

Hipoglicemia na Infância: Resultados de um Protocolo de Avaliação Prospectiva em Crianças com Até 1 Ano de Idade

RESUMO

O objetivo deste trabalho é relatar a experiência na aplicação de um protocolo de avaliação de hipoglicemia. Realizamos um estudo prospectivo com treze crianças com sintomas de hipoglicemia atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com idade média de $5,3 \pm 4,5$ meses, das quais oito pacientes eram do sexo feminino. Os pacientes foram submetidos ao teste de jejum, estímulo com glucagon e dosagens de glicemia, lactato, pH, ácidos graxos, insulina, peptídeo C, TSH, GH e cortisol, além de urina para avaliação de cetonúria. Dos treze pacientes avaliados, oito apresentaram hipoglicemia persistente e cinco apresentaram hipoglicemia transitória. O diagnóstico mais freqüente foi hiperinsulinismo persistente. Sugerimos a utilização de um protocolo simples de avaliação para hipoglicemia, que contempla as principais etiologias em crianças e que facilita o manejo desses pacientes. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/9:1493-1497**)

Descritores: Hipoglicemia; Infância; Neonatos; Criança

ABSTRACT

Childhood Hypoglycemia: Results of Prospective Evaluation Protocols in Children with Up to 1 Year of Age.

The aim of this study is to present the experience of applying hypoglycemia evaluation protocol. We performed a prospective study with 13 children with hypoglycemia symptoms at the Hospital of Clinicas of Porto Alegre, with range age 5.3 ± 4.5 months and eight patients are female. The patients had been submitted to glucagon fasting test and blood glucose, lactate, pH, C peptide, insulin, fatty acids, TSH, GH, cortisol, and urine ketones were measured. Eight patients presented persistent hypoglycemia and five presented transitory hypoglycemia. The most frequent diagnosis was persistent hyperinsulinism. We suggest the use of a simple protocol for the evaluation of hypoglycemia, which contemplates the identifications of the main etiologies in children and facilitates the handling of these patients. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/9:1493-1497**)

Keywords: Hypoglycemia; Childhood; Neonates; Children

AHIPOGLICEMIA É UM ACHADO FREQUENTE em recém-nascidos (RN), particularmente no primeiro ano de vida (1). Na maioria dos RN saudáveis, a freqüente observação dos níveis reduzidos de glicemia não está relacionada a qualquer problema clínico e reflete um processo normal de adaptação à vida extra-uterina (2). Aproximadamente 30% dos RN não conseguem manter seus níveis de glicemia maiores que 30 mg/dl, caso sua primeira refeição seja atrasada em 3 a 6 horas após o seu nascimento (3). A hipoglicemia é geralmente causada por redução das reservas de energia, hiperinsulinemia e/ou excessivo gasto energético. O risco de hipoglicemia transitória está aumenta-

artigo original

TICIANA C. RODRIGUES
MAIKEL COLLI
MAURO A. CZEPIELEWSKI

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Recebido em 14/05/07
Aceito em 18/06/07

do em prematuros e pequenos para a idade gestacional (PIG), em filhos de mães diabéticas, em crianças com hiperinsulinismo, pacientes com sepse, hipotermia, anóxia perinatal e cardiopatia congênita (4,5). Aproximadamente 50% desses episódios hipoglicêmicos são assintomáticos e detectados devido a algum fator predisponente associado (6). A maioria dessas crianças recupera-se espontaneamente, entretanto 10 a 20% delas podem necessitar de infusão endovenosa de glicose (6). Uma distinção temporal é feita entre hipoglicemia transitória e persistente. Os episódios que durarem mais de uma semana são considerados persistentes e merecem uma investigação etiológica (7). As hipoglicemias recorrentes ou persistentes representam um grupo heterogêneo de distúrbios, com hipoglicemias mais severas e representando maior gravidade à criança.

