UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Nathália Azevedo

Análise de 24 horas dos valores de glicemia intersticial invasiva em recém-nascidos a termo, adequados para idade gestacional.

Ribeirão Preto
2019

Nathália Azevedo

Análise de 24 horas dos valores de glicemia intersticial invasiva em recém-nascidos a termo, adequados para idade gestacional.

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração:Investigação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Coordenador: Prof. Dr. Raphael Del Roio Liberatore Jr.

Ribeirão Preto
2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Azevedo, Nathália
Analise de 24 horas dos valores de glicemia intersticial invasiva em recém-nascidos a termo, adequados para idade gestacional. Ribeirão Preto, 2019.
44p. : il. ; 30 cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Investigação em Saúde da Criança e do Adolescente.
Orientador: Liberatore Junior, Raphael Del Roio.

1. Hipoglicemia 2. Recém-nascido. 3. Doenças do recém-nascido 4. Nascimento a termo 5. Glicose.

Nome: Azevedo, Nathália.

Título: Análise de 24 horas dos valores de glicemia intersticial invasiva em recém-nascidos a termo, adequados para idade gestacional.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Investigação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Às mães e pais que aceitaram que seus filhos participassem desse estudo e fizeram com que ele fosse possível de ser realizado;

A todos os funcionários da Mater que me receberam de braços abertos;

Em especial, à equipe de enfermagem da Mater, que não somente me auxiliaram com a coleta das glicemias capilares, como sempre estiveram disponíveis para qualquer coisa que eu precisei. Obrigada também pela amizade!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Raphael, por todo apoio, atenção, dedicação, carinho, e pela confiança enorme que sempre deposita em mim. Professor, você é uma das melhores pessoas que eu já conheci!

Aos meus pais que, acima de tudo, sempre me motivaram em momentos difíceis.

Ao meu querido amigo João Vitor, que aceitou revisar as partes em inglês.

A todos os outros profissionais que estiveram em algum momento envolvidos com esse estudo.

RESUMO

AZEVEDO, Nathália. **Análise de 24 horas dos valores de glicemia intersticial invasiva em recém-nascidos a termo, adequados para idade gestacional.** 2019. 44 p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Os valores de glicemia considerados fisiológicos em recém-nascidos, assim como os valores considerados patológicos, levando a danos no sistema neurológico, são bastante debatidos na literatura e há pouco consenso. O objetivo deste trabalho foi analisar a glicemia de 172 recém-nascidos adequados para a idade gestacional, a termo e em aleitamento materno exclusivo, no primeiro dia de vida, através de monitor contínuo de glicemia intersticial, que registra a glicemia a cada 5 minutos. O aparelho foi retirado após 24 horas e os resultados foram analisados em programa de computador. A amostra apresentou glicemia média de 66,6 mg/dl logo após o nascimento, com redução até a sexta hora de vida, com o valor de 53,7 mg/dl. Apenas na decima quarta hora de vida, a glicemia voltou a atingir valores entre 60 e 70 mg/dl. A média da glicemia dos recém-nascidos, durante o primeiro dia de vida, foi de 60,1 mg/dl (+/- 8,3). Da amostra, 63,9% apresentou uma ou mais medidas iguais ou menores que 50 mg/dl, 16,3% apresentou uma ou mais medidas iguais ou menores que 40 mg/dl; 4,6% apresentou uma ou mais medidas iguais ou menores que 30 mg/dl e 1,2% apresentou uma ou mais medidas iguais ou menores que 20 mg/dl. Os resultados mostraram um padrão de glicemia para essa casuística, com glicemia que cai rapidamente do nascimento até a sexta hora de vida e volta a subir até a decima quinta hora, ao atingir um valor que permanece estável até o final do dia. Este estudo permitiu elaborar uma curva de evolução dos valores de glicemia intersticial, com média e dois desvios padrões acima e abaixo. A porcentagem de recém-nascidos com a glicemia igual ou abaixo de 40 mg/dl, nesse estudo, comparada a outros estudos utilizando dosagem intermitente, mostrou que a monitorização contínua é capaz de detectar maior ocorrência de valores abaixo de 40 mg/dl. Recém-nascidos com valores de glicemia igual ou abaixo de 30 mg/dl estão abaixo da curva de normalidade traçada nesse estudo e devem, posteriormente, serem estudados em estudo prospectivo. A curva de evolução dos valores de glicemia pode contribuir para o estabelecimento de padrão de valores

glicêmicos durante as primeiras 24 horas de vida em recém-nascidos nascidos a termo, adequados a idade gestacional e sem agravos no período neonatal.

Palavras-chave: Hipoglicemia. Glicemia. Doenças do Recém-Nascido.

ABSTRACT

AZEVEDO, Nathália. **24-hour analysis of invasive interstitial glycemic values in term newborns, appropriate for gestational age.** 2019. 44 p. Master's thesis – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

The values of glycemia that are considered physiological in neonates, as well as those considered pathological (that is, leading to damages in the neurological system) are widely debated in literature, and there is little consensus. The objective of this study was to analyze the glycemia of 172 appropriate for gestational age term newborns, who were exclusively breastfed, on the first day of life, through a continuous glucose monitoring device, which calculates interstitial glycemia every 5 minutes. The device was removed after 24 hours, and the results were analyzed in a computer program. The sample had a mean glycemia of 66.6 mg/dl shortly after birth, with a reduction until 6 hours of life, reaching a value of 53.7 mg/dl. At only 14 hours of life, the blood glucose returned to values between 60 and 70 mg/dl. The mean blood glucose of the newborns during the first day of life was 60.1 mg/dl (+/- 8.3). 63.9% of the sample had one or more values of glycemia equal to or lower than 50 mg/dl, 16.3% had one or more values equal to or lower than 40 mg/dl. 4.6% had one or more values equal to or lower than 30 mg/dl and 1.2% had one or more values equal to or lower than 20 mg/dl. The results present the glycemia pattern considered physiological for this sample, with glycemia that falls rapidly from birth up to 6 hours of life and goes back up to 15 hours, reaching a value that remains stable until the end of the first day. This study allowed the development of an evolution curve of interstitial glycemia values, with mean and two standard deviations above and below it. The percentage of newborns with glycemia at or below 40mg/dl in this study, compared to other studies using intermittent dosing, showed that continuous monitoring is able to detect a higher occurrence of values below 40 mg/dl. Newborns with blood glucose values equal to or lower than 30 mg/dl are below the normality curve plotted in this study and should be further studied in a prospective study. The evolution curve of the glycemia values may contribute to the establishment of glycemic values during the first 24 hours of life in term newborns who are appropriate for gestational age and didn't present any conditions in the neonatal period.

Keywords: Hypoglycemia. Blood Glucose. Infant, Newborn, Diseases.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Características gerais dos recém-nascidos (n= 172) 25

Tabela 2 - Frequência de hipoglicemia na amostra total (n=172) e média da duração dos episódios, com base em diferentes pontos de corte 26

Gráfico 1 - Curvas de glicemia de todos os recém-nascidos da amostra, representando a média a cada hora de vida e +2/-2 desvios padrões, das 1:30h às 25h de vida (n=172) 26

Tabela 3 - Comparação entre médias da glicemia (mg/dl) em diferentes horários após o nascimento 32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG – Adequado para a Idade Gestacional

ATP – Adenosina Trifosfato

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CRSMRP – Centro de Referência em Saúde da Mulher de Ribeirão Preto

DP – Desvio Padrão

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FC – Fator de Correção

GIG – Grande para a Idade Gestacional

HCRP – Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

ISIG – *Intermittent Signal of Interstitial Glucose*

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – *Odds Ratio*

PIG – Pequeno para a Idade Gestacional

RN – Recém-Nascido

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USP – Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 12
1.1. MANUTENCAO DO NIVEL GLICEMICO NO RN 12
1.2. HIPOGLICEMIA NEONATAL 14
1.3. HISTÓRICO 15
1.4. NIVEIS GLICEMICOS NO RN 18
1.5. MEDIDA DA GLICOSE INTERSTICIAL 19
2. OBJETIVO 23
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS 23
4. RESULTADOS 26
5. DISCUSSÃO 28
6. CONCLUSÃO 37
REFERÊNCIAS 38
ANEXO A. Termo de consentimento livre e esclarecido 42
ANEXO B. Parecer do comitê de ética 44

1. INTRODUÇÃO

1.1. MANUTENCAO DO NIVEL GLICEMICO NO RN

A glicose é essencial a diversas funções vitais ao organismo tais como cerebral, cardíaca e muscular. Ela é transportada ao interior das células por meio de difusão facilitada, sendo sua ação potencializada pela insulina, hormônio liberado nas células beta do pâncreas e usada imediatamente para a produção de ATP, enquanto que o excesso é armazenado na forma de glicogênio, principalmente no fígado e músculos (GUYTON; HALL, 2011). Em crianças e adultos normais, as concentrações de glicose plasmática variam entre 70 a 128 mg/dl e no encéfalo, ela varia entre 14 a 41 mg/dl (SPERLING, 2015). Quando há uma redução no nível de glicose no organismo, alguns mecanismos são estimulados para que este nível volte a se reestabelecer e não haja comprometimento de funções vitais, sendo eles:

Glicogenólise: promove a clivagem do glicogênio para a formação de glicose, por meio da ativação da enzima fosforilase (fosforilação). A ativação da fosforilase ocorre após a redução na secreção de insulina e principalmente pelo aumento da secreção de glucagon, hormônio liberado pelas células alfa do pâncreas. Em casos de deficiência grave de glicose, há também a estimulação do sistema nervoso simpático, havendo então secreção de epinefrina pela medula da glândula adrenal, que irá auxiliar na ativação da enzima fosforilase, aumentando ainda mais a clivagem de glicogênio em glicose (NERY, 2008; GUYTON; HALL, 2011; SPERLING ,2015).

