



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Hipoglicemia na infância - ainda um desafio******Childhood hypoglycemia - still a challenge*****Durval Damiani<sup>1</sup>, Vaê Dichtchekian<sup>2</sup>, Nuvarte Setian<sup>3</sup>****Resumo**

**Objetivo:** A hipoglicemia na infância tem o potencial de graves conseqüências deletéreas ao sistema nervoso central (SNC), de modo que a demora na solução do problema pode deixar seqüelas irreversíveis. O objetivo desta revisão é fornecer elementos para um adequado atendimento diante de uma situação de hipoglicemia.

**Métodos:** Procedemos a um levantamento bibliográfico no Medline, abrangendo um período de 10 anos, e selecionamos os artigos que melhor resumissem os dados fisiopatológicos e de conduta terapêutica frente a uma hipoglicemia.

**Resultados:** Há ainda hoje grande divergência quanto à melhor conduta diante de quadros de hiperinsulinismo, que usualmente apresentam-se já no neonato e acometem a criança em sua fase mais vulnerável em termos de integridade do seu SNC. Ainda persiste a dúvida entre a opção cirúrgica, com pancreatectomia radical, em que 95% do pâncreas é removido, com suas seqüelas a longo prazo, e a opção medicamentosa, havendo bons autores defendendo cada uma destas alternativas terapêuticas.

**Conclusões:** A tarefa de preservar a função e a integridade do SNC nunca deve ser negligenciada, e todos os esforços devem ser aplicados no sentido da elucidação etiológica do processo e da preservação de um suprimento adequado de glicose ao cérebro, evitando que disfunções irreversíveis se instalem.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(4): 231-238: hipoglicemia, nesidioblastose, hiperinsulinismo, hipoglicemia cetótica, Beckwith-Wiedemann.*

**Introdução**

No momento do nascimento, com a interrupção do fornecimento de glicose via cordão umbilical, o recém-nascido é exigido no sentido de continuar a suprir as necessidades dos diversos órgãos da economia e, muito particularmente, do cérebro. É extremamente delicado o equilíbrio entre produção e utilização de glicose no recém-nascido e na criança pequena: a produção hepática de glicose é duas a três vezes a do adulto, ao mesmo tempo que o cérebro consome até 6 vezes mais glicose, sempre em

**Abstract**

**Objective:** Hypoglycemia in the infant is potentially hazardous to the central nervous system (CNS), and any delay in solving the problem may impose irreversible sequelae. The aim of this review is to provide basic knowledge to the pediatrician to adequately deal with a hypoglycemic patient.

**Methods:** Bibliographic review was performed in the Medline for the last 10 years, and the most pertinent papers were selected.

**Results:** Even today, there are discrepancies as for the best conduct in the hyperinsulinemic patients. The surgical or clinical approaches have had the support of very important authors. Some state that the best choice is the total pancreatectomy, in which 95% of the pancreas is removed, with all its long-term sequelae, while others emphasize the preservation of the pancreas with drug therapy instead of pancreatectomy.

**Conclusions:** The doctor who takes care of a hypoglycemic child has to remember that the biggest task is to preserve the CNS integrity, and all the efforts must be made to provide an adequate glucose supply to the brain, otherwise irreversible consequences will ensue.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(4): 231-238: hypoglycemia, nesidioblastosis, hyperinsulinism, ketotic hypoglycemia, Beckwith-Wiedemann.*

relação ao peso corpóreo. Além disso, nessa faixa etária a hipoglicemia apresenta-se mais com irritabilidade, dificuldades alimentares, letargia, cianose, taquipnéia e/ou hipotermia que com os sintomas adrenérgicos e neuroglicopênicos típicos vistos em adultos<sup>1</sup>, o que dificulta o reconhecimento do quadro e expõe o sistema nervoso central (SNC) a lesões que podem levar a convulsões ou retardo mental. O médico fica, portanto, diante do desafio de reconhecer o quadro clínico da hipoglicemia, instituir imediatamente uma terapêutica de suporte e buscar o diagnóstico etiológico, que redundará num tratamento muito mais eficaz e na preservação da integridade do SNC. O objetivo desta revisão é repassar conceitos de fisiologia homeostática da glicose, apontando as principais causas de hipoglicemia e fornecer subsídios para o pediatra lidar com a emergência hipoglicêmica minimizando os riscos de seqüelas neurológicas.

---

1. Prof. Assistente Doutor da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Inst. da Criança "Prof. Pedro de Alcântara", Hospital das Clínicas da FMUSP.  
2. Prof. Assistente Doutor da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Inst. da Criança "Prof. Pedro de Alcântara", Hospital das Clínicas da FMUSP.  
3. Professora Associada do Departamento de Pediatria e Chefe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara", Hospital das Clínicas da FMUSP.

Em termos de definição, num lactente com mais de 24 horas de vida, um nível glicêmico inferior a 40mg/dl define hipoglicemia<sup>2</sup>. Num pequeno número de crianças de termo, disfunção neurológica foi demonstrada quando a glicemia caiu abaixo de 46mg/dl, com ou sem sintomas, e a resolução da hipoglicemia não restabeleceu imediatamente a função neurológica<sup>3</sup>. Na Unidade de Endocrinologia Pediátrica, independentemente da idade ou do estado de maturidade ou de nutrição do recém-nascido, consideramos que todo nível glicêmico em sangue total inferior a 40mg/dl defina hipoglicemia e obrigue a uma intervenção. Em crianças com mais de 1 ano de idade, níveis inferiores a 60mg/dl são suspeitos, menores que 50mg/dl altamente suspeitos e menores que 40mg/dl diagnósticos de hipoglicemia, exigindo pronta investigação.

