

Admission hyperglycemia is a reliable outcome predictor in children with severe traumatic brain injury

Hiperglicemia na admissão é um preditor confiável da evolução de crianças com traumatismo cerebral grave

Nazik Aşlıoğlu¹, Fatih Turna², Muhammet Şükrü Paksu¹

Resumo

Objetivo: Identificar a relação entre hiperglicemia na admissão e desfecho das crianças com traumatismo cerebral grave na alta hospitalar e 6 meses depois.

Método: Análise retrospectiva da glicemia de 61 crianças com traumatismo cerebral grave admitidas na unidade de tratamento intensivo pediátrico entre 1/11/2005 e 30/10/2009. Foi considerado um ponto de corte de > 150 mg/dL para o diagnóstico da hiperglicemia, com base na literatura. A evolução foi avaliada pela escala de resultados de Glasgow na alta hospitalar e 6 meses após a alta. O óbito também foi analisado como uma evolução.

Resultados: A glicemia média dos pacientes na admissão foi de 251 mg/dL (68-791). Verificou-se hiperglicemia na admissão em 51 pacientes (83,6%). Encontrou-se uma correlação positiva moderadamente significativa entre glicemia na admissão e gravidade do traumatismo craniano segundo a escala abreviada de injúrias ($r = 0,46$). A glicemia média dos não sobreviventes foi significativamente maior (207 mg/dL *versus* 455 mg/dL, $p < 0,001$). A glicemia média dos pacientes com má evolução foi significativamente maior, comparada à daqueles com boa evolução, na alta hospitalar e 6 meses após a alta (185 mg/dL *versus* 262 mg/dL, $p < 0,15$ e 184 mg/dL *versus* 346 mg/dL, $p < 0,04$, respectivamente).

Conclusões: A hiperglicemia pode ser considerada um marcador de lesão cerebral e, quando presente na admissão, pode refletir um dano cerebral extenso, frequentemente associado a desfecho negativo e mortalidade. São necessários mais estudos para investigar o efeito do controle rigoroso da glicemia sobre a mortalidade e a evolução.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):325-328: Traumatismo craniano grave, hiperglicemia, evolução, crianças.

Abstract

Objective: To identify the relationship between admission hyperglycemia and outcome in children with severe brain injury at hospital discharge and 6 months later.

Method: A retrospective analysis of blood glucose levels was conducted in 61 children with severe brain injury admitted to the Pediatric Intensive Care Unit between November 1, 2005 and October 30, 2009. Hyperglycemia was considered for a cut off value of > 150 mg/dL, based on literature. Outcome was measured with the Glasgow Outcome Scale at hospital discharge and 6 months after discharge. Death was also analyzed as an outcome measure.

Results: Mean admission blood glucose of the patients was 251 mg/dL (68-791). Hyperglycemia was noted on admission in 51 (83.6%) patients. A moderately significant positive correlation was found between admission blood glucose and severity of head trauma according to Abbreviated Injury Score ($r = 0.46$). Mean admission glucose level of non-survivors was significantly higher (207 mg/dL vs. 455 mg/dL, $p < 0.001$). Mean blood glucose level of the patients in bad outcome group was found significantly higher compared to that of the patients in good outcome group at hospital discharge and 6 months after discharge (185 mg/dL vs. 262 mg/dL, $p < 0.15$ and 184 mg/dL vs. 346 mg/dL, $p < 0.04$, respectively).

Conclusions: Hyperglycemia could be considered as a marker of brain injury and, when present upon admission, could reflect extensive brain damage, frequently associated with mortality and bad outcome. Further studies are needed to investigate the effect of strict glycemic control on mortality and outcomes.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):325-328: Severe head injury, hyperglycemia, outcome, children.

Introdução

O traumatismo cerebral (TC) é a maior causa de mortalidade entre crianças e acarreta morbidade significativa entre os sobreviventes. Embora as injúrias relacionadas ao evento traumático sejam a principal causa de morte precoce, condi-

ções que se desenvolvem após o trauma, tais como hipóxia, hipotensão, aumento na pressão intracraniana e hiperglicemia, aumentam a mortalidade¹⁻³. Portanto, a prevenção e o tratamento precoce de patologias que possam ocasionar

1. Assistant professor, Division of Pediatric Critical Care, School of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turquia.