Gliconeogênese: após a redução nos níveis de glicogênio, ocorre aumento na liberação de glicocorticoides do córtex adrenal, em especial o cortisol. O cortisol mobiliza proteínas que são degradadas sob a forma de aminoácidos. Esses aminoácidos são então, com auxílio do glucagon, captados e desaminados pelo fígado para fornecer substrato para a formação de glicose para o cérebro. Outras reações também transformam lactato e a porção glicerol dos lipídeos em glicose. No jejum prolongado, o cortisol, juntamente com o hormônio do crescimento, irá auxiliar na diminuição de captação de glicose nos tecidos, que passa a utilizar corpos cetônicos provenientes do metabolismo dos lipídeos para o fornecimento de energia (NERY, 2008; GUYTON; HALL, 2011; SPERLING ,2015).

Na vida intrauterina o feto recebe aporte constante de glicose da mãe por difusão passiva através de gradiente de concentração, por isso sua glicemia corresponde a aproximadamente 2\3 da glicemia materna. Estima-se que o feto utilize essa glicose para produção de 80% do total de sua energia, sendo o restante proveniente de aminoácidos e lactato.

Até o terceiro trimestre de gravidez, o feto utiliza quase toda energia e substratos para o crescimento e desenvolvimento, sendo a síntese de glicogênio bastante limitada. Apenas no terceiro trimestre de gravidez, o feto passa a aumentar os estoques de gordura e armazenar glicogênio e com 36 semanas de gestação, ocorre um aumento agudo nos estoques de glicogênio. Nos casos de hipoglicemia materna ou insuficiência placentária, os recém-nascidos (RNs) utilizam a glicogenólise e gliconeogênese para produção energética (MACDONALD; SESHIA; MULLETT, 2007; PHALEN; SCHWOEBEL, 2011; SPERLING, 2015).

Durante o trabalho de parto, ocorre aumento de catecolaminas fetais através da atividade simpatoadrenal aumentada. No nascimento, após o clampeamento do cordão umbilical, encerra-se a passagem de glicose vinda da mãe, resultando em rápido declínio nos níveis de glicemia do recém-nascido (RN) nas primeiras horas de vida, chegando a uma média de 56 mg/dl na segunda hora de vida. Esse rápido declínio da glicemia promove um aumento na secreção de glucagon e uma diminuição na secreção de insulina pelo feto. O aumento da secreção de catecolaminas, glucagon e a diminuição da secreção de insulina estimulam a glicogenólise e a gliconeogênese no recém-nascido, mobilizando os estoques de glicogênio e lipídeos armazenados anteriormente. Os níveis de glicose voltam a subir entre a segunda e quarta hora de vida até uma média de 63 mg/dl, conforme o recém-nascido desenvolve a capacidade de modular a secreção de insulina e glucagon de acordo com a oferta oral de glicose variável e intermitente, nos horários de alimentação (MACDONALD; SESHIA; MULLETT, 2007; PHALEN; SCHWOEBEL, 2011; SPERLING, 2015; GÜEMES; RAHMAN; HUSSAIN, 2016).

Entre 8 e 12 horas de vida, a gliconeogênese torna-se completamente eficaz. Com 24 horas de vida, a concentração de glicose chega a 68 mg/dl e com 48 horas de vida, 67 mg/dl. Essa queda normal da glicemia nas primeiras horas de vida do recém-nascido é chamada de hipoglicemia transitória fisiológica (MACDONALD; SESHIA; MULLETT, 2007; PHALEN; SCHWOEBEL, 2011; SPERLING, 2015; GÜEMES; RAHMAN; HUSSAIN, 2016).

1.2. HIPOGLICEMIA NEONATAL

Em recém-nascidos, a taxa de produção de glicose e seu uso ou captação pelos tecidos aumenta conforme aumenta a razão entre massa cerebral-massa corporal, resultado da importância da glicose como fonte de energia, principalmente para o cérebro. Todos os distúrbios associados ao desenvolvimento da hipoglicemia no recém-nascido resultam de dois mecanismos básicos, isolados ou combinados: produção inadequada e uso excessivo pelos tecidos. A produção inadequada de glicose é resultado da ausência de reserva de glicogênio, incapacidade de sintetizar glicose ou ambos, que ocorre nos pequenos para idade gestacional, prematuros, estresse perinatal, que apresentam distúrbios de depósito do glicogênio ou pacientes com erros inatos do metabolismo. O uso excessivo de glicose pelos tecidos é resultado do aumento da secreção de insulina (MACDONALD; SESHIA; MULLETT, 2007; ADAMKIN, 2011).

A falta de glicose em recém-nascidos pode acarretar desde à ausência, até sinais e sintomas inespecíficos tais como: abalos, tremores, cianose, apneia, taquipneia, choro fraco ou agudo, letargia, falta de sucção e em casos graves pode ocorrer convulsões e coma. Há também risco de dano cerebral a longo prazo, porém o grau de restrição de glicose para que isso ocorra ainda é desconhecido (MACDONALD; SESHIA; MULLETT, 2007; ADAMKIN, 2011; GÜEMES; RAHMAN; HUSSAIN, 2016).

A definição do nível glicêmico que defina hipoglicemia é importante a dois níveis: impedir que recém-nascidos com uma queda transitória normal da glicemia sejam tratados desnecessariamente e evitar com que os recém-nascidos com uma queda anormal da glicemia não recebam o tratamento adequado, levando a sequelas permanentes. Atualmente, recomenda-se a avaliação dos níveis de glicose apenas em recém-nascidos considerados de risco (prematuros, pequenos para a idade gestacional (PIG), grandes para a idade gestacional (GIG), nascidos de mães diabéticas, etc.) ou em recém-nascidos com os sintomas compatíveis com hipoglicemia (SPERLING, 2015).

1.3. HISTÓRICO

Para entendermos a história da hipoglicemia, é necessário partirmos do momento em que a insulina começou a ser sintetizada para tratamento em pacientes com Diabetes Mellitus, em 1922 (BANTING et al., 1922). A partir desse momento, ainda sem saberem ao certo qual a dosagem apropriada de insulina deveria ser administrada, médicos e pesquisadores começaram a notar uma série de sintomas em pacientes que haviam recebido insulina, indo desde fome, fraqueza, ansiedade e tremores até convulsões, coma e morte, associados com resultados mais baixos de glicemia e com melhora após administração de dextrose (MACLEOD, 1922; SOME, 1923; BANTING; CAMPBELL; FLETCHER, 1923; FORRES; SMITH; WINTER, 1923).

A partir disso, em 1924, um pesquisador chamado Seale Harris (1924) observou que alguns de seus pacientes que não eram diabéticos apresentavam esses mesmos sintomas após aplicação de insulina. Foi quando ele propôs a teoria de que a deficiência na secreção de insulina em pacientes diabéticos seria antes precedida de uma hiperatividade das células betas do pâncreas, que liberavam um excesso de insulina em resposta à glicose, levando primeiramente a uma hipoglicemia. Essa hiperatividade, posteriormente, levaria à degeneração e perda de função das células betas, com a consequente hiperglicemia (HARRIS, 1924).

Como resposta ao estudo de Harris, Hartmann e Jaudon (1937) propuseram que nem todo indivíduo com quadro de hipoglicemia tinha hiperatividade das células beta. Eles apresentaram vários casos clínicos de recém-nascidos e crianças com hipoglicemia, chegando à conclusão de que a hipoglicemia ocorria também devido ao desenvolvimento incompleto dos mecanismos regulatórios, hiperplasia ou hipertrofia das células beta, anorexia com consequente diminuição de absorção do trato gastrointestinal, vômitos e diarreia, anormalidades no fígado e na glândula adrenal, e hemorragia craniana (HARTMANN; JAUDON, 1937). Esse foi o primeiro estudo mostrando valores baixos de glicemia em RNs, de 20 mg/dl até à total ausência de glicose, com sinais clínicos de convulsões e perda de consciência durante os episódios, levando a óbito ou se resolvendo com administração oral ou intravenosa de glicose. Porém Hartmann e Jaudon receberam pouca atenção na época, pois se acreditava que valores baixos de glicemia eram fisiológicos em recém-nascidos.

O estudo de Hartman e Jaudon só ganha importância em 1959, quando Cornblath, Odell e Levin (1959) estudaram os sinais clínicos de hipoglicemia em oito recém-nascidos de mães com pré-eclampsia (CORNBLATH; ODELL; LEVIN, 1959). Todos os recém-nascidos apresentaram convulsões, apneia, tremor e fraqueza no segundo ou terceiro dia de vida, relacionados com uma glicemia entre 1 a 24 mg/dl, e esses sinais desapareciam rapidamente com a administração de glicose por via parenteral. Após um período de acompanhamento, cinco desses recém-nascidos se desenvolveram normalmente; dois apresentaram dano permanente no sistema nervoso central; e um foi a óbito com 17 dias.

Após esses achados, juntamente com o desenvolvimento da tecnologia de dosagem da glicemia, aumentam as publicações sobre o assunto.

Em 1964, Shelley (1964) estudou as reservas de carboidrato do coração, fígado e musculo em 14 natimortos e 116 recém-nascidos que vieram a óbito com até duas semanas de vida para determinar se, assim como em outros animais, humanos sobrevivem ao nascimento por terem quantidade suficiente de glicogênio. Os resultados obtidos sugeriram que durante o último trimestre da gestação, a concentração de glicogênio hepático aumentava aproximadamente duas vezes em relação à concentração de glicogênio do humano adulto; no músculo o glicogênio aumentava de três a cinco vezes; no coração, até dez vezes. Ele também encontrou níveis reduzidos de glicogênios em recém-nascidos PIG e GIG (SHELLEY, 1964).

