



## ARTIGO ORIGINAL

## *Hiperglicemia e glicosúria em recém-nascidos pré-termo recebendo glicose parenteral: influência do peso, idade gestacional e velocidade de infusão*

*Hyperglycemia and glucosuria in preterm infants receiving parenteral glucose: influence of birth weight, gestational age and infusion rate*

Mário C. Falcão<sup>1</sup>, José L. A. Ramos<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Devido à diminuição da morbimortalidade em recém-nascidos pré-termo, é preocupação cada vez maior nutri-los adequadamente. A alimentação enteral nem sempre é possível, tornando-se necessária a parenteral, que tem como um de seus componentes principais a glicose. Esta não é isenta de riscos, facilitando o aparecimento de hiperglicemia e podendo acarretar glicosúria, desidratação e hemorragias intracranianas. O objetivo desta pesquisa é avaliar a influência da idade gestacional, do peso de nascimento e da velocidade de infusão de glicose sobre hiperglicemia e glicosúria.

**Métodos:** A pesquisa foi conduzida no Berçário do Hospital Santa Catarina (São Paulo). Foi desenvolvido um estudo prospectivo com 40 recém-nascidos pré-termo recebendo glicose parenteral, nos quais realizaram-se 511 determinações concomitantes de glicemia sanguínea e glicosúria, com média de 12,8 dosagens por recém-nascido.

**Resultados:** Foram encontrados 59 (11,5%) episódios de hiperglicemia, com maior frequência em idades gestacionais menores do que 34 semanas, pesos de nascimento inferiores a 1500g e velocidades de infusão de glicose superiores a 6mg/kg/min. Foram detectados 31 (6,1%) episódios de glicosúria, sendo mais frequentes em idades gestacionais inferiores a 34 semanas, pesos de nascimento menores do que 1500g e velocidades de infusão de glicose superiores a 6mg/kg/min.

**Conclusões:** A frequência de hiperglicemias e glicosúrias em recém-nascidos pré-termo recebendo soluções parenterais de glicose foi maior em idades gestacionais mais baixas, pesos de nascimento menores e velocidades de infusão de glicose mais elevadas. Quanto mais imaturo o recém-nascido, maior atenção deverá ser dada à taxa de infusão de glicose e à monitorização frequente da glicemia, para que as complicações da hiperglicemia não sejam instaladas.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(5):389-396: hiperglicemia, glicosúria, infusão de glicose, recém-nascido pré-termo.*

### Abstract

**Objective:** Morbidity and mortality of premature infants have decreased considerably over the last decades, therefore, adequate nutrition of the premature is a major concern. Enteral feeding is the route of choice, but when it is not possible the parenteral route, which contains glucose as one of its main components, is used. Glucose infusions are not devoid of risk as they facilitate the development of hyperglycemia leading to intracranial hemorrhage, glucosuria and dehydration. The aim of this paper is to relate hyperglycemia and glucosuria to birth weight, gestational age and glucose infusion rate.

**Methods:** The study was developed at the Nursery of Santa Catarina Hospital (São Paulo). The authors developed a prospective study; 511 concurrent determinations of glycemia and qualitative glucosuria were performed in 40 preterm newborn infants receiving parenteral glucose (mean of 12.8 dosages per newborn).

**Results:** Fifty-nine (11.5%) episodes of hyperglycemia were detected, and their frequency was higher at lower gestational ages ( $\leq 34$  weeks), lower birth weights ( $< 1500$ g) and higher glucose infusion rates ( $\geq 6$  mg/kg/min). Thirty-one (6.1%) episodes of glucosuria were detected, and were more frequent in lower gestational ages ( $\leq 34$  weeks), lower birth weights ( $< 1500$ g) and higher glucose infusion rates ( $\geq 6$  mg/kg/min).

**Conclusions:** The frequency of hyperglycemia and glucosuria in preterm newborn infants receiving glucose infusion was higher in lower gestational ages, lower birth weights and higher glucose infusion rates. In preterm newborn infants it is necessary to observe the glucose infusion rate and its respective glycemia, in order to avoid the complications of hyperglycemia

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(5):389-396: hyperglycemia, glucosuria, glucose infusion, preterm newborn infant.*

1. Doutor em Pediatria pela FMUSP, Médico Assistente do Berçário Anexo à Maternidade do HC FMUSP.

2. Professor Titular de Pediatria da FMUSP.

Berçário Anexo à Maternidade do HC da FMUSP.  
Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara".  
Berçário do Hospital Santa Catarina (São Paulo).

### Introdução

A hiperglicemia que ocorre durante uma infusão de glicose em recém-nascidos pré-termo (RNPT) é devida à persistência da produção endógena de glicose, diminuição de sua utilização periférica, secreção inadequada de insu-

lina, dificuldade em suprimir a secreção do hormônio de crescimento através da secreção de insulina, alteração da resistência periférica à insulina e estresse<sup>1-3</sup>.