### Fisiologia homeostática da glicose

Os episódios hipoglicêmicos assumem gravidade tanto maior quanto menor a idade da criança. O SNC necessita de suprimento contínuo de glicose para manutenção de seu metabolismo, podendo utilizar-se de corpos cetônicos alternativamente à glicose, porém, com uma adaptação incompleta, o que o torna visceralmente dependente deste açúcar. Por outro lado, é um órgão que apresenta reserva de glicose muito pobre, não a sintetiza e não a capta contra gradiente. Acresça-se a isso o fato de o cérebro do recém-nascido ser seis vezes maior que o do adulto, em relação à superfície corpórea, portanto, consome seis vezes mais glicose, o que é contrabalançado por uma capacidade de produção hepática de glicose maior no recém-nascido, ainda em relação à superfície corpórea<sup>3</sup>.

Diante de uma parada abrupta no fornecimento de glicose no momento do parto, a homeostase glicêmica dependerá da ingestão, da neoglicogênese, dos depósitos de glicogênio de proteínas e gorduras, de fatores hormonais e neurais, bem como da própria auto-regulação exercida pela glicose.

A glicogênólise é iniciada como o processo contra-regulador. Uma vez esgotados os depósitos de glicogênio, outros substratos como proteínas e gorduras passam a ser mobilizados, através da neoglicogênese, induzida pelos hormônios contra-reguladores como glucagon, catecolaminas, hormônio de crescimento e cortisol.

Diante destes fatos fisiológicos, podemos dizer que em todos os mamíferos recém-nascidos, após a cessação abrupta da nutrição placentária, uma hipoglicemia transitória é quase universal. Nos seres humanos, o processo é auto-limitado, tendendo à normalização dos níveis glicêmicos.

A produção de glicose num recém-nascido é de 5 a 8 mg/kg/min, para fazer frente à utilização e manter a glicemia em faixa de normalidade. No entanto, os mecanismos adaptativos acima mencionados não amadurecem concomitantemente, o que torna o recém-nascido extremamente vulnerável à baixa glicêmica. Assume prioridade a regulação hormonal: *insulina x hormônios contra-reguladores*

(cortisol, epinefrina, norepinefrina e hormônio de crescimento)<sup>4</sup>.

Nas crianças amamentadas sob demanda, vários episódios de glicemia inferior a 45mg/dl podem ocorrer, gerando uma marcada resposta cetogênica, que é, de certa forma, proterora, pois corpos cetônicos podem ser usados pelo cérebro como combustível alternativo à glicose.

Não devemos esquecer, no entanto, que as ações hormonais podem mudar de acordo com o estágio de desenvolvimento. Por exemplo, o hormônio tireoideano e o hormônio de crescimento (GH) não têm efeito no crescimento do feto e recém-nascido, mas assumem papel relevante mais tarde. As induções de enzimas específicas, tão necessárias à adaptação do recém-nascido à “parada de infusão contínua de glicose” promovida pelo cordão umbilical são dependentes das ações integradas de cortisol, glucagon, hormônio tireoideano e insulina. No feto, a insulina é um hormônio crítico para o crescimento e ganho de peso, enquanto no neonato passa a ter um profundo efeito no metabolismo de hidratos de carbono. Tanto no feto quanto no recém-nascido, a insulina tem efeitos sobre o metabolismo de fosfolípidos e sobre as vias neoglicogênicas.

Cryer e cols. concluíram em seus experimentos que o hormônio primariamente envolvido na resposta contra-reguladora à hipoglicemia aguda é o glucagon e, secundariamente, a epinefrina<sup>5</sup>. Mehta ressalta que, setenta anos após sua descoberta, ainda não se apreciou o papel essencial do glucagon nesse processo homeostático<sup>6</sup>.

A elevação dos níveis de glucagon e epinefrina promovem um aumento na produção de glicose, induzindo-se a neoglicogênese e a glicogênólise, sem qualquer mudança na utilização de glicose, que se mantém elevada. Cortisol e GH não participam desse mecanismo, pois sua produção tem uma demora de cerca de duas horas, tempo suficiente para que já se tenha estabelecido a normoglicemia.

Não é, no entanto, a hipoglicemia aguda a situação clínica mais comum, mas a hipoglicemia mantida. Para estudar o papel dos hormônios contra-reguladores nessa situação, Bolli e cols.<sup>4</sup> fizeram um experimento com voluntários humanos em que uma dose de 0, 15U/kg de insulina era dada por via subcutânea, promovendo-se um nível insulinêmico de duas a três vezes o normal e avaliaram as respostas dos hormônios contra-reguladores. Concomitantemente à elevação dos níveis insulinêmicos, a produção de peptídeo C era inibida, mostrando a redução na taxa de produção de insulina, e tanto a produção de glicose aumentava como também a recuperação dos níveis glicêmicos.

Nesse experimento de hipoglicemia mantida, a queda da glicemia deveu-se primariamente à redução na produção de glicose, enquanto na hipoglicemia aguda tanto a redução na produção quanto o aumento na utilização estiveram envolvidos. Em pacientes com hiperinsulinismo, o mecanismo hipoglicêmico é predominantemente a supressão da produção de glicose.

A diferença do nível insulinêmico determina qual mecanismo será ativado: a supressão da produção de glicose

ocorre com níveis de 30 a 40µU/ml, enquanto a estimulação da utilização de glicose ocorre com níveis de 60 a 120µU/ml. Assim, na hipoglicemia aguda, induzida com insulina endovenosa, níveis de 250 a 1000µU/ml estimulam ambas as vias, enquanto na hipoglicemia prolongada, os níveis de 30µU/ml estimulam somente a supressão da produção de glicose.