2. Department of Pediatrics, School of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turquia.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Aşlıoğlu N, Turna F, Paksu MS. Admission hyperglycemia is a reliable outcome predictor in children with severe traumatic brain injury. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):325-8.

Artigo submetido em 17.01.11, aceito em 14.03.11.

doi:10.2223/JPED.2097

lesões secundárias são consideradas medidas eficazes para melhorar a evolução dos pacientes. Apesar de receberem tratamentos agressivos, muitos pacientes, muitos sobreviventes do TC grave apresentam deficiências persistentes tanto neurológicas quanto psicológicas e de desenvolvimento social. Nos últimos anos, importantes pesquisas procuraram entender melhor essas deficiências e melhorar a evolução das crianças. A hiperglicemia em vítimas de trauma tem sido associada a politraumatismo, TC significativo, baixa pontuação na escala de coma de Glasgow (ECG) e má evolução neurológica. A relação entre hiperglicemia pós-traumatismo craniano e evolução dos pacientes é analisada pela literatura sobre trauma tanto em adultos quanto em crianças. Existe uma relação inequívoca entre hiperglicemia, gravidade do traumatismo craniano e evolução pós-traumatismo craniano em pacientes adultos^{4,5}. Nas crianças, no entanto, o impacto da hiperglicemia na evolução é menos evidente, e as consequências diretas da hiperglicemia e das intervenções terapêuticas para controlar os níveis de glicemia na evolução dos pacientes permanecem desconhecidas. O objetivo deste estudo retrospectivo foi identificar a relação entre glicemia na admissão dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) devido a traumatismo craniano grave e mortalidade, evolução na alta hospitalar e 6 meses e gravidade do trauma.

Métodos

Neste estudo unicêntrico, foram analisados retrospectivamente os prontuários médicos dos pacientes menores de 18 anos admitidos na UTIP do Ondokuz Mayıs University Medical Faculty entre 01/11/2005 e 30/10/2009 devido a traumatismo craniano grave, definido por uma pontuação inicial na ECG ≤ 8 . Excluímos pacientes sem registro da glicemia no momento da admissão, e então revisamos os prontuários dos pacientes identificados e incluídos. Nenhuma das crianças recebeu infusão intravenosa de glicose ou corticosteroides, e nenhuma apresentava história prévia de diabetes melito ou doença endócrina, conforme as informações sobre suas famílias contidas nos arquivos médicos. A amostra de sangue foi coletada de veia periférica em nossa unidade de emergência no momento da admissão e os níveis glicêmicos medidos nas amostras de sangue foram registrados. Considerou-se o ponto de corte de > 150 mg/dL para o diagnóstico de hiperglicemia, e de < 60 mg/dL para o diagnóstico de hipoglicemia, com base na literatura⁶. Quando o nível glicêmico era > 180 mg/dL, era iniciado tratamento com insulina, segundo o protocolo para o tratamento de hiperglicemia da nossa UTIP. Foram registradas as características demográficas dos pacientes, as causas do traumatismo craniano, os traumas que acompanharam o traumatismo craniano, a intubação, o número de dias em ventilação mecânica, o tempo de internação na UTIP e a mortalidade. Escores de trauma e mortalidade na admissão foram calculadas a partir dos registros médicos dos pacientes. Escolhemos a pontuação na escala de resultados de Glasgow (ERG) como critério de medida de desfecho. As pontuações na ERG dos sobreviventes foram calculadas no momento da alta hospitalar e 6 meses após a alta, utilizando-se os registros médicos. Os pacientes foram divididos em

dois grupos: o grupo com boa evolução (pontuação na ERG de 4-5) e o grupo com má evolução (pontuação na ERG de 1-3). O óbito também foi analisado como uma evolução.

A análise estatística foi realizada empregando-se o SPSS 15 (Statistical Package for the Social Sciences versão 15) for Windows. Os dados foram apresentados como mediana (mínimo-máximo) e número (percentual), salvo especificação em contrário. O teste Mann-Whitney U foi utilizado para a comparação intergrupos. A relação entre a escala abreviada de injúrias (*abbreviated injury score*, AIS) e o nível glicêmico foi analisada com o teste de correlação de Spearman. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$. A aprovação do comitê de ética local foi obtida antes da realização do estudo.