Já Anderson, Milner e Strich (1967), estudaram os tecidos do sistema nervoso de seis recém-nascidos que foram a óbito na primeira semana de vida. Em três destes recém-nascidos, a hipoglicemia foi considerada a causa da morte. Os outros três morreram por outras causas, mas em algum momento apresentaram hipoglicemia e a mesma foi tratada. Os valores de glicemia variaram entre 3 e 20 mg/dl. Nos três recém-nascidos que morreram por hipoglicemia, eles encontraram uma extensa degeneração do sistema nervoso central. Em dois deles, houve também dano nas células da glia. Nos três recém-nascidos que tiveram a hipoglicemia tratada, mas foram a óbito por outros motivos, eles encontraram apenas uma leve anormalidade no cérebro. Eles concluíram, portanto, que a hipoglicemia prolongada na primeira semana de vida era um importante fator para dano cerebral (ANDERSON; MILNER; STRICH, 1967).

Em 1971, provocado pela crescente evidência de danos cerebrais causados pela queda dos níveis glicêmicos em recém-nascidos, ocorreu um simpósio em que

se propôs o primeiro valor de glicemia para o diagnóstico de hipoglicemia: 30 mg/dl para RNs de peso normal e a termo, e abaixo de 20 mg/dl para recém-nascidos PIG e pré termo. Estes valores só eram valorizados na presença de sinais clínicos sugestivos de hipoglicemia (BEART et al., 1971).

Entretanto, Lucas, Morley e Cole (1988), acreditando que o dano cerebral também poderia ocorrer em recém-nascidos que não apresentavam sinais clínicos de hipoglicemia e em recém-nascidos com hipoglicemia leve, publica, em 1988, um estudo envolvendo 661 recém-nascidos pré-termo no qual relacionava a ocorrência e persistência de hipoglicemia com o desenvolvimento do sistema nervoso aos 18 meses de vida. Ele encontrou reduções na escala Bayley e nos índices de desenvolvimento mental em recém-nascidos que tiveram as concentrações de glicose no sangue abaixo de 47 mg/dl por pelo menos 5 dias. Notaram também que os déficits aumentavam de acordo com o tempo no qual o recém-nascido permanecia com a glicemia abaixo dessas concentrações. Os autores também associaram este valor de glicemia ao baixo peso ao nascer, restrição de crescimento e valores baixos no índice de Apgar (LUCAS; MORLEY; COLE, 1988).

Subsequentemente, em 1989, a Academia Americana de Pediatria realizou um encontro para discutir os achados de Lucas, Morley e Cole e a definição de hipoglicemia, incluindo além do valor de glicose plasmática que poderia se associar ao dano cerebral, a duração, severidade, disponibilidade de outros substratos, etc. Eles chegaram a quatro conclusões: (1) o método de dosagem de glicose no sangue total pela glicose oxidase era insatisfatório devido à dependência do hematócrito, grande variabilidade nos valores e falta de reprodutividade e sugeriram o uso da medida da glicose plasmática; (2) descarte do conceito de “ponto de corte” para a glicemia e uso do conceito de que hipoglicemia é uma queda contínua na glicemia que leva a danos cerebrais; (3) necessidade de um estudo prospectivo comparando diferentes tratamentos e (4) encorajar novos cientistas a estudarem o impacto da hipoglicemia no desenvolvimento a longo prazo do recém-nascido. Eles também concluíram que todos os estudos até a presente data possuíam muitas limitações e eram inadequados para se chegar a uma conclusão definitiva (CORNBLATH et al., 1990).

Em 2006, através de revisão da literatura, Boluyt, van Kempen e Offringa (2006) tentaram estabelecer uma relação entre níveis glicêmicos e dano neurológico. Apenas dois dos 18 estudos revisados foram considerados de boa

qualidade metodológica, mas não permitiam estabelecer esta relação porque os estudos eram heterogêneos na metodologia e nos sinais clínicos dos recém-nascidos e nenhum dos estudos traziam uma estimativa valida do efeito da hipoglicemia à longo prazo no sistema nervoso (BOLUYT; KEMPEN; OFFRINGA, 2006).

Tim et al. (2012), ao estudarem 566 recém-nascidos, chegaram à conclusão de que um valor de glicemia recorrente menor que 47 mg/dl nos primeiros 10 dias de vida não alterava o desenvolvimento neurológico nem aos 2 anos nem aos 15 anos, quando os pesquisadores pararam de acompanha-los (TIM et al., 2012).

Mais recentemente, Kaiser, Bai e Gibson (2015), em um estudo retrospectivo, estudaram 1395 recém-nascidos para verificar se ao menos uma dosagem de glicemia menor que 35, 40 ou 45 mg/dl nas primeiras 3 horas de vida, tinha relação com os resultados de teste de matemática e literatura dos mesmos aos 10 anos. Eles encontraram que a hipoglicemia estava significativamente associada com um decréscimo nos escores de literatura (OR ajustada, 0.49, 0.43 e 0.62) e nos escores de matemática (OR ajustada, 0.49, 0.51, 0.78) para os três pontos de corte de glicemia, respectivamente (KAISER; BAI; GIBSON, 2015).

1.4. NIVEIS GLICEMICOS NO RN

A definição e diagnóstico é de extrema importância. Ainda hoje, os dados necessários para se definir qual valor de glicemia seria prejudicial, podendo levar ao comprometimento neurológico, sua duração e quando devemos investigar e monitorizar os níveis glicêmicos são bastante escassos. Os poucos estudos são controversos principalmente quanto ao valor de corte para considerar-se hipoglicemia (ROZANCE; RAY, 2006; MACDONALD; SESHIA; MULLETT, 2007; ADAMKIN, 2017).

Outra dificuldade é a falta de padronização dos métodos utilizados para medir a glicemia, visto que concentração de glicose no sangue total é aproximadamente 10 a 15% mais baixa que a do plasma (MACDONALD; SESHIA; MULLETT, 2007; SPERLING, 2015).

Atualmente, diversos níveis de glicemia, com base na triagem de recém-nascidos ou na experiência clínica, têm sido recomendados como valores para definir a hipoglicemia.

A Associação Britânica de Medicina Neonatal (BAPM, 2017) recentemente recomendou para diagnóstico de hipoglicemia assintomática um valor de glicemia plasmática menor que 18 mg/dl ou dois menores que 35 mg/dl. Para diagnóstico de hipoglicemia sintomática, recomenda o valor menor que 45mg/dl.

O comitê da Academia Americana de Pediatria (CFN, 2011) recomenda o valor de glicemia plasmática menor que 25 mg/dl em duas medidas consecutivas no período de 0 a 4 horas de vida do recém-nascido ou de 35 mg/dl de 4 a 24 horas de vida para diagnóstico de hipoglicemia assintomática e 40 mg/dl para hipoglicemia sintomática.

A Sociedade de Endocrinologia Pediátrica (THORNTON et al, 2015) recomenda o valor de glicemia plasmática menor que 50 mg/dl nas primeiras 48 horas de vida do recém-nascido para diagnóstico de hipoglicemia assintomática, ou 60 mg/dl após as 48 horas.

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2014) deixa claro a controvérsia sobre o ponto de corte de hipoglicemia, e propõe como sugestão de uso o valor de glicemia plasmática de 50 mg/dl para hipoglicemia sintomática.

Todos eles são algo arbitrário, visto que não podem ser correlacionados com as taxas de utilização de glicose ou a gravidade dos sintomas (MACDONALD; SESHIA; MULLETT, 2007).

Além disso, alguns autores como Güemes, Rahman e Hussain (2016) descartam a ideia de que exista um único valor de corte de glicemia capaz de causar dano cerebral. Eles acreditam que esse valor de glicemia é diferente para as necessidades individuais de cada recém-nascido e também vai depender da severidade, duração e frequência com que o recém-nascido permaneça com esse valor de glicemia prejudicial (GÜEMES; RAHMAN; HUSSAIN, 2016).

1.5. MEDIDA DA GLICOSE INTERSTICIAL

Como já mencionado, as concentrações de glicose no sangue são variáveis à medida que o recém-nascido se adapta à vida extrauterina. Como normalmente as medidas de glicemia são realizadas de forma intermitente, isso significa que episódios de hipoglicemia podem não ser detectados e sua duração e gravidade pode não ser percebida. Da mesma forma se a concentração de glicose for medida

quando o recém-nascido se encontra sob uma queda transitória da glicemia, o mesmo pode ser exposto a um tratamento desnecessário.

Embora a medida da glicose plasmática seja considerada o padrão ouro, ela deve ser usada apenas como método confirmatório devido à demora para se obter o resultado. Dessa forma, a concentração de glicose geralmente é mensurada com amostras de punções capilares periféricas no calcanhar.

A maior desvantagem dessas medições é que elas só fornecem medidas isoladas de glicemia que não refletem as variações que ocorrem durante dia e noite. Além disso, a técnica é invasiva, dolorosa, o que limita o número de medições durante o dia (MAIA; ARAUJO,2008).

Há alguns anos tem-se estudado a utilização da monitorização contínua de glicose em recém-nascidos através de aparelhos comerciais, que medem continuadamente os níveis de glicose intersticial.

Esses aparelhos contém um sensor descartável que catalisa a oxidação intersticial da glicose, gerando um sinal eletroquímico (ISIG) a cada 10 segundos, que é gravado em um pequeno monitor com dimensões de 6X9X2 cm. Embora o sensor realize as medidas a cada 10 segundos, o *software* de leitura dos dados armazenados, calcula a média das leituras a cada 5 minutos, totalizando, portanto, 288 medidas por dia (HARRIS et al., 2010; KANNAMPILLY, 2013).

Estes dados ficam armazenados no sensor e não podem ser vistos em tempo real. Somente após o *download* dos dados do sensor e a aplicação do algoritmo de correção, através de um programa de computador específico, os valores de glicemia são conhecidos.

Pelo fato do aparelho obter apenas os sinais eletroquímicos, faz-se necessário o uso de um algoritmo de calibração para estimar a glicemia intersticial. Esse algoritmo usa, além da reação eletroquímica do sensor, algumas medidas da glicemia capilar do paciente, de forma que, deve-se realizar glicemia capilar a cada 12 horas para calibração (ROSSETTI et al., 2010).