É curioso observar-se que os níveis de hormônios contra-reguladores elevam-se a princípio e depois caem, mesmo com a manutenção da hipoglicemia. Talvez a taxa de queda da glicemia seja um fator de estímulo para tais hormônios. Alternativamente, a utilização de corpos cetônicos pelo cérebro pode inibir o estímulo de produção de hormônios contra-reguladores.

Ao nível pancreático, ocorre uma interação entre os quatro tipos celulares presentes: células A, produtoras de glucagon, células B, produtoras de insulina, células D, produtoras de somatostatina e células PP, produtoras de polipeptídeo pancreático. A somatostatina é inibidora da insulina. As células PP estão aumentadas em casos de hipoglicemia prolongada. Na hipoglicemia neonatal, tem sido encontrada diminuição das células D, associadas a número normal de células B, questionando-se se a hipoatividade das células D, mais que a hiperatividade das células B, poderia conduzir ao hiperinsulinismo. Nos quadros de hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente (PHHI), Otonkoski e cols. concluem, em experimentos com células pancreáticas fetais humanas e células pancreáticas de pacientes com PHHI, que as células B são relativamente insensíveis à somatostatina, possivelmente devido a baixos níveis celulares de AMP cíclico<sup>7,8</sup>.

## Etiologia

O Quadro 1 relaciona as principais etiologias das hipoglicemias no neonato, em lactentes e em crianças maiores. Cerca de 50% das hipoglicemias em período neonatal são assintomáticas e detectadas por haver fatores predisponentes como prematuridade ou desnutrição intra-uterina, ou mesmo agravos perinatais importantes, como anoxia ou retardo na introdução alimentar. Muitas dessas crianças recuperam-se espontaneamente, mas 10 a 20% podem necessitar infusão de glicose endovenosa.

Aproximadamente 15% das hipoglicemias em período neonatal pertencem ao grupo das hipoglicemias transitórias do neonato, que são sintomáticas e requerem infusão de glicose endovenosa. Em geral, são crianças pequenas para a idade gestacional e ocorre uma predominância do sexo masculino (2,5:1). Nesses casos, verifica-se uma alta incidência de gemelaridade e de toxemia gravídica.

As condições associadas à hiperinsulinemia, hipopituitarismo ou defeito metabólico são formas persistentes ou recorrentes de hipoglicemia e potencialmente são mais lesivas ao SNC. Respondem por 1 a 2% dos casos de hipoglicemia neonatal<sup>9,10</sup>.

Nas crianças maiores, assumem importância três grupos de patologias: os estados hiperinsulinêmicos, as deficiências de hormônios contra-reguladores e a baixa reserva de substratos.

## Quadro 1 - Classificação das hipoglicemias em lactentes e crianças

### A) Neonatal-Transitória

#### 1. Associada a substrato inadequado ou a função enzimática defeituosa:

Prematuridade  
Pequeno para a idade gestacional  
O menor dos gêmeos  
Desconforto respiratório severo  
Filho de mãe toxêmica

#### 2. Associada a hiperinsulinemia:

Filho de mãe diabética  
Eritroblastose fetal

### B) Neonatal, do Lactente ou da Criança - Persistente

#### 1. Estados hiperinsulinêmicos:

Hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (nesidioblastose)  
Hiperplasia de célula B  
Adenoma de célula B  
Síndrome de Beckwith-Wiedemann  
Sensibilidade à leucina

#### 2. Deficiência hormonal:

Pan-hipopituitarismo  
Deficiência isolada de GH  
Deficiência de ACTH  
Doença de Addison  
Deficiência de glucagon  
Deficiência de epinefrina

#### 3. Limitada pelo substrato:

Hipoglicemia cetótica  
Cetonúria de cadeia ramificada (doença da urina em xarope de bordo)

#### 4. Doença de depósito de glicogênio:

Deficiência de glicose 6 fosfatase (tipo I)  
Deficiência de amilo 1,6 glicosidase (tipo III)  
Deficiência de fosforilase hepática (tipo VI)  
Deficiência de glicogênio-sintetase

#### 5. Distúrbios da neoglicogênese:

Intoxicação alcoólica aguda  
Deficiência de carnitina  
Intoxicação salicilica  
Deficiência de frutose 1,6 difosfatase  
Deficiência de piruvato carboxilase  
Deficiência de fosfoenolpiruvato carboxiquinase

#### 6. Outros defeitos enzimáticos:

Galactosemia (deficiência de galactose 1 fosfato uridil transferase)  
Intolerância à frutose (deficiência de frutose 1 fosfato aldolase)

*Hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (PHHI)* - embora rara, é a causa mais comum de hipoglicemia não transitória no período neonatal. Apresenta-se com episódios recorrentes de profunda hipoglicemia, que coloca em sério risco a integridade do SNC. Apesar do maior conhecimento do quadro, um em cada três pacientes já apresenta algum grau de retardo mental no momento em que se chega ao diagnóstico<sup>11</sup>. Qualquer que seja a modalidade de tratamento, a doença tende a entrar em remissão em idade mais avançada, se bem que algum defeito funcional na regulação de insulina pode ser detectado mesmo em indivíduos que já não mais apresentam sintomas hipoglicêmicos<sup>12</sup>. A transmissão genética segue um padrão autossômico recessivo e a apresentação clínica é semelhante em casos esporádicos ou familiares. O defeito genético responsável pela doença foi recentemente mapeado no cromossomo 11p14-15.1, mas ainda não se identificou o gene específico responsável pelo processo. É um distúrbio altamente complexo que requer um tratamento agressivo para evitar seqüelas decorrentes de uma hipoglicemia rebelde. Mais comumente conhecida como nesidioblastose, cursa com uma desorganização das ilhotas de Langerhans com uma proliferação de células B a partir dos ductos pancreáticos ou mesmo nos ácinos do pâncreas exócrino, mas as alterações histológicas podem ser observadas em recém-nascidos normais, não portadores de hipoglicemia. *In vitro*, a liberação de insulina das ilhotas de Langerhans é insensível à glicose e a outros nutrientes e é liberada em grandes quantidades mesmo na ausência de secretagogos<sup>13</sup>.