Resultados

Um total de 65 pacientes foi internado na UTIP devido a traumatismo craniano grave entre 01/11/2005 e 30/10/2009. Quatro pacientes que abandonaram o acompanhamento após a alta hospitalar foram excluídos. Dos 61 pacientes que constituíram o grupo de estudo, 19 (31%) eram meninas e 42 (69%) eram meninos, com idade média de 48 meses (3 meses-18 anos). Ao se analisarem as causas do traumatismo craniano, 17 pacientes (28%) eram ocupantes de veículo automotor, 19 pacientes (31%) foram atropelados e 25 pacientes (41%) sofreram quedas. Enquanto 22 pacientes (36%) apresentaram traumatismo craniano isolado, foi verificado politraumatismo em 39 pacientes (64%). Quarenta e cinco (73,8%) pacientes necessitaram de intubação endotraqueal e ventilação mecânica. Enquanto a duração média da ventilação mecânica foi de 4 dias (1-13 dias), o tempo médio de internação na UTIP foi de 5 dias (1-120 dias). Dos 61 pacientes, 14 faleceram, gerando uma taxa de mortalidade de 23%. As características demográficas e os escores de trauma e mortalidade dos pacientes são mostrados na Tabela 1. A gravidade do traumatismo craniano segundo a AIS variou entre 3 e 6 (Tabela 2). A evolução dos 47 sobreviventes que receberam alta foi avaliada segundo a ERG na ocasião da alta hospitalar e 6 meses após a alta. Vinte pacientes (42,5%) apresentaram boa evolução e 27 pacientes (57,5%) apresentaram má evolução na alta hospitalar. Seis meses depois, 37 pacientes (78,7%) apresentaram boa evolução, e 10 pacientes (21,3%) apresentaram má evolução.

A glicemia média dos pacientes na admissão foi de 251 (68-791) mg/dL. Foi detectada hiperglicemia na admissão em 51 pacientes (83,6%). Não foi detectada hipoglicemia em nenhum dos pacientes. Foi encontrada uma correlação positiva e moderadamente significativa entre a glicemia na admissão e a gravidade do traumatismo craniano segundo a AIS ($r = 0,46$); ou seja, o nível médio de glicemia se elevou à medida que a gravidade do traumatismo craniano segundo a AIS aumentou (Tabela 2). Os pacientes foram divididos em dois grupos, um deles composto pelos 47 sobreviventes, e o outro pelos 14 não sobreviventes. A seguir, os grupos foram comparados em termos de glicemia na admissão. O nível médio de glicose na admissão foi significativamente mais elevado nos não sobreviventes (207 mg/dL *versus* 455 mg/dL, $p = 0,001$) (Tabela 3). Na alta hospitalar, o grupo que apresentou boa

Tabela 1 - Características demográficas e escores de trauma e mortalidade dos pacientes

Variáveis	Pacientes (total = 61)
Idade (meses), mediana (mínimo-máximo)	48 (3 meses-18 anos)
Gênero, n (%)	
Menino	42 (69)
Menina	19 (31)
Causas do traumatismo, n (%)	
Acidente (ocupante do veículo)	17 (28)
Acidente (atropelado)	19 (31)
Queda	25 (41)
Traumatismo craniano isolado, n (%)	22 (36)
Politraumatismo, n (%)	39 (64)
VM, n (%)	45 (73,8)
Duração da VM*, média	4 (1-13)
Tempo de internação na UTIP*, média	5 (1-120)
Mortalidade, n (%)	14 (23)
Escores de trauma e mortalidade	
ECG	7 (3-8)
ISS	25 (9-75)
ETR	4,59 (0,01-7,48)
TRISS	68% (1,8-99,6)
PRISM	20,5 (0-64)

ECG = escala de coma de Glasgow; ETR = escore de trauma revisado; ISS = *injury severity score*; PRISM = *pediatric risk of mortality*; TRISS = *trauma and injury severity score*; UTIP = unidade de terapia intensiva pediátrica; VM = ventilação mecânica.