Há inúmeras vantagens potenciais com a monitorização continua em tempo real do nível de glicose, incluindo detecção de episódios não diagnosticados de hipoglicemia devido às várias medições realizadas pelo sensor, informação de duração, frequência e gravidade desses episódios, permitindo avaliar a resposta do bebe ao tratamento e oferecendo a possibilidade de ajustar o tratamento em tempo

real para as necessidades metabólicas individuais de cada recém-nascido, além da redução da dor e desconforto devido à diminuição do número de testes sanguíneos.

A medida continua da glicemia intersticial em recém-nascidos foi testada pela primeira vez no estudo de Beardsall et al. (2005), em recém-nascidos em risco de hipoglicemia. Os autores estudaram dezesseis recém-nascidos entre 24 horas e 7 dias de vida, e verificaram que o sensor era bem tolerado, não ocorrendo remoção acidental do sensor, não comprometendo os cuidados da equipe de enfermagem, e se mostrou seguro, visto que não houve edema, inflamação ou infecção no local da inserção (BEARDSALL et al, 2005).

Mais tarde, Beardsall et al. (2013) fizeram outro estudo a fim de validar o método. Para isso, avaliaram os resultados de glicemia apresentados pelo sensor com os de glicemia obtidos pelo teste de glicemia capilar, de cento e oitenta e oito recém-nascidos em risco de hipoglicemia. Eles observaram especificidade de 100% para o diagnóstico de hipoglicemia, com valor preditivo positivo de 40% e valor preditivo negativo de 99%. Entretanto, os autores destacaram que os valores e potenciais usos da monitorização contínua de glicose não devem ser baseados apenas na acurácia de leituras isoladas, mas sim na habilidade de alertar quanto às mudanças no padrão e eventual tendência da glicemia sem a necessidade de várias medições de glicemias capilares (BEARDSALL et al., 2013).

Nos últimos anos, outros estudos foram feitos utilizando esse mesmo método em recém-nascidos também com risco de hipoglicemia, mostrando-se seguro e confiável para identificar frequência e duração de hipoglicemia (HARRIS, 2010; UETTWILLER, 2015; IGLESIAS-PLATAS, 2009).

No estudo de Harris et al. (2010), foram avaliados 102 recém-nascidos com risco de hipoglicemia e que foram admitidos na unidade de cuidados intensivos. Eles encontraram boa correlação entre glicose no sangue total e glicose intersticial. Houve uma prevalência de hipoglicemia de 32% quando usando o sangue total, e 44% usando o método de monitorização contínua. Das medidas realizadas, 81% das dosagens de glicemias baixas encontradas pelo sensor não foram detectados com medidas do sangue total, algumas chegando a mais de meia hora de duração.

Uettwiller et al. (2015), também avaliaram o uso de monitorização continua em RNs juntamente com o método tradicional de dosagem intermitente da glicemia sanguínea durante 3 dias em 48 recém-nascidos com risco de hipoglicemia. A monitorização contínua detectou um número significativamente maior de episódios

de hipoglicemia e mais precocemente, quando comparado com o método de dosagem intermitente realizado a cada 4 horas. Nesse estudo os pesquisadores puderam saber em tempo real, o valor de glicemia dosado pelo sensor e assim, realizar o tratamento, o que permitiu ajustar a quantidade de carboidratos individualmente para cada recém-nascido com hipoglicemia, o que reduziu significativamente o número de hipoglicemias, quando comparado com o grupo que também possuía sensor de monitorização contínua, porém os resultados das dosagens foram verificados apenas após o fim do estudo e, portanto, não foram tratados.

Iglesias-Platas et al. (2009), avaliaram 38 RNs pré-termos sob cuidados intensivos. Eles detectaram hiperglicemia em 57,9% da amostra com duração aproximada de 20 horas e hipoglicemia em 36,8% da amostra, com duração aproximada de duas horas. Eles também encontraram uma boa correlação entre a glicemia capilar e as dosagens feitas pelo sensor, embora a correlação tenha sido melhor em valores altos de glicemia (acima de 180 mg/dl) do que em valores baixos. O tempo de observação foi de 7 dias.

Rozance (2014), em seu artigo de revisão, considerou esse método promissor para pesquisas e tratamento de hipoglicemia, por proporcionar novos dados de frequência, duração e severidade da hipoglicemia, e pelo método identificar até três vezes mais episódios de hipoglicemia do que dosagens intermitentes. Esses episódios de hipoglicemia poderão então ser avaliados a longo prazo para identificar comorbidades (ROZANCE, 2014).

Apesar das vantagens do método e de sua validação em estudos já realizados, ele ainda não foi utilizado como método de acompanhamento de glicemia em recém-nascidos a termo e adequados para idade gestacional.

A medida dos valores de glicose intersticial contínua neste grupo, permitiria não apenas a identificação de um padrão de variação de glicemia ao longo das primeiras horas de vida, mas também identificar a frequência de glicemias baixas, os horários que ocorrem essas glicemias baixas e a sua duração.

Para tanto, este estudo propõe estudar a glicemia intersticial medida de forma continua através da instalação de sensor transcutâneo em recém-nascidos a termo e adequados a idade gestacional.

2. OBJETIVO

Analisar os níveis de glicose intersticial em recém-nascidos a termo, adequados para idade gestacional, saudáveis e em aleitamento materno exclusivo, através da monitorização contínua da glicose intersticial.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

A proposta foi a realização de um estudo observacional transversal descritivo analítico.

O grupo de estudo foi composto por recém-nascidos a termo adequados para idade gestacional em aleitamento materno exclusivo, nascidos de parto normal ou cesárea, entre março de 2015 e setembro de 2017.

Esses recém-nascidos foram classificados de acordo com a Curva de Crescimento Fetal de Alexander (ALEXANDER et al., 1996), que define a adequação de pesos de acordo com idade gestacional. Para definição da idade gestacional, foi utilizado a ultrassonografia obstétrica e, em caso de dúvida após o nascimento, foi utilizado o método de Capurro (CAPURRO et al., 1978).

Foram incluídos pacientes com peso igual ou acima do percentil 10 para idade gestacional, de 37 semanas (peso mínimo de 2541 gramas) até recém-nascidos com peso igual ou inferior ao percentil 90 para idade gestacional de 42 semanas (peso máximo de 4098 gramas).

Foram excluídos recém-nascidos asfixiados, com malformações congênitas de qualquer tipo, gemelares, filhos de mães portadoras de diabetes, com risco para infecção congênitas, com risco para infecções adquiridas (caracterizado pela presença de febre materna ou bolsa rota). Também foram excluídos aqueles em uso de insulina, hipoglicemiantes orais, aminofilina, cafeína, glicocorticoides e antimicrobianos.

Todos os recém-nascidos receberam aleitamento materno exclusivo e por livre demanda com início imediatamente após o parto. Foram excluídos do estudo aqueles que receberam fórmula infantil ou qualquer outro tipo de aporte, seja por via oral, enteral ou endovenosa.

Foram excluídos também aqueles nos quais o sensor perdeu-se acidentalmente após a instalação ou que desenvolveram qualquer intercorrência após o nascimento.

O estudo foi realizado na maternidade CRSMRP-Mater, onde todos os participantes permaneceram internados até o final da pesquisa, com cuidados de rotina do serviço. A Mater é um hospital de referência em atenção à mulher, localizado em Ribeirão Preto, sob responsabilidade do HCRP, onde se realizam partos de baixo risco. Após o nascimento mãe e filho permaneceram internados em alojamento conjunto.

Cada RN foi examinado por neonatologista não incluído na equipe de pesquisa até a alta hospitalar.

As cuidadoras foram orientadas a comunicar mudanças no comportamento clínico do RN e na suspeita de hipoglicemia, providenciada medida da glicemia capilar e conduta segundo rotina do serviço de neonatologia.

A amostra foi determinada por conveniência.

O tempo de observação foi de 24 horas após o nascimento, por ser este o tempo de permanência de RNs normais após o parto, segundo a rotina do serviço

A monitorização foi realizada através do aparelho (Minimed Sensor, Medtronics®, Northridge, California, USA).

Os valores de glicemia intersticial obtidos não puderam ser vistos em tempo real e dessa forma não tiveram impacto nos cuidados clínicos.

O sensor foi instalado logo após o nascimento ou no máximo até uma hora após o nascimento. O sensor foi inserido de forma manual no tecido subcutâneo na face lateral da coxa com técnica asséptica. A perna foi examinada para se encontrar uma área de pele intacta e posteriormente foi então limpa com água estéril. O sensor é macio e flexível, cujo tamanho fica em torno de 1 mm de largura e 10 mm de altura, e é montado no interior de uma agulha para inserção subcutânea. A técnica de inserção compreendeu segurar a perna firme, pegar o tecido subcutâneo e o músculo com o polegar e indicador e colocar a agulha paralela a pele para assegurar a inserção no tecido subcutâneo. Uma vez que o sensor foi inserido a agulha foi removida e o sensor fixado à pele através de uma fita adesiva. O monitor foi fixado com fita adesiva na perna do recém-nascido.

Ao final do estudo o sensor foi removido. Somente após o período de observação e uso do sensor, os dados foram baixados através de programa

específico de computador, então conhecidos e posteriormente analisados. Os resultados de glicemia abaixo de 40 mg/dl foram calculados manualmente utilizando-se o fator de calibração (FC), de acordo com a recomendação do fabricante:

FC = valor da última glicemia capilar x ISIG

Glicemia do sensor = FC x ISIG

O sensor foi calibrado com a utilização dos valores de glicemia capilar realizadas 1 hora após a instalação do aparelho, 3 horas depois, e a partir de então de 6 em 6 horas até a retirada do sensor, para aumentar a acurácia dos dados gerados pelo sensor. Essas medidas capilares foram realizadas pela equipe de enfermagem. Após a última calibração, o sensor foi retirado pelo pesquisador, totalizando aproximadamente 24 horas de monitorização.

Durante todas as intervenções, foram utilizados 2 métodos não farmacológicos no alívio da dor dos sujeitos: sucção não nutritiva e posteriormente, contenção e posicionamento por 10 segundos.

O projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP SP (parecer 10532/2013). Esse projeto foi inicialmente financiado pela FAPESP (processo 2016/06331-7, vinculado ao processo 2014/02039-4) e após o término de vigência, ele foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Todos os procedimentos do estudo foram detalhadamente esclarecidos à mãe, pai ou responsáveis, as dúvidas sanadas e o TCLE assinado antes do parto e consequentemente antes da inserção do sensor.

A análise estatística descritiva foi realizada através de frequências, médias e desvios padrões, utilizando o programa Microsoft Office Excel versão 2016, da Microsoft.

4. RESULTADOS

Nesse estudo, foram recrutados 210 recém-nascidos. Destes 210, 38 tiveram que ser excluídos: 19 por uso de fórmula infantil posterior à instalação do sensor; 11 devido à falha de leitura do sensor; 2 por impossibilidade de calibração do sensor por problema na realização da glicemia capilar; 1 por receber soro glicosado por causas não relacionadas à pesquisa; 1 por perda acidental do sensor; 2 por terem evoluído com suspeita de infecção; 2 por insuficiência de informações da mãe.

Como a rotina do serviço define hipoglicemia quando os valores de glicemia se encontram abaixo de 40 mg/dl e o sensor recebia calibração por glicemia capilar durante a pesquisa, enfrentamos como imprevisto o fato de que alguns recém-nascidos receberam prescrição de fórmula infantil pela equipe de neonatologia durante a utilização do sensor. A fórmula infantil foi utilizada pelos pediatras em 19 (9%) dos recém-nascidos da amostra, que acabaram por serem excluídos.

A amostra final foi de 172 recém-nascidos.

Na tabela 1, são descritas as características gerais da amostra com base no sexo do recém-nascido, tipo de parto, peso, glicemia média de acordo com o sensor.

Tabela 1 - Características gerais dos recém-nascidos (n= 172).

Sexo	
Feminino	69 (40,1%)
Masculino	103 (59,9%)
Tipo de parto	
Normal	110 (63,9%)
Cesárea	62 (36,1%)
Idade Gestacional (média)	39 semanas 2/7
Mínimo	37 semanas
Máximo	42 semanas 2/7
Peso (média)	3317 gramas
Mínimo	2635 gramas
Máximo	3980 gramas
Glicemia (média)	60,1 mg/dl
DP	8,3
Mínimo	19 mg/dl
Máximo	123 mg/dl

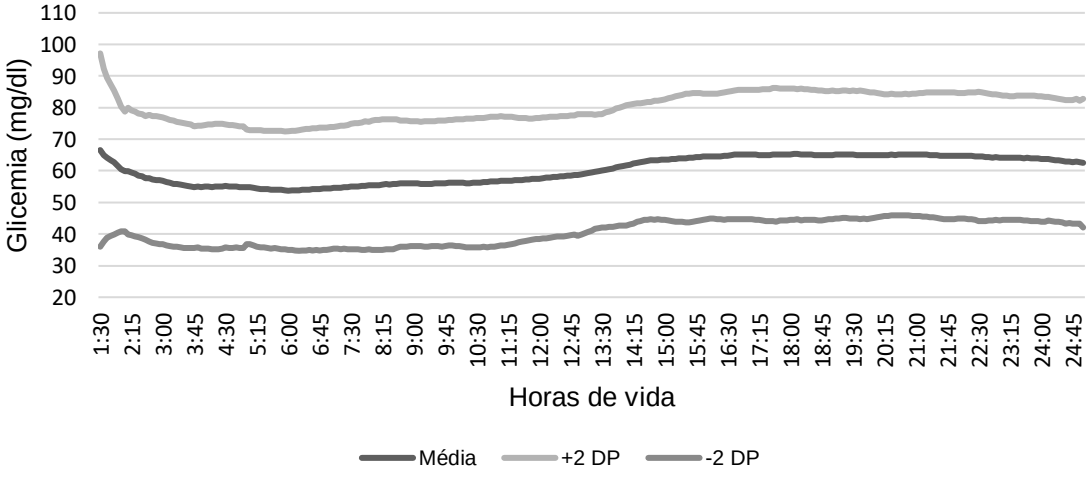
Por falta de padronização em relação a pontos de corte, utilizamos, para a contagem de frequência de hipoglicemia, ao menos uma dosagem de glicemia, realizada pelo sensor, com os seguintes valores: ≤50 mg/d, ≤40 mg/d, ≤30 mg/d e ≤20 mg/d. Os resultados estão expressos na tabela 2.

Tabela 2 - Frequência de hipoglicemia na amostra total (n=172) e média da duração dos episódios, com base em diferentes pontos de corte.

	Frequência	Duração média
≤50 mg/d	110 (63,9%)	6 horas
≤40 mg/d	28 (16,3%)	2 horas
≤30 mg/d	8 (4,6%)	1 hora
≤20 mg/d	2 (1,2%)	10 minutos

As medidas de glicemias intersticiais realizadas a cada 5 minutos pelo sensor nos 172 recém-nascidos foram então transformadas em uma curva de valor de glicemia por tempo de vida (gráfico 1). Esta curva mostra a média da glicemia em cada horário de vida dos recém-nascidos, com dois desvios padrões para mais e para menos. O sensor registrou a glicemia de 1 hora e meia de vida do recém-nascido, até 25 horas de vida. O ponto mais alto da curva é às 1:30 h de vida, com o valor de glicemia de 66,6 mg/dl (97,2 mg/dl na curva de +2DP, no mesmo horário), e o menor ponto da curva foi às 6h de vida, com o valor de 53,7 mg/dl (34,7 mg/dl na curva de -2DP, às 6:20h).

Gráfico 1 - Curvas de glicemia de todos os recém-nascidos da amostra, representando a média a cada hora de vida e +2/-2 desvios padrões, das 1:30h às 25h de vida (n=172).



5. DISCUSSÃO

A hipoglicemia no período neonatal é de extrema importância para garantir a saúde do recém-nascido e evitar problemas graves como dano cerebral ou morte. Apesar do RN a termo e adequado para a idade gestacional nascer com um estoque considerável de glicogênio para garantir a vida após o nascimento, os mecanismos regulatórios, por vezes, não são capazes de suprir a necessidade do recém-nascido, havendo uma queda anormal da glicemia que pode levar desde a sintomas leves como tremores, choros e letargia, até convulsões, dano cerebral ou morte. (MACDONALD; SESHIA; MULLETT, 2007; ADAMKIN, 2011; GÜEMES; RAHMAN; HUSSAIN, 2016).

Atualmente o valor de glicemia aceito como mínimo ideal em RNs, é o proposto por Lucas, Morley e Cole (1988), de 47 mg/dl, apesar de seu estudo ter sido considerado limitado por outros autores (CORNBLATH et al., 1990; BOLUYT; KEMPEN; OFFRINGA, 2006).

A literatura ainda não encontrou um valor de glicemia de consenso para diagnóstico de hipoglicemia no período neonatal.

Diferentes valores têm sido propostos para prematuros, PIG, GIG, etc. O primeiro valor proposto foi o de 20 mg/dl em 1971, tendo como base os primeiros estudos mostrando sintomas clínicos de hipoglicemia em recém-nascidos e valores de glicemia entre 0 e 20 mg/dl, que se resolveriam após a administração de glicose (BEART et al., 1971).

Mais tarde, Lucas, Morley e Cole (1988) encontraram que recém-nascidos pré-termos com valores de glicemia iguais ou abaixo de 47 mg/dl por pelo menos 5 dias durante os 2 primeiros meses de vida apresentavam correlação estatisticamente significativa com performance neuromotora e intelectual aos 18 meses.

Nos pareceu de extrema importância conhecer a evolução dos níveis glicêmicos em RNs nas condições mais fisiológicas possíveis (RNs normais): nascidos a termo, AIG, sem nenhum agravo neonatal e com aleitamento materno exclusivo.

Nossa proposta foi a de determinar o que seria o padrão mais comum ou normal em termos de valores glicêmicos no período neonatal.

A amostra foi constituída de 172 recém-nascidos, sendo 59,9% do sexo masculino, 63,9% nascidos de parto normal, média de peso de 3317 gramas e idade gestacional em média de 39 semanas e 2 dias. Portanto, todos os recém-nascidos avaliados foram frutos de gestação a termo e apresentaram peso adequado para a idade gestacional. Todos os recém-nascidos foram alimentados exclusivamente através de aleitamento materno.

Aproximadamente dois terços da casuística foram nascidos de parto vaginal, e, portanto, as gestantes não receberam soroterapia endovenosa ou qualquer outra medicação que pudesse alterar as glicemias, tanto da mãe quanto da criança. O parto normal é a via preferencial de parto no hospital da pesquisa. Partos cesárea são realizados no hospital apenas se a gravidez apresenta baixo risco para a mãe ou o feto (feto em posição cefálica, fetos GIG, placenta prévia, histórico de cesáreas anteriores), sendo as de alto risco encaminhadas para hospital especializado.

Há, normalmente, o agendamento de uma cesárea eletiva por dia, no período da manhã. Porém, cesáreas de emergências também são realizadas caso haja indícios de sofrimento fetal durante o processo de parto normal, ou caso haja falha de indução. Mães que realizaram parto cesárea receberam anestesia raquidiana, e grande parcela das mães que tiveram parto normal receberam uma ou mais doses de analgesia peridural. No 1/3 da casuística que nasceu de parto cesárea, e que, portanto, recebeu soroterapia endovenosa e medicação, a evolução das glicemias intersticiais será discutida em momento oportuno.

