

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

E CIÊNCIAS APLICADAS À PEDIATRIA

**GLICEMIA NEONATAL – COMPARAÇÃO DOS
RESULTADOS DA DETERMINAÇÃO DA GLICEMIA
EM RECÉM-NASCIDOS ATRAVÉS DE AMOSTRA
SÉRICA VENOSA E AMOSTRA DE SANGUE
CAPILAR**

SALETE MARIA AMARANTE DE ANDRADE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre
2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS - GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

**GLICEMIA NEONATAL – COMPARAÇÃO DOS
RESULTADOS DA DETERMINAÇÃO DA GLICEMIA
EM RECÉM-NASCIDOS ATRAVÉS DE AMOSTRA
SÉRICA VENOSA E AMOSTRA DE SANGUE
CAPILAR**

SALETE MARIA AMARANTE DE ANDRADE

**Orientador: Dr. Mário Bernardes Wagner
Co-orientador: Dr. Renato S. Procianoy**

A apresentação desta dissertação é exigência do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre
2002

Dedico esta dissertação a todos aqueles que têm compartilhado comigo a aventura da vida, principalmente meus filhos: Felipe Leopoldo Dexheimer Neto e Artur Rodolfo Andrade Dexheimer que, com paciência e compreensão, entenderam minha ausência em muitos momentos.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Clóvis Weissheimer por ter sido o mentor do tema deste trabalho e orientador dos meus primeiros passos nesta pesquisa, tendo deixado sua marca indelével.

À Professora Dra. Newra Rotta, Coordenadora deste Curso de Pós Graduação, que acreditou no meu potencial de trabalho, estimulou e acompanhou meus passos neste último ano, sempre disposta a compartilhar suas conquistas e a apoiar o crescimento dos que a cercam.

Ao Professor Dr. Mário Bernardes Wagner por ter aceitado orientar esta pesquisa e por sua preciosa ajuda nas análises estatísticas.

Ao Professor Dr. Renato S. Procianoy por aceitar a co-orientação desta pesquisa, pela imprescindível colaboração e por seus ensinamentos.

À Direção do Hospital Nossa Senhora de Pompéia e à Direção do Hospital Geral de Caxias do Sul, cujo apoio foi fundamental para que este trabalho fosse realizado.

Ao Serviço do Pró-Clínica Laboratório de Análises Ltda, Dr. Julinho Santini, Dr. Cleber V.S Silva, Dr. Fernando K. Baptista e Dra. Fernanda Morsch, cujo auxílio facilitou o desenrolar deste estudo.

Aos funcionários do Pró-Clínica de Análises Ltda, que colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, em especial: à Ana Gorete Alves, à Andrelise da Silva, à Helita Rangel Machado, à Cristiane Arenhardt e à Eliana Geachelin.

Ao Serviço de Análises Clínicas do Hospital Geral de Caxias do Sul e seus funcionários, especialmente ao Dr. Luciano Sônego, à Dra. Elisa Lopes Triches, à Dra. Patrícia Pezzi Zambiasi, à Dra. Débora Verônica Lucena, à Dra. Sinara Miguel Canal e à Dra. Márcia Brun.

Ao Abbott Laboratórios, que doou o aparelho Precision e as tiras eletroquímicas.

Aos colegas e amigos Dr. Breno Fauth de Araújo, Dr. João Luiz Martins Krás Borges, Dra. Marília Hojaij Carvalho Ronchetti pelo incentivo, pela disponibilidade e pela colaboração prestada.

Aos plantonistas das UTIs - neonatal do Hospital Pompéia e do Hospital Geral pela colaboração na coleta de material.

Às equipes de enfermagem das UTIs do Hospital Geral e do Hospital Pompéia pela sua colaboração na coleta de material.

Aos pais dos pacientes por permitirem que seus filhos fizessem parte desta pesquisa.

À secretária, Rosane, do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por sua disponibilidade em todos os momentos em que foi solicitada.

À Melissa Toigo Coimaski pela sua amizade e auxílio na área de informática.

Às bioquímicas Dra. Jussara Canali, Dra. Maria do Carmo Valduga, Dra. Clarissa Casagrande e Dra. Jaqueline Garcia pela colaboração na elaboração deste trabalho.

Aos meus irmãos e amigos pelo apoio incondicional quando da decisão desta minha nova empreitada.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1-INTRODUÇÃO	24
1.1 Histórico	24
1.2 Importância da Glicose para Recém-Nascido	24
1.3 Mecanismo de Regulação dos Níveis Séricos da Glicemia	26
1.4 Valores Normais em Recém-Nascidos	30
1.5 Desvios da Normalidade da Glicemia Neonatal	31
1.5.1 Hipoglicemia	31
1.5.1.1 Conceito	31
1.5.1.2 Incidência	31
1.5.1.3 Classificação	32
1.5.1.4 Quadro Clínico	34
1.5.1.5 Conseqüências da Hipoglicemia	35
1.5.1.6 Prevenção da Hipoglicemia	36
1.5.2 Hiperglicemia	36
1.5.2.1 Conceito	36
1.5.2.2 Conseqüências da Hiperglicemia	38
1.6 Métodos de Determinação da Glicemia no Recém-Nascido	39
1.6.1 Métodos Químicos	39

1.6.2 Métodos Enzimáticos	40
1.6.3 Métodos Alternativos	41
2 JUSTIFICATIVA	44
3 OBJETIVO	47
3.1 Objetivo Geral	47
3.2 Objetivos Específicos	47
4 METODOLOGIA	49
4.1 Delineamento	49
4.2 Sede do Estudo	49
4.3 Pacientes	50
4.4 Procedimentos	50
4.5 Logística	53
4.6 Análise Estatística	54
4.7 Considerações Éticas	54
5 RESULTADOS	57
5.1 Características da População Estudada	57
6 DISCUSSÃO	67
6.1 Considerações iniciais	67
6.2 Amostra	70
6.3 Padrão-ouro	71
6.4 Glicemia dosada no sangue capilar	72
6.5 Considerações finais	73
7 CONCLUSÕES	77
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
9 ANEXOS	88

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

FMD	Filho de mãe diabética
GIG	Grande para idade gestacional
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
PIG	Pequeno para idade gestacional
RCIU	Retardo de crescimento intra-uterino
RN	Recém-nascido
SNC	Sistema nervoso central
AIG	Adequados para idade gestacional

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Distribuição dos pacientes segundo classificação glicemia sérica	57
FIGURA 2 – Gráfico de dispersão de pontos apresentando a diferença versus a média de Precision Plus® e glicemia com limites de 95% de concordância	59
FIGURA 3 – Gráfico de dispersão de pontos entre a média de Precision Plus® e glicemia versus sua diferença em pacientes hipoglicêmicos, n=31 e (6) hiperglicêmicos n=23	60
FIGURA 4 – Curva ROC do desempenho do Precision Plus® no diagnóstico da hipoglicemia	63
FIGURA 5 – Curva ROC do desempenho do Precision Plus® no diagnóstico da hiperglicemia	65

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Incidência de hipoglicemia em RN	32
TABELA 2 – Classificação da hipoglicemia em RH	34
TABELA 3 – Diferenças observadas entre os métodos Precision Plus® e Glicemia sérica (padrão-ouro)	59
TABELA 4 – Desempenho do teste Precision Plus® usando o ponte de corte tradicional para hipoglicemia (<40)	61
TABELA 5 – Desempenho do teste Precision Plus® usando o ponto corte tradicional para hiperglicemia (>120)	62
TABELA 6 – Dados de sensibilidade e especificidade para o Precision Plus® no diagnóstico de hipoglicemia	63
TABELA 7 – Dados de sensibilidade e especificidade para o Precision Plus® no diagnóstico de hiperglicemia	64

RESUMO

RESUMO

Para a realização deste estudo, partiu-se da definição que hipoglicemia corresponde a uma taxa de glicose menor ou igual a 40mg/dl e hiperglicemia a uma concentração sanguínea de glicose maior que 120mg/dl.

Foi realizado um estudo transversal, selecionando RNs com patologias potencialmente modificadoras da concentração de glicose e que deveriam ter suas glicemias monitorizadas e RNs com quadros clínicos os mais variados indicando a necessidade de coleta de sangue para sua assistência.

A amostra de escolha para as dosagens de glicose é a venosa, porém há uma série de inconvenientes para se realizar essa determinação, uma vez que há necessidade de punção venosa, o que exige habilidade na execução devido ao diâmetro dos vasos e da própria fragilidade dos RNs, principalmente os prematuros, os quais constituem o grupo de maior risco para hipoglicemia. Outro problema que se observa é a demora em se obter os resultados, devido à estrutura da maioria dos nossos hospitais.

Como existe no mercado um aparelho manual eletrônico que utiliza tiras-teste eletroquímicas capaz de dosar a glicemia capilar em 20 segundos, elaborou-se este estudo

trabalho para verificar se as determinações da glicemia em sangue capilar coincidiam com a realizada em sangue venoso (padrão-ouro), contribuindo assim para que o diagnóstico e o tratamento possam ser efetivados o mais precocemente possível.

Foram estudados 177 exames, encontrando-se o seguinte: como desempenho do teste Precision Plus®, usando o ponto de corte tradicional para hipoglicemia (≤ 40) e ($n=28$), sensibilidade de 90,3 (IC 95%: 73,1 a 97,5) e especificidade de 88,4 (IC 95%: 81,7 a 92,9); como desempenho do teste Precision Plus®, usando o ponto de corte tradicional para hiperglicemia (≥ 120) e ($n=17$), sensibilidade 77,3 (IC 95%: 54,2 a 91,3) e especificidade 93,5 (IC 95%: 88,1 a 96,7). Modificando o corte tradicional para taxas de 50 mg/dl e 100 mg/dl, respectivamente, hipo e hiperglicemia encontrou-se como desempenho do teste Precision Plus® para hipoglicemia (≤ 50), sensibilidade de 96,8 e especificidade de 82,9; como desempenho do teste Precision Plus® para hiperglicemia (≥ 100), sensibilidade de 95,5 e especificidade de 87,7.

O desempenho do aparelho Precision Plus® no teste é adequado para realizar rastreamento de alterações glicêmicas nas populações de risco em UTIs, apesar das oscilações. Este método não deverá ser o indicado para tomadas de condutas terapêuticas. O método bioquímico deverá ser sempre utilizado para a confirmação da glicemia quando esta for realizada por métodos mais simples.

SUMMARY

SUMMARY

Hypoglycemia has been defined as a glucose rate lower or equal to 40 mg/dl hyperglycemia as a glucose blood concentration higher then 120 mg/dl.

A transversal study was performed trough the selection of new-borns that presented potentially modifying pathologies of the glucose concentration and that should have their glycemias monitored and new-borns with the most varied clinical symptoms, what indicated the need of blood collection in order to assist them.

The venous glycemia dosage is the standard examination to perform the diagnosis of this disturb, although there is a series of inconvenients in the performance of this measuring. There is the need of venous puncture, which requires performance ability due to the vessel's diameter and to the new-born's fragility, especially the premature ones, who constitute the higher risk group for hypoglycemia, and also the delay to obtain results, taking into account the structure of most of our hospitals.

As we have in the market a manual electronic equipment that uses electrochemical test strips capable of dosing capillary glycemia in 20 seconds, we have done this work to

check if glycemia determinations in capillary blood coincided with that performed in venous blood (gold standard), so that the diagnosis and treatment can be performed the soonest as possible.

In the results, 177 examinations were studied, being found: as performance of the Precision Plus® Plus test, using the traditional section point for hypoglycemia (≤ 40) and (n=28), sensibility of 90,3 (IC 95%: 73,1 to 97,5) and specificity of 88,4 (IC 95%: 81,7 to 92,9); as performance of the Precision Plus® test, using the traditional section point for hyperglycemia (≥ 120) and (n=17), sensibility of 77,3 (IC 95%: 54,2 to 91,3) and specificity of 93,5 (IC 95%: 88,1 to 96,7); as performance of the Precision Plus® test using for hypoglycemia (≤ 50), sensibility of (IC 95%: 96,8) and specificity of (IC 95%: 82,9); as performance of the Precision Plus® test using the section point for hyperglycemia (≥ 100), sensibility (IC 95%: 95,5) and specificity (IC 95%: 87,7).