A hiperglicemia pode ocorrer em duas situações: “espontânea” ou acompanhando a infusão parenteral de glicose<sup>4</sup>. Exemplos da primeira seriam o *diabetes mellitus* transitório neonatal e a agenesia de pâncreas, entidades bastante raras<sup>1</sup>. Na segunda situação reconhecem-se vários fatores predisponentes: prematuridade, asfixia perinatal, doença de membranas hialinas, infecções, cirurgias e uso de drogas hiperglicemiantes e nutrição parenteral<sup>2,3</sup>.

O risco de hiperglicemia é, no mínimo, 18 vezes maior em recém-nascidos (RN) com 1000g, quando comparados com aqueles com 2000g de peso ao nascimento<sup>1</sup>. Além disso, na dependência da definição de hiperglicemia, idade gestacional (IG) e do tipo de solução infundida, a sua incidência tem sido descrita variando de 20 a 86%<sup>1,4</sup>.

Em RN, principalmente nos de muito baixo peso, é difícil determinar acima de que nível de glicemia ocorrerá glicosúria, ou melhor, qual será o limiar de excreção renal de glicose nessas crianças e como elas se comportarão nas diversas faixas de peso, IG e frente a agravos que normalmente ocorrem nesses neonatos.

Atualmente existe grande preocupação em se nutrir os RN, assegurando um suprimento adequado de glicose aos tecidos, principalmente quando há fatores que impeçam sua alimentação oral, sem provocar hiperglicemia, glicosúria e suas conseqüentes complicações. A avaliação da tolerância de tais níveis, tanto clínica quanto metabólica, necessita de monitorização rigorosa neste vulnerável grupo de crianças.

O objetivo deste estudo é avaliar a frequência da ocorrência de hiperglicemias e glicosúrias numa população de RNPT, recebendo soluções parenterais de glicose, segundo a IG, o PN e a velocidade de infusão de glicose (VIG).

### População e Métodos

Foi desenvolvido um estudo clínico e prospectivo de uma série de casos, após elaboração de um formulário, com aprovações da Chefia Médica e da Comissão de Ética Hospitalar. Todos os RN só participaram do trabalho com prévio consentimento dos pais ou responsáveis, após explanação detalhada.

A duração da coleta de dados foi de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 1994. Neste ano foram admitidos 4520 RN vivos, sendo que 512 (11,3%) foram classificados como pré-termo (IG < 37 semanas). Destes, 40 RNPT foram selecionados para o estudo. Os critérios finais de inclusão foram a necessidade de glicose endovenosa na primeira semana de vida e a presença de medidas pareadas de glicemia e glicosúria.

Dos 149 RNPT que potencialmente preenchiam os critérios de inclusão, somente 40 foram de fato incluídos

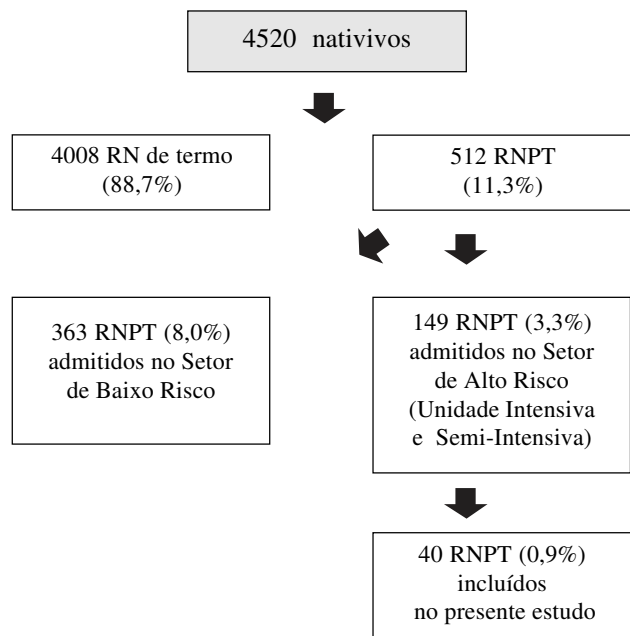
na presente pesquisa, pela seguinte justificativa: prazo previamente estipulado para início e término da coleta de dados; a necessidade de o observador estar presente para a inclusão do caso e o consentimento dos pais ou responsáveis para tal inclusão. A Figura 1 descreve a população de referência e a seleção da mesma para o estudo.

Como critérios de exclusão foram adotados: suspensão da glicose endovenosa antes do sétimo dia de vida ou óbito antes do final da primeira semana.

Foram realizadas, em cada RNPT, durante a primeira semana de vida, no mínimo, 3 controles diários de glicemia para adequação da VIG, conduta no Serviço para este grupo de RN.

A solução de glicose foi administrada por via endovenosa, periférica ou central, excluindo-se vasos umbilicais, com bomba de infusão contínua, com VIG conhecida e variando conforme idade, necessidades nutricionais e monitorização da glicemia sanguínea.