* Em dias.

Tabela 2 - Relação entre os níveis de glicemia e a gravidade do traumatismo craniano segundo a escala abreviada de injúrias

AIS	n	Glicemia (mg/dL)*
3	13	182 (110-313)
4	37	269 (93-791)
5	6	429 (68-583)
6	1	151

AIS = escala abreviada de injúrias (*abbreviated injury scale*).

* Média (variação).

evolução (n = 20; 42,5%) e o que apresentou má evolução (n = 27; 57,5%) foram comparados em termos de glicemia na admissão, e o nível médio de glicose dos pacientes com má evolução foi significativamente mais elevado (185 mg/dL *versus* 262 mg/dL; p < 0,15). Seis meses depois, o nível glicêmico médio na admissão também foi significativamente mais elevado nos pacientes do grupo que apresentou má evolução (n = 10; 21,3%), comparado ao dos pacientes do

grupo que apresentou boa evolução (n = 37; 78,7%) (184 mg/dL *versus* 346 mg/dL, p < 0,04) (Tabela 3).

Tabela 3 - Relação entre glicemia e mortalidade e evolução

Nível	Mortalidade/evolução	p
Glicemia, média (mg/dL)		0,001
Sobreviventes (n = 47)	207 (93-584)	
Não sobreviventes (n = 14)	455 (68-791)	
Alta hospitalar		0,015
Glicemia, média (mg/dL)		
Boa evolução (n = 20)	185 (105-377)	
Má evolução (n = 27)	262 (93-584)	
6 meses após a alta		0,04
Glicemia, média (mg/dL)		
Boa evolução (n = 37)	184 (105-570)	
Má evolução (n = 10)	346 (93-584)	

Discussão

A prevalência da hiperglicemia devido a trauma craniano é considerada alta na literatura publicada^{3,6,7}. A fisiopatologia da hiperglicemia não é totalmente compreendida, apesar de várias hipóteses terem sido sugeridas. A causa dessa condição é descrita como multifatorial e relacionada ao estresse pós-traumático. A resposta metabólica súbita ao trauma poderia incluir grandes alterações nos níveis de cortisol circulante, glucagon e epinefrina, resultando em alteração no metabolismo da glicose, associada com resistência à insulina, níveis elevados de glicose no sangue e nos tecidos, acidose intracelular, acúmulo de lactato, insuficiência energética, e, conseqüentemente, lesão neuronal^{2,3}. Distinguir a relação causa e efeito entre hiperglicemia e má evolução após TC continua sendo uma tarefa difícil. Muitos autores sugerem que a hiperglicemia talvez reflita a extensão do TC^{4,5,8}. No entanto, muitos estudos também têm demonstrado que a hiperglicemia agrava o impacto da isquemia e da hipóxia, ocasionando desfechos piores após uma variedade de injúrias^{9,10}.

Os resultados do nosso estudo confirmam pesquisas anteriores que revelaram uma associação entre má evolução neurológica e níveis elevados de glicemia na admissão após TC em crianças^{2,4,6,11,12}. No estudo de Cochran et al.², foi verificada uma relação entre glicemia > 300 mg/dL na admissão e aumento na mortalidade e má evolução segundo a ERG em crianças com traumatismo craniano. No estudo que Chiaretti et al.⁴ realizaram com 122 pacientes pediátricos com traumatismo craniano grave, os autores também encontraram uma relação significativa entre glicemia na admissão e má evolução segundo a ERG na alta hospitalar. Da mesma forma, foi relatada uma associação entre hiperglicemia e

mortalidade e má evolução na alta hospitalar e 6 meses após a alta no estudo de Melo et al.¹². O estudo de Rovlias & Kotsou⁵, no entanto, incluiu somente pacientes adultos, e determinou que a glicose pós-operatória era um preditor independente de evolução. Em nosso estudo, a hiperglicemia na admissão também esteve associada à gravidade do trauma, à mortalidade e à má evolução na alta hospitalar. A hiperglicemia na admissão esteve associada com má evolução 6 meses após a alta em nosso estudo, resultado semelhante ao do estudo de Melo et al.¹², que é o único na literatura a investigar a evolução da hiperglicemia 6 meses após a alta em crianças com TC grave.