The performance of the Precision Plus® test equipment is good to track glyceimic changes in risk populations at ICUs despite some oscillations. This method is not the indicated one to take therapeutic actions. The biochemical method must always be used to glycemia confirmation when it is performed trough simpler methods.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 - Histórico

Desde 1911 a glicose tem sido dosada no sangue de crianças recém-nascidas (RNs) (CORNBATH 1977). Em 1937, Hartmann & Jaudon relataram pela primeira vez hipoglicemia significativa. Em 1940, Miller & Ross; em 1950, Norval; em 1954, Mc Quarrie & Farquhar reconheceram a vulnerabilidade para desenvolver hipoglicemia nos prematuros e RNs de mães com diabete. Em 1959, o relato de hipoglicemia sintomática gerou notícia no mundo inteiro. Em 1965, em Tóquio, aconteceu a primeira Conferência de Metabolismo e Energia de Carboidratos no RN, para tratar dos progressos dos estudos do metabolismo energético, controle térmico e necessidade de oxigênio. Posteriormente foram descritas várias síndromes hipoglicêmicas e, concomitantemente, cuidados pré, peri e neonatal mudaram dramaticamente a sobrevivência dos RNs muito pequenos ou muito doentes.

1.2 - Importância da glicose para o recém-nascido

Os hidratos de carbono constituem a maior fonte de energia do feto, porém aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos também podem ser utilizados, sendo transportados a ele através da placenta por um gradiente de difusão facilitada (HAUGUEL et al, 1983). Somente 40% a 50% do total de glicose transportada pela placenta chega ao feto, pois o restante é utilizado por esse órgão, que é bastante ativo em oxidação, depósito de glicogênio e transformação em lactato, os quais posteriormente, poderão ser usados tanto pela mãe quanto pelo feto (HAUGUEL et al, 1983).

Os níveis de glicose do feto correspondem a 60% a 70% dos níveis maternos, havendo uma correlação linear entre esses níveis seja em situações de normo, hipo ou hiperglicemia (RAMOS & RODRIGUES, 1991); caem durante as primeiras horas até o mínimo de 40mg/dL e sobem em 6 horas para 45 a 60mg/dL nos RNs sadios (CORNBLATH & REISNER, 1965; CORNBLATH et al, 1966; CONRBLATH & SCHUWARTZ, 1976).

Embora as alterações fetais correspondam às maternas, havendo uma sugestiva dependência do feto ao “*pool*” de glicose da mãe, não se pode afirmar categoricamente que este não possa mobilizar glicogênio hepático de seus estoques, pois as enzimas responsáveis pela glicogenólise estão presentes no feto já em idades gestacionais bem precoces. A glicose ofertada via placentária poderá não ser suficiente para realizar o metabolismo oxidativo do feto, que, por sua vez, lançaria mão de outras fontes, como aminoácidos e lactato (SENIOR, 1988).

Vale lembrar que o glicogênio hepático está presente em fases bem precoces da gestação (2 a 3 meses) demonstrado em estudos no fígado de aborto humano (RAIHA & LINDROS, 1964; GREENGARD & RALL, 1977), porém em quantidades pequenas e em RNs próximo ao termo, seus depósitos aumentam rapidamente (SHELLEY, 1961; BOZZETTI et al, 1988).

A média estimada de produção de glicose no RN é significativamente maior do que nos adultos, refletindo seu intenso metabolismo, sendo o cérebro o maior utilizador de glicose, de onde capta toda a sua energia (OWEN et al, 1986).

A maior fonte de glicose cerebral é o suprimento sangüíneo, pois a glicose, assim como o oxigênio são essenciais e de fundamental importância para o metabolismo cerebral do RN. Desta forma é facilmente entendido que uma grave encefalopatia deve resultar quando o conteúdo de glicose no sangue se torna deficiente.

1.3 – Mecanismo de regulação dos níveis séricos de glicose

O nível sangüíneo de glicose é mantido pelo balanço entre sua liberação dos depósitos de glicogênio e sua captação e utilização periférica. A liberação depende da reserva adequada (qualitativa e quantitativa) e da resposta ao glucagon; a captação e a utilização periférica dependem da insulina, pH, temperatura e atividade muscular (CORNBLATH et al, 1966; WALD, 1979).

O RN a termo tem reservas adequadas de glicose, mas o prematuro e o pequeno para a idade gestacional (PIG) não; o primeiro, por falta de tempo para acumulação de reservas que ocorrem principalmente, no terceiro trimestre da gestação e o segundo, pelas situações de agressão. O fluxo do sangue estimula a liberação de catecolaminas, as quais mobilizam as reservas hepáticas de glicogênio (OGATA, 1986). Além disso, a hipoxemia aumenta o índice de glicólise anaeróbica, acelerando a utilização da glicose (RAMOS, 1989).

Os níveis de insulina, que já são detectados a partir da 12ª semana de vida intra-uterina no RN em situação normal, são baixos (KAPLAN et al, 1972; PROCIANOY & PINHEIRO, 1982) e a resposta insulínica a um aumento de glicose é muito deficiente, principalmente nos PIG e não é infreqüente o surgimento de hiperglicemia nas primeiras horas de vida, em RN prematuros e PIG mantidos em hidratação venosa com soro glicosado como resultado da imaturidade dos seus mecanismos regulatórios que dependem intrinsecamente do equilíbrio hormonal (MILNER, 1971; SCHAEFFER et al, 1973; AYNSLEY-GREEN et al, 1985).

A investigação nos leva a afirmar que a capacidade de metabolização de glicose no RN esgota-se quando as infusões ultrapassam 400mg/Kg/h (FANAROFF, 1987).

O mecanismo de regulação da glicemia é funcional e dinâmico. Em infusões constantes de glicose há um contínuo aumento da glicemia plasmática, ao mesmo tempo em que ocorre diminuição da produção endógena de glicose, havendo uma correlação negativa

entre sua concentração e sua produção endógena. Em RNs gravemente enfermos ou prematuros não há essa supressão. Provavelmente por alterações metabólicas e hormonais encontra-se uma alta incidência de hiperglicemia (COWETT, 1989).

A primeira metade da gestação é um período anabólico sustentado pela mãe, em que o aumento de calorias ingeridas não apenas sustenta o crescimento fetal, mas facilita o depósito de glicogênio e gordura materna. Com isso há uma preparação importante para a segunda metade da gestação, quando ocorre um período de crescimento fetal exponencial, em que esses armazenamentos maternos são mobilizados para responder às necessidades fetais. Neste período gestacional, o lactogênio placentário, a progesterona e o estrogênio que antagonizam a insulina materna tornam-se disponíveis.

No período neonatal imediato, o maior liberador de glicose é a glicogenólise hepática, levando a uma rápida diminuição dos estoques de glicogênio, aproximadamente ao redor de 12 horas de vida. A exaustão desses depósitos energéticos promove a ativação da neoglicogênese que ocorre principalmente através da oxidação hepática de ácidos graxos livres (OGATA, 1986). O glicogênio é a única forma de depósito de glicose. Na vida fetal ele é depositado no fígado, músculos estriados e cardíaco, rins, intestinos, cérebro e placenta (OGATA, 1986).

A glicogenólise é um mecanismo importante para a homeostase dos carboidratos no período neonatal e um fator de sobrevivência ante a um estresse fetal. A degradação tecidual do glicogênio é induzida por catecolaminas e glucagon e estimulada por frio ou hipóxia (RAMOS, 1989). Paralelamente à glicogenólise, ocorre um aumento significativo dos

níveis de glucagon, enquanto a concentração de insulina decresce (PADBURY & OGATA, 1992). A insulina e o glucagon, hormônios importantes para a regulação de glicose, podem ser medidos no plasma por volta de 12^a semana de gestação (KAPLAN et al, 1972). Estudos em crianças prematuras e a termo no período neonatal indicam que sua capacidade de secretar esses hormônios em resposta a alterações da glicose é limitada (MILNER, 1971; SCHAEFFER, 1973); as concentrações de glucagon estimulam a indução de enzimas gliconeogênicas in vivo e in vitro (GIRARD & CAQUET, 1973; GIRARD et al, 1977).

Por ocasião do nascimento as concentrações de glucagon no plasma aparecem no RN, coincidindo com o aumento pós-natal rápido na atividade gliconeogênica (SPERLING, 1974). A insulina pode regular o efeito de glucagon porque pode inibir a indução de enzimas gliconeogênicas (GIRARD, 1977). Assim, o equilíbrio entre esses dois hormônios controla a indução de enzimas gliconeogênicas durante a vida perinatal. Durante o pinçamento do cordão umbilical inicia um aumento na secreção de glucagon (GRAJWER, 1977) e reduz as concentrações de glicose plasmática e de insulina. Estes ajustes particularmente o aumento marcante na secreção de catecolaminas estimulam a glicogenólise e a glicogênese no RN.

As enzimas fosfoenolpiruvato-carboxinase, piruvato carboxilase, frutose-1,6-difosfatase e glicose-6-fosfatase são as responsáveis pela gliconeogênese (produção endógena de glicose). Os fatores que desencadeiam a glicogenólise hepática não são totalmente conhecidos, tendo sido sugerido que um aumento de catecolaminas e glucagon

no plasma e a diminuição de insulina poderiam ser os responsáveis por tal evento (PADBURY, 1992). Pelo que foi exposto, vê-se que os RNs, em especial os prematuros, FIG ou grandes, ou doentes são particularmente suscetíveis a apresentarem alterações do metabolismo dos carboidratos, culminando em desequilíbrios da homeostase da glicose, provocando hipo ou hiperglicemia. Esses dois distúrbios metabólicos são potencialmente graves, pois podem levar a alterações no sistema nervoso central, tanto por lesão primária da célula nervosa como por hemorragias intracranianas, também com conseqüente lesão celular (RAMOS & FALCÃO, 1989).

1.4 - Valores normais em RN:

São considerados níveis normais em RNs prematuros ou FIG, o nível de glicose de 20 mg/dl nos primeiros três dias de vida, já nos RNs a termo esse nível é de 30mg/dl para o mesmo período de tempo e igual ou menor de 40mg/dl para todas as categorias a partir das 72 horas de vida (CORNBATH, 1993).

Com base em estudos neurofisiológicos, metabólicos e estatísticos (CORNBATH, 1991; CORNBATH, 1993) atualmente a maioria dos neonatologistas procura manter níveis de glicose neonatal em 40mg/dl ou acima depois das 24 horas de vida. Tudo isso é um pouco arbitrário porque não pode ser diretamente correlacionado com a taxa de uso de glicose ou gravidade dos sintomas (CORNBATH, 1991).

O sangue venoso é a amostra de escolha para a determinação da glicose. Quando a glicemia era dosada no sangue total, essa técnica, que não é mais utilizada, acusava aproximadamente 18% a menos nos resultados encontrados quando determinados no soro ou plasma de sangue venoso ou arterial. Os resultados obtidos no soro e plasma são equivalentes, se observadas as regras para tais determinações: somente no plasma é indispensável o acréscimo de fluoreto, que é um estabilizador da glicose e quando os resultados são obtidos no soro, a amostra deve ser centrifugada para separá-la das células e realizar a determinação em um tempo máximo de 30 minutos. As concentrações de glicose no sangue arterial, venoso e no sangue capilar se equivalem.

1.5 – Desvios da Normalidade da Glicemia Neonatal

1.5.1 – Hipoglicemia

1.5.1.1 - Conceito

A hipoglicemia no RN tem sido definida em relação à idade, peso no nascimento, temperatura em que o RN é mantido, período de jejum e metodologia cuidadosa no processo e análise da amostra de sangue em que será determinada a glicemia. Assim, a partir dos dados disponíveis, é possível definir hipoglicemia como um nível significativamente baixo de glicose, resultado de uma taxa aumentada de remoção ou de

uma taxa diminuída de entrada de glicose no sangue. Hipoglicemia não é uma doença, é uma indicação de falha de um ou mais dos controles para a manutenção de normoglicemia.

1.5.1.2 - Incidência

A incidência em RNs a termo e grandes para idade gestacional (GIG), cujas mães não tiveram diabetes, têm risco de hipoglicemia transitória de 8,1% (ver na tabela 1), particularmente verdadeiro para filhos de mães obesas. Os mecanismos determinantes da hipoglicemia nesta situação são ainda desconhecidos. Em RNs pequenos para a idade gestacional (PIG) a causa da hipoglicemia é resultado de estoque de glicogênio hepático inadequado, devido à insuficiência útero-placentária utilizam a energia para o crescimento e não armazenam glicogênio e para este grupo a incidência é em torno de 14,7%. Nos RNs prematuros e PIG a incidência pode chegar a 67% ou mais, quanto maior o grau de prematuridade, menos glicogênio foi estocado, (LUBCHENCO, 1973, 1971, WILKER 1998). Nos RNs prematuros e AIG a incidência é de 38% (PAGRAGLIARA 1973, WILKER, 1971).

Tabela 1: Incidência de hipoglicemia em RN:

Categoria de RN	Incidência
RN a Termo (GIG)	8,1%
RN PIG	14,7%
RN prematuros PIG	67%
RN prematuros AIG	38%

Tabela modificada do texto de Wilker, 1998.

