

## **DIRETRIZES SBP – HIPOGLICEMIA NO PERÍODO NEONATAL**

A homeostase da glicose no período neonatal compreende uma transição suave entre o meio intrauterino, com oferta alimentar contínua, ao estado de relativo jejum pós-natal. Um recém-nascido de termo necessita de alimentação frequente, pois suas reservas de glicogênio são capazes de fornecer glicose por aproximadamente 4 horas, entre as mamadas.

Recém-nascidos apresentam risco aumentado de hipoglicemia em relação aos adultos, devido à elevada taxa de utilização de glicose em função de possuírem uma massa cerebral proporcionalmente maior com relação ao tamanho corporal.

A glicose é a fonte de energia preferencial do neurônio, mas, em situação de carência, os corpos cetônicos transformam-se em substrato energético alternativo capaz de cruzar a barreira hemato-cerebral. Os mecanismos metabólicos adaptativos do jejum ocorrem mais rapidamente na infância em relação aos adultos, principalmente na formação dos corpos cetônicos (1).

A gliconeogênese fornece a proteção contra a hipoglicemia nas primeiras horas de vida e consiste no processo que utiliza aminoácidos armazenados no músculo, exceto lisina e leucina, além do piruvato, do lactato e do glicerol como substratos principais para a produção hepática de glicose.

Hormônios contrarreguladores à ação da insulina como a adrenalina, o glucagon, o hormônio do crescimento (GH) e o cortisol estimulam a glicogenólise e a gliconeogênese apresentando ação hiperglicemiante e também lipolítica, liberando ácidos graxos livres para a circulação, que podem ser utilizados como substratos energéticos por alguns tecidos como o músculo, ou ser encaminhados ao fígado onde serão oxidados em corpos cetônicos (ácidos beta-hidroxibutírico e acetoacético). O cérebro e o sistema nervoso podem utilizar os corpos cetônicos como fonte energética em situações de jejum prolongado. Além de estimular a oxidação dos ácidos graxos e a formação dos corpos cetônicos, os hormônios contrarreguladores também aumentam a taxa de produção hepática de glicose defendendo o organismo da hipoglicemia.

O diagnóstico precoce, a introdução urgente do tratamento e a prevenção de futuros episódios de hipoglicemia são de fundamental importância para a proteção do cérebro em desenvolvimento da carência de glicose.

### **Critérios Diagnósticos**

O limite inferior da normalidade para glicemia fetal durante a gestação é de 54 mg/dL. Ao nascimento, após o clampeamento do cordão umbilical, o suprimento materno de glicose cessa de maneira abrupta e os níveis glicêmicos do recém-nascido caem rapidamente, diminuindo fisiologicamente até cerca de 30 mg/dL durante as primeiras 1 a 2 horas, alcançando aproximadamente 45

mg/dL nas primeiras 4 a 6 horas de vida (2), nível que se mantém nas primeiras 12 horas de vida.

Um estudo de meta-análise definiu o limite inferior da normalidade (níveis  $\leq$  percentil 5) das concentrações plasmáticas de glicose de recém-nascidos de termo normais, nas primeiras 72 horas de vida, agrupadas nos seguintes períodos de tempo pós-natais: 1 a 2 horas, 3 a 23 horas, 24 a 47 horas, 48-72 horas. Foram encontrados como limites de normalidade para os respectivos períodos os valores: 28, 40, 41, 48 mg/dL. Reconhecendo-se um nadir fisiológico nas primeiras 2 horas de vida e elevação gradual nas próximas 96 horas(3). Portanto, após o terceiro dia de vida, níveis glicêmicos inferiores a 60 mg/dL mereceriam monitorização cuidadosa e, para níveis inferiores a 50 mg/dL, medidas diagnósticas e terapêuticas deveriam ser iniciadas (4-7).

Em determinados grupos, os mecanismos adaptativos não se apresentam de forma adequada, predispondo a maiores riscos de hipoglicemia. Segundo as evidências científicas, a hipoglicemia incide em cerca de 8% nos RN grandes para idade gestacional (GIG) e 15% nos pequenos para idade gestacional (PIG).