A patologia mais comum nos quadros persistentes é o hiperinsulinismo, cujo diagnóstico é clínico e laboratorial, englobando um número conhecido e mesmo desconhecidos de mutações genéticas (8). Os casos severos e presentes no período neonatal são devido a mutações no gene do receptor tipo 1 da sulfoniluréia (SUR1) ou do retificador interno dos canais de potássio da célula beta (kir 6.2) (9). Os casos leves são mais tardios e são, em alguns pacientes, devido a mutações nos genes da glucoquinase ou glutamato desidrogenase (10,11).

A glicemia capilar, embora extremamente útil para a triagem de pacientes em risco de hipoglicemia, não estabelece o diagnóstico, havendo necessidade da realização da glicemia sérica. De um modo em geral, o ponto de corte utilizado para o diagnóstico de hipoglicemia é 40 mg/dl (12,13), mas há outros valores sugeridos conforme a faixa etária da criança; menores do que 20 mg/dl para prematuros e menores do que 30 mg/dl para os primeiros três dias de uma criança nascida a termo (14).

A hipoglicemia está associada a potenciais danos neurológicos e, assim, caracteriza uma situação clínica que exige diagnóstico preciso e manejo urgente. Apesar dessas peculiaridades, não há consenso sobre a melhor forma de abordagem, sendo propostos vários protocolos de investigação.

É importante salientar a extrema variabilidade do quadro clínico que pode associar-se à hipoglicemia. A tabela 1 descreve os sintomas mais frequentes conforme a idade do paciente.

O objetivo deste trabalho é relatar a experiência do nosso serviço na aplicação de um protocolo de avaliação de hipoglicemia, organizado a partir de uma série de achados na literatura e implementado desde 2000.

MÉTODOS

Estudo prospectivo que incluiu 13 crianças com hipoglicemia acompanhadas pela equipe de endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de abril de 2001 a dezembro de 2004. Empregou-se, nesses pacientes, o mesmo protocolo de avaliação.

Definição de hipoglicemia

Foram incluídos pacientes que apresentavam glicemia capilar menor do que 40 mg/dl com confirmação por glicemia sérica.

Protocolo para o teste de jejum

Foram coletados exames durante a hipoglicemia espontânea. Nos pacientes que apresentavam apenas história de hipoglicemia ou que já estavam em tratamento com dieta ou infusão de glicose, procedeu-se ao teste de jejum para a indução do episódio hipoglicêmico, utilizando a idade do paciente como critério de tempo para ocorrência de hipoglicemia (15):

| Idade | < 6 meses | 6-8 m | 8-12m | 1-2 anos | 2-7 anos | > 7 anos |
|-----------------------|-----------|-------|-------|----------|----------|----------|
| Tempo máximo de jejum | 8 h | 12 h | 16 h | 18 h | 20 h | 24 h |

Protocolo de avaliação

O teste foi iniciado pela manhã, mantendo-se o acesso venoso periférico heparinizado ou com soro fisiológico. Realizou-se glicemia capilar de hora em hora, ou antes, no caso de sintoma ou sinal suspeito. Quando a glicemia capilar atingisse valores menores que 40 mg/dl, procedia-se à coleta de uma amostra de sangue para dosagens de glicemia (método enzimático colorimétrico-oxidase, em mg/dl), lactato (método sinético-colorimétrico), pH (método de potenciometria), ácidos graxos (espectrometria de Massatandem), insulina (método de eletroquimioluminescência,

Tabela 1. Sinais e sintomas de hipoglicemia em diferentes estágios da criança.