No entanto, o mecanismo fisiopatológico desse processo ainda não está completamente definido, tornando difícil a estratégia terapêutica, com experiências próprias de cada grupo levando a resultados muitas vezes controversos<sup>14</sup>.

*Adenoma de células B* - apesar de pouco freqüente no neonato, vários casos têm sido descritos e caracterizam-se por um hiperinsulinismo acentuado e de início precoce que requerem pronta intervenção médica, com remoção cirúrgica às vezes não só do adenoma, mas também de parte do pâncreas.

*Síndrome de Beckwith Wiedemann* - a tríade clássica dessa síndrome inclui gigantismo, exonfalocela e macroglossia. Uma leve microcefalia, visceromegalia, hiperplasia de rins, pâncreas e células intersticiais das gônadas também podem ser detectadas. São patognomônicas as pregas no lobo da orelha, mas não ocorrem em todos os casos. Cerca de 50% das crianças com a síndrome apresentam hipoglicemia, usualmente severa e possivelmente relacionada ao retardo mental que apresentam. O hiperinsulinismo é secundário à hiperplasia e hipertrofia das células B, mas também têm sido documentadas deficiências de glucagon e redução das células D.

*Sensibilidade à leucina* - são crianças que apresentam hipoglicemias nas primeiras semanas de vida e demonstram uma vigorosa liberação de insulina quando estimuladas por leucina. Atualmente, parece que tal sensibilidade

seja um achado comum em hipoglicemias secundárias a patologias de células da ilhota seja hiperplasia, adenoma ou mesmo PHHI (nesidioblastose).

*Deficiências hormonais* - no grupo das deficiências hormonais, o pan-hipopituitarismo pode manifestar-se já nas primeiras horas de vida, com severa hipoglicemia. Apesar de deficiência de GH, são crianças que nascem com tamanho normal ou até aumentado. No entanto, com maior freqüência as manifestações clínicas das deficiências hormonais apresentam-se mais tarde, com retardo de crescimento, alterações metabólicas, e os diagnósticos específicos serão estabelecidos nessa fase.

*Falta de substratos* - no grupo de baixa reserva de substratos, merece um comentário especial a hipoglicemia cetótica<sup>15</sup>. Na verdade, não se trata de um diagnóstico específico, mas sim do resultado de um grande número de deficiências hormonais ou enzimáticas. Assim, deficiência de glicogênio-sintetase, glicose 6 fosfato desidrogenase, frutose 1, 6 difosfatase, entre outras, podem manifestar-se como hipoglicemia cetótica. Parece que há deficiência de produção de alanina, aminoácido básico para a neoglicogênese, mais que distúrbios nas próprias enzimas neoglicogênicas. Infusões de alanina levam a aumento glicêmico sem alterar níveis de lactato ou piruvato. Também a infusão de frutose ou glicerol eleva a glicemia, o que reforça a hipótese de que o sistema enzimático neoglicogênico esteja intacto<sup>9</sup>. Ocorre do primeiro ano à idade escolar e tem sido a forma mais freqüente de hipoglicemia nessa faixa etária. Nos casos em que se descartam as deficiências hormonais, há uma tendência ao desaparecimento do quadro antes dos 10 anos de idade, talvez por maturação de algum mecanismo enzimático que propicie o fornecimento adequado de substratos à neoglicogênese, ou por aumento de massa muscular, associado à diminuição da requisição de glicose por unidade de massa. Desde a descrição original da síndrome, tem sido destacado que as crianças com hipoglicemia cetótica são menores que seus pares e freqüentemente apresentam história de hipoglicemia neonatal transitória. Uma redução na massa muscular (principal fonte de alanina) poderia levar a hipoglicemia, enquanto que a cetose representaria uma tentativa de alternar a fonte de suprimento energético do organismo. Tipicamente, as crianças não toleram um jejum prolongado ou processos infecciosos acompanhados de baixa ingestão alimentar e/ou vômitos.

Como a cetonúria precede a hipoglicemia por algumas horas, em períodos de jejum prolongado e/ou doença intercorrente, é prudente monitorizarem-se os corpos cetônicos urinários para uma pronta intervenção.

*Doenças de depósito* - as doenças de depósito de glicogênio são o resultado de deficiências enzimáticas na via glicogenolítica e o exemplo clássico é a doença de Von Gierke, em que ocorre deficiência da glicose 6 fosfatase. A falta dessa enzima impossibilita a liberação de glicose pelo fígado, ocasionando uma hipoglicemia persistente e severa, associada à hepatomegalia, hiperlipidemia, acidose metabólica e hiperuricemia. A glicogenose tipo III já é um

distúrbio mais leve e raramente produz hipoglicemia no período neonatal. Também a deficiência de fosforilase pode não se manifestar até vários meses de vida e a hepatomegalia é o achado que freqüentemente leva à suspeita diagnóstica. Na deficiência de glicogênio-sintetase não ocorre produção de glicogênio, de modo que não é, tecnicamente, uma glicogenose. O quadro hipoglicêmico é grave, manifesta-se precocemente e é freqüentemente fatal.