A definição correta de hipoglicemia, portanto, é de fundamental valor, porém, vem sendo objeto de discussão e discordâncias há alguns anos. Em 2008 o NIH reuniu um grupo de especialistas e estes concluíram que não existem evidências significativas que possam definir quais níveis de glicose poderiam ser relacionados à injúria cerebral e referiram que as atuais formas de monitorização, tratamento e prevenção ocorriam de forma empírica. As atuais evidências não são

capazes de definir a concentração específica de glicose que consiga discriminar o normal do anormal ou ainda definir que valor glicêmico possa resultar em dano agudo ou lesão neurológica crônica e irreversível para o recém-nascido.

A maioria dos autores, no entanto, sugere que a dosagem plasmática inferior a 47mg/dL deva ser considerada como nível de investigação e intervenção terapêutica.

Os glicosímetros portáteis têm sido bastante utilizados como instrumento de avaliação inicial devido ao resultado rápido, entretanto, esses resultados apresentam uma variação de erro entre 10 e 15%. Um valor de glicemia capilar inferior a 60 mg/dL, obtido por glicosímetro à beira do leito, deverá ser confirmado por dosagem plasmática de glicose (1).

### **Quais RNs são de risco para hipoglicemia e necessitam de acompanhamento?**

Os dados referentes à hipoglicemia neonatal demonstram que esta ocorre mais comumente em RN PIG (pequeno para a idade gestacional) conforme descrito acima, em bebês nascidos de mães com quadro de diabetes e nos pré-terms tardios.

Existe ainda muita controvérsia a respeito da necessidade de monitorização do RN GIG pois é difícil excluir diabetes materno ou hiperglicemia materna através

dos testes de tolerância a glicose. Rastreamento de rotina e monitorização da concentração de glicose NÃO são necessários em bebês a termo saudáveis sem alterações durante a gestação. Só há necessidade de medir os níveis de glicose em RN termo quando estes apresentam manifestações clínicas ou estejam sob risco conhecido.

Os RN's a termo amamentados ao seio materno possuem menores concentrações de glicose plasmática mas no entanto exibem altas concentrações de corpos cetônicos em relação aos amamentados com fórmula. Esses dados indicam que bebês amamentados ao seio exclusivamente toleram concentrações mais baixas de glicose no plasma sem apresentarem nenhuma manifestação clínica ou seqüela neurológica.

### **Quando rastrear hipoglicemia?**

Os dados a respeito da otimização da melhor hora ou intervalo para rastreamento da glicose de recém-nascidos são limitados.

Nenhum estudo demonstrou prejuízo sobre bebês que ficaram algumas horas com hipoglicemia assintomática, durante o período de estabilização homeostática do metabolismo da glicose. Bebês de risco porém assintomáticos ainda são motivos de dúvidas acerca da necessidade de rastreamento.

Existe muita controvérsia sobre a definição numérica de hipoglicemia neonatal, isto é, sobre a concentração de glicose sanguínea abaixo da qual poderiam existir riscos neurológicos a longo prazo e consequências ao desenvolvimento do recém-nascido (Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 19(2014)).

Recém-nascidos PIG e pré-termos tardios devem ser alimentados a cada 2 ou 3 horas e deveriam ser rastreados antes de cada mamada nas primeiras 24 horas. Após 24 horas só necessitaria continuar o *screening* aqueles que mantivessem uma glicemia inferior a 50mg/dL.

A incidência de hipoglicemia é estimada entre 5 e 15% na grande maioria de recém nascidos saudáveis, porém estes dados ainda são controversos.

O manejo da hipoglicemia neonatal necessita ser cauteloso, levando-se em consideração o processo fisiológico de adaptação metabólica do recém-nascido, evitando a separação mãe – bebê e interferindo no processo da amamentação.

Um razoável ponto de corte, embora arbitrário, para tratar recém nascidos sintomáticos, é de 50 mg/dL. Este valor é maior que o “nadir” fisiológico e maior que as concentrações associadas com sinais clínicos de hipoglicemia.

Sinais e sintomas de hipoglicemia no período neonatal tendem a ser inespecíficos, incluindo tremores, irritabilidade, sucção débil, letargia, taquipneia, cianose e hipotermia (Tabela 1), que podem estar associados também a outras condições tais como sepse, desconforto respiratório, cardiopatias, listadas na Tabela 2 (8).