Inicialmente era prescrita uma VIG de 2,6 mg/kg/min, que corresponde a 80ml/kg de soro glicosado a 5% nas 24 horas. Nos dias subseqüentes, com o intuito de melhorar a oferta calórica, a taxa de glicose era aumentada gradativamente, sempre que os controles glicêmicos permitissem, isto é, que a glicemia não ultrapassasse o limite de 125mg/dl. Com 48 horas de vida, caso estivesse indicada, era iniciada a infusão de aminoácidos endovenosa, inicialmente com 1g/kg/dia, com aumentos progressivos, até se



**Figura 1** - Descrição da população de referência e a seleção da mesma para o estudo

atingir 2,5g/kg/dia no final da primeira semana. No quinto dia era iniciada a prescrição de lípides endovenosa, começando com 0,5g/kg/dia. Os incrementos, também em 0,5g/kg/dia, ocorriam em dias alternados; portanto, no sétimo dia, os RN ainda estavam recebendo uma quantidade pequena de lípides, provavelmente não interferindo na homeostase dos hidratos de carbono.

As dosagens concomitantes de glicosúria e glicemia foram obtidas somente após a infusão da solução contendo glicose por um período mínimo de uma hora.

A hiperglicemia foi definida, no período neonatal, como concentração sanguínea superior a 125mg/dl, que corresponde a 145mg/dl de glicemia plasmática<sup>5,6</sup>. Foram coletados 3 capilares da superfície plantar do calcanhar. A determinação da glicose sanguínea foi baseada no método enzimático-colorimétrico da glicose oxidase<sup>7,8</sup>.

Deve-se ressaltar que todas as determinações de glicemia já faziam parte das rotinas vigentes no Serviço; portanto, não houve nenhuma coleta extraordinária em qualquer RN.

Todos os RN tiveram determinadas, concomitantemente, sua glicosúria e glicemia sanguínea, ou seja, imediatamente após a coleta da amostra de urina, era obtido o sangue para a dosagem da glicemia.

Foram excluídas as determinações de glicosúria das primeiras 12 horas de vida, pelo fato de esta urina estar misturada à fetal. Como o objetivo era a detecção da glicosúria, foi somente realizada a determinação qualitativa desta.

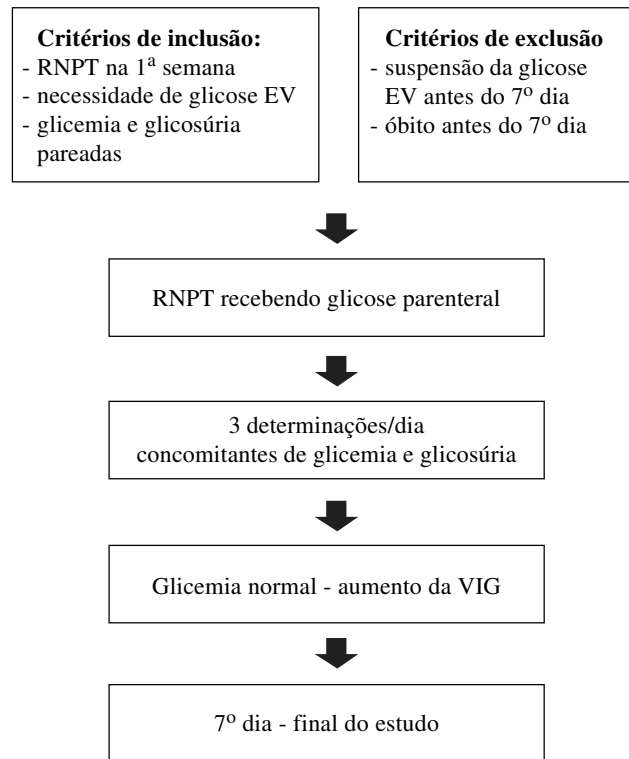
Já que a frequência das micções em RN é imprevisível, a amostra de urina foi colhida através da adaptação de saco plástico coletor, com fixador adesivo na genitália, de modo que a urina fosse despejada em seu interior. Após a coleta de um volume mínimo de 1ml, a bolsa era removida, vedada, e encaminhada para análise.

A determinação laboratorial da glicosúria usou o mesmo método bioquímico da determinação da glicemia. Para que resultados falso negativos fossem evitados, não houve adição prévia de preservantes, sendo sua leitura realizada em no máximo 30 minutos<sup>9</sup>.

Apesar de as coletas para as determinações de glicemia e glicosúria terem sido consideradas concomitantes, esta afirmação é sujeita a críticas, uma vez que a urina analisada foi obtida através de micção espontânea, por saco coletor, e não por sondagem ou punção vesical, o que minimizaria o intervalo de tempo entre as coletas, mas esbarraria em questões éticas.

A Figura 2 mostra o delineamento detalhado da pesquisa.