*Distúrbios da neoglicogênese* - a neoglicogênese é um processo bioquímico em que a produção de glicose é conseguida a partir de substratos protéicos, particularmente aminoácidos como a alanina, lipídicos, particularmente glicerol, bem como piruvato e lactato. Na intoxicação alcoólica aguda, a transformação de álcool em acetaldeído utiliza co-fatores importantes à neoglicogênese e, por ter preferência de metabolização, depleta tais fatores e torna o fígado limitado na sua neoglicogênese.

A carnitina é um co-fator importante na oxidação de ácidos graxos de cadeia longa e sua deficiência limita a oxidação de ácidos graxos, deixando a criança na dependência exclusiva da oxidação da glicose para obtenção do seu aporte energético. A hipoglicemia nessas crianças é do tipo não cetótica.

Um passo crucial na entrada de alanina e lactato, através de piruvato para a produção de glicose requer a conversão a oxaloacetato e a fosfoenolpiruvato, envolvendo três enzimas-chaves: fosfoenolpiruvato carboxiquinase, piruvato carboxilase e piruvato desidrogenase. Em caso de deficiência de uma dessas enzimas, a neoglicogênese fica comprometida e ocorrerá hipoglicemia de jejum. Já a deficiência de frutose 1, 6 difosfatase é semelhante à glicogenose tipo I, cursando com hipoglicemia severa logo nas primeiras semanas de vida.

A galactosemia é uma deficiência genética da galactose 1 fosfato uridil transferase e leva à doença hepática séria e óbito se não tratada adequada e precocemente.

A intolerância hereditária à frutose deve-se à deficiência da frutose 1 fosfato aldolase e a hipoglicemia ocorre quando a criança ingere frutose.

### Quadro clínico

O quadro clínico das hipoglicemias varia de acordo com a idade e com a causa básica<sup>16</sup>. Em crianças maiores, o quadro é semelhante ao do adulto e inclui as alterações associadas à liberação de epinefrina, como sudorese, tontura, taquicardia, ansiedade, fraqueza, fome, náusea e vômito, bem como manifestações que refletem a glicopenia em nível cerebral, como dor de cabeça, confusão mental, sonolência, alterações de personalidade, incapacidade de concentração, convulsões e perda de consciência.

Já nos lactentes, tais alterações podem ser mais inespecíficas e incluir episódios de cianose, apnéia, recusa alimentar, crises de palidez, abalos mioclônicos, sonolência, temperatura subnormal e convulsões<sup>17</sup>. Como tais sintomas são inespecíficos, é importante que se demonstre a sua

reversão, uma vez corrigidos os níveis glicêmicos, pois outras condições podem ser a causa de sintomas erroneamente atribuídos à hipoglicemia. Não nos devemos esquecer, no entanto, que em algumas situações a hipoglicemia já levou a algum grau de dano cerebral, reversível ou não a longo prazo, de modo que, corrigida a glicemia, o quadro neurológico persiste.

Ao lado do quadro clínico da hipoglicemia, as características clínicas da criança podem oferecer indícios importantes para o diagnóstico etiológico: as condições associadas à falta de substrato, como prematuridade ou desnutrição intra-uterina, são avaliadas clinicamente. Crianças com gigantismo, exonfalocoele e macroglossia enquadram-se na síndrome de Beckwith-Wiedemann. A presença de microfalo ou defeitos faciais de linha média chamam a atenção para hipopituitarismo. As doenças de depósito de glicogênio apresentam hepatomegalia ao lado de alterações bioquímicas como hiperuricemia, acidose metabólica, cetonemia e elevação de ácidos graxos livres.

### Diagnóstico

Em virtude das implicações do quadro hipoglicêmico no que diz respeito a seqüelas a longo prazo, propõe-se sempre uma abordagem terapêutica quase concomitante a uma abordagem diagnóstica, ou seja, no momento da correção da hipoglicemia, que jamais pode ser retardada, já aproveitamos para colher elementos que permitam um diagnóstico etiológico. Particularmente no período neonatal, como a sintomatologia clínica pode ser inespecífica, um alto grau de suspeita deve ser exercido pelo médico para que se possa detectar a hipoglicemia. Já na criança de maior idade será muitas vezes necessário induzir-se uma hipoglicemia para que se possam obter os elementos essenciais a um diagnóstico etiológico.

Em crianças amamentadas sob demanda, mesmo sem os fatores de risco para hipoglicemia, poderemos documentar níveis glicêmicos inferiores a 45mg/dl, o que poderia torná-las, teoricamente, vulneráveis a algum tipo de dano cerebral. No entanto, a monitorização de toda criança amamentada nessas condições, adequada à idade gestacional e de termo, é desnecessária e potencialmente lesiva ao bem estar dos pais e à adequada instituição do aleitamento materno.

Já os pré-termos são menos capazes de montar um esquema contra-regulatório eficiente, além do que crianças com menos de 32 semanas estão sob outros riscos de dano cerebral, justificando monitorização glicêmica. Não concordamos com a afirmativa de alguns autores de que crianças com baixa idade gestacional são mais "tolerantes" à hipoglicemia.

Discutiremos a seguir a abordagem diagnóstica de acordo com a faixa etária em que incide a hipoglicemia<sup>18</sup>.

