de tratamento, pensar em hiperinsulinismo congênito, deficiências hormonais e Erros Inatos do Metabolismo.
- Nesses pacientes, deverá ser colhida uma “**amostra crítica**” para a abordagem diagnóstica. Consiste na coleta de amostra de sangue durante episódio de hipoglicemia (glicemia  $< 50\text{mg/dL}$ ) para a dosagem das seguintes substâncias:
  - glicose, insulina, amônia, corpos cetônicos, gasometria venosa, alanina, lactato, peptídeo C, Hormônio do Crescimento e Cortisol
- Na suspeita de hiperinsulinismo, deverá ser iniciado o Diazóxido empiricamente, na dose de 5- 15 mg/kg/dia por via oral, dividida em 3 vezes ao dia. Se o paciente for responsivo ao Diazóxido, este deverá ser mantido. Deve-se associar o uso de Hidroclorotiazida na dose de 7-10mg/kg/dia para evitar a retenção hídrica. A Hidroclorotiazida tem ainda efeito hiperglicemiante.
- Se não houver resposta ao Diazóxido (após pelo menos 5 dias de uso), pode-se tentar o uso de Octreotide na dose de 15 a 50  $\mu\text{g/kg/dia}$  (EV contínuo ou SC, dividido em 3 a 4 vezes ao dia) e Glucagon em infusão contínua (20 a 40  $\mu\text{g/Kg/h}$ ).
- O alvo glicêmico nesses pacientes será  $> 60\text{mg/dL}$ , uma vez que não apresentam combustíveis alternativos.
- O uso de corticóides está contraindicado no hiperinsulinismo e na deficiência de Glicose-6-Fosfatase. Deve ainda ser evitado se não houver suspeita de deficiência de cortisol, pois pode prejudicar o diagnóstico etológico da hipoglicemia.
- Nos casos refratários, o serviço de Endocrinologia Pediátrica deverá ser comunicado.