Sabendo-se que incidência de hiperglicemia neonatal é descrita variando de 20 a 86% e usando-se o *software* "StatMate" para se obter a relação entre a investigação em questão, o tamanho amostral, o poder de teste e a diferença detectável, através da análise de proporções pelo teste do Qui-quadrado, admitindo-se um alfa de 0,05 e a proporção



**Figura 2** - Delineamento da pesquisa

antecipada da ocorrência de hiperglicemia numa população de RNPT em torno de 40%, chegou-se ao n de 250 para um poder de teste de 80% e, como foram estudadas duas variáveis (glicemia e glicosúria), adotou-se o n de 500 pares.

Para se analisar os resultados parearam-se as medidas simultâneas de glicemia e glicosúria. Estes pares foram estratificados conforme o PN, a IG e a VIG. Para a comparação de proporções foi usado o teste Qui-quadrado, corrigido por Yates, quando necessário. Neste teste adotou-se o nível de significância estatística de 0,05. Também foram calculados intervalos de confiança (IC) de 95% para avaliar a variabilidade das médias e proporções estimadas segundo o tamanho amostral.

## Resultados

A população de estudo constituiu-se de 40 RNPT e está caracterizada na Tabela 1, segundo sexo, PN, comprimento, perímetro cefálico, IG e adequação.

O número de determinações de glicemia realizado nesta população foi de 511, média de 12,8 determinações/RN, assim distribuídas: a grande maioria, 438 (85,7%), situou-se dentro da faixa de normalidade, ou seja, entre 35 e 125 mg/dl; 14 (2,7%) episódios de hipoglicemia e 59 (11,5%) de hiperglicemia. A média geral das glicemias foi

**Tabela 1** - Caracterização da população

Variáveis	n	%
<b>Sexo</b>		
masculino	23	57,5
feminino	17	42,5
<b>Classificação</b>		
AIG 28	70,0	
PIG 12	30,0	
<b>Peso (g)</b>		
≤ 999	5	12,5
1000-1499	6	15,0
1500-1999	14	35,0
2000-2499	15	37,5
média	1846,5	
variação	820 a 2490	
IC (95%)	1705 - 1985	
<b>Comprimento (cm)</b>		
média	40,9	
variação	32,0 a 47,5	
IC (95%)	39,8 - 43,1	
<b>Perímetro cefálico (cm)</b>		
média	32,3	
variação	26,0 a 34,5	
IC (95%)	33,2 - 34,1	
<b>Idade gestacional (semanas)</b>		
≤ 30	8	20,0
31-34	15	37,5
35-36	17	42,5
média	34 3/7	
variação	28 a 36	
IC (95%)	33 5/7 - 35 1/7	

AIG: adequado para a idade gestacional

PIG: pequeno para a idade gestacional

de 87,7 mg/dl, IC 95%: 85,0 - 90,4, e houve variação de 20 a 249 mg/dl.

O número de determinações de glicosúria também foi de 511, sendo 31 (6,1%) positivas e 480 negativas.

O número absoluto e proporcional das determinações de glicemia e glicosúria em cada faixa de IG e PN estudada, bem como a média de determinações por RN de cada uma destas faixas, estão descritas nas Tabelas 2 e 3.

**Tabela 2** - Distribuição proporcional das determinações de glicemia e glicosúria de acordo com a idade gestacional (sem)

IG (sem)	nº de det (%)	nº de RN (%)	média de det / RN
≤ 34	242 (47,4)	23 (57,5)	10,5
35-36	269 (52,6)	17 (42,5)	15,8
<b>Total</b>	<b>511 (100,0)</b>	<b>40 (100,0)</b>	<b>12,8</b>

p&gt;0,05

**Tabela 3** - Distribuição proporcional das determinações de glicemia e glicosúria de acordo com o peso de nascimento (g)

PN (g)	nº de det (%)	nº de RN (%)	média de det / RN
< 1500	117 (22,9)	11 (27,5)	10,6
1500-1999	154 (30,1)	14 (35,0)	11,0
2000-2499	240 (47,0)	15 (37,5)	16,0
<b>Total</b>	<b>511 (100,0)</b>	<b>40 (100,0)</b>	<b>12,8</b>

p&gt;0,05

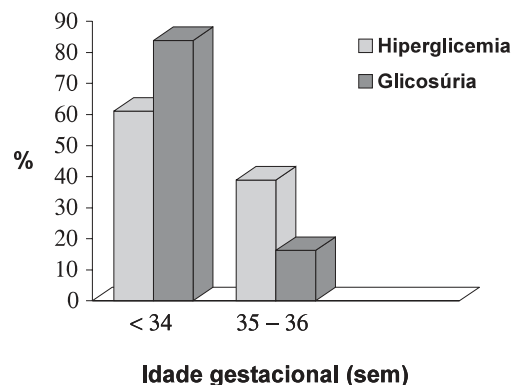
A distribuição dos episódios de hiperglicemia e de glicosúria positiva, estratificados conforme a IG (≤34 e 35-36 semanas), o PN (<1500g, 1500-1999g e 2000-2499g) e a VIG (2,0-5,9 e 6,0-10,0 mg/kg/min) estão relacionados nas Tabelas 4, 5 e 6 e nos Gráficos 1, 2 e 3.