Os estudos prévios utilizaram valores diferentes de glicose para definir a hiperglicemia no contexto do TC em pacientes pediátricos. Esses valores variam de 150 mg/dL a 270 mg/dL^{4,5}. No entanto, o limiar de tratamento para a hiperglicemia é controverso tanto para adultos quanto para crianças, e alguns clínicos podem não administrar insulina se a glicose estiver em 150 mg/dL por medo de hipoglicemia, e outros talvez considerem que um limiar de 270 mg/dL seja muito elevado. Em um estudo randomizado e controlado, envolvendo mais de 1.500 adultos criticamente doentes, van den Berghe et al. recomendaram terapia intensiva com insulina para manter a glicemia \leq 110 mg/dL, a fim de reduzir a morbidade e a mortalidade¹³. Apesar das evidências de uma associação entre hiperglicemia e uma piora na evolução na UTIP, o controle glicêmico não foi avaliado em crianças criticamente doentes¹⁴. Parish & Webb desaconselharam que crianças hiperglicêmicas com traumatismo craniano fossem tratadas com insulina, porque muitas crianças do seu estudo apresentaram uma hiperglicemia apenas transitória⁷. No estudo de Melo et al.¹², verificou-se que a glicemia voltou ao normal espontaneamente 48 horas após o trauma em 75% dos pacientes que estavam hiperglicêmicos na admissão. No entanto, os autores compararam a evolução desses pacientes segundo à ERG com a evolução daqueles cuja hiperglicemia continuou após 48 horas, e apontaram que a evolução foi significativamente melhor no primeiro grupo de pacientes¹².

Em resumo, a hiperglicemia na admissão esteve associada, em nosso estudo, à gravidade do trauma, à mortalidade e à má evolução tanto na alta hospitalar quanto 6 meses após a alta. São necessários mais estudos para investigar o efeito do controle rigoroso da glicemia sobre a mortalidade e sobre a evolução de pacientes pediátricos com traumatismo craniano.

Referências

1. Marton E, Mazzucco M, Nascimben E, Martinuzzi A, Longatti P. Severe head injury in early infancy: analysis of causes and possible predictive factors for outcome. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:873-80.
2. Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, Downey EC. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J Trauma.* 2003;55:1035-8.
3. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J Neurosurg.* 1984;61:76-86.
4. Michaud LJ, Rivara FP, Longstreth WT Jr, Grady MS. Elevated blood glucose levels and poor outcome following severe brain injuries in children. *J Trauma.* 1991;31:1356-62.
5. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 2000;46:335-42.
6. Chiaretti A, Piastra M, Pulitano S, Pietrini D, De Rosa G, Barbaro R, et al. Prognostic factors and outcome of children with severe head injury: an 8-year experience. *Childs Nerv Syst.* 2002;18:129-36.
7. Parish RA, Webb KS. Hyperglycemia is not a poor prognostic sign in head-injured children. *J Trauma.* 1988;28:517-9.
8. Lam AM, Winn HR, Cullen BF, Sundling N. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg.* 1991;75:545-51.
9. Longstreth WT Jr, Inui TS. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol.* 1984;15:59-63.
10. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med.* 1983;74:540-4.
11. Chiaretti A, De Benedictis R, Langer A, Di Rocco C, Bizzarri C, Ianelli A, et al. Prognostic implications of hyperglycaemia in paediatric head injury. *Childs Nerv Syst.* 1998;14:455-9.
12. Melo JR, Di Rocco F, Blanot F, Laurent-Vannier A, Reis RC, Bagnon T, et al. Acute hyperglycemia is a reliable outcome predictor in children with severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152:1559-65.
13. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
14. Garcia Branco R, Tasker RC, Ramos Garcia PC, Piva JP, Dias Xavier L. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:S128-36.

Correspondência:

Nazik Aşiloğlu

Division of Pediatric Critical Care, Ondokuz Mayıs University

Samsun - Turquia

Tel.: +90 (362) 3121919

Fax: +90 (362) 4576041

E-mail: nazika@omu.edu.tr, naz.120@hotmail.com