| Neonatos | Crianças |
|--|---|
| Sintomas autonômicos: Palidez, sudorese e taquipnéia | Sintomas autonômicos: Palidez, fraqueza, sudorese, náuseas, vômitos, dor abdominal e fome |
| Sintomas neuroglicopênicos: Apnéia, hipotonia, irritabilidade, choro anormal, dificuldade de sucção, convulsão e coma | Sintomas neuroglicopênicos: Confusão, irritabilidade, cefaléia, distúrbio visual, mudança de comportamento, convulsão e coma |

em mU/ml), peptídeo C (método de eletroquimioluminescência, em ng/ml), tireotrofina (TSH) (método de eletroquimioluminescência, em μ UI/ml), hormônio de crescimento (GH) (método quimioluminescência, em ng/dl) e cortisol (método eletroquimioluminescência, em μ g/dl), além de urina para avaliação de cetonúria (método nitroprussiato de sódio). Após essa coleta, injetava-se glucagon na dose de 0,03 mg/kg intravenoso ou intramuscular (máximo de 1 mg), com posteriores coletas de glicemia nos tempos 20 e 30 minutos, cortisol e GH nos tempos 60, 90 e 120 minutos.

Interpretação do teste

A elevação da glicemia plasmática de pelo menos 25 mg/dl acima do valor inicial sugere fortemente o diagnóstico de hiperinsulinismo (16). No momento da hipoglicemia, níveis de insulina sérica maiores que 6 μ U/ml e níveis de peptídeo C maiores que 0,6 ng/ml reforçam esse diagnóstico, associados a níveis reduzidos de cetonas e ácidos graxos, além de uma resposta normal ao cortisol e GH. Nas deficiências de cortisol e GH, as crianças apresentam-se cetóticas, os níveis de insulina estão reduzidos, o lactato é normal e não há resposta da glicemia ao estímulo com glucagon. Desordens da oxidação dos ácidos graxos são sugeridas por acidose metabólica, hipoglicemia cetótica e elevação dos níveis de ácidos graxos livres. Outros erros inatos do metabolismo são suspeitados quando há presença de acidose metabólica, distúrbios hidroeletrólíticos e alteração da função hepática. O protocolo recomenda que as amostras de sangue dos tempos 60, 90 e 120 minutos sejam armazenadas para posterior

processamento, após o conhecido resultado das coletas basais, em função do elevado custo dessas dosagens laboratoriais.

RESULTADOS

Durante o período de utilização do protocolo, foram avaliadas 13 crianças com hipoglicemia. Dos 13 pacientes estudados, 5 pacientes eram do sexo feminino e 8 eram masculinos. A descrição dos pacientes com seus respectivos diagnósticos, sintomatologia e idade estão descritos na tabela 2.

Os pacientes identificados pelos números 1, 4, 8, 9 e 11 apresentaram hiperinsulinismo transitório em decorrência de suas patologias de base, não foram submetidos ao teste de jejum em função da gravidade de suas doenças. As seguintes orientações foram dadas: manter o aporte adequado de carboidratos, aguardar melhores condições clínicas e posteriormente, caso ainda fosse necessário, realizar o teste de jejum. Porém, todos apresentaram resolução das hipoglicemias com a recuperação clínica. Os pacientes restantes foram submetidos à avaliação. O protocolo foi efetivo em todos os pacientes estudados, sendo que nos pacientes 6 e 10 a avaliação do distúrbio genético contribuiu para a obtenção do diagnóstico. A descrição dos exames laboratoriais no basal e após os testes de estimulação estão descritos nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 2. Descrição clínica e diagnóstico dos pacientes com hipoglicemia.

| Paciente | Idade | Sintomatologia | Diagnóstico |
|----------|-------------|---|------------------------------|
| 1 | 1 h de vida | PIG, retardo de crescimento intra-uterino, hipotonia | Baixo peso |
| 2 | 1 h de vida | Crises convulsivas | Hiperinsulinismo persistente |
| 3 | 3 dias | Crises convulsivas, irritabilidade | Hiperinsulinismo persistente |
| 4 | 15 dias | PIG, apnéias, bradicardia, crise convulsiva | Baixo peso |
| 5 | 4 meses | Crises convulsivas | Hiperinsulinismo persistente |
| 6 | 6 meses | Hepatomegalia, retardo de desenvolvimento neuro-psicomotor | Galactosemia |
| 7 | 3 meses | Hipotonia, choro anormal, hepatomegalia, icterícia | Panhipopituitarismo |
| 8 | 5 dias | PIG, choro anormal, hipotonia | Prematuridade |
| 9 | 20 dias | PIG, sepse neonatal, prematuro | Sepse neonatal |
| 10 | 1 ano | Náuseas, vômitos, sudorese, icterícia, convulsão e coma | Glicogenose |
| 11 | 17 dias | PIG, sepse neonatal, cianose peri-oral, hipotonia, convulsão | Prematuridade+sepse |
| 12 | 1 ano | Cianose, hipotonia, torpor | Hiperinsulinismo persistente |
| 13 | 4 meses | Vômitos, sudorese, tremores, choro anormal, hipotonia e icterícia | Deficiência de GH |