## Discussão

Estudar hiperglicemias em categorias de RNPT, avaliando variações da normalidade, causas, efeitos colaterais e complicações, é tarefa árdua, principalmente se for levado em conta o grande número de fatores que influenciam o metabolismo da glicose no período perinatal.

A multiplicidade de condições que produzem hiperglicemia neonatal, especialmente em RNPT patológicos ou pequenos para a IG, reforçam o conceito de que estes são muito suscetíveis a desequilíbrios do metabolismo de hidratos de carbono<sup>10,11</sup>.

Geralmente o RN com risco de desenvolver hiperglicemia é imaturo, com algum grau de asfíxia perinatal e com insuficiência respiratória<sup>12</sup>. O fator exógeno mais comum é a administração de glicose parenteral<sup>4</sup>. Lípides infundidos endovenosamente também podem acarretá-la, bem como a sepse, os procedimentos cirúrgicos e o uso de determinadas drogas<sup>13-16</sup>.

**Gráfico 1** - Distribuição proporcional dos episódios de hiperglicemia e glicosúria segundo a IG (sem)

**Tabela 4** - Distribuição dos episódios de hiperglicemia (n=59) e glicosúria (n=31) segundo a IG (sem)

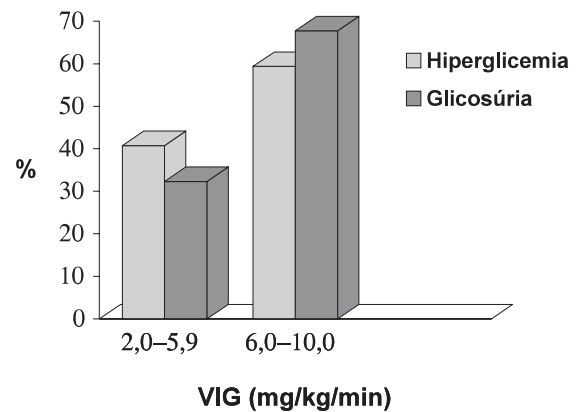
IG (sem)	Glicemia		Glicosúria		Total de pares
	>125 mg/dl n (%)	≤125 mg/dl n(%)	presente n(%)	ausente n(%)	
≤ 34	36 (61,1)*	206 (45,5)	26 (83,8)*	216 (45,0)	242
35-36	23 (38,9)	246 (54,5)	5 (16,2)	264 (55,0)	269
<b>Total</b>	59 (100,0)	452 (100,0)	31 (100,0)	480 (100,0)	511

\* p>0,05

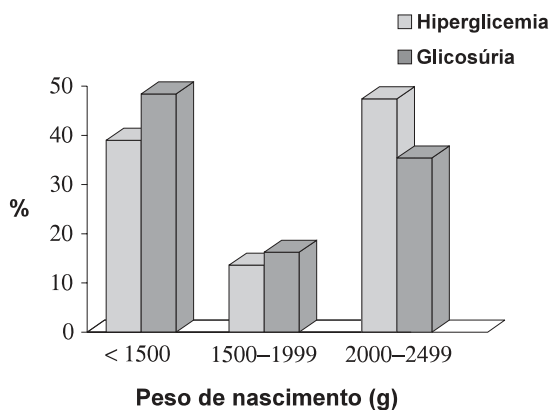
As infusões lipídicas podem acarretar anormalidades no metabolismo dos hidratos de carbono. Pelo menos três alterações resultam do aumento de ácidos graxos, secundariamente à oxidação lipídica: diminuição da atividade insulínica em tecidos periféricos, redução da taxa de glicólise, pela inibição da fosfofrutoquinase, da hexoquinase e da oxidação de piruvatos e, também, pelo aumento da neoglicogênese<sup>17</sup>.

No período neonatal essas respostas são diretamente proporcionais à taxa de infusão lipídica e têm maior chance de ocorrer com taxas maiores, acima de 1,5g/kg/dia de lípidos<sup>17</sup>.

Infecções graves neonatais são conhecidas por alterar o metabolismo de carboidratos, ocasionando hipo ou hiperglicemia. Essas ocorrências podem ser atribuídas a várias causas, principalmente à alteração da liberação de catecolaminas<sup>4</sup>.