**Tabela 1.** Sinais e sintomas da hipoglicemia no período neonatal.

Irritabilidade, tremores
Reflexo de Moro exagerado
Choro estridente
Convulsões e mioclonias
Letargia, apatia, fraqueza, hipotonia
Coma
Cianose
Apneia, irregularidade respiratória
Taquipneia
Hipotermia, temperatura instável
Instabilidade vasomotora
Sucção débil, recusa alimentar

**Tabela 2.** Situações de risco para hipoglicemia no período neonatal nas quais a monitorização glicêmica é recomendada.

Pequeno para idade gestacional (PIG): < percentil 10 de peso
Grande para idade gestacional (GIG): > percentil 90 de peso
Gemelar discordante: peso 10% inferior ao do gêmeo maior
Filho de mãe diabética: principalmente se mal controlada
Baixo peso ao nascimento (< 2500 g)
Estresse perinatal: acidose grave ou síndrome hipóxico-isquêmica
Hipotermia
Policitemia: Hematócrito venoso > 70%/ hiperviscosidade
Eritroblastose fetal
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Micropênis ou defeitos da linha média
Suspeita de infecção
Desconforto respiratório
Suspeita ou diagnóstico de erros inatos do metabolismo ou doenças endócrinas
Uso de drogas maternas (terbutalina, propranolol, hipoglicemiantes orais)
Sintomatologia sugestiva de hipoglicemia

O objetivo é manter a glicemia maior que 45 mg/dL antes de cada dieta.

Os recém nascidos de risco devem ser alimentados com 1 hora de vida e a glicemia conferida após 30 minutos. Alimentação por gavagem deve ser considerada nos recém nascidos que não sugarem adequadamente.

As medidas de glicemia devem continuar por 12 horas de vida nos recém-nascidos de mãe diabética e naqueles grandes para a idade gestacional (GIG). Os recém-nascidos pré-termo tardios (PT TARDIO) e os pequenos para a idade gestacional (PIG) necessitam monitorização da glicemia até 24 horas pós



nascimento. A alta destes recém nascidos só deve ocorrer após estabilização da glicemia.

Quando não for possível manter a glicemia maior que 45mg/dL após 24 horas usando infusão de glicose endovenosa considere a possibilidade do diagnóstico de Hipoglicemia Hiperinsulinêmica, a qual é a causa mais comum de hipoglicemia severa e persistente no período neonatal.

### **Investigação Diagnóstica (Quando colher dosagens hormonais)**

A investigação laboratorial deve ser iniciada durante o atendimento da crise hipoglicêmica. A obtenção de uma amostra crítica de sangue e urina durante a hipoglicemia é de extrema importância para seu diagnóstico e tratamento. A Tabela 3 enumera os exames laboratoriais que deverão ser solicitados nesta coleta crítica.

**Tabela 3.** Amostra crítica de sangue e urina que deverá ser coletada durante a crise hipoglicêmica.

<b>Sangue</b>	<b>Urina</b>
Glicose plasmática	Cetonúria
Gasometria arterial ou venosa	Substâncias redutoras
Eletrólitos (sódio, potássio, cloro)	Ácidos orgânicos
Cetonemia	
Lactato, amônia, ácido úrico	
Transaminases	
Insulina, cortisol, GH, ACTH <sup>#</sup>	
Perfil de acilcarnitinas	
Tubo com soro extra	
Cromatografia de ácidos orgânicos	
Cromatografia de aminoácidos	

# ACTH = hormônio corticotrófico

A realização do teste de estímulo do glucagon logo após a coleta da amostra crítica é importante para o diagnóstico da hipoglicemia hiperinsulinêmica. Quando a glicemia estiver inferior a 40 mg/dL, administrar 0,03 mg de glucagon por quilo de peso, por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) e monitorar a glicemia a cada 10 minutos durante 40 minutos. Caso haja um aumento superior a 30 mg/dL em relação ao nível basal, o resultado será sugestivo de hiperinsulinismo. Se não houver aumento da glicemia durante 20 minutos, encerrar o teste e introduzir infusão de soro glicosado 10% (11).

O diagnóstico diferencial das hipoglicemias é complexo, abrangendo situações próprias do período neonatal, erros inatos do metabolismo, endocrinopatias, hepatopatias, neuropatias, listadas na Tabela 4.