Tabela 3. Resultados laboratoriais no momento da sintomatologia de hipoglicemia.

| Paciente | Glicemia | Cetonúria | pH | TSH | lactato | Insulina | peptídeo C |
|----------|----------|-----------|-----|-----|---------|----------|------------|
| 2 | 20 | negativo | 7,4 | 3,8 | 0,96 | 12,6 | 5,0 |
| 3 | 36 | negativa | 7,4 | 2,9 | 0,85 | 8,9 | 2,6 |
| 5 | 30 | negativa | 7,3 | 3,0 | 1,2 | 20,4 | 3,1 |
| 6 | 35 | negativo | 7,1 | 3,9 | 1,0 | < 0,2 | < 0,5 |
| 7 | 33 | positiva | 7,2 | 2,0 | 1,1 | < 0,2 | < 0,5 |
| 10 | 17 | negativa | 7,0 | 3,5 | 5,06 | < 0,2 | < 0,5 |
| 12 | 26 | negativa | 7,2 | 4,0 | 1,1 | 19 | 2,3 |
| 13 | 20 | positiva | 7,3 | 2,5 | 0,8 | < 0,2 | < 0,5 |

Tabela 4. Resultados basais ao teste de jejum com estímulo do glucagon em crianças com hipoglicemia.

| | glicose zero | glicose 20' | glicose 30' | cortisol zero | cortisol 60' | cortisol 90' | cortisol 120' | GH zero | GH 60' | GH 90' | GH 120' |
|----|--------------|-------------|-------------|---------------|--------------|--------------|---------------|---------|--------|--------|---------|
| 2 | 20 | 55 | 68 | 14,8 | 13,7 | 15,0 | 33,0 | 1,21 | 3,0 | 7,0 | 10,0 |
| 3 | 36 | 109 | 124 | 9,0 | 34,8 | 20,0 | 9,7 | 5,5 | 4,3 | 13,5 | 23 |
| 5 | 30 | 94 | 134 | 23,0 | — | — | — | 2,0 | — | — | — |
| 6 | 35 | 50 | 45 | 20,0 | 25,0 | 34,0 | 39,5 | 0,96 | 3,5 | 5,0 | 12,0 |
| 7 | 33 | 40 | 45 | 2,5 | 5,0 | 5,5 | 8,0 | 0,55 | 2,30 | 1,80 | 3,00 |
| 10 | 17 | 20 | 35 | 32,5 | 48,1 | 43,2 | 40,0 | 1,42 | 0,99 | 28,30 | 11,10 |
| 12 | 26 | 55 | 70 | 21,1 | — | — | — | 13,9 | — | — | — |
| 13 | 20 | 16 | 18 | 33,4 | 36,6 | 31,32 | 38,05 | 2,13 | 1,96 | 3,35 | 1,99 |

DISCUSSÃO

Nosso trabalho analisa o emprego de um protocolo de avaliação de hipoglicemia em crianças menores de 1 ano de idade. Descrevemos como a simplificação e a objetivação da investigação à criança com hipoglicemia pode ser útil na prática clínica e eficiente na resolução diagnóstica.