**Gráfico 3** -Distribuição proporcional dos episódios de hiperglicemia e glicosúria segundo a VIG (mg/kg/min)



**Gráfico 2** -Distribuição proporcional dos episódios de hiperglicemia e glicosúria segundo o PN (g)

Também merece destaque, no período neonatal, a imaturidade dos sistemas fisiológicos e bioquímicos e sua conseqüente maturação, que altera a escolha e administração de agentes terapêuticos, ocorrendo diferenças na sua distribuição, metabolismo e excreção, em relação direta com a prematuridade. O metabolismo e o *clearance* das drogas e, por conseguinte, sua excreção, alteram-se com a maturação de enzimas hepáticas e da função renal<sup>18</sup>.

Os RNPT apresentam peculiaridades farmacocinéticas e farmacodinâmicas na metabolização de substâncias administradas devido a sua imaturidade. Apesar da precaução no que concerne à prescrição de doses adequadas, inclusive de acordo com a IG e monitorização dos níveis plasmáticos, algumas drogas podem causar efeitos adversos.

Em relação às alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, destacam-se, pela ampla utilização no período neonatal, a teofilina, de uso mais precoce nas apnéias<sup>15</sup>, e os glicocorticóides, um pouco mais tardiamente, na displasia broncopulmonar<sup>16</sup>.

**Tabela 5** - Distribuição dos episódios de hiperglicemia (n=59) e glicosúria (n=31) segundo o PN (g)

PN (g)	Glicemia		Glicosúria		Total de pares
	>125 mg/dl n (%)	≤125 mg/dl n(%)	presente n(%)	ausente n(%)	
< 1500	23 (39,0)*	94 (20,8)	15 (48,4)*	102 (21,2)	117
1500-1999	8 (13,6)	146 (32,3)	5 (16,2)	149 (31,1)	154
2000-2499	28 (47,4)	212 (46,9)	11 (35,4)	229 (47,7)	240
<b>Total</b>	59 (100,0)	452 (100,0)	31 (100,0)	480 (100,0)	511

\* p&gt;0,05

As metilxantinas, especialmente a teofilina, são potentes inibidores das formas finais da ciclofosfodiesterase, bloqueando a conversão do AMP-cíclico em 5'-AMP, aumentando a concentração tecidual de AMP-cíclico. Este, por sua vez, induz a glicogenólise nos tecidos muscular e hepático. Este fato, juntamente com o aumento de catecolaminas, principalmente sob efeito de estresse, aumentam as possibilidades da ocorrência de hiperglicemia<sup>15</sup>.

Os glicocorticóides exercem seus efeitos metabólicos ao nível dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos. Em relação aos carboidratos, os corticosteróides aumentam a neoglicogênese e inibem a utilização periférica da glicose, causando acúmulo de glicogênio hepático, com possibilidade de ocorrência de hiperglicemia e glicosúria, promovendo um efeito diabotogênico<sup>16</sup>.

Além disso, o uso de glicocorticóides tende a inibir o anabolismo protéico, aumentando o nitrogênio urinário, com conseqüente balanço negativo. No metabolismo lipídico ocorre um aumento plasmático de ácidos graxos, incrementando os depósitos hepáticos de gordura devido à neoglicogênese<sup>16</sup>.

A hiperglicemia mantida e persistente no RN acompanha-se de alguns riscos. A seqüência evolutiva natural desta condição caracteriza-se por glicosúria, diurese osmótica, hipovolemia, desidratação intracelular e hemorra-

gia intracraniana<sup>19</sup>. No entanto, esses eventos são, na prática, mais teóricos do que reais, pois os achados decorrentes da hiperglicemia não são muito freqüentes, havendo uma correlação importante entre hemorragia intracraniana e hiperglicemia somente com níveis glicêmicos superiores a 400 mg/dl<sup>4</sup>.

Vale a pena lembrar que repetidas punções para se obter amostras sanguíneas alteram a glicemia, por causa da resposta à dor, influenciando na cinética da glicose. O RN responde ao estímulo doloroso através de uma reação global de estresse, com cisão de substratos, promovendo glicogenólise e neoglicogênese, aumentando a glicemia<sup>14</sup>. A resposta endócrino-metabólica caracteriza-se por aumento da liberação de adrenalina, noradrenalina, cortisol e glucagon e diminuição de insulina<sup>14</sup>. Como evento resultante têm-se a hiperglicemia, exacerbada em RNPT, e um estado de catabolismo, indesejável em um RN já com reservas nutricionais limitadas. A dificuldade na aferição dos estímulos dolorosos e a avaliação das respostas individuais à dor impedem a inclusão rotineira deste parâmetro como causa de hiperglicemia.