1.5.1.3 - Classificação

1 – Por aumento da utilização da glicose: hiperinsulinismo.

a) RNs filhos de mães diabéticas apresentam concentração elevada de insulina no plasma e liberam a insulina bruscamente em resposta à troca de glicose determinando hipoglicemia.

b) Doenças hemolíticas perinatal nestes pacientes a hipoglicemia acontece devido à estimulação de insulina pela glicose armazenada nos eritrócitos do sangue do bebê que estão sendo destruídas pelo anticorpo anti-D materno.

c) Síndrome de Beckurth-Weldermam (exoglicemia, macroglicemia, onfalocele) – a hipoglicemia neste grupo é resultado da hipertrofia das células B do pâncreas (visceromegalia).

d) Tumores produtores de insulina.

e) Exsanguíneo transfusão com sangue contendo alta concentração de glicose.

f) Cessaçã brusca de infusões de glicose concentrada por estimular a secreção de insulina, levando à hipoglicemia.

2 – Diminuição da produção e/ou dos estoques de glicose:

a) prematuridade – estes RN terão estoques de glicogênio hepático reduzidos, pois o terceiro trimestre de gestação é o período em que ocorre os depósitos do glicogênio e quanto maior o grau de prematuridade, menor será o estoque de glicogênio e mais incidência de hipoglicemia.

b) FIG – neste grupo o risco de hipoglicemia deve-se ao fato de que na vida intra-uterina por insuficiência útero-placentária os estoques de energia foram utilizados para o crescimento e não para o armazenamento.

3 – Aumento da utilização e/ ou diminuição da produção de glicose:

- a) estresse perinatal como a sepse, asfixia por elevação dos níveis de cortisol, glucagon e catecaminas.
- b) Pós-exsangüíneo com anticoagulante.
- c) Defeito do metabolismo dos carboidratos como nas doenças de depósito do glicogênio, glicogenose tipo I, III e VI, intolerância hereditária à frutose, galactosemia.
- d) Alterações endócrinas como na insuficiência adrenal, deficiência hipotalâmica, hipotuitarismo congênito, deficiência de glucagon, deficiência de epinefrina.
- e) Defeitos no metabolismo dos aminoácidos – doenças do xarope de bordo, acidemia propionica glutárica, acidúria etilmalônica.
- f) Policitemia – por utilização da glicose pelo número maior de hemácias.
- g) Uso materno de B-bloqueadores, por diminuição de glicogenólise.

Tabela 2: Classificação da hipoglicemia em RN

1. Por aumento da utilização da glicose: hiperinsulinismo
<ul style="list-style-type: none"> a) RN filho de mãe diabética. b) Doença hemolítica perinatal pelo fator Rh. c) Síndrome de Beckwith-Weidemann. d) Tumores produtores de insulina. e) Pós-exsangüíneo-transfusão com sangue contendo altas concentrações de glicose. f) Cessaçã brusca de infusões com glicose concentrada.
2. Diminuição da produção e/ou dos estoques de glicose
<ul style="list-style-type: none"> a) Prematuridade. b) RN PIG. c) Aporte calórico inadequado.
3. Aumento da utilização e/ou diminuição da produção de glicose
<ul style="list-style-type: none"> a) Estresse perinatal (sepse, choque, asfixia, hipotermia). b) Pós-exsangüíneo transfusão com anticoagulante citrato fosfato dextrose. c) Defeito no metabolismo dos carboidratos. d) Alterações endócrinas. e) Defeitos no metabolismo dos aminoácidos. f) Policitemia. g) Uso materno de β-bloqueadores.

Tabela modificada do texto de Pildes et al, 1986.

1.5.1.4 - Quadro clínico

A maioria das hipoglicemias poderá apresentar-se assintomática ou oligossintomática, por esta razão enfatiza-se o rastreamento nos RN com risco para tais alterações, pois na maioria dos RN o diagnóstico é laboratorial. Os sintomas são inespecíficos e variam desde apatia até morte. Os níveis glicêmicos nem sempre estão relacionados com a sintomatologia (STANLEY et al, 1996).

Os sintomas mais comuns são: letargia, apatia, instabilidade térmica, recusa alimentar, choro alterado, cianose, apnéia, vômitos, tremores, agitação, irritabilidade, convulsões e, até mesmo, o coma.

Os episódios hipoglicêmicos são tão mais graves quanto menor for a idade e peso do RN, pois o sistema nervoso central (SNC) necessita suprimento contínuo de glicose para manutenção de seu metabolismo. Embora possa utilizar corpos cetônicos alternativamente à glicose, o SNC é um órgão que apresenta reserva de glicose muito pobre, não a sintetiza e não a capta contra gradiente. O cérebro do RN é seis vezes maior que o do adulto em relação à superfície corporal, portanto consome seis vezes mais glicose, o que contrabalança por uma capacidade de produção de glicose hepática duas a três vezes maior que no adulto. (HAWDON & WARD PLATT, 1994).

1.5.1.5 - Conseqüências da hipoglicemia

A incidência de lesões do SNC são 30 a 50% mais frequentes nos RNs com hipoglicemias sintomáticas do que nos assintomáticos, é difícil estabelecer a hipoglicemia como causa única da lesão neurológica, pois esses RNs pelas suas características anatômicas (prematuridade) poderão apresentar tais situações decorrentes de patologias como hipóxia, isquemia, que alterariam seu desenvolvimento neurológico (RAMOS, 1989, RAMOS & RODRIGUEZ, 1991, HAMALEK et al, 1997).

Em animais de laboratório onde a hipoglicemia foi induzida, mesmo nos assintomáticos foram demonstrados danos no SNC. Quando acompanhados os casos destes RNs que apresentaram hipoglicemia são relatadas várias disfunções como potencial evocado, perímetro cefálico menor aos doze meses, dezoito meses e cinco meses, performance perceptiva e da motricidade alteradas para menos. Cabe ressaltar que, hipoglicemia moderada recorrente causa mais efeitos na disfunção do desenvolvimento neurológico, do que apenas um episódio severo de hipoglicemia e quando associada à hipoxia e isquemia, o dano cerebral é ainda maior (SIESJO, 1988).

1.5.1.6 – Prevenção da hipoglicemia

É necessário identificar o RN de alto risco, minimizar a perda calórica e manter a temperatura; iniciar o mais precocemente a alimentação nas primeiras 3 a 4 horas de vida, manter uma vigilância cuidadosa nos sintomas clínicos e realizar determinações do nível de glicose sangüínea antes da primeira alimentação e subsequentemente de acordo com a clínica apresentada ou com o grupo de risco a que pertence.

1.5.2 - Hiperglicemia

1.5.2.1 - Conceito

A definição de hiperglicemia varia em diferentes estudos e não há uma definição específica para RNs com menos de 1000g. Hiperglicemia no período neonatal é definida estatisticamente como concentração sanguínea de glicose sérica superior a 120mg/dl (CORNBATH & SCHUWARTZ, 1976; WILKER, 1998).

A hiperglicemia neonatal ocorre primariamente em RNs muito prematuros e de muito baixo peso, aqueles com diabetes melito neonatal e nos RNs com septicemia. Porém está frequentemente associada também em RN com falência cardíaca, em RN cirúrgico, quando sofrem infusões de glicose em taxas elevadas, ao receber drogas como metilxantinas e glicocorticóides, naqueles que recebem alimentação parenteral total e nos asfixiados.

Hiperglicemia ocorre particularmente em RNs submetidos à infusão parenteral de glicose, devido à persistência da produção endógena de glicose; diminuição de sua utilização periférica; secreção inadequada de insulina; dificuldade em suprir a secreção de hormônio de crescimento (FALCÃO & RAMOS, 1999; PILDES, 1986).

O risco de hiperglicemia é dezoito vezes maior em RNs com 1000g, quando comparados àqueles com 2000g de peso ao nascimento. Sua incidência tem sido descrita variando de 20 a 86% (DWECK, 1974). Crianças muito pequenas podem ser resistentes à

insulina devido a presenças elevadas de catecolaminas que contribuem para a capacidade limitada do prematuro em reduzir a produção de glicose, quando a glicose exógena é fornecida (GOLDMAN & HIRATA, 1990).

Algumas drogas como a teofilina utilizada no tratamento da apnéia em RNs prematuros são potentes inibidores das formas finais da ciclofosfodiesterase. Esta inibição causa aumento na concentração tecidual de AMP-cíclico, que por sua vez, induz à glicogenólise dos tecidos muscular e hepático, o que leva a possibilidades de ocorrência de hiperglicemia.(BHATT MEHTA et al, 1998) Os glicocorticóides exercem seus efeitos no metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos. Em relação aos carboidratos, os corticóides aumentam a neoglicogênese e inibem a utilização periférica da glicose (PAPILE, 1998). No metabolismo protéico os glicocorticóides tendem a inibir o anabolismo e o metabolismo dos lipídios, determinando um aumento plasmático de ácidos graxos, incrementando os depósitos hepáticos de gordura devido à neoglicogênese (PAPILE, 1998). Outras situações de estresse, como nas infecções graves e nos RNs em ventilação mecânica, podem apresentar hipo ou hiperglicemia devido à ação das catecolaminas (PILDES & PYATI, 1986; PEREIRA, 1986).

1.5.2.2 - Conseqüências da hiperglicemia

Os principais problemas da hiperglicemia são a hiperosmolaridade e a diurese osmótica. A hiperosmolaridade (cada aumento na concentração de glicose no sangue aumenta a osmolaridade no soro em 1nOsm/L, e mais de 300nOsm/L leva à diurese

osmótica (FALCÃO, 1997), o que leva rapidamente o RN à desidratação, principalmente os prematuros PIG. O estado hiperosmolar pode causar o movimento de água do compartimento intracelular para o compartimento extracelular, causando lesão celular intracraniana, hemorragia e retardo do crescimento (FALCÃO, 1996). Entretanto, esses eventos são teóricos, 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 400mg/dl (PILDES, 1986).

As principais complicações decorrentes da hiperglicemia são: glicosúria, diurese osmótica, hipovolemia, desidratação intravascular, hiperosmolaridade sangüínea e hemorragia intracraniana (FALCÃO, 1997).

1.6 - Métodos de determinação da glicemia no RN

O sangue venoso é a amostra de escolha para a determinação da glicose, mas o sangue capilar pode ser utilizado em RN, em lactentes e em outras situações onde a punção venosa é difícil (FALCÃO & RAMOS, 1997). No sangue venoso ou arterial (soro ou plasma) e no sangue capilar, os resultados da glicemia são equivalentes, desde que, observadas as técnicas para a realização das determinações. Para a amostra sérica o sangue deverá ser centrifugado para separar hemáceas e fibrina e realizar a determinação da glicose em um período máximo de 30 minutos; para a amostra plasmática deverá ser acrescentado fluoreto, que é um estabilizador da glicose e que previne a glicólise, e a determinação poderá ser realizada até 48 horas após a coleta.

Os métodos para a determinação da glicose podem ser divididos em dois grupos: os métodos químicos e os enzimáticos.

1.6.1 – Métodos químicos

A maioria das determinações químicas da glicose depende de suas propriedades redutoras e a maior parte não é mais utilizada por falta de especificidade. O método da orto-toluidina é o único método químico ainda utilizado e se baseia na condensação de aldossacarídeos, como a glicose, com uma amina aromática e ácido acético glacial. A cor verde estável que se desenvolve é medida espectrofotometricamente. Este método pode ser utilizado para o plasma. Os valores para este método são discretamente maiores que os dos métodos enzimáticos. Uma das principais desvantagens da orto-toluidina é a corrosividade para com os aparelhos do laboratório, bem como sua toxicidade.

1.6.2 – Métodos enzimáticos

As determinações da glicose pelos métodos enzimáticos proporcionam uma especificidade máxima. A glicose pode ser determinada por sua reação com a glicose oxidase na qual são gerados o ácido glicorônico e o peróxido de hidrogênio, este reage com um aceptor de oxigênio como a orto-dianisidina, fenilalanina-fenazona (reagente de Trinder), numa reação catalisada pela peroxidase para formar uma cor.

A glicose oxidase é altamente específica para a β -D Glicose e não reage com a lactose, galactose, frutose ou metabólitos redutores de drogas. Uma outra abordagem à

metodologia da glicose tem sido o método da glicose oxidase por eletrodo de oxigênio. Nesse método um eletrodo sensível ao oxigênio monitoriza a reação da glicose com este. Pela determinação da taxa de consumo de oxigênio, pode-se estimar exatamente a concentração de glicose. Esse método é preciso, linear e livre de interferências, sendo que uma das maiores vantagens deste método é seu baixo custo.

O método da hexocinase que fornece um alto grau de especificidade para a determinação da glicose é o método mais aceito como referência. Nesse método a glicose é determinada pela quantificação da formação do fosfato de dinucleotídeo adenina nicotinamida reduzido (NADPH); a principal desvantagem é seu custo.