Apesar de esse grupo de pacientes ser composto por uma amostra heterogênea, ele representa a frequente sintomatologia observada e os diagnósticos mais encontrados, demonstrando a experiência de atendimento em um hospital terciário. Nos pacientes com hipoglicemia persistente, o diagnóstico mais frequente foi hiperinsulinismo, o que é compatível com a descrição da literatura e representa uma secreção inadequada de insulina diante de níveis reduzidos de glicose, estando associado a níveis baixos de corpos cetônicos e ácidos graxos livres. No diagnóstico diferencial da hipoglicemia, o médico assistente deve levar em conta não apenas a glicose baixa, mas também o restante dos sinais e sintomas, assim como descrito na tabela 2. Um exemplo disso é a alteração hepática que favorece o diagnóstico diferencial entre sepse, hipopituitarismo, galactosemia, intolerância à frutose e doença do armazenamento do glicogênio (17).

O teste de jejum realizado em crianças é seguro, desde que realizado em ambiente hospitalar e com assistência médica adequada (15).

Na literatura brasileira, há descrição apenas de relatos de casos de pacientes com hipoglicemia ou revisões da literatura, sendo o nosso artigo o primeiro a descrever um grupo maior de pacientes com esse sintoma. Um outro estudo descreveu um protocolo semelhante de investigação, porém os níveis de peptídeo C e lactato não são coletados rotineiramente no momento basal e o tempo máximo de espera para hipoglicemia não é descrito. A dosagem de peptídeo C é realizada apenas em situações de suspeita de hipoglicemia factícia e os valores de glicemia e insulina para interpretação dos resultados também são distintos. Reforçamos a importância

da dosagem do peptídeo C para reforço do diagnóstico de hiperinsulinismo e confirmação da origem endógena da insulina. Ainda nesse estudo, consideram-se os valores glicêmicos maiores que 40 mg/dl sobre o valor basal após teste de estímulo com o glucagon, enquanto no nosso protocolo consideramos os valores maiores que 25 mg/dl sobre o valor basal, já que há comprovação de sensibilidade com esta resposta ao glucagon, não havendo a necessidade de um aumento de pelo menos 40 mg na glicemia, em resposta ao mesmo teste. Utilizamos valores de insulina maiores que 6 μ U/ml no momento da hipoglicemia, enquanto que na literatura os valores encontrados são diversos, variando desde 5 a 10 μ U/ml ou relação insulina/glicemia superior a 1:4 (6,18). Tal fato não compromete os resultados, visto que os nossos pacientes com hiperinsulinismo possuíam valores bastante elevados durante o episódio de hipoglicemia, inclusive níveis mais elevados que 10 μ U/ml.

Não realizamos as análises moleculares para o esclarecimento diagnóstico.

Na avaliação do diagnóstico diferencial de hiperinsulinismo responsivo ao diazóxido também devemos incluir a síndrome hiperinsulinismo-hiperamoniemia, que está associada a níveis bastante elevados de amônia e que não possui a mesma base genética da desordem de secreção de insulina causada pelas mutações do gene da glutamato desidrogenase (19).

Felizmente, os nossos pacientes com hiperinsulinismo persistente responderam ao tratamento clínico com diazóxido e não necessitaram de intervenção cirúrgica. Um outro estudo com descrição de casuística internacional demonstrou que a maioria de seus pacientes respondeu de maneira satisfatória ao diazóxido, e que apenas 28,5% dos pacientes com hiperinsulinismo persistente necessitaram de intervenção cirúrgica (20). O tratamento de primeira escolha para o manejo do hiperinsulinismo da infância continua sendo o uso do diazóxido (21), porém este pode ou não resolver os episódios de hipoglicemia; nos casos não resolvidos, outras estratégias terapêuticas devem ser avaliadas, incluindo as ressecções pancreáticas.