Segundo o Ministério da Saúde, em 2016, foram realizados 601 mil partos de nascidos vivos no estado de São Paulo. Desses, 51,2% foram nascimentos de crianças do sexo masculino, 59% por parto cesárea e a maioria dos recém-nascidos (62,7%) tinham peso entre 3 e 4 kg. Apenas em Ribeirão Preto, no ano de 2007, houve 7.297 nascidos vivos, dos quais 56,6% foram via parto cesárea (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). A amostra desse estudo coincide com as características dos recém-nascidos do estado, com exceção da via de parto. Isso acontece principalmente devido ao hospital onde o estudo foi realizado ser um hospital público, onde é realizado cesáreas apenas em situações específicas, não estando a critério das mães.

Porém, mesmo assim, a taxa de cesáreas do nosso estudo foi de 36,1%, o que é maior do que o recomendado pela OMS, que seria igual ou menor a 10-15% (OMS, 2015). Vale destacar, porém, que essa taxa reflete apenas os dados das

mães que aceitaram a participação nesse estudo, o que pode não coincidir com as taxas reais do hospital da pesquisa.

Recém-nascidos possuem uma glicemia que varia muito ao longo das primeiras horas após o nascimento. Por esse motivo, acreditamos que o uso de monitorização contínua da glicemia seria o melhor método para poder avaliar a glicemia dessa população. A monitorização contínua, por detectar o nível de glicose a cada 10 segundos, permite identificar mudanças rápidas na glicemia, além de proporcionar várias medidas de glicose sem a necessidade de fazer vários testes sanguíneos.

O sensor calcula a glicemia presente no espaço entre os vasos sanguíneos e as células, chamado de interstício. Essa glicose atravessa a membrana semipermeável do sensor e reage com a glicose oxidase presente no sensor. Essa reação produz elétrons, que são capturados pelo sensor e medidos como sinais eletroquímicos (ISIG). Esses sinais são, então, convertidos para valores de glicose através da calibração com a glicemia capilar. A glicose intersticial reflete a glicose plasmática (KANNAMPILLY, 2013). Ela pode, portanto, ser considerada melhor do que a dosagem pelo sangue capilar, já que a precisão dos valores obtidos pelo método tradicional de dosagem da glicemia capilar pode variar a depender da tira de teste, do glicosímetro, limpeza do local da punção, tamanho da amostra de sangue etc. Uma vez que a glicemia do sangue venoso é similar ao do sangue capilar (CORDOVA, 2009), elas apresentam as mesmas limitações. Uma limitação do nosso estudo foi utilizar a glicemia capilar para realizar a calibração do aparelho, o que pode ou não ter influenciado nos valores obtidos (ROSSETTI, 2010).

De acordo com o relato das mães, o sensor foi bem tolerado pelos recém-nascidos. As mães e a equipe de enfermagem relatam que o sensor não atrapalhou nos cuidados diários. A equipe de pediatria inicialmente relatou que o sensor prejudicava na realização do teste de Ortolani e Barlow, o que foi solucionado inserindo o sensor mais distante do quadril do recém-nascido. A presença de muito vérnix em alguns recém-nascidos logo após o nascimento inicialmente dificultou na aderência do sensor à pele, que foi solucionado realizando a higiene do recém-nascido antes da instalação.

O método foi validado no estudo de Beardsall et. al. (2013). Após o surgimento dos sensores de monitorização contínua de glicose e as evidencias de que ele melhorava o controle glicêmico em pacientes diabéticos, Beardsall resolveu

testá-los em recém-nascidos para avaliar a tolerância do sensor em recém-nascidos, sua acurácia em detectar episódios de hiperglicemia e hipoglicemia e se a performance do sensor era deteriorada em tempos prolongados de monitorização. Seu estudo foi realizado em 188 recém-nascidos de baixo peso. O sensor foi inserido também na lateral da coxa, dentro das primeiras 24 horas de vida do recém-nascido, e foi retirado após 7 dias. Para a calibração do aparelho, foi usada a glicemia arterial e capilar utilizando diferentes glicosímetros. A performance do sensor foi avaliada contra os resultados de glicemia capilar também utilizados para a calibração. Eles encontraram uma sensibilidade para detectar hiperglicemias (definido como glicemia acima de 180 mg/dl) de 88%, com especificidade de 98%, e um valor preditivo positivo de 90% e preditivo negativo de 98%. Já a sensibilidade para detectar hipoglicemia (definido como glicemia abaixo de 47 mg/dl) foi de 17%, com especificidade de 100%. O preditivo positivo foi de 40%, e o preditivo negativo foi de 99%. Eles demonstraram que o sensor era bem tolerado pelos recém-nascidos. A performance do sensor não se deteriorava com uso por períodos prolongados (até 7 dias). Segundo os autores, a baixa sensibilidade em detectar hipoglicemias ocorreu principalmente no primeiro dia de vida do recém-nascido, que pode ter sido causado devido às rápidas mudanças na glicemia durante esse período e devido às poucas calibrações no primeiro dia. Porém, eles argumentam que o a importância dos monitores contínuos de glicemia não deve se basear somente em sua capacidade de detectar valores de glicemia, mas também na sua capacidade de alertar quanto a mudanças no padrão de glicemia sem a necessidade de várias dosagens de glicemia capilar (BEARDSALL K. et al., 2013)

A glicemia intersticial média encontrada nesta amostra, registrada pelo sensor, foi de 60,1 mg/dl, porém os valores de glicemias variaram bastante entre os recém-nascidos, principalmente nas primeiras horas após o nascimento. A menor glicemia registrada pelo sensor foi de 19 mg/dl em um recém-nascido da amostra, com as seguintes características: sexo masculino, parto normal, idade gestacional de 39 semanas e 6 dias, 3095 gramas. O máximo foi de 123, também em um recém-nascido, com as seguintes características: sexo masculino, parto normal, idade gestacional de 42 semanas, 3305 gramas.

Estes valores são mais amplos do que os valores citados por Güemes, Rahman e Hussain (2016) em seu artigo de revisão, onde os valores normais de glicemia variaram entre 25 e 112,7 mg/dl nas primeiras 2 a 4 horas de vida, com

base em estudos de recém-nascidos a termo, adequados para a idade gestacional, utilizando sangue plasmático e capilar (GÜEMES; RAHMAN; HUSSAIN, 2016).

A partir dos resultados de glicemia intersticial obtidos através da monitorização, construímos uma curva de valores contínuos de média e +/- dois DP. De acordo com a curva obtida, os valores normais de glicemia para essa amostra estão entre 34,7 mg/dl (-2DP) e 97,2 mg/dl (+2D), a variar dependendo do ponto da curva.

O valor de 34,7 mg/dl pode ser considerado baixo se adotarmos o ponto de corte estipulado no estudo de Lucas (1988), de 47 mg/dl. Porém os primeiros estudos sobre hipoglicemia (HARTMANN; JAUDON, 1937; CORNBLATH; ODELL; LEVIN, 1959; ANDERSON; MILNER; STRICH, 1967) definiam resultados de glicemia abaixo de 30 a 20 mg/dl, o que é mais condizente com nossos achados.

A média dos resultados de glicemias encontrada no nosso estudo, somando todas as glicemias das 24 horas em que o sensor esteve instalado, foi de 60,1 mg/dl. De acordo com o gráfico obtido, os recém-nascidos tiveram uma média de glicemia de 66,6 mg/dl às 1,5 horas de vida, que foi quando o sensor começou a detectar a glicemia. Essa glicemia cai continuadamente até às 6 horas de vida do recém-nascido, momento em que a média alcançou seu mínimo (53,7 mg/dl), e então volta novamente a subir. Com 18 horas de vida ela atinge o pico de 65,2 mg/dl e permanece relativamente estável até o final do período de estudo, com uma leve tendência à queda. Em resumo, nota-se que os recém-nascidos da amostra nasceram com um valor médio de glicemia entre 60 e 70 mg/d, que caiu até as seis horas de vida. A glicemia voltou a subir para o valor para 60 a 70mg/dl por volta de 15 horas de vida, e então permaneceu estável até aproximadamente 21 horas de vida. A tendência da curva a sofrer uma nova queda deve ser confirmada com um estudo de duração maior.

Observando a curva de -2 DP, o nadir ocorreu às 6:25 horas de vida do recém-nascido, com o valor de 34,7 mg/dl. A curva dos dados do presente estudo difere da maioria dos outros estudos, que apontam o nadir entre 1 a 2 horas de vida (SRINIVASAN et al., 1986; HOSETH et al., 2000; ALKALAY et al., 2006; SAYAMAN et al., 2015).

Durante o período de estudo, não foi constatado, tanto pela equipe médica quanto pela equipe de enfermagem, nenhum sinal clínico nos recém-nascidos que pudesse ser atribuído à hipoglicemia.

Na tabela 3 comparamos nossos resultados com três estudos que realizaram coletas seriadas de glicemia.

Tabela 3 - Comparação entre médias da glicemia (mg/dl) em diferentes horários após o nascimento.

	Glicemia	1h	2h	3h	4h	6h	12h	24h	Média (mg/dl)
Hoseth et al.*, 2000	Capilar	50,9	56,4	-	54,5	52,7	49,1	49,1	56,4
Diwakar et. al., 2002	Plasmática	-	-	54,5	-	53,6	-	52,5	53,6
Samayam et al., 2015	Capilar	58,9	-	-	-	65,5	-	78,2	67,53
Presente estudo	Intersticial	-	60,6	56,8	54,9	53,7	57,4	63,8	60,1

*Os valores apresentados são da mediana. Valores estimados.

A comparação da frequência de hipoglicemia do nosso estudo com outros é pouco precisa, pois esse é, até nosso conhecimento, o único estudo utilizando monitorização contínua em recém-nascidos sem risco de hipoglicemia.

Mais da metade (63,9%) dos recém-nascidos da amostra estudada, apresentou glicemia igual ou menor a 50 mg/dl e 16,3% apresentaram glicemia igual ou abaixo de 40 mg/dl.