1.6.3 – Métodos alternativos

Os métodos alternativos são os realizados por fitas reagentes. São testes baseados em métodos específicos com a glicose oxidase e a peroxidase, uma reação enzimática dupla sequencial. O teste de glicose oxidase é específico para a glicose. Existem vários instrumentos disponíveis comercialmente, os quais são portáteis, de fácil utilização e preço razoável. Usualmente, eles requerem uma gota de sangue total, obtido por uma punção capilar e aplicada sobre uma fita reagente após a incubação adequada para o desenvolvimento da cor. A fita reagente é lida por um fotômetro de reflectância contido na unidade portátil. Comercialmente encontra-se no nosso meio os seguintes aparelhos:

Produto	Fabricante
Kit Advantage	Roche
Kit Glucotrend 2	Roche
Haemo-Glukotest	Roche (Fita)

Kit Accutrend
Kit Basic Plus
Kit Sura Step Plus
Kit Optium
Kit Precision
Kit Elita

Roche
Johnson
Johnson
Medisense
Medisense
Bayer

As fitas, quando utilizadas, observando-se rigorosamente as técnicas, poderão apresentar resultados seguros com a ressalva de que são úteis para a realização de rastreamento, porém deve ser sempre realizada a medida da glicose sanguínea por método laboratorial, para confirmar o diagnóstico e para a tomada de conduta terapêutica.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A dosagem da glicemia é um dos exames mais solicitados em Unidades de Cuidados Neonatais, pois a não detecção e o tratamento inadequado dos distúrbios da concentração de glicose podem levar a seqüelas graves no RN.

A monitorização da glicemia é fundamental e urgente para o cálculo da quantidade de infusão de solução glicosada em múltiplos grupos de RNs. Entre eles destacam-se: prematuros; pequenos para a idade gestacional; grandes para idade gestacional; filhos de mães diabéticas; filhos de mães toxêmicas; filhos de mães que receberam medicações, como solução glicosada parenteral no trabalho de parto, terbutalina, isoxisuprina, salbutamol; RNs que sofreram asfixia; sepse; choque; hipotermia; dor; aporte calórico inadequado; RNs com distúrbios endócrinos; distúrbios do metabolismo dos carboidratos; com defeitos dos aminoácidos; policitemia; drogas com metilxantinas e glicocorticóides; nutrição parenteral total; pós-exangüíneo-transfusão; hemorragia cerebral e outros.

A amostra de escolha para as dosagens de glicose é o sangue venoso, tanto em soro como em plasma, porém há algumas dificuldades para a realização da determinação da glicose por esta técnica, entre elas está a necessidade de punção venosa, procedimento que requer habilidade técnica e treinamento na execução, devido ao pequeno diâmetro dos vasos e da própria fragilidade do RN, principalmente os prematuros e doentes que

constituem o grupo de maior risco. A venopunção causa com frequência macerações, hematomas e dor. Outro inconveniente é a demora nas tentativas de punção, bem como para a obtenção do resultado da glicemia, levando-se em conta a estrutura da maioria dos nossos hospitais.

O sangue capilar pode ser utilizado para a determinação da glicose sangüínea, é um método simples, fácil, rápido, de baixo custo e realizável por qualquer pessoa com treinamento para atender RNs, apresentando resultados semelhantes aos da venopunção.

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de verificar se as determinações das glicemias em RNs, utilizando-se sangue capilar coincidiam com os resultados obtidos na coleta realizada com sangue venoso e se a correlação permanecia constante.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 - Objetivo Geral

Comparar os resultados das determinações da concentração de glicose em RNs, através de dois métodos distintos: glicemia capilar, através de punção por pique no calcanhar medida com tiras-teste eletroquímicas; com a glicemia sérica, coletada por punção venosa e que se constitui no padrão-ouro.

3.2 -Objetivos Específicos

Determinar a margem de erro absoluto do teste de tiras-teste eletroquímicas (Precision Plus®) em relação à glicemia sérica.

Determinar o desempenho diagnóstico das tiras-teste eletroquímicas em comparação à glicemia sérica na situação de hipoglicemia e hiperglicemia, testando medidas de sensibilidade e especificidade.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 - Delineamento

Foi realizado um estudo transversal entre RNs, admitidos em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI); teve como desfecho a dosagem da glicose sérica por punção venosa, utilizando-se o método glicose-oxidase programado para determinação da mesma no aparelho Vitalab Selectra (Merck); e como fator em estudo a dosagem da glicose capilar por punção no calcanhar, utilizando-se o método glicose-oxidase programado para determinação da glicose através de tiras-teste eletroquímicas pelo aparelho portátil Precision Plus®.

4.2 - Sede do Estudo

O estudo foi realizado nas UTIs do Hospital Geral e Hospital Pompéia, em Caxias do Sul, no período de março de 2000 até março de 2001.

4.3 - Pacientes

Foram incluídos no estudo RNs admitidos em UTIs que tiveram amostras de sangue colhidas por diversas condições clínicas:

- doenças potencialmente modificadoras da concentração de glicose e que deveriam ter suas glicemias monitorizadas;
- quadros clínicos que indicavam necessidade de coleta de sangue para que possibilitasse um controle do seu estado de saúde.

Foram excluídas amostras de sangue cujo período para dosagem da glicemia sérica excedesse o período de 30 minutos.

4.4 - Procedimentos

4.4.1 - Coleta de sangue por pique no calcanhar

- a) Preparação do material:
 - luvas;
 - lanceta;
 - cuba com água morna;
 - álcool 70%;
 - gaze;
 - tiras-teste;
 - aparelho Precision Plus® calibrado.

b) Calibração do aparelho Precision Plus®:

Para obter-se uma leitura precisa de glicose capilar, o sensor foi calibrado com cada caixa de tiras–teste utilizada. Foi usado somente o calibrador fornecido com as tiras–teste. O calibrador foi mantido até que todas as tiras–teste eletroquímicas da caixa fossem usadas.

No processo de calibração seguimos o procedimento abaixo:

1. verificou-se o código de três dígitos e o número de lote impresso no calibrador se correspondiam com o impresso na bula;
2. foi inserida a ponta do calibrador com as barras de contato e seta voltadas para cima na abertura de inserção do sensor;
3. o sensor ligou-se automaticamente e apareceu [88.8] no visor do *display*;
4. o visor mostrou [CAL] seguido pelo código de calibração de três dígitos. Foi verificado se esse código correspondia com o código impresso no calibrador. Neste ponto a calibração completou-se;
5. foi pressionado e liberado o botão para desligar o sensor. Removeu-se o calibrador e colocou-se de volta com as tiras–teste eletroquímicas.

c) Teste de Glicose Capilar – procedimento:

1. lavar e secar bem as mãos;
2. destacaram-se os picotes em ambas as extremidades da embalagem das tiras–teste;
3. inseriu-se delicadamente a tira–teste com as barras de contato voltadas para cima na abertura de inserção do sensor;

4. o sensor ligou-se automaticamente mostrando [88.8] seguido por [CAL], o código de calibração e depois [rdY];
5. aqueceu-se o pé do bebê;
6. obteve-se uma amostra de sangue usando um dispositivo de lancetagem recomendado (pelo menos 3,5 µl);
7. a gota de sangue foi colocada na área alvo verde. Afastou-se o dedo quando o visor mostrou [---], pois o teste se inicia neste ponto;
8. em seguida à exibição de [ctd] houve uma contagem de vinte segundos, depois da qual foi exibido o valor de glicose sangüínea no visor do aparelho.

O resultado foi anotado na ficha de coleta de dados. Neste momento foi realizada a punção venosa para obter a amostra de sangue em que seria determinada a taxa de glicose sérica com a finalidade de proceder a comparação dos resultados.

4.4.2 - Coleta de sangue por punção venosa

- a) Preparação do material:
 - luvas;
 - garrote;
 - algodão;
 - álcool;
 - seringa e agulha descartáveis;
 - tubo de ensaio sem anticoagulante.

Após a coleta de sangue este era levado imediatamente até o laboratório, centrifugado por dois a três minutos, ou pelo tempo suficiente para separar as hemácias e a fibrina do soro; separada a quantidade de soro a que se destinava a amostra através de pipetagem, era colocada no aparelho Vitalab Selectra (Merck) previamente calibrado, totalmente automatizado cujo resultado aparece no visor em um tempo de aproximadamente 15 minutos.

4.5 - Logística

Enquanto a pesquisadora, ou as enfermeiras de plantão em cada turno, ou o médico plantonista realizava a coleta do sangue capilar, a coleta do sangue venoso era realizada pela coletadora dos laboratórios. O horário noturno (das 20 até às 8 horas) foi eliminado para a realização de coletas, devido às dificuldades em torno do número de funcionários e volume de exames que este turno apresenta em tais hospitais. Por isso, ficou estabelecido que:

- coleta por pique no calcanhar só poderia ser realizada pela pesquisadora, pelas enfermeiras de plantão nos turnos (das 7 até às 13 horas e das 13 até às 19 horas), e pelo pediatra intensivista de plantão no horário diurno (das 8 às 20 horas);
- coleta por punção venosa pelas coletadoras do próprio laboratório que cumpriam o horário diurno (das 8 às 20 horas).

4.6 - Análise estatística

Inicialmente foram obtidas tabelas de frequência para todos os dados com descrição através de média e desvio padrão. A comparação dos métodos de mensuração de glicemia foi realizada através da técnica de avaliação de concordância de medidas quantitativas proposta por Bland e Altman (1986-1995), assim foram obtidas faixas de concordância de 95% e gráficos de dispersão de pontos, apresentando diferença versus média de Precision Plus® e Glicemia nas situações estudadas.

O desempenho diagnóstico do teste Precision Plus® em relação a glicemia determinada pela punção venosa no aparelho Vitalab Selectra (padrão-ouro) foi avaliado através das medidas clássicas de sensibilidade e especificidade com seus respectivos intervalos de confiança, obtidos através da distribuição binomial.

Os dados foram processados e analisados com auxílio do Programa SPSS, versão 10.

4.7 - Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Ética em Saúde, do Grupo de Pesquisa e Pós Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sob o número 97369, tendo sido considerado adequado ética e

metodologicamente, inclusive o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e às Resoluções Normativas do GGPG/HCPA.

O projeto posteriormente foi avaliado e aprovado pelas Comissões Científicas dos Hospitais Geral e Hospital Pompéia em Caxias do Sul.

De acordo com as Normas de Pesquisa em Saúde (Portaria 01/88 do Congresso Nacional da Saúde), esse é um estudo com risco mínimo para os participantes. Os pais ou responsáveis receberam uma explicação verbal e escrita sobre os objetivos da pesquisa e noções gerais sobre o tema da investigação, sendo então solicitado o consentimento por escrito para a coleta da amostra sanguínea (anexo).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

No mês de março de 2000, foi iniciada a coleta de resultados de glicemias coletadas pelos dois métodos: por punção no calcanhar (sangue capilar) e por punção venosa (padrão ouro). Ao final do período de seleção em março de 2001 obtivemos 177 resultados, conforme classificação pela glicemia sérica, ficando assim distribuídos: 123 resultados normoglicêmicos (70%), 31 hipoglicêmicos (17%) e 23 hiperglicêmicos (13%).

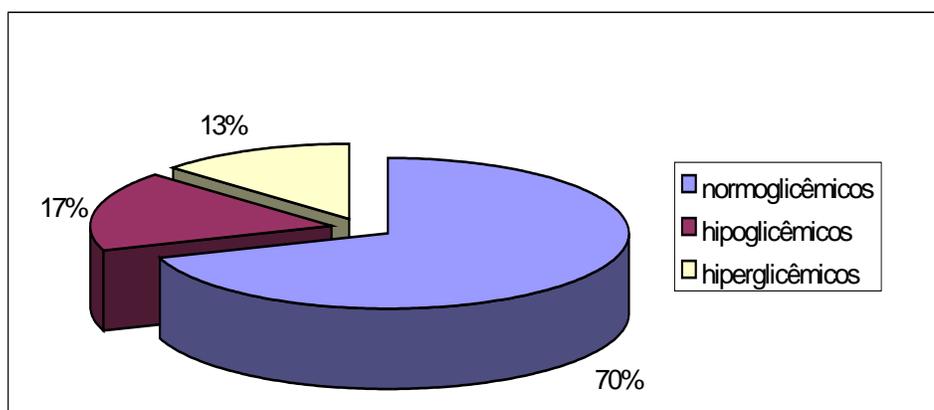


Figura 1: Distribuição dos pacientes segundo classificação de glicemia sérica.