*Abordagem diagnóstica no período neonatal* - nas primeiras 48 horas de vida, algumas situações podem levar à hipoglicemia: pequeno para a idade gestacional (PIG), grande para a idade gestacional (GIG), eritroblastose fetal,

hepatomegalia isolada, história de irmão com hipoglicemia ou morte inexplicada em irmão, anoxia ou agravos perinatais graves (Apgar menor que 5 em 1 minuto), microfalo ou defeito de linha média anterior ou a tríade gigantismo, exonfalocele e macroglossia da síndrome de Beckwith-Wiedemann. Em presença de um ou mais desses fatores de risco, devemos monitorizar as glicemias com fita reagente (Dextrostix, Haemo-Glukotest, ou outra equivalente) em 2, 4, 6, 12, 24 e 48 horas de vida<sup>19,20</sup>. Se for constatada a hipoglicemia numa criança assintomática, colhemos amostra de sangue para dosagem laboratorial de glicose e, confirmada a baixa de nível glicêmico, passamos a infundir glicose por via endovenosa no ritmo de 6-8mg/kg/min até que a glicemia se normalize. Se os sintomas de hipoglicemia com convulsões ou nível de consciência reduzido se fizerem presentes, uma dose de 3ml/kg de glicose a 10% pode ser dada, seguida imediatamente por uma infusão de glicose em taxa adequada para preencher as necessidades da criança. Injeção “em bolo” de grandes volumes de solução hipertônica deve ser evitada porque causa rápidas elevações glicêmicas, que pioram a função neurológica e pode ser seguida por hipoglicemia de rebote. Em crianças de mais idade, tal tratamento pode ocasionar edema cerebral e óbito.

Se a criança for sintomática, colhe-se glicemia para dosagem laboratorial e inicia-se imediatamente a infusão de 8-10mg/kg/min de glicose endovenosa que deve *reverter os sintomas* (exceção feita à lesão cerebral provocada pela própria hipoglicemia, situação em que os sintomas não serão revertidos imediatamente após a normalização dos níveis glicêmicos). Caso tal reversão não ocorra, procuramos uma patologia primária em SNC, sépsis, cardiopatia, intoxicação por drogas, entre outras. Se os sintomas revertem, o quadro pode normalizar-se em 2 a 5 dias e teremos o diagnóstico de *hipoglicemia neonatal transitória*. Se a normalização não ocorre e a hipoglicemia é persistente, necessitando de taxas de infusão elevadas (até 25mg/kg/min), pensamos em hiperinsulinismo, hipopituitarismo ou defeito metabólico.

Para esclarecermos qual é o distúrbio básico causador da hipoglicemia, devemos colher uma amostra de sangue no momento da baixa glicêmica e administrar glucagon na dose de 30µg/kg de peso (máximo de 1mg), com nova colheita de sangue após 30, 60 e 90 minutos. Serão dosados glicose, insulina, cortisol e GH nesses tempos e, apenas no tempo 30 minutos, ácidos graxos livres, cetonas, ácido úrico, tiroxina (T4) e hormônio tireotrófico (TSH).

*Diagnóstico de hiperinsulinismo:* 1) aumento de glicemia superior a 40mg/dl sobre o valor basal, após a administração de glucagon, cetonas ausentes ou baixas, ácidos graxos livres baixos; 2) nível de insulina maior que 10µU/ml no momento em que a glicemia é menor que 30mg/dl ou relação insulina (µU/ml) : glicemia (mg/dl) superior a 1:4 (em algumas situações, chegamos a ter um nível de insulinemia superior ao de glicemia, o que dá uma relação maior que 1)<sup>21</sup>.

*Diagnóstico de deficiência hormonal:* os níveis de insulina no momento da hipoglicemia serão inferiores a 10µU/ml, em associação com níveis baixos de cortisol, T4, TSH ou GH, de acordo com a deficiência hormonal presente.

A elevação glicêmica após glucagon será subnormal (inferior a 20mg/dl sobre o valor basal), bem como os níveis de corpos cetônicos, ácidos graxos livres e ácido úrico serão normais.

*Diagnóstico de defeito metabólico:* a glicogenose tipo I, a galactosemia e a cetonúria de cadeia ramificada (doença da urina em xarope de bordo) podem causar hipoglicemia no período neonatal. O aumento glicêmico após glucagon é subnormal, verifica-se acidose metabólica, elevação de ácido úrico e ácido láctico, cetonemia, cetonúria e elevação de ácidos graxos livres.

*Abordagem diagnóstica no lactente e na criança:* além do período neonatal já diminui a incidência de hipoglicemias e, em geral, são causadas por um grau mais leve de hiperinsulinismo, por uma deficiência hormonal adquirida ou um defeito metabólico com manifestação mais tardia. Muitas vezes, o episódio hipoglicêmico não é detectado, havendo apenas o relato por parte dos familiares de sintomas compatíveis com hipoglicemia, mas, no momento da colheita de uma amostra de sangue para dosagem do nível glicêmico, a ação dos hormônios contra-reguladores já se encarregou de normalizar a glicemia. Nesses casos, é conveniente internar-se a criança e colocá-la em jejum, a fim de que se provoque uma hipoglicemia, sempre sob estrita monitorização, colhendo-se amostra de sangue para as dosagens mencionadas no item anterior (abordagem diagnóstica da hipoglicemia neonatal) e procedendo-se à administração de glucagon (30µg/kg por via intramuscular ou endovenosa) com nova colheita 30, 60 e 90 minutos após.

Os critérios utilizados para diagnosticar-se hiperinsulinismo no período neonatal também aplicam-se à criança maior e devemos lembrar que, nos primeiros 6 meses de idade, essa é a causa mais freqüente de hipoglicemia.

As deficiências de GH e cortisol raramente causam hipoglicemia após o primeiro mês de vida e tais hipoglicemias só ocorrem após jejum muito prolongado. Baixa estatura, baixa velocidade de crescimento, hiperpigmentação da pele, “fome de sal”, hiponatremia, hipercalemia são chaves para o diagnóstico dessas deficiências hormonais. As dosagens hormonais com estímulos específicos permitem o diagnóstico dessas deficiências.

Uma situação clínica mais comum no adulto que na criança e seguramente diagnosticada com certo exagero é a *hipoglicemia reativa*, ou seja, a baixa glicêmica que ocorre 2 a 3 horas após uma refeição<sup>9</sup>. Na suspeita de tal diagnóstico, procede-se a um teste de tolerância à glicose, com uma dose de 1, 75g/kg de peso (máximo de 75g) por via oral, com colheitas de sangue a cada 30 minutos por 5 horas. O diagnóstico é feito se demonstrarmos uma queda glicêmica a níveis inferiores a 50mg/dl entre 3 e 5 horas.

Também não devemos esquecer que as *hipoglicemias factícias*, ou seja, as hipoglicemias causadas pela administração de substâncias hipoglicemiantes, particularmente insulina, podem verificar-se nesse grupo etário. Se houver a suspeita de uma administração indevida de insulina, a dosagem dos níveis insulinêmicos ao lado da dosagem de peptídeo C pode esclarecer o diagnóstico, já que, quando ocorre administração de insulina, os níveis de peptídeo C estão suprimidos.

Os diagnósticos dos defeitos enzimáticos, quer na via glicogenolítica, quer na via neoglicogênica são mais trabalhosos e requerem ensaios enzimáticos em leucócitos e/ou em tecido hepático obtido por biópsia ou ainda infusões de lactato, alanina ou glicerol para, indiretamente, inferir-se o ponto de bloqueio.

### Tratamento

Como já exposto, a hipoglicemia requer um tratamento pronto para evitar-se que seqüelas neurológicas irreversíveis se instalem. Num primeiro momento, a infusão endovenosa de glicose faz-se necessária, mas devemos ter o cuidado de manter uma infusão suficiente para a manutenção da euglicemia, já que infusões exageradas podem preservar um quadro hipoglicêmico por um mecanismo semelhante ao que ocorre com o filho de mãe diabética. Nesses casos, a retirada de glicose é seguida por uma violenta hipoglicemia e mais glicose se torna necessária, criando-se um círculo vicioso. Muito cuidado também com os "bolos" de glicose em altas concentrações, pois as oscilações osmóticas que tal medida provoca são muitas vezes mais deletéreas que a própria hipoglicemia, podendo daí advirem seqüelas neurológicas.

No entanto, no momento do diagnóstico etiológico é que será programado um tratamento a longo prazo. Dessa forma, se diagnosticarmos hiperinsulinismo num neonato, estaremos diante de uma hipoglicemia, via de regra rebelde. O tratamento que classicamente tem sido recomendado nesses casos é uma pancreatectomia subtotal mas algumas observações têm feito com que se evite a pancreatectomia. Numa análise de 27 casos de hiperinsulinismo submetidos à pancreatectomia com retirada de 95% do pâncreas, *diabetes mellitus* desenvolveu-se em 15 crianças (56% dos casos) e a incidência aumenta com o passar do tempo, de modo que em crianças seguidas por 4 anos ou mais, 69% tornam-se diabéticas. Além disso, em 1/3 dos casos, falha-se em prevenir as hipoglicemias, indicando claramente que a cirurgia não é, como sempre se postulou, o tratamento de indiscutível escolha nesses casos<sup>22</sup>. Um de nossos pacientes, após duas cirurgias, necessitou de gastrostomia para alimentações freqüentes, o que, convenhamos, é um absoluto insucesso terapêutico! Alguns, como Glaser e cols., afirmam que 80 a 90% dos pacientes operados continuam a requerer tratamento médico após a cirurgia<sup>8</sup>.

Os efeitos a médio ou longo prazos da pancreatectomia, quer no aspecto de mal-absorção, quer no desenvolvimento

de *diabetes mellitus* são maiores do que se pensava a princípio<sup>23</sup>. O *diabetes mellitus* que tem se desenvolvido nesses pacientes assemelha-se a um diabetes não insulino-dependente severo (NIDDM), com altas taxas glicêmicas, sem cetoacidose. No entanto, não respondem a agentes hipoglicemiantes orais, requerendo insulina na maioria dos casos. Repetindo as palavras de Baker e cols., "a cirurgia é não fisiológica e essencialmente cega"<sup>24</sup>.

Acresça-se a isso o fato de que muitas crianças com PHHI reverterem seu quadro espontaneamente, após meses de doença, como se o desequilíbrio básico que originou o processo se tivesse resolvido. Dessa forma, se evitarmos que seqüelas neurológicas se instalem devido à hipoglicemia, teremos preservado o pâncreas dessas crianças.

Em vista disso, alguns tratamentos alternativos têm sido tentados. O diazóxido é o mais barato desses tratamentos e alguns autores o preconizam como tratamento de escolha em pacientes responsivos. Numa análise de 12 crianças com PHHI tratadas com doses de 5-20mg/kg/dia de diazóxido por 2-13 anos, Grant e col. observaram que dois dos pacientes requisaram pancreatectomia total nas idades de 5 e 10 anos, devido a hipoglicemia recorrente, uma criança faleceu aos 6 anos de idade com retardo mental severo, dois pacientes com 3, 5 e 9 anos ainda estão em tratamento e em 7 casos, entre as idades de 2, 5 e 14 anos, a medicação pôde ser retirada, o que mostra que remissão espontânea pode ser esperada numa alta proporção de crianças com PHHI. Das 9 crianças que iniciaram o tratamento nos primeiros 3 meses do início dos sintomas, 5 têm inteligência normal e 4 são moderadamente retardados (QI-63-71)<sup>25</sup>. Hipertensão, edema, hipertensão, hiperuricemia são efeitos colaterais freqüentes com esse tipo de agente. Já os diuréticos tiazídicos também não têm se mostrado eficazes.