Em pacientes com fatores de risco conhecidos para hipoglicemia, deve-se reforçar a realização de glicemia capilar e não se deve realizar o teste de jejum, pois na maioria das vezes a hipoglicemia desaparece com a adequada alimentação e resolução da condição clínica de base. Entretanto, quando os níveis reduzidos de glicemia são prolongados e recorrentes, eles podem resultar em um efeito sistêmico agudo ou em alguma seqüela neurológica grave (22). Sendo assim, a abordagem diagnóstica deve ocorrer em paralelo com o tratamento da hipoglicemia. Nos casos com hipoglicemias graves e persistentes, sugerimos a utilização de um protocolo simples de avaliação para hipoglicemia, que contempla as principais etiologias em crianças e que desmistifica o manejo desses pacientes. Uma vez a etiologia definida, o tratamento adequado e dirigido pode ser empregado com sucesso.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Hypoglycaemia of the newborn. Review of the literature. WHO/CHD/97.1. Available at: <http://www.who.int/reproductive-health/docs/hypoglycaemia_newborn.htm>. World Health Organization. Accessed in: January, 2007.
2. Cornblath M, Hawdon JN, Willians AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt M, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. **Pediatrics** 2000;105:1141-5.
3. Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. **N Engl J Med** 1999;340:1200.
4. Dalgıç N, Ergenekon E, Soysal S, Koç E, Atalay Y, Gücüyener K. Transient neonatal hypoglycaemia long-term effects on neurodevelopmental outcome. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2002;15:319-24.
5. Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small-for-gestational-age infants. **Arch Dis Child** 1993;68:269-73.
6. Damiani D, Dichtchekian V, Setian N. Hipoglicemia na infância — ainda um desafio. **J Pediatr** 1997;73:231-8.
7. Brook D. **Clinical Pediatric Endocrinology**. Blackwell Science, 2001.
8. Matthew P, Young J. Persistent neonatal hyperinsulinism. **Clin Paediatr** 1988;27:148-51.
9. Bryan J, Aguilar-Bryan L. The ABCs of ATP-sensitive potassium channels: more pieces of the puzzle. **Curr Opin Cell Biol** 1997;9:553-9.
10. Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. **N Engl J Med** 1998;279:340-5.
11. Stanley CA, Fang J, Kutyna K, Hsu BY, Ming JE, Glaser B, et al. Molecular basis and characterization of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome; predominance of mutations in exons 11 and 12 of the glutamate dehydrogenase gene. HI/HA Contributing Investigators. **Diabetes** 2000;49:667-73.
12. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G. Plasma glucose values in normal neonates: A new look. **J Pediatr** 1986;109:114.
13. Yamauchi Y. Hypoglycemia in healthy, full-term breast-fed neonates during the early days of life: Preliminary observation. **Acta Paediatr Jpn** 1997;39:44.
14. Cornblath M, Reisner SH. Blood glucose in the neonate and its clinical significance. **N Engl J Med** 1965;273:378.
15. Morris AAM, Thekekara A, Wilks Z, Clayton PT, Leonard JV, Aynsley-Green A. Evaluation of fast for investigating hypoglycaemia or suspected metabolic disease. **Arch Dis Child** 1996;75:115-9.
16. Lteif AN, Schwenk WF. Hypoglycemia in infants and children. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999;28:619-45.
17. Lee R, Choo-Kang Chen-Chih JS, Counts DR. Cholestasis and Hypoglycemia: Manifestations of congenital anterior hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2786-9.
18. Stanley CA. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4855-9.
19. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and Hyperammonemia in Infants with Regulatory Mutations of the Glutamate Dehydrogenase Gene. **N Engl J Med** 1998;338:1352-7.
20. Ismail D, Werther G. Persistent hyperinsulinism hypoglycaemia of infancy: 15 years' experience at the Royal Children's Hospital. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2005;18:1103-9.
21. Hussain K. Ketotic hypoglycaemia in children with diazoxide responsive hyperinsulinism of infancy. **Eur J Pediatr** 2005;164:387-90.
22. Fluge G. Neurological findings at follow-up in neonatal hypoglycaemia. **Acta Paediatr Scand** 1975;64:629-34.

Endereço para correspondência:

Ticiano C. Rodrigues
Serviço de Endocrinologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar
90035-003 Porto Alegre, RS
Fax: (51) 2101-8777
E-mail: tcostarodrigues@terra.com.br