5.1 – Características da população estudada

Como o objetivo do estudo era apenas avaliar resultados de glicemia obtidas com as novas tiras-teste eletroquímicas que haviam sido lançadas no mercado em Porto Alegre,

no mês de julho de 1998, e comparar esses resultados com as glicemias obtidas em sangue venoso, não se considerou nenhuma variável como sexo, cor, idade gestacional, Apgar, peso de nascimento, tempo de vida pós-natal, doenças peri ou pós-natais.

Foram selecionados RNs internados nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) do Hospital Geral e do Hospital Pompéia porque nestas entidades o rastreamento da glicemia em RNs de risco com fitas-reagente já era rotina. As determinações de glicemia capilar foram obtidas com o aparelho Precision Plus®, utilizando-se as tiras-teste eletroquímicas.

A população do estudo foi constituída de RNs que por alguma razão necessitaram coletar sangue (icterícia, suspeita de sepse, problemas respiratórios, prematuridade, filhos de mães diabéticas, eritroblastose fetal, hipoxemia perinatal, FIG, GIG, suspeita de alterações da normalidade da glicose e outras patologias).

Como pode ser visto na tabela 3, a maior proporção das glicemias encontrava-se na faixa de normoglicemia (124 resultados) e com proporção semelhante entre hipoglicemia (31 resultados) e hiperglicemia (23 resultados). A menor diferença média observada foi entre os hipoglicêmicos (2,4) e a maior oscilação média entre os hiperglicêmicos (39,9).

Tabela 3: Diferenças observadas entre os métodos Precision Plus® e glicemia sérica (padrão-ouro)

Categoria	n	%	Diferença média observada (Precision Plus® – glicemia)	IC95%
Hipoglicêmicos	31	17,0	2,4mg/dl	-18,9 a 23,8
Normoglicêmicos	123	70,0	3,4mg/dl	-40,9 a 47,8
Hiperglicêmicos	23	13,0	-39,9mg/dl	-211,9 a 132,1
Total	177	10,0	-2,2mg/dl	-78,1 a 73,7

No gráfico de dispersão de pontos entre a diferença e a média dos métodos no total da amostra estudada existe uma variabilidade extremamente acentuada de alguns pontos isolados, que em determinadas circunstâncias, principalmente nos casos de hiperglicemia, chegaram a diferenças maiores que 300 unidades em mg/dl. Nos normoglicêmicos as diferenças do Precision Plus® em relação à referência foram em média de 3 unidades, podendo atingir até mais ou menos 40 unidades em mg/dl. Nos hipoglicêmicos as diferenças variaram de 2 unidades podendo atingir até 24 unidades em mg/dl. Como mostra o gráfico a seguir:

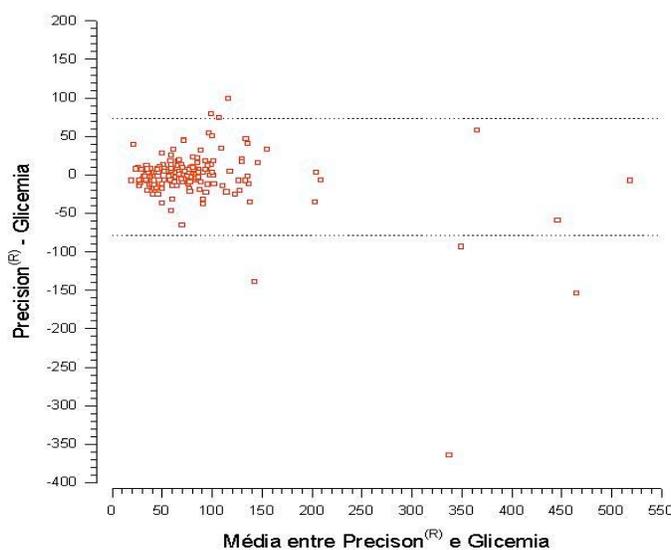


Figura 2: Gráfico de dispersão de pontos, apresentando a diferença vs média de Precision Plus® e Glicemia com limites de 95% de concordância no total da amostra estudada.

Ficou claro que as diferenças aumentaram com as categorias hipo, normo e hiperglicêmicos. Apesar das diferenças observadas atingirem valores que até poderiam ser considerados acentuados, o impacto no diagnóstico de situações extremas como a hipo e hiperglicemia não foi tão acentuado.

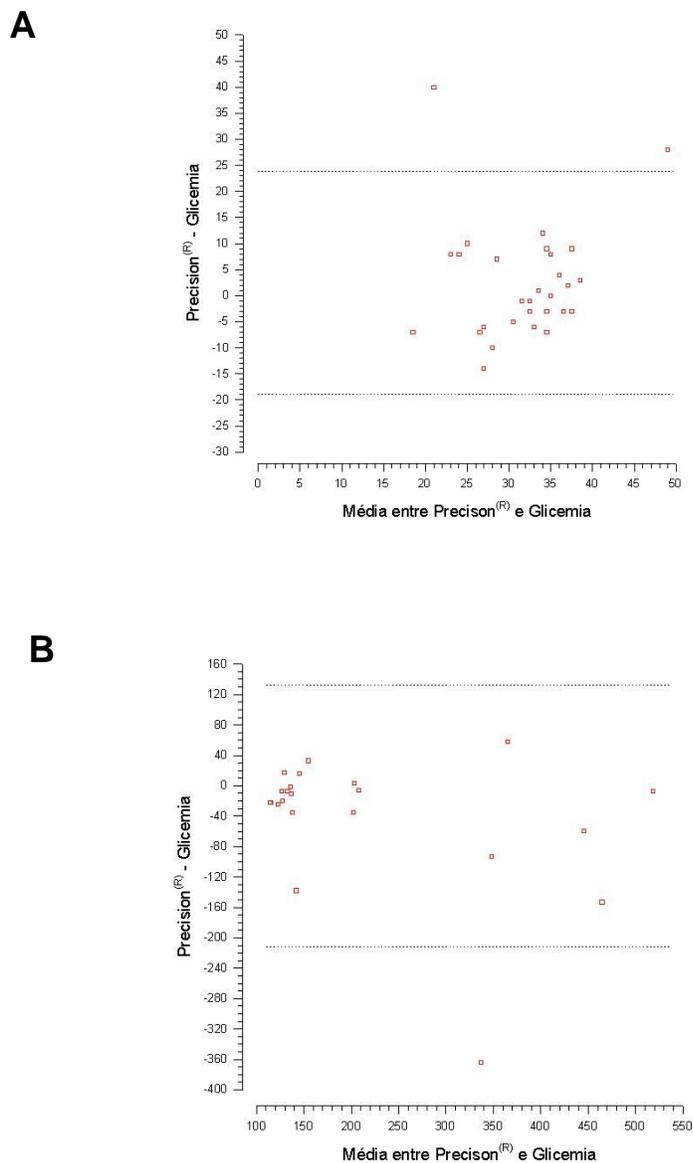


Figura 3: Gráfico de dispersão de pontos entre a média de Precision Plus® e Glicemia versus sua diferença em pacientes (A) hipoglicêmicos, n=31 e (B) hiperglicêmicos, n=23.

Dos 31 pacientes com hipoglicemia pelo padrão-ouro, o Precision-Plus® conseguiu identificar 28 pacientes, o que determinou uma sensibilidade de 90%. Por outro lado, entre aqueles que não apresentaram hipoglicemia, o Precision-Plus® confirmou o resultado em 129 casos, o que determinou uma especificidade de 88%.

Tabela 4: Desempenho do teste Precision® usando o ponto de corte tradicional para hipoglicemia (≤ 40).

Precision	Hipoglicemia		Total
	Presente	Ausente	
Hipoglicemia (≤ 40)	28 (90,3)	17 (11,6)	45
Sem hipoglicemia (> 40)	3 (9,7)	129 (88,4)	132
Total	31	146	177

Sensibilidade = 90,3 (IC95% : 73,1 a 97,5)

Especificidade = 88,4 (IC95% : 81,7 a 92,9)

Já na hiperglicemia o resultado da sensibilidade foi levemente inferior àquele observado no caso da hipoglicemia, sendo que entre os 22 pacientes hiperglicêmicos diagnosticou-se o episódio com o Precision-Plus® em 17 casos, obtendo-se uma sensibilidade de 77%.

Tabela 5: Desempenho do teste Precision® usando o ponto de corte tradicional para hiperglicemia (≥ 120).

Precision®	Hiperglicemia		Total
	Presente	Ausente	
Hiperglicemia (≥ 120)	17 (77,3)	10 (6,5)	27
Sem hiperglicemia (<120)	5 (22,7)	145 (93,5)	150
Total	22	155	177

Sensibilidade = 77,3 (IC95%: 54,2 a 91,3)

Especificidade = 93,5 (IC95%: 88,1 a 96,7)

Por outro lado, a especificidade foi mais elevada atingindo 94%.

Tabela 6: Dados de sensibilidade e especificidade para o Precision Plus®
no diagnóstico de hipoglicemia

Valor no Precision®	Hipoglicemia	Sem Hipoglicemia	Sensibilidade	Especificidade
≥ 70	0	90	100,0	0,0
60 — 70	1	17	100,0	61,6
50 — 60	0	15	96,8	73,3
40 — 50	4	8	96,8	83,6
30 — 40	16	14	83,9	89,0
20 — 30	9	2	32,3	98,6
10 — 20	1	0	3,2	100,0
<10	0	0	0,0	100,0

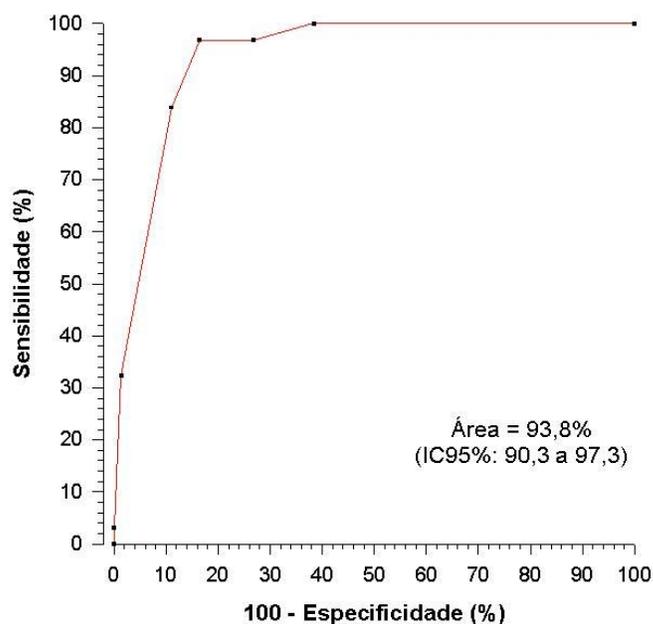


Figura 4: Curva ROC do desempenho do Precision® no diagnóstico da hipoglicemia.

Avaliando de um modo mais detalhado o desempenho do Precision-Plus® no diagnóstico de hipoglicemia, conforme demonstram os dados da tabela 6, a sensibilidade pode ser melhorada se for modificado o ponto de corte utilizado de $\leq 40\text{mg/dl}$ para $\leq 50\text{mg/dl}$. Assim, obtêm-se sensibilidade de 96,8% e especificidade de 83,6%, o que representa um leve aumento na acurácia do Precision-Plus® de 89,4% para 90,2%. O ponto a ser destacado é que este aumento no desempenho do aparelho Precision-Plus® é mais acentuado na sensibilidade, o que representa uma menor proporção de falsos negativos numa situação de hipoglicemia. Esta condição de desempenho global do Precision-Plus® pode ser apreciada na fig. 4, onde se observa uma elevada área sob a curva ROC chegando a 93,8%.

Tabela 7: Dados de sensibilidade e especificidade para o Precision® no diagnóstico de hiperglicemia

Valor no Precision®	Hiperglicemia	Sem Hiperglicemia	Sensibilidade	Especificidade
< 70	0	87	100.0	0.0
70 — 80	1	23	100.0	56.1
80 — 90	0	16	95.5	71.0
90 — 100	0	10	95.5	81.3
100 — 110	2	8	95.5	87.7
110 — 120	2	1	86.4	92.9
120 — 130	3	4	77.3	93.5
130 — 140	3	1	63.6	96.1
140 — 150	0	2	50.0	96.8
150 — 160	2	2	50.0	98.1
160 — 170	0	1	40.9	99.4
≥ 170	9	0	40.9	100.0

A situação de hiperglicemia pode ser apreciada na Tabela 7 e na figura 5. Normalmente a modificação do ponto de corte tradicionalmente utilizado, neste caso de ≥ 120 mg/dl para ≥ 100 mg/dl, está associada com um aumento substancial de sensibilidade de 77,3% para 95,5%. A especificidade é mantida em níveis de 87,7%.