Nesta pesquisa procurou-se enfatizar os efeitos da infusão de glicose sobre as variações da glicemia e da glicosúria, relacionando-as somente à IG, ao PN e à VIG, não se tendo estudado em particular a dor ou a condição

**Tabela 6** - Distribuição dos episódios de hiperglicemia (n=59) e glicosúria (n=31) segundo a VIG (mg/kg/min)

VIG (mg/kg/min)	Glicemia		Glicosúria		Total de pares
	>125 mg/dl n (%)	≤125 mg/dl n(%)	presente n(%)	ausente n(%)	
2,0-5,9	24 (40,7)	307 (67,9)	10 (32,3)	321 (66,9)	331
6,0-10	35 (59,3)*	145 (32,1)	21 (67,7)*	159 (33,1)	180
<b>Total</b>	59 (100,0)	452 (100,0)	31 (100,0)	480 (100,0)	511

\* p&gt;0,05

clínica do RN, que é objeto de outro estudo com a mesma população. Como também foi dada ênfase ao pareamento das determinações da glicemia e glicosúria, é de se supor que nesta amostra de 511 pares, alguns RN apresentaram mais de um episódio de hiperglicemia e/ou glicosúria, o que representaria o elevado risco da população em estudo à ocorrência destes eventos.

Em geral, os RN pequenos e muito imaturos não toleram VIG maiores do que 6mg/kg/min. Vários mecanismos são apontados como responsáveis pela inabilidade dos RNPT em manipular a glicose ofertada endovenosamente, a saber: secreção inadequada dos hormônios reguladores da glicemia; resposta periférica alterada a esses hormônios; aumento da resistência periférica à insulina; produção endógena contínua de glicose, apesar de suplementação; maior liberação de catecolaminas, alterando a resposta dos hormônios reguladores da glicemia<sup>2,3,20</sup>.

Ainda em relação à VIG, como esta era uma pesquisa clínica, a taxa de glicose não poderia ser aumentada quando a glicemia estivesse maior ou igual a 125mg/dl. Esse fato fez com que o número absoluto de pares de glicemia e glicosúria, na vigência de VIG maiores, fosse menor.

Nos 59 (11,5%) episódios detectados de hiperglicemia observou-se maior frequência em IG $\leq$ 34 sem. (Tabela 4 e Gráfico 1), com diferença estatisticamente significativa (DES). Nos menores de 1500g encontrou-se também maior frequência deste fenômeno com DES (Tabela 5 e Gráfico 2). Ao se estratificar a VIG, a maior frequência de hiperglicemias situou-se com VIG $\geq$ 6mg/kg/min, também com DES (Tabela 6 e Gráfico 3).

Esses resultados apoiam a noção de que os mecanismos reguladores da homeostase dos hidratos de carbono, em presença de infusão venosa de glicose, nem sempre agem em harmônica sincronia, ocasionando falhas como a hiperglicemia, principalmente em RNPT. Estes são susceptíveis a distúrbios metabólicos, independentemente da presença de patologias, sendo a própria prematuridade um dos fatores predisponentes. A IG é determinante na manutenção dos estados de euglicemia por ter uma relação direta com a maturação dos sistemas enzimáticos e hormonais. Da mesma forma, o peso apresenta uma relação inversa à ocorrência de hiperglicemias, em se tratando de RNPT adequados para a IG.

Ao estudar os 31 (6,1%) episódios de glicosúria positiva, encontrou-se maior frequência em IG $\leq$ 34 sem (Tabela 4 e Gráfico 1) e PN $<$ 1500g (Tabela 5 e Gráfico 2), ambos com DES. Em relação à VIG, notou-se uma frequência maior quando se ultrapassou 6 mg/kg/min, também com DES (Tabela 6 e Gráfico 3).

A maior frequência de glicosúrias em IG menores está, provavelmente, relacionada ao fato da nefrogênese completar-se por volta das 34 semanas de gestação, e os RN menores e mais prematuros responderiam com glicosúria a glicemias menores, justificando a estratificação da IG realizada nesta pesquisa<sup>21</sup>.

Obtiveram-se 59 (11,5%) episódios de hiperglicemia e 31 (6,1%) de glicosúria das 511 determinações realizadas, mostrando que nem sempre a hiperglicemia provocou glicosúria. Esses dados reforçam o conceito de que, devido à imaturidade renal ou estados patológicos superajuntados, o RN, principalmente o prematuro, pode apresentar glicosúria em vigência de glicemia normal e vice-versa.

Por outro lado, flutuações transitórias do fluxo plasmático renal do RNPT, secundárias ou não a sua instabilidade clínica, poderiam influenciar no limiar de excreção renal de glicose, a despeito de uma função renal aparentemente normal. Além disso, é extremamente difícil examinar-se, por exemplo, a relação entre as condições clínicas e aquelas flutuações do fluxo plasmático renal, que potencialmente contribuiriam para a gênese da hiperglicemia e/ou glicosúria.

Apesar de terem sido utilizadas, em várias oportunidades, soluções com VIG elevadas, maiores que 6mg/kg/min, não foram obtidas determinações glicêmicas extremamente altas, especialmente superiores a 400 mg/dl, que estariam associadas à maior probabilidade de complicações, tais como hemorragia intracraniana e glicosúria seguida de desidratação<sup>4</sup>.