Hoseth et al. (2000) avaliaram 223 recém-nascidos a termo, adequados para a idade gestacional, de parto normal e cesárea, porém utilizando glicose capilar. Os recém-nascidos foram aleatoriamente selecionados para a realização da glicemia em um dos seguintes horários após o nascimento: 0, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72 e 96 horas. Nesse estudo também é possível observar o rápido declínio da glicemia logo após o nascimento, apesar dos autores afirmarem que o valor de glicose, na primeira hora após o nascimento (50,9 mg/dl; mediana estimada), não tinha diferença estatística significante quando comparada a um valor de glicemia mais alto. Apenas dois recém-nascidos dessa amostra apresentaram hipoglicemia, ambos uma hora após o nascimento.

O estudo de Hoseth, porém, tem como limitação o fato dos recém-nascidos terem feito apenas uma das dosagens de glicemia em um dos horários estipulados no estudo; ou seja, apesar de terem recrutado 223 recém nascidos, apenas 22 foram usados em cada horário, reduzindo o tamanho da amostra. Além disso, nosso estudo é mais preciso, por ter mais dosagens e em espaços de tempo mais curtos.

Os valores de glicemia encontrados no estudo de Hoseth são bastante semelhantes aos encontrados no nosso estudo, com exceção dos valores

encontrados na 12ª hora e ao final da 24ª hora de vida do recém-nascido, onde os valores encontrados por Hoseth foram muito menores (49,1 e 57,4 mg/dl na 12ª hora, e 49,1 e 63,8 na 24ª hora, respectivamente), justificando a diferença que ocorreu na média de glicemia ao comparar os dois estudos.

Outro estudo, realizado por Diwakar et al. (2002), também com 200 recém-nascidos a termo, adequados para a idade gestacional, de parto normal e cesárea, mas utilizando a medida da glicemia plasmática em horários intermitentes (3, 6, 24 e 72 horas após o nascimento), identificou que 16,5% dos recém-nascidos apresentaram glicemia menor que 40 mg/dl na 3ª hora de vida, 10% na 6ª hora, 10% na 24ª hora e 10% na 72ª hora de vida.

Esse resultado difere do nosso ao identificar um maior número de hipoglicemias na 3ª hora de vida, enquanto no nosso elas ocorreram principalmente entre a 6ª e 7ª hora de vida. Nosso estudo obteve valores similares de glicemia na 3ª e 6ª hora de vida, diferindo apenas na 24ª de vida, onde Diwakar encontrou uma média muito mais baixa que a do nosso estudo (52,5 mg/dl e 63,8 mg/dl, respectivamente). A soma das médias das glicemias dos recém-nascidos do estudo de Diwakar, considerando apenas a 3ª, 6ª e 24ª de vida, foi de 53,6 mg/dl, valor menor do que a média encontrada no nosso (60,1 mg/dl), tendo sido provavelmente causado pela diferença das glicemias ao final da 24ª hora de vida.

Em outro estudo, Samayam et al. (2015), estudando 100 recém-nascidos a termo, adequados para a idade gestacional, de parto normal e cesárea, porém utilizando a glicemia capilar para avaliar a glicemia em períodos intermitentes (1, 6, 24 e 48 horas após o nascimento), identificaram que 10% da amostra apresentou glicemia igual ou inferior a 40 mg/dl, com 1 e 6 horas de vida. Nenhuma hipoglicemia foi encontrada na 24ª e 48ª hora de vida em seu estudo. Se usarmos o limite de 40 mg/dl como diagnostico de hipoglicemia, a prevalência de hipoglicemia encontrada pelos autores, é menor do que a encontrada no nosso estudo.

O encontro de maior prevalência de valores de glicemia abaixo de 40 mg/dl, pode significar uma vantagem do método utilizado em nosso estudo. Outros autores também afirmam que o método de dosagem de glicemia por monitorização contínua pode identificar mais casos de hipoglicemia do que o método tradicional (HARRIS; BATTIN; WESTON, 2010; UETTWILLER et al., 2015).

O momento após o nascimento no qual valores mais baixos de glicemias foram observados no estudo de Samayam, nas 1ª e 6ª horas de vida, coincide com o

achado do nosso estudo, onde mostramos que ocorreu queda nos valores de glicemia nas primeiras horas de vida. Em especial, como já mencionado, na 6ª hora de vida foi onde houve a menor média de glicemia entre os recém-nascidos deste estudo e também foi próximo do horário em que ocorreu o nadir, às 6:25 horas de vida.

As médias de glicemia nas 6ª e 12ª horas de vida dos RNs, no estudo de Samayam, é maior do que as encontradas no nosso estudo.

Em todos os estudos apresentados, observa-se uma semelhança dos valores de glicemia nas primeiras horas, porém conforme se avança em direção à 24ª hora de vida dos RNs, os valores começam a divergir bastante. Não somos capazes de explicar porquê há essa diferença nas médias na 24ª hora de vida.

Os conhecimentos sobre hipoglicemia avançaram muito desde o século passado, incluindo a descoberta da hipoglicemia sintomática, o dano cerebral dos recém-nascidos que apresentavam hipoglicemia e a tentativa de estabelecer pontos de corte para a hipoglicemia. No entanto, restam ainda muitas perguntas não respondidas.

Até nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo de monitorização contínua em recém-nascidos a termo e com ele é possível observar o padrão normal da glicemia, os momentos em que há maiores quedas e quando ela volta a se reestabelecer. Porém, esse trabalho não identifica nenhum valor que possa ser relacionado ao dano cerebral a longo prazo. Espera-se que, no futuro, esses monitores possam ser usados em tempo real na clínica, para melhores ajustes de glicemia em recém-nascidos de risco.

Esse estudo servirá de auxilio principalmente para a compreensão da variação da glicemia ao longo das primeiras 24 horas de vida do recém-nascido. Os valores de glicemia obtidos devem ser analisados com cautela devido à limitação do sensor em ler glicemias abaixo de 40 mg/dl. É necessário que haja melhora nos aparelhos de monitorização contínua para glicemias baixas.

Como limitações, nosso estudo possui o fato de usar uma amostra de conveniência; além disso, muitos recém-nascidos que tiveram hipoglicemia nas primeiras horas de vida, identificados através da medição da glicemia capilar, receberem fórmula infantil e precisarem ser excluídos, fazendo com que perdêssemos uma parcela importante da amostra e resultados de glicemia que seriam interessantes de serem estudados. Há também a evidente limitação do

aparelho de monitorização de glicemia, que não calcula valores abaixo de 40 mg/dl; a baixa sensitividade para glicemias que variam rapidamente em curto espaço de tempo, mostrada em estudos de validação; o uso de glicemia capilar para calibração ao invés de glicemia plasmática, que pode ter interferido nos valores isolados de glicemia; e a falha de calibração quando os valores de glicemia capilar inseridos no programa de computador para reconhecimento da glicemia intersticial estavam abaixo de 40 mg/dl.

6. CONCLUSÃO

Os resultados mostram que os níveis de glicemia intersticial em recém-nascidos normais sofrem uma queda nas primeiras horas de vida, atingindo um nadir por volta de 6 horas de vida e voltam a subir até por volta de 15 horas de vida, permanecendo então estáveis até o final do primeiro dia.

Valores abaixo de 50 mg/dl foram comuns nessa amostra. Esses resultados são importantes para observarmos como os valores de glicemia variam no primeiro dia de vida do recém-nascido normal e para a auxiliar na definição dos níveis normais de glicemia.

REFERÊNCIAS

ADAMKIN D. H. **Clinical report – postnatal glucose homeostasis in late preterm and term infants.** Pediatrics (2011) vol 127 n 3 575 – 579

ADAMKIN D. H. **Neonatal hypoglycemia.** Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 22 (2017) 36e41

ALEXANDER G.R. et al. **A United States national reference for fetal growth**. Obstet Gynecol. 1996 Feb;87(2):163-8.

ALKALAY A. L. et al. **Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns**. Am J Perinatol. 2006 Feb;23(2):115-9.

ANDERSON J. M.; MILNER R. D. G.; STRICH S. J. **Effects of neonatal hypoglycaemia on the nervous system: a pathological study**. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1967, 30, 295

BANTING F. G. et al. **Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus.** Can Med Assoc J. 1922 Mar; 12(3): 141–146.

BANTING F. G.; CAMPBELL W. R.; FLETCHER A.A. **Further Clinical Experience with Insulin (Pancreatic Extracts) in the Treatment of Diabetes Mellitus**. Br Med J. 1923 Jan 6; 1(3236): 8–12.

BEARD A. et al. **Neonatal hypoglycemia: A discussion.** The Journal of Pediatrics, Volume 79, Issue 2, August 1971, Pages 314-324

BEARDSALL K. et al**. The Continuous Glucose Monitoring Sensor in Neonatal Intensive Care**. Arch Dis Child Fetal Neonatal ed 2005: 90: F307-F310.

BEARDSALL K. et al. **Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants.** Arch Dis Child Fetal Neonatal, Ed 2013; 98:F136 – F140.

BOLUYT N, VAN KEMPEN A. OFFRINGA M. **Neurodevelopment After Neonatal Hypoglycemia: A Systematic Review and Design of an Optimal Future Study.** Pediatrics. 2006 Jun;117(6):2231-43.

BRITISH ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE (BAPM). **Identification and management of neonatal hypoglycemia in the full term infant, framework for practice.** Published April 2017.

CAPURRO H. et al. **A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant.** JPediatr. 1978 Jul;93(1):120-2.

COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN (CFN); ADAMKIN D. H. **Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants.** Pediatrics. 2011;127:575–579

CORDOVA C. M. M. et al. **Determinação das glicemias capilar e venosa com glicosímetro versus dosagem laboratorial da glicose plasmática.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2009; 45(5):379-84.

CORNBLATCH M.; ORDELL G. B.; LEVIN E. Y. **Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy**. J Pediatr. 1959 Nov;55:545-62.

CORNBLATH M. et al. **Hypoglycemia in infancy: the need for a rational definition. A Ciba Foundation discussion meeting**. Pediatrics. 1990 May;85(5):834-7.