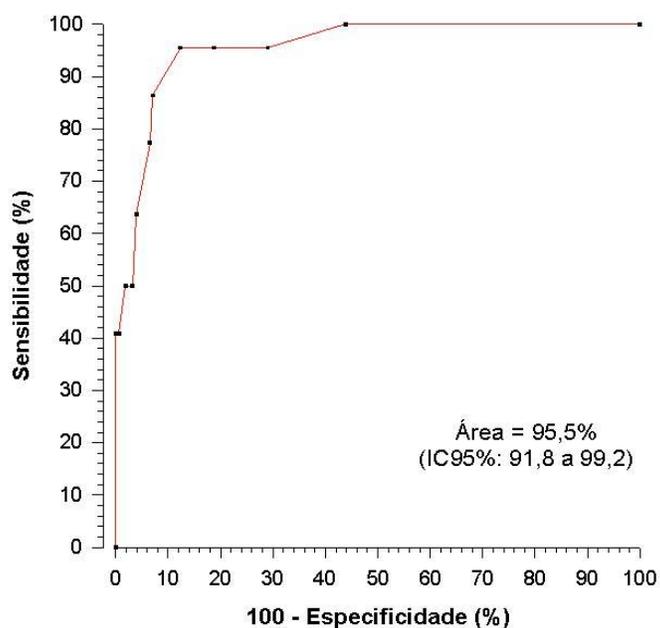


Figura 5: Curva ROC do desempenho do Precision® no diagnóstico de hiperglicemia

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 – Considerações Iniciais

Os desvios da normalidade da glicemia em RNs, principalmente a hipoglicemia é um distúrbio rapidamente progressivo e potencialmente causador de dano cerebral.

O diagnóstico rápido e preciso da hipoglicemia e hiperglicemia é de fundamental importância para o tratamento e prognóstico desses pacientes, pois são extremamente suscetíveis ao desequilíbrio do metabolismo de hidratos de carbono (SRINIVASAN et al, 1986; TYRALA et al, 1994). Estabelecer prontamente os desvios da normalidade no grupo de RNs que apresentam riscos é preocupação primordial entre os neonatologistas, devido à multiplicidade de condições que levam aos referidos distúrbios. Dentre os RNs mencionados estão: prematuros, baixo peso, filhos de mães diabéticas, toxêmicas e que receberam drogas hipoglicemiantes para o RN; macrossomia; doença hemolítica perinatal, hemorragia intracraniana, policitemia, asfixia; depressão por drogas, convulsões, sepse; jejum prolongado, exsangüíneo-transfusão, pós-operatório, nutrição parenteral, drogas hiperglicemiantes e concentrações de glicose. (RAMOS & RODRIGUES, 1991).

Assim como o grupo de RNs de risco são inúmeros, as causas, efeitos colaterais e complicações devido às variações da normalidade da glicemia são grandes, considerando o

número de fatores que influenciam o metabolismo da glicose no período perinatal, principalmente a imaturidade fisiológica (endócrina, metabólica) bioquímica que determinam alterações na distribuição, metabolismo e excreção dos agentes terapêuticos que deverão ser administrados como a teofilina utilizada em apnéias do prematuro e os glicocorticóides utilizados na displasia broncopulmonar (BHATT MEHTA et al, 1995, PAPILE LA, et al 1998).

As metilxantinas são potentes inibidores das formas finais da ciclofosfodiesterase, o que causa aumento na concentração tecidual de AMP-cíclico, que por sua vez, induz a glicogenólise nos tecidos muscular e hepático. Este fato leva a possibilidades de ocorrência de hiperglicemia (BHATT MEHTA V, 1995).

Os glicocorticóides exercem seus efeitos no metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos. Em relação aos carboidratos, os corticosteróides aumentam a neoglicogênese e inibem a utilização periférica da glicose (PAPILE LA, 1998).

Já no metabolismo protéico, os glicocorticóides tendem a inibir o anabolismo proteico e no metabolismo dos lipídios determinam um aumento plasmático de ácidos graxos, incrementando os depósitos hepáticos de gordura, devido à neoglicogênese (PAPILE LA, 1998).

Outras situações de estresse, como nas infecções graves em RNs e ventilação mecânica, podem ocasionar hipo ou hiperglicemia principalmente devido à ação das catecolaminas. (PILDES RS & PYATI SP, 1986). Como indicado anteriormente a asfixia (que ocasiona o aumento da taxa de glicose anaeróbica), a nutrição parenteral (imaturidade de metabolização) e a cirurgia são situações que também podem levar a alterações da glicemia.

A hipoglicemia é sem dúvida o distúrbio mais observado nos RNs de risco, sendo sua principal causa a prematuridade, por apresentarem estoques de glicogênio extremamente limitados (PAGLIARA AS, et al 1973; LUBCHENCO LO, et al 1971), por falta de tempo para a formação destas reservas, pois o terceiro trimestre de gestação é um período importante para depósito de glicogênio hepático. Quanto maior o grau de prematuridade, menos glicogênio estará presente (PILDES RS 1986; PAGLIARA AS, et al 1973; LUBCHENCO LO, et al 1971).

Nos RNs PIG o que ocorre é uma má nutrição intra-útero, levando assim, como na prematuridade, há uma tendência para hipoglicemia nos primeiros três dias de vida, ao se iniciar maior solicitação de glicose antes que a alimentação forneça calorías suficientes para a manutenção do metabolismo. Muitas crianças PIG apresentam uma necessidade aumentada de glicose e esta situação tem sido explicada como uma tentativa de compensar a privação de glicose que sofreu intra-útero (SINCLAIR JC, 1966).

Defeitos intrínsecos na síntese de glicogênio têm hipoglicemia como uma das muitas complicações associadas (PAGLIARA AS, et al 1973; GREENE HL, 1982).

Os RNs de mães diabéticas são potencialmente hipoglicêmicos por apresentarem o risco de carregar um estado hiperinsulinêmico fetal na vida neonatal (MARTIN F et al, 1975).

Os RNs com diagnóstico de nesidioblastose e adenoma de células de ilhotas são outros exemplos que cursam com hiperinsulinismo e hipoglicemia. Estes distúrbios são difíceis de serem distinguidos clinicamente, porém devem ser considerados quando um RN macrossômico tem hipoglicemia prolongada, com concentrações de insulina do plasma elevadas.

Crianças com síndrome de Beckwith-Wiedemann (hipertrofia das células Beta), eritroblastose fetal (hiperplasia das células Beta) (BARRET CT & OLIVER TK, 1968), aquelas cujas mães tomaram clorpropamida ou benzotiazida têm risco de desenvolver hipoglicemia como resultado de hiperinsulinismo (BRAZY JE, 1979; ZUCKER P, 1968).

Outras causas que poderão levar a hiperinsulinismo são: o mal posicionamento do cateter de artéria umbilical em um nível entre a décima vértebra torácica e a segunda vértebra lombar; crianças grandes para idade gestacional principalmente para aquelas nascidas de mães obesas (KLIEGMAN R, et al 1984); na policitemia (WISWELL TE et al, 1986); na insuficiência adrenal e hepática; nas cardiopatias congênitas; na hipocalcemia; na hipomagnesemia; na hipo e hipernatremia; na deficiência de piridoxina; nas doenças do sistema nervoso central e no uso de drogas “de abuso” pela mãe (WILKER PE, 1998).

Em resumo, existe uma necessidade vital da monitorização glicêmica em RNs principalmente nos prematuros que pode ser realizada por métodos bioquímicos e por tiras reagentes, cada qual com suas vantagens e desvantagens.

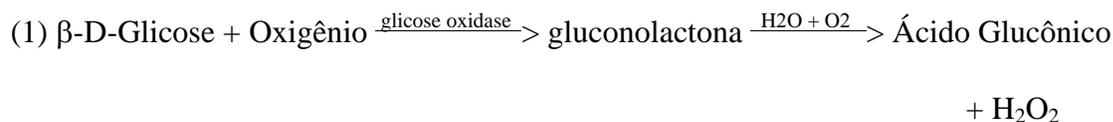
6.2 – Amostra

Sabe-se que a amostra de escolha para dosagem de glicose é o sangue venoso. Porém, como a venopunção torna-se tecnicamente difícil em muitas situações, as amostras para esta pesquisa foram coletadas por venopunção e por punção no calcanhar. A determinação da taxa de glicose em sangue capilar é aceita, pois a concentração de glicose é bastante semelhante entre os dois tipos de sangue (COWETT,1992).

O fato de que a maior proporção das glicemias do RN foi normal, seguida por hipoglicemia e hiperglicemia na população estudada, está de acordo com os resultados observados na rotina clínica das UTIs, neonatais estudadas

6.3 – Padrão-Ouro

Os métodos enzimáticos oferecem o máximo de especificidade para as estimativas da glicose. A glicose pode ser medida por sua reação com a glicose oxidase, na qual o ácido glucônico e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) são formados. O peróxido de hidrogênio, então, reage com um acceptor de oxigênio, como a ortodiansidina, fenilamina-fenazona (reagente de Trinder), ou outros aceptores de oxigênio cromogênico numa reação catalisada pela peroxidase para formar a cor:



A glicose oxidase é altamente específica para a β -D-Glicose e qualquer glicose presente na forma α precisa ser convertida à forma β antes da reação. Algumas preparações de glicose oxidase contêm a enzima mutarase, que acelera este processo.

Uma das maiores vantagens desse método é o seu baixo custo.

O segundo passo envolvendo a peroxidase é menos específico que o primeiro e numerosas substâncias redutoras inibem a oxidação dos cromogênios usados na reação da peroxidase.

O teste da glicose oxidase não reage com lactose, frutose, galactose ou outras substâncias redutoras presentes em drogas administradas. Esta reação sofre interferência dos seguintes fatores: hematócrito, relação inversa com a glicemia; leucocitose; contaminação bacteriana; ácido úrico e creatinina.

A leitura das determinações deve ser realizada em até trinta minutos após a coleta, pois, sabendo-se que a glicemia diminui 18mg/dl por hora em temperatura ambiente evita-se assim, o consumo de glicose pelas hemáceas, leucócitos e plaquetas (HOWANITZ et al, 1991; RAMOS, 1991).

Nesta pesquisa foi realizada a dosagem da glicemia sérica no aparelho Vitalab Selectra (Merck), previamente calibrado, totalmente automatizado, cujo resultado aparece no visor em um tempo aproximado de 15 minutos, método este que está de acordo com a literatura.

6.4 – Glicemia dosada no sangue capilar

Em julho de 1998, foram lançadas no Brasil as tiras-teste eletroquímicas adequadas para RNs. Houve modificação na abrangência do hematócrito, através de uma faixa de 20 a 70%. O aparelho é capaz de detectar valores glicêmicos entre 20 e 600 mg/dl

em volume de amostra de 5 a 50 microlitros. O resultado do teste é obtido em 20 segundos, visualizado no *display*: altitudes testadas de 2195m acima do nível do mar, em temperaturas de operação de 18 a 30° C e umidade relativa de 10 a 90% (Manual do Usuário, Precision Plus).

A glicose da amostra de sangue reage com a enzima da tira-teste, a glicose oxidase. Esta reação química libera elétrons, os quais são transferidos de modo eficaz da enzima para os eletrodos pelo mediador ferricinium, a forma oxidada do ferroceno. Os elétrons produzem uma pequena corrente elétrica, que detectada pelos eletrodos da tira-teste, é proporcional à concentração de glicose na amostra (Manual do Usuário, Precision Plus).

O fato de que a coleta é menos dolorosa , mais rápida e precisa permitiu que fosse utilizada essa técnica sem prejuízo da confiabilidade dos resultados da pesquisa.

6.5 – Considerações Finais

Para realizar o rastreamento de alterações glicêmicas em populações de risco nas unidades neonatais, o método de tiras ou fitas reagentes mostrou-se aceitável. Aparentemente a idéia é que o método Precision Plus® não guarda uma boa relação com a glicemia venosa, quando estamos lidando com mensurações em situações extremas de valores de glicemia. No entanto, quando avaliamos o desempenho diagnóstico de teste, o comportamento do Precision Plus® é diferente, pois atinge bons níveis de sensibilidade e especificidade, principalmente quando são propostas correções nos pontos de corte

tradicional, ou seja, valores para hipoglicemia menor ou igual a 40mg/dl para valores de glicose menor ou igual a 50mg/dl e na hiperglicemia de valores iguais ou maiores que 120 mg/dl para valores iguais ou maiores que 100 mg/dl, porque o aparelho mede um pouco acima em caso de hipoglicemia e um pouco abaixo em hiperglicemia, o que foi feito nesta pesquisa.

Desta forma, o rastreamento dos RNs de risco se faz imprescindível e a determinação da glicose por meio das tiras-teste torna-se essencial, pois este método não gera danos ao paciente, além de ser muito mais prático, obtendo-se resultados mais rapidamente. Entretanto, este não é o método indicado para condutas terapêuticas, uma vez que o método bioquímico permanece sendo o mais indicado para a confirmação da glicemia quando esta for determinada por métodos mais simples.