Uma das maneiras seguras de conseguir elevar a VIG, no sentido de melhorar a nutrição do RN imaturo, é através de seu incremento bastante gradual, principalmente respeitando-se a idade pós-natal, pois após a segunda semana de vida os RN suportam taxas de glicose maiores, não respondendo com hiperglicemia<sup>6</sup>.

Concluindo-se, a frequência de hiperglicemias e de glicosúrias em RNPT recebendo soluções parenterais contendo glicose foi maior em IG mais baixas, PN menores e VIG mais elevadas.

Finalizando, quanto mais acentuada a prematuridade, maiores serão as alterações glicêmicas, basicamente devido às peculiaridades enzimáticas e hormonais do RN. Outras condições clínicas que interferissem na homeostase dos hidratos de carbono como, por exemplo, infecções, estresse, procedimentos cirúrgicos, distúrbios respiratórios e o uso de determinadas drogas, também elevariam as possibilidades da ocorrência de hiperglicemia. Portanto, maior atenção deverá ser dada à VIG e à monitorização frequente da glicemia nestas crianças, para que as complicações da hiperglicemia e da glicosúria não sejam instaladas.

Acreditamos que, com qualquer das condições mórbidas acima, que reconhecidamente influenciam o metabolismo dos hidratos de carbono, persiste a importância das correlações encontradas com a VIG, o PN e a IG. Embora essas noções sejam amplamente aceitas e divulgadas, esta é uma das poucas pesquisas que demonstrou essa correlação com o pareamento sistemático de glicemia e glicosúria.

**Referências bibliográficas**

1. Pildes RS. Neonatal hyperglycemia. *J Pediatr* 1986; 5:905-7.
2. Sunehag A, Ewald U, Larsson A, Gustafsson J. Glucose production rate in extremely immature neonates (<28 weeks) studied by use of deuterated glucose. *Pediatr Res* 1993; 33:97-100.
3. Sunehag A, Gustafsson E, Ewald U. Very immature infants ( $\leq 30$  wk) respond to glucose with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res* 1994; 35:550-5.
4. Pildes RS, Pyati SP. Hypoglycemia and hyperglycemia in tiny infants. *Clin Perinatol* 1986; 13:351-75.
5. Stanley C, Levitt-Katz LE. Disorders of glucose and other sugars. In: Spitzer AR, ed. *Intensive care of the fetus and neonate*. St Louis: Mosby, 1996. p.982-92.
6. Wilker RE. Hypoglycemia and hyperglycemia. In: Cloherty JP, Stark AN, eds. *Manual of neonatal care*. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. p. 545-53.
7. Cowett RM, D'Amico LB. Accuracy and reliability of glucose reflectance meters in the high-risk neonate. *J Pediatr* 1992; 120:1002.
8. Falcão MC, Ramos JLA. Glicemia capilar x fitas reagentes: resultado de 464 determinações em recém-nascidos pré-termo. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 1997; 52:250-3, 1997.
9. Schumann GB. Examination of the urine. In: Henry JB, ed. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991. p.387-444.
10. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonate: a new look. *J Pediatr* 1986; 109:114-7.
11. Tyralla EE, Chen X, Boden G. Glucose metabolism in the infants weighing less than 1100grams. *J Pediatr* 1994; 125: 237-8.
12. Ogata ES. Carbohydrate homeostasis. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 3ª ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994. p. 568-84.
13. Hale DE, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders: a new class of metabolic diseases. *J Pediatr* 1992; 121:1-11.
14. Jones MO, Pierro A, Hammond P, Lloyd DA. The metabolic response to operative stress in infants. *J Pediatr Surg* 1993; 28:1258-63.
15. Bhatt-Mehta V, Johnson CE, Donn SM, Spadoni V, Schork MA. Accuracy and reliability of dosing equations to individualize theophylline treatment of apnea of prematurity. *Pharmacotherapy* 1995; 5:246-50.
16. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med* 1998; 338:1112-8.
17. Pereira GR. Nutritional care of the extremely premature infant. *Clin Perinatol* 1995; 22:61-75.
18. Wahlig TM, Thompson TR, Sinaiko A. Drug use in the newborn: effects on the kidney. *Clin Perinatol* 1992; 19:251-63.
19. Falcão MC, Ramos JLA. Complicações da hiperglicemia em recém-nascidos pré-termo submetidos à infusão parenteral de glicose. *Pediatria (São Paulo)* 1997; 19:128-33.
20. Collins JW, Hoppe M. A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birthweight infants with glucose intolerance. *J Pediatr* 1991; 118:921-7.
21. Wilkins BH. Renal function in sick very low birth weight infants: 4. Glucose excretion. *Arch Dis Child* 1992; 67:1162-5.

Endereço para correspondência:

Dr. Mário Cícero Falcão  
Rua Vieira de Moraes, 45 - apto. 51 - Brooklim  
04617-010 - São Paulo - SP  
Fone/Fax: 011 531. 7299