DIWAKAR K. K.; SASIDHAR M. V. **Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed.** ArchDisChild Fetal Neonatal Ed 2002;87:F46–F48

FORREST W. D.; SMITH W.; WINTER L. B. **On the change in the nature of the blood sugar of diabetics caused by insulin.** J Physiol. 1923 Mar 21; 57(3-4): 224–233.

GÜEMES M.; RAHMAN S. A.; HUSSAIN K. **What is a normal blood glucose?** Archives of Disease in Childhood 2016;101:569-574.

GUYTON A.; HALL J. E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica.**12ª edição. Editora Elsevier, 2011.

HARRIS D. L. et al. **Continuous Glucose Monitoring in Newborn Babies at Risk of Hypoglycemia.** J Pediatr2010;157:198-202

HARRIS S. **Hyperinsulinism and dysinsulinism.** Jama. 1924;83(10):729–733. doi:10.1001/jama.1924.02660100003002

HARTMANN A. F.; JAUDON J. C. **Hypoglycemia.** 1937. The Journal of Pediatrics , Volume 11, Issue 1 , 1 – 36

HOSETH E. et al. **Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age**. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;83:F117–F119

IGLESIAS-PLATAS I. et al. **Continuous Glucose Monitoring in Infants of Very Low Birth Weight**. Neonatology2009;95:217–223

KAISER J. R. et al. **Association Between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study**. JAMA Pediatr. 2015;169(10):913–921. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1631

KANNAMPILLY J. J. **Continuous glucose monitoring**. Disponível em <www.apiindia.org-medicine> update 2013; chapter 43. Acesso: 16/04/2018

LUCAS A.; MORLEY R.; COLE T. J. **Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia.** BrMed J 1988;297:1304e8.

MACDONALD M. G.; SESHIA M. M. K.; MULLETT M. D. **Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn**. 6ª edição. Philladelphia: Guanabara Koogan; 2005 808-820

MACLEOD J. J. R. **Insulin and diabetes - a general statement of the physiological and therapeutic effects of insulin.**Br Med J. 1922 Nov 4; 2(3227): 833–835.

MAIA F. F. R.; ARAÚJO L. R. **Uso da Monitorização Contínua de Glicose (CGMS) por quatro (96 horas) ou cinco (120 horas) Dias em Pacientes com DM1: Existe Vantagem?** ArqBrasEndrocrinolMetab 2008;52/3

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvsp.def> Acesso: 23/10/2018

NERY M. **Hipoglicemia como Fator Complicador no Tratamento do Diabetes Melito Tipo 1.** Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/2:288-298)

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Declaração da OMS sobre Taxas de Cesáreas.** 2015; OMS: Geneva.

PHALEN A. G.; SCHWOEBEL M. S. N. **Glucose Homeostasis in the Neonate: Protection Against Cerebral Injury.** Newborn and Infant Nursing Reviews, Volume 11, Issue 3, September 2011, Pages 160-166

ROSSETTI P. et al. **Estimating Plasma Glucose from Interstitial Glucose: The Issue of Calibration Algorithms in Commercial Continuous Glucose Monitoring Devices.** Sensors 2010, 10, 10936-10952; doi:10.3390/s101210936

ROZANCE P. J.; HAY W. W. **Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes.** Biol Neonate. 2006;90(2):74-86. Epub 2006 Mar 9.

ROZANCE P. J. **Update on Neonatal Hypoglycemia.** CurrOpinEndocrinol Diabetes Obes. 2014 February ; 21(1): 45–50. doi:10.1097/MED 0000000000000027.

SAMAYAM P. et al. **Study of Asymptomatic Hypoglycemia in Full Term Exclusively Breastfed Neonates in First 48 Hours of Life.** Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015 Sep, Vol-9(9): SC07-SC10

SHELLEY H. J. **Carbohydrate Reserves in the Newborn Infant.** BrMed J. 1964 Feb 1; 1(5378): 273–275.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Diretrizes SBP – Hipoglicemia no período neonatal.** Disponível em <www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/diretrizessbp-hipoglicemia2014.pdf.> Acesso dia 04/09/2018.

SOME clinical results of the use of insulin - a report to the medical research council. Br Med J. 1923 Apr 28; 1(3252): 737–740.

SPERLING M. A. **Endocrinologia pediátrica.** 4ª edição. Editora Elsevier. 2015.

SRINIVASAN G. et al. **Plasma glucose values in normal neonates: A new look.** The Journal of Pediatrics. Volume 109, Issue 1, July 1986, Pages 114-117

THORNTON P. S. et al. **Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children.** J Pediatr. 2015;167:238.

TIN W. et al.**15-Year Follow-Up of Recurrent "Hypoglycemia" in Preterm Infants.** Pediatrics Dec 2012, 130 (6) e1497-e1503; DOI: 10.1542/peds.2012-0776

UETTWILLER F. et al. **Real-Time Continuous Glucose Monitoring Reduces the Duration of Hypoglycemia Episodes: A Randomized Trial in Very Low Birth Weight Neonates.** 2015,PLoS ONE 10(1): e0116255.

ANEXO A. Termo de consentimento livre e esclarecido

O seu filho (a) está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar que o mesmo (a) faça parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

Caso você não aceite que seu filho (a) participe da pesquisa, você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar qualquer pesquisador responsável pela pesquisa. Se você tiver dúvidas sobre os aspectos éticos desta pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que já avaliou este projeto para ver se tem algum prejuízo para quem participa da pesquisa, pelo telefone 3602-2228

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: Monitorização Contínua Não Invasiva da Glicose Intersticial em Recém Nascidos a Termo, Adequados para Idade Gestacional.

Pesquisador Responsável: Raphael Del Roio Liberatore Junior
Telefones para contato: (16) 4141-0755 ou 98135-4597

O objetivo é observar níveis glicêmicos em recém-nascidos a termo, adequados para idade gestacional saudáveis em aleitamento materno exclusivo através da monitorização contínua da glicemia intersticial**.**

O grupo de pacientes será composto por recém-nascidos a termo, adequados para idade gestacional em aleitamento materno exclusivo, nascidos de parto normal ou cesárea. O tempo de observação será de 48 a 72 horas após o nascimento. A monitorização será realizada através de um aparelho pequeno que contém um sensor descartável que é gravado em um pequeno monitor. Este sensor é um pequeno tubo de plástico flexível com tamanho de uma unha do dedo da mão e que será inserido logo abaixo da pele do seu (sua) filho(a). O sensor é macio e flexível. A técnica de inserção compreende segurar a perna firme, pegar o tecido subcutâneo e o músculo com o polegar e indicador e colocar a agulha paralela a pele para assegurar a inserção no tecido subcutâneo. O monitor é fixado com fita adesiva na perna do recém-nascido. Ao final do estudo o sensor é removido. Todo este procedimento será feito por um dos pesquisadores, logo após o nascimento, ainda no Centro Obstétrico, assim que tanto a criança como a mãe estejam bem. Você vai acompanhar todo o processo, inclusive podendo perceber a colocação do sensor e a fixação com fita do tipo esparadrapo ou similar, de forma a não incomodar.

Existe um risco mínimo para seu(sua) filho(a) de que ocorra dor na implementação do cateter. Durante a utilização, crianças maiores não relatam dor ou incômodo, mas em caso de dúvida estaremos às ordens para contato e eventualmente retirada do cateter.

Este sensor não atrapalha no cuidado, seja no tocante a amamentação, banho, segurar no colo, trocar de roupa. Durante o uso do sensor, nada de especial será feito com a mãe ou a criança, que ficarão internados juntos, no alojamento conjunto do hospital, da mesma forma que todas as outras mães e crianças aqui atendidas. Ao final do período de observação, o sensor será retirado pela mesma pessoa que colocou o sensor.

Este projeto de pesquisa permitirá conhecer quais são os níveis de glicose no sangue, normais para recém nascidos, o que permitirá um atendimento mais adequado as outras crianças que nascerem depois do seu(sua) filho(a). Não acreditamos que a participação neste projeto terá qualquer prejuízo, mas também não mudará em nada o tratamento do seu recém nascido.

A participação de seu filho (a) nesta pesquisa é voluntária, e se você não aceitar que seu filho (a) participe, o seu tratamento aqui no Hospital das Clínicas será o mesmo. Você também tem a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer etapa do estudo, é só informar um dos pesquisadores responsáveis.

Os pesquisadores estão disponíveis para quaisquer dúvidas a qualquer momento durante o estudo. Será mantido o sigilo absoluto dos dados obtidos individualmente neste estudo, para assegurar a privacidade dos participantes envolvidos na pesquisa. Os resultados serão publicados em conjunto.

Os riscos envolvidos nessa pesquisa são mínimos, mas pode haver dor discreta apenas devido a inserção do sensor e infeção no local da punção; ou acidentes de remoção acidental do sensor durante o período de monitorização.

Os benefícios serão melhor monitorização de hipoglicemia e dessa forma definição dos limites de glicemia aceitáveis para essa população em estudo. Não havendo benefício direto ao paciente em estudo, mas sim para a população geral.

_____	_____	_____
Nome do Pai	Assinatura do pai	Data
_____	_____	_____
Nome da Mãe	Assinatura da mãe	Data
_____	_____	_____
Nome do Pesquisador	Assinatura do pesquisador	Data

ANEXO B. Parecer do comitê de ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FMRP-USP
RIBEIRÃO PRETO

FLS. Nº 19

CÓPIA

Ribeirão Preto, 05 de fevereiro de 2013

Ofício nº 357/2014
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 10532/2013

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **"MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICEMIA INTERSTICIAL EM RECÉM-NASCIDOS A TERMO, ADEQUADOS PARA A IDADE GESTACIONAL" 2ª Versão,** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 381ª Reunião Ordinária realizada em 03/02/2014, e enquadrado na categoria: **APROVADO,** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 2ª Versão 12/09.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa. De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Atenciosamente.

Marcia Villanova

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
LIVIA ANDRIOLI CARACANHAS PALVO
PROF. DR. JOSÉ SIMON CAMELO JUNIOR (Orientador)
Depto. de Puericultura e Pediatria

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br