Conforme análise dos resultados obtidos pelo aparelho Precision Plus® quando comparados com os resultados de glicemia plasmática (Padrão-Ouro), tem-se a seguinte observação: na hipoglicemia os valores obtidos pelo aparelho Precision Plus® tendem a ser um pouco mais elevados que os valores obtidos pela glicemia plasmática, fato que pode ser observado na tabela 3. Nela está calculada a diferença de médias (os valores obtidos com aparelhos, menos os valores obtidos em laboratório) cuja diferença foi de 2,4 pontos, com margem de erro variando de 23 pontos a mais até 19 pontos a menos.

Portanto, ao utilizar o aparelho Precision Plus® para determinação de hipoglicemia, os dados do trabalho mostram que deveria ser utilizado um valor corrigido para hipoglicemia um pouco maior, como constatado na pesquisa. Isto significa que é necessário ajustar o aparelho para um ponto no qual o seu desempenho ofereça um

diagnóstico mais preciso, não sendo modificado, no entanto, o conceito de Hipoglicemia (glicose menor ou igual a 40mg %).

Os resultados fornecidos pelo aparelho não foram iguais ao padrão-ouro nesta investigação, em todos os casos. Embora na maior parte das vezes os resultados fossem semelhantes, ocorreram discrepâncias importantes em poucos resultados. Poderia ser discutido se as diferenças têm relação com o método ou também com a técnica de coleta. A presente pesquisa não tem condições de dar tal resposta, o que sugere a necessidade de novos estudos com a coleta realizada sempre pelo mesmo técnico, com maior número de coletas e com a preocupação de controlar todas as variáveis que possam interferir nos resultados.

Observando a Tabela 6, vê-se que o comportamento do aparelho Precision Plus® em relação à sensibilidade e especificidades se modificam quando muda o ponto de corte para hipoglicemia, havendo melhora no desempenho, quanto ao diagnóstico de hipoglicemia.

Na hiperglicemia (Tabela 7) acontece o contrário: o aparelho Precision Plus® mostra os resultados um pouco menores, quando comparados com os resultados obtidos na glicemia plasmática.

Os pontos de corte mais flexíveis não modifica o consenso entre os experts de que os testes para dosar glicose na beira do leito são testes de rastreamento. Sendo assim eles e neste trabalho também não fariam diagnóstico e nem justificariam o tratamento. A flexibilidade ocasionaria muitos tratamentos de hipoglicemia desnecessários.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os limites de concordância do teste Precision Plus® em relação à glicemia sérica são, de um modo geral, bastante amplos e oscilam em aproximadamente mais ou menos 70mg/dl em torno do zero.

A oscilação do Precision Plus® em relação à glicemia sérica é menor em situações de hipoglicemia e aumenta progressivamente até atingir níveis acentuados na hiperglicemia.

O desempenho diagnóstico do Precision Plus®, apesar das oscilações observadas, é satisfatório, atingindo na hipoglicemia sensibilidade de 90% e especificidade de 80% e, na hiperglicemia sensibilidade de 77% e especificidade de 94%.

A adoção de pontos de corte modificados para o Precision Plus® (hipoglicemia menor ou igual a 50mg/dl e hiperglicemia maior ou igual a 100mg/dl) apresenta indícios de melhores resultados no desempenho diagnóstico, sendo que na hipoglicemia atinge sensibilidade de 97% e especificidade de 83% e na hiperglicemia obtém-se 96% de sensibilidade e 88% de especificidade.

Com estes resultados onde os pontos de corte forma flexíveis, ocasionaria muitos tratamentos de hipoglicemia desnecessários, tratamentos que não são isentos de riscos. Portanto conforme consenso entre os experts de que testes para dosar glicose na beira do leito são testes de rastreamento. Concluimos o mesmo neste trabalho: a dosagem da glicemia com o teste Precision Plus é válido para o rastreamento das alterações das alterações de glicemia em RN.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGATA, E. S. Carbohydrate homeostasis. In: AVERY, G. B., FLETCHER, M. A., MACDONALD, M. G. eds. **Neonatology: pathophysiology and management of the newborn**. 3. ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994. p. 568-84.
- AYNSLEY, Green A., HAWDON, J.M. **Hypoglycemia in the neonate: current controversies**. *Acta Paediatr. J.* pn 39: 512-516, 1997.
- AYNSLEY, Green A., SOLTESZ G., JENKINS P.A., MACKENZIE I.Z. The metabolic and endocrine milieu of the human fetus at 18-21 weeks of gestation. II Blood glucose, lactate, pyruvate and ketone body concentrations. **Biol Neonate** 1985; 47: 19-25.
- AYNSLEY, Green A. Hypoglycemia in infants and children. **Clin Endocrinol Metab** 1982; 11: 159.
- BARRET, C. T., OLIVER, T. K. Hypoglycemia and hyperinsulinism in infants with erythroblastosis fetalis. **N. Engl. J. Med.** 1968; 278: 1260.
- BHATT, MEHTA V., JOHNSON C. E., DORM S.N., SPADONI, V., SCHORK, M. A. Accuracy and reliability of dosing equations to individualize theophylline treatment of apnea prematurity. **Pharmacotherapy**, 1995; 5: 246-50.
- BIER D. M. Methodology for the study of metabolism: Kinetic techniques. In: COWETT, R. M. (ed): **Principles of perinatal metabolism**. 2 ed. New York: Springer Verlag, 1998. p. 3.
- BLAND J. M., ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, 1986; i: 307-10.
- BOWER, B. D., JONES, L. F., WEEKS, M. M. Cold injury in the newborn. **Br Med. J.** 1972; 1: 303.
- BOZZETTI, P., FERRARI, M. M., MARCONI A. M., FERRARI E., PARDI, G., MAKOWSKI, E. L., BATTAGLIA. F. C. The relationship of maternal and fetal glucose concentrations in the human midgestation until term. **Metabolism** 1988; 37: 358-63.

- BRAZY, J. E., PUPKIN, M. J. Effects of maternal isoxsuprine administration on preterm infants. **J. Pediatr.** 1979; 94: 444.
- CHAN, AYW, SWAMINATHAN, R., COCKRAN C. S. Efficacy of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. **Clin Chem** 1989; 35: 315.
- CORNBLATH, M. and others: Studies of carbohydrate metabolism in the Newborn Infant III. Some factors influencing the capillary blood sugar and the response to glucagon during the first hours of life. *Pediatrics*, 27: 378, 1961.
- CORNBLATH, M., SCHWARTZ, AINSLEY-GREEN, A. et al. Hypoglycemia in infancy: the need for a rational definition. **Pediatrics** 85: 834-837, 1990.
- CORNBLATH, M., SCHWARTZ, R. **Disorders of carbohydrate metabolism in infancy.** 3. Ed. Boston: Blackwell Publication, 1991.
- CORNBLATH, M., REINER, S. H. Blood glucose in the neonate and its clinical significance. *N. Engl. J. Med.* 273: 378, 1965.
- CORNBLATH, M., SCHWARTZ, AINSLEY, Green A., LOYD, J. K. Hypoglycemia in infancy: the need for a rational definition. **Pediatrics** 1990; 85: 834-7.
- CORNBLATH. **Ped. Clin of N. Amer.** 13: 905, 1966.
- CORNBLATH, M., SCHWARTZ, R. **Disorders of carbohydrate metabolism in infancy.** 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1976.
- CORNBLATH, M., JOASSING G., WEISSKOPF, B. Hypoglycemia in the newborn. **Pediatr. Clin. M. Amer.** 13: 905, 1966.
- CORNBLATH M., JOASSING G. Weisskopf et al. Hypoglycemia in the newborn. **Pediatr. Clin. N. Amer.** 1966. 13: 905.
- COWETT, A. A., FARRAG, H. M. Neonatal glucose metabolism. In: COWETT, R. M. ed. **Principles of perinatal – neonatal metabolism.** ed. 2. New York: Springer-Verlag, 1998.
- COWETT R. M., D'AMICO L. B. Accuracy and reliability of glucose reflectance meters in the high-risk neonate. **J. Pediatr.** 1992; 120:1002.
- COWETT, R. M. Carbohydrate metabolism in the premature and compromised infant. In: LEBERTHAL, E. **Textbook of gastroenterology and nutrition.** New York: Raven Press, 1989. p. 311-26.
- COWETT, R. M., OH, W., SCHWARTZ, R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. **J. Clin Invest** 1983; 71: 467.

- COWETT, R. M., D'ARRICO, L. B., Accuracy and reability of glucose reflectance meters in the huglarisk neonate. **J. Pediatr** 1992; 120: 1002.
- DUVANEL, C. B., FAWER, C. L., COTTING, J., HOHLFELD, P., MATTHIEN, J. M. Long term effects of neonatal hypoglycemia or brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. **J. Pediatr** 1999; 134: 492-8
- DWECK, H. S., CASSADY, G., Glucose intolerance in infants of very row birth weight: I. Incidence of hyperglycemia in infants of birth weights 1,100 g or less. **Pediatrics** 1974; 53: 189.
- FALCÃO, M. C. **Efeitos da infusão parenteral de glicose sobre glicemia e glicosúria em recém-nascidos pré termo saudáveis e doentes.** São Paulo, 1996. 200 p. Tese (Doutorado)
- FALCÃO, M. C., RAMOS, J. L. A. Prediction of hyperglycemia in preterm newborn infants. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo.** 1999; 54: 7-12.
- FALCÃO, M. C., LEONE, C. R., RAMOS, J. L. A. Is glycosurea a reliable indicator of adequacy of glucose in fusion rate in preterm infants? São Paulo: Med J. **Rev Paul Med** 1999; 117:19-24
- FALCÃO, M. C., RAMOS, J. L. A. Complicações de hiperglicemia em recém-nascidos pré termo submetidos à infusão parenteral de glicose. **Pediatrics** (São Paulo) 1997;19:128-33.
- FALCÃO, M. C., RAMOS, J. L. A. Frequência de hiperglicemia em recém-nascidos pré termo recebendo teofilina na primeira semana de vida. **Rev. Paul Pediatr** 1997; 15: 73-6.
- FALCÃO, M. C., RAMOS, J. L. A. Glicemia capilar x fitas reagentes: resultado de 464 determinações em recém-nascidos pré termo. **Rev. Hosp. Fac. Med. São Paulo** 1997; 52: 250-3.
- FALCÃO, M. C., RAMOS, J. L. A. Hiperglicemia e glicosuria em recém-nascidos pré termo recebendo glicose parenteral: influência no peso, idade gestacional e velocidade de infusão. **J. Pediatr.** (Rio) 1998; 74: 389-396.
- FALCÃO, M. C., RAMOS, J. L. A. Prediction of hyperglycemia in preterm newborn infants. **Rev. Hos. Clin. Fac. Med. São Paulo.** 1999; 54: 7-12.
- FALCÃO, M. C., RAMOS, J. L. A. Is glycosurea a reliabe indicator of adequacy of glucose infusion rate in preterm infants? São Paulo: Med. J/**Rev. Paul Med.** 1999; 117: 19-24.

- FANAROFF, A. A., MARTIN, R. J., In: **Behrman's: Neonatal – perinatal medicine: diseases of the fetus and infant**. C. S. Mosby Company, St. Louis, 1987. Pg 1077.
- FREINKEL, N. Banting lecture 1980: of pregnancy and progeny. *Diabetes*, 1980; 29: 1023.
- GIRARD, J., NAEKEWICZ, M. Role of glucoregulatory hormones on hepatic metabolism during the perinatal period. In: POLIN, R. A., FOX W. W.; (eds.) **Fetal and neonatal physiology**. Philadelphia: wb Saunders, 1992. Pg. 390-401.
- GIRARD. J. F., CAQUET. D., BAL, D. Control of rat liver phosphorylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase activities by insulin and glucagon during the perinatal period. **Enzyme** 1973; 15:272.
- GIRARD, J. R., FERRE, A., KERVRAN, A. et. Al. Role of the insulin/glucagon ratio in the changes of hepatic metabolism during development of the rat. In: FOA, P. P., BAJAJ, J. S., FOA, N. L. eds. **Glucagon: its role in physiology and clinical medicine**. New York: Springer – Verlag, 1977: 563.
- GOLDMAN, S. L., HIRATA T. Attenuated response to insulin in very low birthweight infants. **Pediatr Rev**. 1980; 14:50.
- GRAWER, L. A., SPERLING, M. A., SACK, J. et al. Possible mechanisms and significance of the neonatal surge in glucagon secretion: studies in newborn lambs. **Pediatr Res** 1977; 11: 833.
- GRASSO, S., FALLUCA, F., NAZZONE D., et. Al. Inhibition of glucagon secretion in the human newborn by glucose infusion. **Diabetes**, 1983: 32: 489.
- GREENE, H. L. Glycogen storage disease. **Semin Liver Dis** 1982; 8:291.
- GREENGARD, O. Enzymatic differentiation of human liver: comparison with the rat model. **Pediatr Res**. 1977; 11: 669.
- HAMALEK, L. P., BENARON, D. A., STEVENSON, D. K. The value of neurophysiologic approaches in the anticipation and evaluation of neonatal hypoglycemia. **Acta Pediatr J**. 1997; 39: 533-43.
- HAUGUEL, S., CHARLLIER J. C., CEDARD, Oliver G. Metabolism of the human placenta perfused in vitro: glucose transfer and utilization, oxygen consumption, lactate and ammonia production. **Pediatr. Res**. 1983; 17: 729-32.
- HAWDON, J. M., WARD PLATT, M., AYSLEY-GREEN, A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. **Arch Dis Child** 70: f60-f65, 1994.
- HAY, W. W. Glucose metabolism, hypoglycemia and hyperglycemia: overview. **Seminars in neonatal nutrition and metabolism** 4: 1-2, 1997.