A terapia com octreotide, um análogo da somatostatina, na dose de 3-10µg/kg/dia poderia substituir a cirurgia em cerca de 50% dos pacientes irresponsivos a diazóxido<sup>8</sup>. Apesar de alguns autores mostrarem-se otimistas com tal terapêutica, seu uso é complicado, já que é administrado por via subcutânea em 4 injeções diárias ou por infusão contínua, o que o torna uma opção terapêutica pouco cômoda. No entanto, há a sugestão de que se tente manter a euglicemia com medicação (diazóxido e/ou octreotide com dieta apropriada) e que a pancreatectomia seja reservada a pacientes em quem tais medidas não são suficientes para restabelecer a normalidade dos níveis glicêmicos<sup>12</sup>.

Nós temos tentado o uso de hormônio de crescimento em crianças com PHHI, com o objetivo de oferecer um contra-regulador à ação da insulina<sup>26</sup>. Em dois de nossos pacientes, conseguimos evitar tanto as seqüelas neurológicas como a pancreatectomia e, 4 meses após o início da terapia, ambas as crianças normalizaram suas glicemias, não requerendo mais tratamento. Em outros dois casos, no entanto, apesar do uso do GH e de glicocorticóides, as crianças foram submetidas à pancreatectomia (em duas abordagens cirúrgicas) e uma delas teve alta com gastro-

tomia, enquanto que a outra continuou a receber glicocorticóides.

Na criança maior, não se necessita usualmente de infusão contínua de glicose, e uma tentativa com diazóxido por via oral (5 a 25mg/kg/dia) pode ser feita. Todavia, se a hipoglicemia recorre ou se os efeitos colaterais tais como hirsutismo, edema, hipertensão ou hiperuricemia se agravam, a cirurgia é indicada.

O tratamento das deficiências hormonais é, evidentemente, de reposição, com a administração do hormônio deficiente.

Em várias doenças que levam à hipoglicemia o tratamento primário é dietético: alimentações freqüentes nos defeitos enzimáticos da via neoglicogênica, retirada de galactose na galactosemia, retirada de frutose na intolerância hereditária à frutose, alimentações freqüentes, incluindo dietas por sonda, enquanto a criança dorme, o que tem melhorado a evolução dos pacientes com glicogenose.

#### Referências bibliográficas

- Haymond MW. Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 211-252.
- Sperling MA, Finegold DN. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*. 1ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.71-93
- Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1994; 70: 60-64.
- Bolli GB, Gottesman IS, Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation during prolonged hypoglycemia in normal humans. *Am J Physiol* 1984; 247: 206-214.
- Cryer PE, Tse TF, Clutter WE, Shah SD. Roles of glucagon and epinephrine in hypoglycemic and nonhypoglycemic glucose counterregulation in humans. *Am J Physiol* 1984; 247: 198-205.
- Mehta A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia (Commentary). *Arch Dis Child* 1994; 70: F65.
- Otonkoski T, Andersson S, Simell O. Somatostatin regulation of  $\beta$ -cell function in the normal human fetuses and in neonates with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:184-8.
- Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993; 123: 644-50.
- Sperling MA, Finegold DN. Hypoglycemia in the child. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*, 1ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 265-279.
- Drash AL. Causes of hypoglycemia. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology - a clinical guide*, 1ª ed, New York: Marcel Dekker Inc; 1985. p. 479-518.
- Spitz L, Bhargava RK, Grant DB, Leonard JV. Surgical treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy and childhood. *Arch Dis Child* 1992; 67: 201-205.
- Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent  $\beta$ -cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 386-392.
- Kaiser N, Corcos AP, Tur-Sinai A, et al. Regulation of insulin release in persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy studied in long-term culture of pancreatic tissue. *Diabetologia* 1990; 33: 482-488.
- Daneman D, Ehrlich RM. The enigma of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr* 1993; 123: 573-5.
- Haymond MW, Pagliara AS. Ketotic hypoglycaemia. *Clin. Endocrinol Metab* 1983; 12:447-462.
- Damiani D, Dichtchekekenian V, Setian N. Hipoglicemia - uma abordagem prática. *Pediatria (S. Paulo)* 1988; 10:167-173.
- Pagliara AS, Karl IE, Haymond M, Kipnis DM. Hypoglycemia in infancy and childhood. Part II. *J Pediatr* 1973; 82:558-577.
- Phillip M, Bashan N, Smith CPA, Moses SW. An algorithmic approach to diagnosis of hypoglycemia. *J Pediatr* 1987; 110: 387-390.
- Hawdon JM. Neonatal hypoglycaemia: the consequences of admission to the special care nursery. *Child Health* 1993; 48: 51.
- Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Neonatal hypoglycaemia - blood glucose monitoring and infant feeding. *Midwifery* 1993; 9: 3-6.
- Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet* 1984; 11:311-313.
- Shilyansky J, Fisher S, Cutz E, Perlman K, Filler RM. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? *J Pediatr Surg* 1997; 32: 342-346.
- Simmons PS, Telander RL, Carney JA, Wold LE, Haymond MW. Surgical management of hypoglycemia in children. *Arch Surg* 1984;119: 520-525.
- Baker L, Thornton PS, Stanley CA. Management of hyperinsulinism in infants (Editorial). *J Pediatr* 1991;119:755-7.
- Grant DB, Dunger DB, Burns EC. Long-term treatment with diazoxide in childhood hyperinsulinism. *Acta Endocrinol Suppl* 1986; 279: 340-345
- Swift PGF, Wild R. Late-presenting nesidioblastosis treated with human growth hormone. *Acta Pediatr Scand* 1991; 372:143.

Endereço para correspondência:

Dr. Durval Damiani

Rua Bela Cintra 2117, apto 9 - C. César

CEP 01415-000 - São Paulo - SP

Fone: (011) 282.6651 - Fax (011) 3064.0012