**Tabela 4.** Diagnóstico diferencial das hipoglicemias no período neonatal.

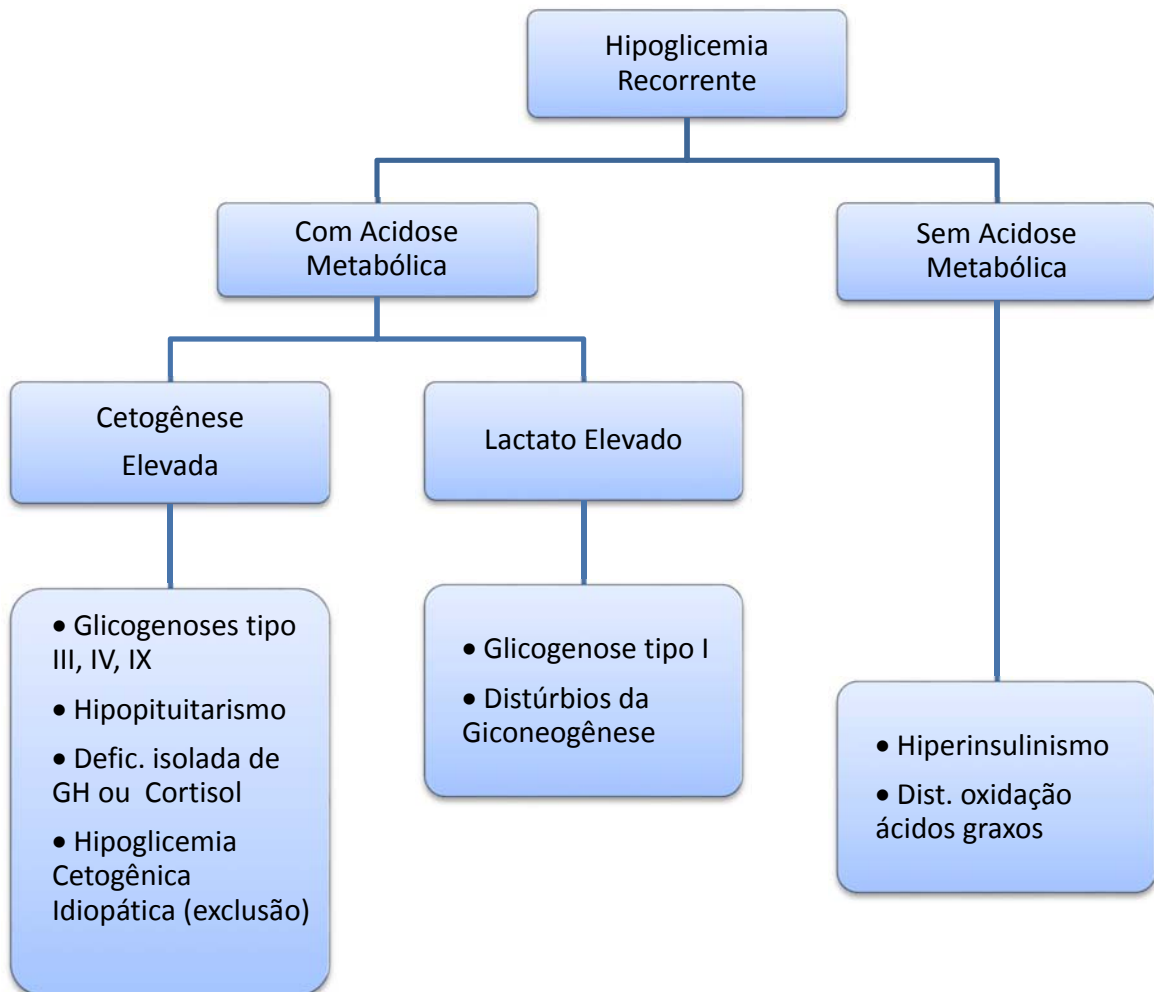
Hipoglicemia da prematuridade
Hipoglicemia do pequeno para a idade gestacional (PIG)
Hiperinsulinismo Transitório (filho de mãe diabética, asfixiado grave)
Hiperinsulinismo Congênito Persistente
Hipopituitarismo (deficiência de GH e ACTH)
Hipocortisolismo primário
Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos
Distúrbios do metabolismo dos aminoácidos
Galactosemia
Intolerância hereditária à frutose
Glicogenoses

A anamnese cuidadosa com investigação do tempo de tolerância ao jejum, presença de fatores desencadeantes, histórico familiar, assim como um exame físico minucioso com pesquisa de sinais de comprometimento de órgãos ou sistemas que possam estar associados à crise hipoglicemia são de grande auxílio para o início do raciocínio diagnóstico (Tabela 5). Um roteiro diagnóstico poderá ser traçado a partir dos resultados dos exames da amostra crítica (Figura 1).

**Tabela 5.** Dados de exame físico úteis para o diagnóstico diferencial das hipoglicemias.

<b>Dados de Exame Físico</b>	<b>Diagnóstico</b>
Macrossomia fetal	Hiperinsulinismo
Anomalias da linha média facial Atrofia do nervo óptico Micropênis Icterícia prolongada	Hipopituitarismo
Déficit de crescimento	Deficiência de GH / Hipopituitarismo Glicogenoses
Hiperpigmentação cutânea	Hipocortisolismo
Hepatomegalia	Glicogenoses Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos
Miopatia Miocardiopatia Neuropatia periférica	Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos

**Figura 1.** Roteiro diagnóstico das hipoglicemias da infância a partir dos resultados da glicemia, gasometria, lactato e pesquisa de cetonas na urina.



## Tratamento

A determinação da causa da hipoglicemia e o tratamento da doença de base serão necessários para a prevenção de novos episódios de hipoglicemia e suas sequelas nestas crianças. Entretanto, a seleção da melhor opção terapêutica poderá demorar algumas semanas em função da espera dos resultados da investigação laboratorial. Durante o processo diagnóstico será importante um planejamento terapêutico para minimizar o risco de novos períodos hipoglicêmicos (7).

- Hipoglicemia sintomática ou níveis glicêmicos inferiores a 50 mg/dL:
  - Glicose a 10%, na dose de 2 mg/kg ou 2 ml/kg, IV, em *bolus*
  - Manutenção: infusão IV contínua de glicose a 10% na velocidade de 8 mg/kg/minuto.
  - Controle: cada 30 a 60 minutos até sua estabilização
  - Crises hipoglicêmicas: *bolus* de glicose poderão ser repetidos
  - Concentrações de glicose bastante elevadas (20 a 25%) podem ser necessárias para manter uma taxa de infusão de 15 a 30 mg/kg/minuto; concentrações superiores a 12,5% necessitarão de um acesso venoso central (1,7).

- Uso de drogas adjuvantes

Caso os episódios hipoglicêmicos ainda persistam na vigência de uma infusão contínua de glicose de 20 mg/kg/minuto e dieta enteral frequente, opções terapêuticas adicionais serão necessárias para manter os níveis glicêmicos entre 65 e 110 mg/dL (12).

Não existe consenso quanto ao momento ideal de se iniciar o uso de drogas adjuvantes, sendo indicadas desde o final das primeiras 36 horas até 7 a 10 dias de vida, para permitir que as formas transitórias de hipoglicemia se resolvam antes que os recém-nascidos sejam expostos a drogas desnecessárias. Por outro lado, se as crises de hipoglicemia forem recorrentes mesmo na vigência de concentrações de glicose elevadas, cursos terapêuticos de curta duração com glucagon ou glicocorticoides poderão ser utilizados enquanto os resultados da investigação diagnóstica não estiverem disponíveis (7).

### Glucagon

O glucagon endógeno é secretado pelas células alfa do pâncreas como um hormônio contrarregulador da insulina. Em condições fisiológicas, a hipoglicemia induzirá a secreção do glucagon para elevar os níveis glicêmicos. Injeções de glucagon têm sido usadas há muitos anos em unidades de terapia intensiva neonatais para elevar a glicemia, sendo bastante efetivas em recém-nascidos de termo e pré-termo sem hiperinsulinismo.

- Doses intermitentes de glucagon variam de 3 a 200 microgramas/kg.
- Infusão contínua em 24 horas também tem sido utilizada em doses de 20 a 40 microgramas/kg/hora até um máximo de 1mg/dia;

Seu uso pode contribuir para a diminuição dos níveis séricos de sódio já precipitada pelos grandes volumes de solução de glicose intravenosa administradas. A oclusão de cateteres intravenosos pela cristalização do glucagon

diluído em pequenos volumes já foi descrita, recomendando-se maior diluição da solução ou aumentar a frequência da troca da solução.

A monitorização do sódio sérico deve ser realizada durante a infusão do glucagon. Hiponatremia, trombocitopenia e um fenômeno paraneoplásico raro, denominado eritema *necrolyticummigrans*, já foram associados à infusão contínua de glucagon.

Solução salina hipertônica (cloreto de sódio 3%) pode ser indicada para tratar a hiponatremia associada ao uso do glucagon (7).

### *Glicocorticoides*

Em situações fisiológicas, os glicocorticoides aumentam a resistência à ação da insulina, reduzem a secreção insulínica, ativam enzimas envolvidas na gliconeogênese assim como mobilizam aminoácidos para a gliconeogênese; teoricamente tais efeitos deveriam induzir o aumento da glicemia. Entretanto, não existem evidências em favor do uso dos glicocorticoides no tratamento da hipoglicemia que não seja causada por insuficiência adrenal primária ou secundária. O uso sistêmico dos glicocorticoides envolve risco significativo de efeitos colaterais como supressão do crescimento, hipertensão arterial, gastrite medicamentosa, perfuração do trato gastrointestinal em prematuros (7).

### *Diazóxido*

- Indicação: Uma vez demonstrado o hiperinsulinismo como causa da hipoglicemia persistente, um curso com o diazóxido será recomendado.



- Mecanismo de ação: O diazóxido é um derivado da benzotiazina e atua no canal de potássio sensível ao ATP promovendo sua abertura, o que provoca a inibição da secreção de insulina pela célula beta pancreática.

Pacientes portadores de defeitos genéticos que afetem as proteínas SUR1 e Kir6.2, formadoras do canal de potássio sensível ao ATP, podem não responder eficientemente a esta droga.

- Dose recomendada varia de 10 a 15 mg/kg/dia dividida em 2 a 3 doses por via oral, com dose máxima de 30 mg/kg/dia(13).

Quando a droga é efetiva, a glicemia normalizará em 2 a 4 dias; entretanto, por questões relacionadas à farmacocinética, sugere-se aguardar de 5 a 8 dias para julgar uma possível falência terapêutica (14). A ação se inicia dentro de 1 hora da administração e dura aproximadamente 8 horas, desde que a função renal esteja normal.

- Efeitos colaterais: mais frequente é a hipertricose, seguido da retenção de sódio e fluido; insuficiência cardíaca resolvida após descontinuidade da droga já foi descrita (15,16).

A falência terapêutica ao diazóxido sugerirá uma anormalidade associada ao canal de potássio sensível ao ATP, estando indicado um curso terapêutico com o octreotida por atuar mais distalmente na via secretora da insulina (17).

#### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida é frequentemente associada ao diazóxido para minimizar o efeito retentor de fluido.

- Dose de 7-10 mg/kg/dia fracionada em duas doses, age sinergicamente com o diazóxido ativando o canal de potássio sensível ao ATP, por diferentes mecanismos (18).

### *Octreotide*

- Mecanismo de ação: é um análogo de longa duração da somatostatina que inibe a secreção da insulina por manter a membrana da célula beta pancreática hiperpolarizada, através de sua ação inibitória sobre os canais de cálcio dependentes de voltagem.

Sua meia vida é de aproximadamente uma hora e meia, podendo ser administrada pelas vias intravenosa e subcutânea intermitentes, assim como intravenosa contínua.

- Doses sugeridas: a partir de 5 a um máximo de 40 microgramas/kg/dia, fracionadas a cada 4 a 8 horas (19). Doses intermitentes de octreotide devem ser administradas 1 a 2 horas após as refeições e, se o paciente não permanecer normoglicêmico, a droga deverá ser passada para o esquema intravenoso contínuo (20).

Relatos de uso prolongado do octreotide, por mais de quatro anos consecutivos, descreveram efeitos colaterais como má absorção, taquifilaxia, atraso de crescimento por uma possível inibição da secreção do GH, litíase biliar tratável com o ácido ursodeoxicólico (19,21-23).

Alguns pacientes podem não responder ou apresentar uma resposta apenas parcial ao octreotide, necessitando da associação terapêutica com o

glucagon ou manutenção da infusão intravenosa de glicose para manter a normoglicemia, o que sugeriria a necessidade da pancreatectomia como tratamento do hiperinsulinismo.

### *Nifedipina*

Por ser um bloqueador de canal de cálcio, a nifedipina poderia prejudicar o influxo do cálcio para dentro da célula beta pancreática, impedindo assim a liberação da insulina; entretanto, sua utilização para este fim é ainda experimental.

Alguns relatos de caso descreveram a eficácia de doses entre 0,5 a 0,8 mg/kg/dia, iniciando-se com 0,25 a 0,3 mg/kg/dia fracionada a cada 8 horas por via oral, podendo ser aumentada em 0,1 mg/kg/dia até se atingir a normoglicemia e suspensão do soro glicosado.

Efeitos colaterais associados aos bloqueadores de canal de cálcio como tontura, rubor, cefaleia e náusea não foram identificados (24,25). Sua segurança, a longo prazo, não foi avaliada, temendo-se ainda o risco de morte subita relacionada a esta classe de medicamentos.

Os medicamentos utilizados no tratamento da hipoglicemia recorrente da infância, com as respectivas vias de administração, doses, prováveis mecanismos de ação e efeitos colaterais estão listados na Tabela 8.

### **Prognóstico**

O tratamento agressivo da hipoglicemia é importante para minimizar suas sequelas neurológicas. Atraso do desenvolvimento foi relatado em 30% dos casos de hiperinsulinismo congênito tratados com medicamentos, com taxas ainda mais elevadas para os casos abordados cirurgicamente (26).

### **Referências Bibliográficas**

1. Josefson J, Zimmerman D. Hypoglycemia in the emergency department. *Clinical Pediatric Emergency Medicine* 2009; 10:285-291.
2. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2013). <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2013.09.003>
3. Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Elashoff JD, Farber SJ, Simmons CF. Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns. *Am J Perinatol* 2006 Feb;23(2):115-9.
4. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC. Controversies regarding the definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105(5):1141-1145.
5. Hay WW, Cornblath M. Historical perspectives: transient symptomatic neonatal hypoglycemia. *NeoReviews* 2003;4:e1-4
6. Zijlmans WC, van Kempen AA, Serlie MJ, Sauerwein HP. Glucose metabolism in children: influence of age, fasting and infectious diseases. *Metabolism* 2009:1356-65.
7. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013;18(3):199–208
8. Wight N, Marinelli KA; Academy Of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #1: guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in breastfed neonates. *Breastfeed Med.* 2006 Autumn;1(3):178-84.

9. Jones TW, Borg WP, Boulware SD, McCarthy G, Sherwin RS, Tamborlane WV. Enhanced adrenomedullary response and increased susceptibility to neuroglycopenia: mechanisms underlying the adverse effects of sugar ingestion in healthy children. *J Pediatr* 1995;126:171-7.
10. Whipple AO, Fratz DK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg* 1935;101:1299e310. // Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *SeminPerinatol*2000;24:136e49.
11. Lord K, De León D. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *Int J PediatrEndocrinol*. 2013 Feb 6;2013(1):3. doi: 10.1186/1687-9856-2013-3.<http://www.ijpeonline.com/content/2013/1/3>
12. Hussain K. Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *Horm Res* 2008;69:2–13.
13. Tyrrell VJ, Ambler GR, Yeow WH, Cowell CT, Silink M. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia of infancy. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(5):483-488.
14. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr*. 1998;157(8):628-633.
15. McGraw ME, Price DA. Complications of diazoxide in the treatment of nesidioblastosis. *Arch Dis Child*. 1985;60(1):62-63.
16. Gillies DR. Complications of diazoxide in the treatment of nesidioblastosis. *Arch Dis Child*. 1985;60(5):500-501
17. De León DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat ClinPractEndocrinolMetab*. 2007;3(1):57-68.
18. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay-Debeney P, Brunelle F, Otonkoski T, Thornton P, Lindley KJ. Practical management

- of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 Mar;82(2):F98-F107.
19. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short and long term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1993;123(4):637-643.
  20. Glaser B, Landau H, Smilovici A, Neshet R. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: long-term treatment with the somatostatin analogue sandostatin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31(1):71-80.
  21. Radetti G, Gentili L, Paganini, Messner H. Cholelithiasis in a newborn following treatment with the somatostatin analogue octreotide. *Eur J Pediatr*. 2000;159(7):550.
  22. Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr*. 1993;123(4):644-650.
  23. DeClue TJ, Malone JI, Bercu BB. Linear growth during long-term treatment with somatostatin analog (SMS 201-995) for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr*. 1990;116(5):747-750.
  24. Shanbag P, Pathak A, Vaidya M, Shahid SK. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: successful therapy with nifedipine. *Indian J Pediatr*. 2002;69(3):271-272.
  25. Baş F, Darendeliler F, Demirkol D, Bundak R, Saka N, Günöz H. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12(6):873-878.
  26. Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, Gerdes M, Thornton PS, Stanley CA. Effects of hypoglycemia on developmental outcomes in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Nurs* 2005;20(2):109-118.
  27. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2003;149(1):43-51.

**Tabela 8.** Tratamento medicamentoso da hipoglicemia recorrente em crianças, com as respectivas vias de administração, doses, prováveis mecanismos de ação e efeitos colaterais. Modificado de Sweet CB *et al.* (7) e Hussain H. (12).

Medicamento	Via de administração	Doses	Mecanismo de ação provável	Efeitos colaterais
Glicose	Intravenosa contínua	4-8 mg/kg/minuto (máximo 20-30 mg/kg/min)	Aumento da oferta energética	Venóclise ou cateter central por tempo prolongado; hipervolemia
Glucagon	Injeções via subcutânea/intramuscular	3-200 µg/kg/dose	Ativação da adenilciclase via receptor acoplado à proteína G (Gs), estimula glicogenólise e gliconeogênese	Náusea, vômitos, hiponatremia, trombocitopenia <i>Incomum:</i> manchas cutâneas <i>Altas doses:</i> secreção paradoxal de insulina
	Intravenosa contínua	1-20 µg/kg/hora; máximo 1 mg/dia		
Diazóxido	Oral	5-20 mg/kg/dia fracionada em 3 doses	Agonista do canal de potássio sensível ao ATP	Hipertricose, retenção de fluidos, náusea, vômitos <i>Raras:</i> hiperuricemia, eosinofilia, leucopenia, hipotensão, insuficiência cardíaca
Hidroclorotiazida associada ao Diazóxido	Oral	7-10 mg/kg/dia fracionada em 2 doses	Ativação do canal de potássio sensível a ATP em sinergismo com o diazóxido	Hiponatremia, hipocalemia
Octreotide	Injeções via subcutânea a cada 6 a 8 horas	5-25 µg/kg/dia (máximo: 40 µg/kg/dia)	<i>Múltiplas ações na célula beta:</i> Inibe a secreção de insulina pela ativação do receptor-5 da somatostatina; inibe a mobilização do cálcio e a atividade da acetilcolina. <i>Duvidosa:</i> ação direta no canal de potássio sensível ao ATP	<i>Gastrintestinais:</i> anorexia, náusea, dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, fezes amolecidas, diarreia, litíase biliar <i>Endócrinas:</i> supressão do GH, TSH, ACTH, glucagon <i>Comum:</i> taquifilaxia <i>Incomum:</i> supressão do crescimento
	Intravenosa contínua			
Nifedipina	Oral	0,25-2,5 mg/kg/dia fracionada em 3 doses	Bloqueador do canal de cálcio	<i>Incomum:</i> hipotensão
Hidrocortisona (somente para insuficiência adrenal)	Intravenosa	25-50 mg/m <sup>2</sup> /dia	Aumenta a resistência insulínica, ativa a glicogenólise e a gliconeogênese, aumenta a produção hepática de glicose	Hipernatremia, retenção de fluido, hipocalemia, hipertensão arterial, imunossupressão, gastrite, osteopenia, tromboembolismo,

				catabolismo protéico, obesidade centrípeta, supressão do crescimento
--	--	--	--	--