- HOWANITZ, P., HOWANITZ, J. A., HENRY J. B. Carbohydrates. In: HENRY, J. B. (ed). **Clinical diagnosis and management by laboratory methods**. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991. pg. 172-87.
- KAPLAN, S. L., GRUMBACH, M. M., SHEPARD, T.H. The ontogenesis of human fetal hormones: I. GROWTH hormone and insulin. **J Clin Invest**, 1972; 51: 3080.
- KLIEGMAN, R., GRON, T., NORTON, S. et. al. Intrauterine growth and postnatal fasting metabolism in infants of obese mothers. **J. Pediatr** 1984; 104: 601.
- KOH, T. H. H., AYSLEY-GREEN A., TARBIT, M. et. al. Neural disfunction during hypoglycaemia. **Arch Dis. Child**. 1988; 63: 1353-1358.
- LUBCHENCO, L.O., BARD, H. Incidence of hipoglycemia in new-born infants classified by birth weight and gestational age. **Pediatrics** 1971; 47: 831.
- LUCAS, A., MORLEY, R., COLE, T. J. Adverse neuro-development oretcome of moderate neonatal hypoglycaemia. **Br. Med. J.** 1988; 297: 1304-1308.
- MARTIN, F., DAHLINBURG, G., RUSSEL, J. et. al. Neonatal hypoglycemia in infants of insulin – dependent diabetic mothers. **Arch Dis Child** 50: 472, 1975.
- MASSI-BENEDETTI, F., FALORNI, A., LUYCKX, A. et.al. Inibition of glucagon secretion in the human newborn by simultaneous administration of glucose and insulin. **Harm Metab Res**. 1974; 6: 392.
- MILNER, R. D. G. The development of insulin secretion in man. In: JONXIS, J. H.; ed. **Metabolic processes in the fetur and newborn infant, nutrition symposium**. Baltimore: William & Wilkins, 1971: 310.
- OGATA, E. S. Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation. **Pediatr Clin North Amer** 1986; 33: 25-35.
- OWEN, O. E., MORGAN, A. P., NEMP, H. G., SULLIVAN, J. M., HERRERA, M. G., CAHILL, G.F. Brain metabolism during fast. **J Clin Juvest** 1986; 46: 1589-95.
- PADBURY, J. F., MARTINEZ, A. M. sympathoadrenal system activity at birter: integration of postnatal edaptation. **Semin Perinatol**, 1988; 12: 163-72.
- PADBURY, J. F., OGATA, E. F. Glucose metabolism during the transition to postnatal life. In: POLIN, R. A., FOX, W. W. eds. **Fetal and neonatal physiology**. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 402-5.
- PAGLIARA, A. S., KARL, E., HAYMOND, M. et. al. Hypoglycemia in infancy and childhood: parts I and II. **J. Pediatr**. 1973; 82: 365, 558.

- PAPILE, L.A., TYSON, J.E., STOLL B.J., WRIGHT, L. L., DONOVAN, E. F., BAUER, C. R. et. al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator –dependent premature infants. **N. Engl. J. Med.** 1998; 338: 1112-8.
- PEREIRA, G. R. Nutritional care of the extremely premature infant. **Clin Perinatal** 1995; 22: 61-75.
- PILDES, R. S. Neonatal hyperglycemia. **J. Pediatr.** 1986; 5: 905-7.
- PILDES, R. S., PYATI, S. P. Hypoglycemia and hyperglycemia in tiny infants. **Clin Perinatal.** 1986; 13: 351-75.
- PROCIANOY, R. S, & PINHEIROS Neonatal hyperinsulinism after short-term maternal beta sympathomimetic therapy, *J. Pediatr*, 1982, Oct,101 (4): 612-4
- AIHA H. N., LINDROS K.O. Development of some enzymes involved in gluconeogenesis in human liver. **Annales medicinalis experimentalis et biologica fennica** (Helsinki) 1964; 47: 146.
- AMOS, J. L. A. Hipoglicemia e hiperglicemia no período neonatal. In: SETIAN, N. ed **Endocrinologia pediátrica**. São Paulo: Sarvier, 1989. 163-9
- RAMOS, J. L. A. Hipoglicemia e hiperglicemia no período neonatal. In: Setian N, ed. **Endocrinologia pediátrica**. São Paulo: Sarvier, 1989. 163-9.
- RAMOS, J. L. A. Metabolism dos hidratos de carbono. In: CARRAZZA, F. R., MARCONDES E. eds. **Nutrição clínica em pediatria**. São Paulo: Sarvier, 1991. 45-60.
- RAMOS, J. L. A., RODRIGUES, S. Hipoglicemia e hiperglicemia neonatais. In: MARCONDES, E. ed. **Pediatria básica**. 8. ed. São Paulo: Sarvier, 1991. pg. 388-92.
- SCHAEFFER, L. D., WILDER, M. L., WILLIAMS, R. H. Secretion and content of insulin and glucagon in human fetal pancreas slices in vitro. **Proc Soc Biol Med** 1973; 143: 314.
- SCHWARTZ, A. L., RALL, T. W. Hormonal regulation of glycogen metabolism in human fetal liver. **Diabetes** 1975; 24: 1113.
- SENIOS, A. E. ATP synthesis by oxidative phosphorylation. **Physiol Rev.** 1988; 68: 177-231.
- SHELLEY, H. J. Glycogen reserves and their changes at birth and in anoxia. **Br. Med. Bull**, 1961; 17: 137.
- SIESJO, B. K. Hypoglycemia, brain metabolism and brain damage. **Diabetes Metab. Rev.** 4: 113, 1988.

- SINCLAIR, J. C., SILVERMAN, W. A. Intrauterine growth in active tissue mass of the human fetus, with particular reference to the undergrow baby. **Pediatrics** 1966; 38:48.
- SPELLACY, W. N., GOETZ, F. C. Plasma insulin in normal late pregnancy. **N. Engl. J. Med.** 1963; 268: 988.
- SPERLING, M. A., DELAMATER P. V., PHELPS, D. et. al. Spontaneous and aminoacids stimulated glucagon secretion in the immediate postnatal period. Relation to glucose and insulin. **J. Clin. Invest.** 1974; 54: 1159.
- SPRINIVASAN, G., CATTAMANCHI, G., VOORA, S., LILIEN, L. D. Plasma glucose values in normal neonate: a new look. **J. Pediatr** 1986; 109: 114-7.
- STANLEY, C., LEVITT-KATZ, L. E. Disorders of glucose and other sugars. In: SPITZER, A. R. ed. **Intensive care of the fetus and neonate**. St. Louis: Mosby, 1996. pg. 982-92.
- TYRALA, E. E., CHEN, X., BODEN, G. Glucose metabolism in the infants weighing less than 1100 grams. **J. Pediatr.** 1994; 125: 237-8.
- VANNUCCI, R. C., YAGER, J. Y. Glucose, lactic acid, and perinatal hypoxic-ischemic brain damage. **Pediatr. Neurol.** 8: 3-12, 1992.
- WILKER, R. E. Hypoglycemia and hyperglycemia. In: CLOHERTY, J. P.; STARK A. N. ed. **Manual of neonatal care**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. pg. 545-53.
- WILKER, R. E. Hypoglycemia. In: CLOHERTY, J. P., STARK, A. N. eds. **Manual of neonatal care**. 4 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 545-53.
- WILKINS, B. H. Renal function in sick very low birth weight infants: 4. Glucose excretion. **Arch Child**, 1992, 67: 1162-5.
- WILLIAMS, A. F. Hypoglycaemia of the newborn: a review. **Bull World Health Organ.** 75: 261-290, 1997.
- WILLIAMS, A. F. Hypoglycaemia of the newborn: a review. **Bull World Health Organ.** 75: 261-290, 1997.
- WISWELL, T. E., CORNISH, J. D., NORTHAM, R. S. Neonatal polycythemia: frequency of clinical manifestations and other associated findings. **Pediatrics** 1986; 78:26.
- ZARIF, M., PILDES, R. S., VIDYASAR, D. Insulin and growth – hormone responses in neonatal hyperglycemia. **Diabetes** 1976; 25: 428.

ZUCKER, P., SIMON, G. Prolonged symptomatic neonatal hypoglycemia associated with maternal chlorpropamide therapy. **Pediatrics** 1968; 42: 824.

ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento

A Glicemia (taxa de açúcar no sangue) é um dos exames mais solicitados em UTIs neonatais para acompanhamento dos recém-nascidos. Principalmente para controle da hipoglicemia (taxa baixa de açúcar no sangue). A hipoglicemia é uma patologia que se apresenta em recém-nascidos prematuros (com menos de 37 semanas), asfixiados (que nascem com problemas decorrentes da falta de oxigênio no sangue), recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PN menor que 2500 gr), recém-nascido de mães com toxemia gravídica (mães com pressão alta), recém-nascidos de mães diabéticas e recém-nascidos com infecções.

As manifestações clínicas desta patologia são: apnéia (pausa respiratória por mais de 20 segundos), irritabilidade do sistema nervoso central e convulsões. Nosso trabalho propõe um estudo comparativo entre resultados de glicemia obtidos pelo método de laboratório e medidor de glicose Precision.

A glicemia dosada em laboratório necessita de 1,0ml de sangue para cada dosagem de glicose, muitas vezes será necessário repetir este exame mais de uma vez ao dia.

Para colher sangue é sempre por punção de veia que poderá ser difícil, levando-se em consideração o tamanho do recém-nascido. O resultado é demorado, podendo levar 2 s ou mais. Pelo método que será utilizado para dosar a glicose, será necessária apenas uma gota de sangue, obtida por uma picada no calcanhar ou no dedo e com vantagem de obter-se o resultado em apenas 20 segundos. Acredita-se que este método será de grande

importância para realizar reajustes na infusão de glicose, contribuindo para um controle mais rápido desta patologia cujo resultado será um melhor prognóstico para o recém-nascido. Seu filho não será submetido a exame de sangue exclusivamente para a pesquisa e nenhuma intervenção será procedida com essa finalidade.

O volume de sangue será o mesmo para realizar qualquer exame que o bebê possa estar necessitando. (EX.: icterícia, infecção, desidratação, etc...)

Eu,....., responsável pelo recém-nascido defui informado dos objetivos específicos acima e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada.

Além disso, recebi informações específicas sobre o procedimento no qual meu filho ou tutelado estará envolvido e os desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto sobre os benefícios esperados, todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento.

Declaro para os devidos fins, que autorizo a inclusão do meu filho ou tutelado no estudo realizado pela Dra. Salete Maria Amarante de Andrade.

Caxias do Sul,_____

Assinatura do responsável_____

Assinatura do investigador_____

Anexo B – Fichas de Coleta de Dados

FICHA DE COLETA DE DADOS – GLICEMIA NEONATAL
DATA:
N° REGISTRO:
PRECISION
GLICEMIA LAB:
PATOLOGIA:

FICHA DE COLETA DE DADOS – GLICEMIA NEONATAL
DATA:
N° REGISTRO:
PRECISION
GLICEMIA LAB:
PATOLOGIA:

FICHA DE COLETA DE DADOS – GLICEMIA NEONATAL
DATA:
N° REGISTRO:
PRECISION
GLICEMIA LAB:
PATOLOGIA:

FICHA DE COLETA DE DADOS – GLICEMIA NEONATAL
DATA:
N° REGISTRO:
PRECISION
GLICEMIA LAB:
PATOLOGIA:

FICHA DE COLETA DE DADOS – GLICEMIA NEONATAL
DATA:
N° REGISTRO:
PRECISION
GLICEMIA LAB:
PATOLOGIA: