

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

**NATÁLIA SILVA MACEDO
TARCILA GURGEL AQUINO**

**HIPOGLICEMIA E DIABETES *MELLITUS* NEONATAIS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Campina Grande – Paraíba
2018

**NATÁLIA SILVA MACEDO
TARCILA GURGEL AQUINO**

**HIPOGLICEMIA E DIABETES *MELLITUS* NEONATAIS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina – como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Orientadora: Prof. Dr^a. Adriana Farrant Braz

Campina Grande – Paraíba
2018

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

M141h

Macedo, Natália Silva.

Hipoglicemia e Diabetes *Mellitus* neonatais: uma revisão sistemática da literatura / Natália Silva Macedo, Tarcila Gurgel Aquino – Campina Grande, 2018.

56f.; il; qd.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina, Curso de Medicina, Campina Grande, 2018.

Orientadora: Adriana Farrant Braz, Dra.

1. Hipoglicemia neonatal. 2. Diabetes *Mellitus* neonatal. 3. Mutação genes KCNJ11.
I. Aquino, Tarcila Gurgel. II. Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU616.379-008.64:612.648(043.3)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFCC

As 9:30 horas do dia 11/12/18, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: HIPOGLICEMIA E DIABETES MELLITUS NEONATAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

de autoria dos discentes:

NATALIA SILVA MACEDO

TARCILA CURGEL AQUINO

sendo orientado(s) por:

PROF^a DRA. ADRIANA FARRANT BRAZ

e coorientado por:

Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora:

DRA. LIGIA CRISTINA LOPES DE FARIAS

DRA. MONICA CAVALCANTI TRINDADE

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora sorteou o aluno:

NATALIA SILVA MACEDO

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 30 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 11 / 12 / 2018

Orientador

Titular 1

Titular 2

Suplente

Adriana Farrant Braz

Ligia Cristina Lopes de Farias

Mônica Cavalcanti Trindade

A Deus, aos amados familiares, aos professores admiráveis e aos pacientes colaboradores que edificaram um alicerce tão forte, sobre o qual foi possível chegar até aqui. Em especial, ao nosso eterno amigo Felipe de Lima Fernandes (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, que fez brotar em nossos corações o desejo de servir ao próximo exercendo a medicina e permitiu que chegássemos até aqui para realização desse sonho.

Aos nossos pais, Ricardo e Etiane, Canizo e Eloiza, que são nosso alicerce, nossa base e nosso refúgio. Foram eles que suportaram conosco os momentos difíceis e compartilharam a felicidade das nossas conquistas; são os responsáveis pela nossa mais importante formação, os valores e princípios que nos ajudaram a crescer como seres humanos e com os quais desejamos exercer nossa profissão.

À nossa orientadora, Dr^a. Adriana, por todos os ensinamentos partilhados conosco, pois, muito além de um exemplo de médica, é um exemplo de pessoa a ser seguido. Agradecemos por todo suporte durante a realização desse trabalho e, principalmente, por ser fonte de inspiração de humildade, sabedoria e cuidado ao paciente.

A todos que compõem o Hospital Universitário Alcides Carneiro e o curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande: mestres, funcionários, colegas e pacientes, que contribuíram direta ou indiretamente para nossa formação.

“Aqui, no entanto, nós não olhamos para trás por muito tempo. Nós continuamos seguindo em frente, abrindo novas portas e fazendo coisas novas. Porque somos curiosos... E a curiosidade continua nos conduzindo por novos caminhos.” (Walt Disney)

“Desenvolver força, coragem e paz interior demanda tempo. Não espere resultados rápidos e imediatos, sob o pretexto de que decidiu mudar. Cada ação que você executa permite que essa decisão se torne efetiva dentro de seu coração.” (Dalai Lama)

RESUMO

INTRODUÇÃO: As alterações glicêmicas no período neonatal são comuns devido às grandes adaptações que acontecem na passagem da vida intrauterina para o ambiente externo. Tanto a hipoglicemia quanto o diabetes *mellitus* neonatal podem se manifestar com sintomas inespecíficos, como letargia, irritabilidade ou até mesmo sem sintomas visíveis. Além disso, essas duas condições relacionam-se através de mutação em genes localizados no cromossomo 11p15.1. **OBJETIVOS:** O objetivo desse trabalho é esclarecer a relação entre disglícemias neonatais e se justifica na necessidade de se estudar mais tais entidades para tratá-las adequadamente, visto que esses estados metabólicos podem acarretar efeitos permanentes no desenvolvimento do sistema neuropsicomotor dos recém-nascidos. **METODOLOGIA:** O estudo se deu por meio de uma revisão sistemática de literatura, analisando qualitativamente artigos publicados entre janeiro de 2008 e agosto de 2018, em português, inglês e espanhol, nas bases de dados: Portal Periódicos CAPES/MEC, BVS/BIREME e MEDLINE/PubMed. **RESULTADOS:** Foram encontradas 40 referências na pesquisa eletrônica, dentre elas: três no BVS/BIREME, seis no Portal CAPES e 31 no PubMed. Após processo de refinamento metodológico, nove artigos perfizeram esta revisão, dos quais: 22,2% são estudos de dupla-análise, 11,1% são revisões sistemáticas da literatura, 33,3% são Ensaio Clínicos Randomizados e 33,3% são Estudos de Coorte. **CONCLUSÕES:** Não foi encontrado nenhum artigo específico que aborde a relação genética entre o Diabetes *Mellitus* Neonatal e a Hipoglicemia Neonatal. Os aspectos genéticos foram considerados separadamente em três referências. Apenas um trabalho brasileiro fez parte da amostra. Desse modo, os estudos sobre o tema são escassos e mais pesquisas precisam ser realizadas para melhor esclarecimento dessa relação.

Palavras-chave: *hipoglicemia neonatal; diabetes mellitus neonatal; mutação genes KCNJ11 e ABCC8.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Glycemic changes in the neonatal period are common due to the great adaptations that occur in the passage from intrauterine life to the external environment. Both hypoglycemia and neonatal diabetes *mellitus* may manifest with nonspecific symptoms, such as lethargy, irritability or even no visible symptoms. In addition, these two conditions are related by mutation in genes located on chromosome 11p15.1. **OBJECTIVES:** The objective of this study is to clarify the relationship between neonatal dysglycemias and it is justified in the need to study these entities more adequately to treat them, since these metabolic states can cause permanent effects on the development of the neonatal neuropsychomotor system. **METHODOLOGY:** The study was carried out through a systematic review of the literature, qualitatively analyzing articles selected between 2008 January and 2018 August, in Portuguese, English and Spanish, in the databases: Portal Periodicals CAPES/MEC, BVS/BIREME and MEDLINE/PubMed. **RESULTS:** There were 40 references in the electronic research, among them: three in the BVS/BIREME, six in the Portal Periodicals CAPES and 31 in PubMed. After a process of methodological refinement, nine articles made up this review, of which: 22.2% are double-analysis studies, 11.1% are systematic reviews of the literature, 33.3% are Randomized Clinical Trials and 33.3% are Cohort Studies. **CONCLUSIONS:** No specific article was found to approach the genetic relationship between Neonatal Diabetes *Mellitus* and Neonatal Hypoglycemia. Genetic aspects were addressed separately in three studies. Only one Brazilian article was part of the sample. Thus, studies on the subject are scarce and more research needs to be done to better clarify this relationship.

Keywords: *neonatal hypoglycemia; neonatal diabetes mellitus; mutation gens KCNJ11 and ABCC8.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Processo de Refinamento Metodológico

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Descrição da Estratégia PICO.

Quadro 2 – Descrição dos estudos incluídos na Revisão de Literatura segundo autor(es), ano de publicação, período de estudo, local de estudo, metodologia e resultado.

SIGLAS

ADP: adenosita difosfato;

ATP: adenosina trifosfato;

BVS/BIREME: Biblioteca Virtual em Saúde do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde;

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior;

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2;

DMG: diabetes *mellitus* gestacional;

DMN: diabetes *mellitus* neonatal;

DNP: diabetes neonatal persistente;

DNT: diabetes neonatal transitório;

GIG: grande para idade gestacional;

GLP-1: peptídeo semelhante a glucagon 1;

HHPI: hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância;

IADPSG: *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*;

IC: intervalo de confiança;

K⁺: potássio;

Kir6.2: subunidade formadora de poros;

MEDLINE/PubMed: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América;

OR: *odds ratio*;

PICO: paciente, intervenção, comparação e *outcomes*;

RCIU: restrição de crescimento intrauterino;

RN: recém-nascido;

RNPT: recém-nascidos pré-termo;

RR: risco relativo;

SNP: polimorfismos de nucleotídeo único;

SUR1: subunidade reguladora que se liga à sulfonilureia;

TIVTG: teste intravenoso de tolerância à glicose;

TOTG: teste oral de tolerância à glicose;

TOTG50g: teste oral de tolerância com 50 gramas de glicose.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 JUSTIFICATIVA	15
3 OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo Geral	16
3.2 Objetivos Específicos	16
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
5 METODOLOGIA.....	22
5.1 Desenho de Estudo.....	22
5.1.1 Etapas para seleção de artigos	22
5.1.2 Avaliação dos estudos segundo a estratégia PICO (CRITÉRIOS DE SISTEMATIZAÇÃO)	22
5.1.3 Processo de coleta dos dados	23
5.2 Local e Período de Estudo	24
5.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	24
5.3.1 Critérios de Inclusão	24
5.3.2 Critérios de Exclusão.....	24
6 RESULTADOS	25
7 DISCUSSÃO	33
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
9 REFERÊNCIAS	40
ANEXO: HIPOGLICEMIA E DIABETES MELLITUS NEONATAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	44

1 INTRODUÇÃO

O período neonatal representa o espaço de tempo compreendido entre o nascimento até o 28º dia de vida (GURGEL *et al.*, 2008). Durante esse tempo, inúmeras são as fragilidades dos recém-nascidos (RN), figurando dentre elas a necessidade de alimentação e a dependência de outras pessoas. As reservas de glicogênio de um RN são depletadas rapidamente, já que a transição do estado intraútero de infusão contínua de glicose é substituída com rapidez por um período de jejum pós-parto. Desse modo, o risco de hipoglicemia é extremamente significativo (SUNEHAG *et al.*, 2018; SBP, 2014; SPP, 2013).

Hipoglicemia neonatal é definida por um estado em que a dosagem plasmática de glicose é inferior a 47 mg/dL, na presença ou não de sintomas, tais como letargia, sucção débil, hipotermia e irritabilidade (THOMPSON-BRANCH *et al.*, 2017). Existem alguns fatores de maior risco para essa condição, destacando-se: prematuridade, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), sepse neonatal, filhos de mães diabéticas, doença hemolítica perinatal ou erros inatos do metabolismo (SUNEHAG *et al.*, 2018; SBP, 2014; SPP, 2013; ROZANCE, 2018; LIBERATORE JÚNIOR *et al.*, 2012). No que diz respeito a sua classificação, pode ser classificada em transitória, quando ocorre até as primeiras 48 horas de vida, ou persistente, quando os níveis de glicose continuam baixos após tal intervalo de tempo (ROZANCE, 2018).

A hiperglicemia neonatal, por outro lado, é caracterizada por níveis séricos de glicose > 125 mg/dL e tem o diabetes *mellitus* neonatal (DMN) como uma de suas principais causas (GURGEL *et al.*, 2008; THOMPSON-BRANCH *et al.*, 2017; SPP, 2013; MOREIRA *et al.*, 2009). Este é definido por hiperglicemia neonatal que necessite de insulinoterapia até três meses de vida. Os RN podem ser assistomáticos ou, inclusive, apresentar sintomas semelhantes aos apresentados na hipoglicemia neonatal (SPP, 2013).

Existem algumas mutações em genes específicos relacionadas com esses dois estados metabólicos em recém-nascidos. Uma delas está relacionada à alteração de genes que codificam proteínas que afetam a função das células beta pancreáticas, principalmente dos canais de potássio sensíveis à ATP (adenosina trifosfato), que possuem importante papel na secreção de insulina (LEVITSKY *et al.*, 2018). Mutações inativadoras desses genes são causas de hipoglicemia neonatal, enquanto que, mutações ativadoras, promovem o efeito contrário e causam, por sua vez, diabetes *mellitus* neonatal. Portanto, as duas condições clínicas estão intimamente relacionadas (GURGEL *et al.*, 2008; LIBERATORE JÚNIOR *et al.*, 2012; MOREIRA *et al.*, 2018).

Em face disso, o objetivo ora proposto nesta reflexão é construir, a partir de uma revisão sistemática da literatura, o estado da arte da hipoglicemia neonatal e sua relação com o diabetes nessa faixa etária.

2 JUSTIFICATIVA

Diante do quadro de Hipoglicemia Neonatal e DMN, faz-se necessário a discussão, de maneira cada vez mais consistente entre os profissionais de saúde, dos efeitos adversos que as disglícemias podem causar no desenvolvimento neuropsicomotor dos recém-nascidos, e, assim, tentar garantir que esses profissionais saibam manejar satisfatoriamente, as necessidades energéticas dos RN, a partir de uma demanda metabólica basal adequada.

Como a produção científica tem como objetivo apropriar-se da realidade para melhor analisá-la e, posteriormente, produzir transformações, a discussão sobre os impactos do controle glicêmico no período neonatal, além de aspecto prático muito relevante, reveste-se de importância para o meio acadêmico. Nesse contexto, uma maior quantidade de estudos e conteúdos sobre hipoglicemia neonatal e DMN pode ser o início de um processo de transformação que começa na academia e estende seus reflexos para a realidade social. Para o curso de Medicina e a área de conhecimento que envolve a saúde, pesquisas e trabalhos sobre este tema tornam-se necessários e pertinentes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Construir, a partir de uma revisão sistemática da literatura, o estado da arte da hipoglicemia neonatal e sua relação com o diabetes nessa faixa etária.

3.2 Objetivos Específicos

- Elaborar, a partir de uma revisão sistemática da literatura, um conjunto de considerações que esclareçam a relação entre hipoglicemia e diabetes neonatal;
- Verificar a forma como o tema vem sendo abordado nas produções científicas e suas implicações para novas formas de tratamento.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O período neonatal corresponde ao intervalo que vai desde o nascimento até o 28º dia de vida (GURGEL *et al.*, 2008). Os recém-nascidos, dentre outras fragilidades, necessitam de alimentação frequente, uma vez que suas reservas de glicogênio apenas fornecem glicose por até 4 horas. Sendo assim, apresentam um risco elevado para desenvolver hipoglicemia, que se deve à transição do estado intrauterino com alimentação contínua para um estado relativo de jejum pós-natal, bem como à grande massa cerebral ainda imatura que consome elevadas quantidades de glicose, o seu mais importante substrato (SUNEHAG *et al.*, 2018; SBP, 2014; SPP, 2013). O cérebro é o órgão primário na utilização da glicose, sendo o seu tamanho o principal determinante da produção do carboidrato. Em situação de carência, os corpos cetônicos transformam-se em substrato energético alternativo capaz de cruzar a barreira hematoencefálica (SBP, 2014; HARDING *et al.*, 2013).

Uma vez que o cordão umbilical é cortado, o suprimento exógeno de glicose cessa, e as concentrações de glicose no sangue caem. Essa queda resulta na diminuição da secreção de insulina e aumento dos hormônios contrarregulatórios à insulina – como a adrenalina, o glucagon, o cortisol e o hormônio de crescimento, responsáveis também pelo aumento da produção hepática de glicose. Juntas, tais mudanças iniciam a produção de glicose endógena fetal via glicogenólise e gliconeogênese, com a consequente estabilização da glicemia, embora as concentrações séricas do adulto não sejam atingidas até aproximadamente 72 horas de vida (SUNEHAG *et al.*, 2018). Entretanto, a secreção inapropriadamente aumentada de insulina (hiperinsulinemia), sem relação com os níveis de glicemia, marca o aumento da utilização da glicose pelos tecidos sensíveis às ações da insulina, ao mesmo tempo em que inibe a produção endógena de glicose, bloqueando a glicólise e a gliconeogênese. Em decorrência desse bloqueio, não ocorre produção de corpos cetônicos. A queda acentuada dos níveis glicêmicos e a falta de produção de corpos cetônicos são as causas dos danos cerebrais frequentemente associados a essa condição clínica. O cérebro em desenvolvimento, ávido por combustível, não tem como utilizar nenhuma fonte energética, tornando a hipoglicemia uma das emergências do período neonatal (LIBERATORE JÚNIOR *et al.*, 2012).

Dentre as principais condições de risco para hipoglicemia neonatal, destacam-se: baixa produção de glicogênio hepático – prematuridade, restrição de crescimento intrauterino; aumento do consumo/depleção dos estoques de glicogênio hepático (estresse perinatal, sepse, hipotermia, pós-datismo e policitemia); hiperinsulinismos em RN grandes para idade gestacional (GIG), filho de mãe diabética, doença hemolítica perinatal, insulinoma, uso

materno de beta-adrenérgicos; presença de doença de base, como os erros inatos do metabolismo (deficiência da glicose 6-fostato, frutose 1-6-difosfatase, galactosemia), doenças endócrinas com hipopituitarismo, deficiência de glucagon, hipocortisolismo; e após exsanguineotransfusão total (SUNEHAG *et al.*, 2018; SBP, 2014; SPP, 2013; ROZANCE, 2018; LIBERATORE JÚNIOR *et al.*, 2012).

A hipoglicemia neonatal é definida por uma dosagem plasmática de glicose inferior a 47 mg/dL, na presença ou não de sintomas e pode ser classificada, quanto ao tempo de evolução, em transitória (até as primeiras 48 horas de vida) ou persistente, definida como concentrações de glicose plasmática persistentes baixas para além das primeiras 48 horas de vida (ROZANCE, 2018). A hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI), também chamada de hiperinsulinismo congênito, hipoglicemia hiperinsulinêmica familiar e hipertrofia primária de ilhotas (nesidioblastose), é a causa mais comum de hipoglicemia persistente em neonatos e lactentes, incidindo esporadicamente em uma frequência entre 1:30.000 e 1:40.000 nascidos vivos. Tem sido descrita uma prevalência maior em comunidades com alto grau de consanguinidade, sugerindo uma herança autossômica recessiva (LAZARINE *et al.*, 2000). Os sinais e sintomas no período neonatal tendem a ser inespecíficos, incluindo tremores, irritabilidade, sucção débil, recusa alimentar, hipotonia, letargia, taquipneia, cianose, coma, convulsões e hipotermia, que podem estar associados também a outras condições tais como sepse, desconforto respiratório, cardiopatias e uso de drogas maternas. Para se atribuírem os sinais e sintomas à hipoglicemia é necessário verificar-se a tríade de Whipple: baixa concentração de glicose, clínica consistente com hipoglicemia e resolução dos sinais e sintomas após a normalização da glicemia (SPP, 2013; ROZANCE, 2018).

A determinação da glicemia capilar através de tiras reagentes é rápida, fácil e barata, contudo, não ideal, por ter acuidade diminuída para valores de glicose plasmática inferiores a 40 - 45 mg/dL e a glicemia capilar ser inferior à dose plasmática em 10 - 18%. Assim, é necessária uma confirmação diagnóstica através da avaliação laboratorial de outros exames adicionais, conhecidos como “amostra crítica”. A amostra crítica é a coleta de amostras para dosagem sérica de glicose, insulina e/ou peptídeo C, cortisol, hormônio de crescimento e cromatografia de aminoácidos, além da sedimentoscopia urinária (corpos cetônicos, substâncias redutoras e cromatografia dos ácidos orgânicos), gasometria arterial (pH e bicarbonato) e pesquisa para erros inatos de metabolismo. Nos casos altamente sugestivos, não há a necessidade da realização de todos os exames ao mesmo tempo e as amostras podem ser estocadas para posterior análise, se necessário. O diagnóstico laboratorial compreende a

documentação de concentrações detectáveis de insulina na vigência de hipoglicemia, associada à cetonemia negativa e concentrações reduzidas de ácidos graxos circulantes. Por vezes, somente uma dosagem não é suficiente para a conclusão diagnóstica e, na dúvida, a necessidade de altas taxas de infusão endovenosa de glicose deve dirigir o diagnóstico (SPP, 2013; THOMPSON-BRANCK *et al.*, 2017; LIBERATORE JÚNIOR *et al.*, 2012; SUNEHAG *et al.*, 2018).

Já a hiperglicemia neonatal é caracterizada pela presença de glicose > 125 mg/dL no sangue ou glicose > 150 mg/dL no plasma. Está relacionada a uma secreção de insulina diminuída, a uma supressão incompleta da produção hepática de glicose ou à produção de contrahormônios relacionados à resposta ao estresse. Pode ser causada por aporte excessivo de glicose endovenosa, prematuridade ou RN de muito baixo peso, sepse e uso de corticosteroides. O diabetes *mellitus* neonatal é uma das causas de hiperglicemia neonatal e é definido como presença de hiperglicemia que necessite de insulino terapia até três meses de vida. É uma doença rara, com estimativa de incidência de aproximadamente 1:400.000 a 1:500.000 nascidos vivos (GURGEL *et al.*, 2008; SPP, 2013; MOREIRA *et al.*, 2009; HARDING *et al.*, 2017).

Existem duas formas do diabetes *mellitus* neonatal: transitória e permanente. No diabetes neonatal transitório (DNT), os RN desenvolvem hiperglicemia com hipoinsulinemia, necessitando de tratamento com insulina exógena e, após aproximadamente três meses, entra em remissão. O RCIU é muito observado, reforçando a importância da insulina para o crescimento fetal. O diabetes neonatal permanente (DNP) também ocorre nos primeiros três meses de vida, entretanto, não entra em remissão. Está menos relacionado com RCIU, o que pode sugerir, nesse caso, que a deficiência nas células beta pancreáticas ocorra mais tardiamente, após o nascimento (GURGEL *et al.*, 2008; MOREIRA *et al.*, 2009). O DNP está associado com as mutações nos genes KCNJ11 e ABCC8 (MOREIRA *et al.*, 2009); mutações no gene ABCC8 também foram associadas ao DNT (STARK *et al.*, 2018; HARDING *et al.*, 2017).

Os RN com hiperglicemia podem ser assintomáticos, apresentar sinais e sintomas de uma doença de base e outros sintomas como desidratação, letargia, irritabilidade, convulsões, coma e hemorragia ventricular, devido ao aumento da osmolaridade plasmática. No caso do diabetes *mellitus* neonatal, pode-se observar o RCIU, baixo peso, glicosúria e acidose metabólica com ou sem cetonúria (SPP, 2013). O diagnóstico é feito através da dosagem da glicemia e exames complementares para excluir causas secundárias (hemograma, proteína C reativa, função renal, eletrólitos e culturas específicas). A avaliação da glicosúria de forma

isolada não é um bom marcador para hiperglicemia, uma vez que alguns RN ainda apresentam uma imaturidade do sistema tubular renal e podem apresentar glicosúria em condições normais. As medidas da insulina sérica e do peptídeo C sérico e urinário podem ser solicitadas quando há suspeita de diabetes *mellitus* neonatal, esperando-se níveis mais baixos nos casos de DNP (SPP, 2013).

Quando os níveis de glicemia se tornam superiores a 180 - 200 mg/dL, medidas terapêuticas devem ser instituídas. É importante tratar as causas secundárias, se houver, a exemplo de sepse, e suspender medicamentos hiperglicemiantes. Deve ser feita a diminuição da infusão de glicose endovenosa, aumentar o aporte de proteínas (aminoácidos) e, principalmente, a insulino-terapia, indicada nos casos de glicemia > 200 a 250 mg/dL e persistentes (>12 horas). A terapia com insulina melhora a tolerância à glicose e permite o maior fornecimento de calorías ao RN, o que melhora o ganho de peso e desenvolvimento (SPP, 2013; STARK *et al.*, 2018; HARDING *et al.*, 2017). No caso do diabetes neonatal, o tratamento se baseia em insulino-terapia e as sulfonilureas têm sido estudadas como tratamento alternativo, uma vez que causam o fechamento dos canais de potássio sensíveis a ATP (GURGEL *et al.*, 2008; STARK *et al.*, 2018).

Muitas mutações estão relacionadas com a presença de Hipoglicemia Neonatal Persistente e Diabetes *Mellitus* Neonatal. Uma delas está relacionada à alteração de genes que codificam proteínas que afetam a função das células beta pancreáticas, principalmente dos canais de potássio sensíveis à ATP (LEVITSKY *et al.*, 2018). Esse canal é formado por duas subunidades diferentes codificadas pelos genes KCNJ11 e ABCC8, os quais estão localizados no cromossomo 11p15.1 e possuem importante papel na secreção de insulina estimulada pela glicose (GURGEL *et al.*, 2008; LIBERATORE JÚNIOR *et al.*, 2012; MOREIRA *et al.*, 2009; STARK *et al.*, 2018; HARDING *et al.*, 2017; LAZARINE *et al.*, 2000).

Mutações inativadoras desses genes são causas de hipoglicemia neonatal hiperinsulinêmica, devido a uma modificação dos canais de potássio (K^+) que permanecem fechados, graças ao aumento da relação ATP/ADP (adenosina difosfato), despolarizando a membrana plasmática. Essa despolarização favorece o influxo de cálcio através dos canais de cálcio voltagem-sensível, permitindo a secreção de insulina das células beta pancreáticas. Por outro lado, mutações ativadoras desses genes promovem o efeito contrário nos canais de K^+ , que permanecem abertos, promovendo influxo de potássio e hiperpolarização da membrana plasmática, o que impede a secreção de insulina e causa, por sua vez, diabetes *mellitus* neonatal. Desse modo, as duas condições clínicas estão intimamente relacionadas, já que

defeitos em um mesmo canal podem significar secreção aumentada ou insuficiente de insulina (GURGEL *et al.*, 2008; LIBERATORE JÚNIOR *et al.*, 2012; MOREIRA *et al.*, 2009).

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho de Estudo

A revisão sistemática da literatura se caracteriza enquanto estudo que analisa a produção bibliográfica em determinada área temática, dentro de um recorte de tempo, fornecendo uma visão geral ou um relatório do estado da arte sobre um tópico específico, evidenciando novas ideias, métodos e subtemas que têm recebido maior ou menor ênfase na literatura selecionada.

5.1.1 Etapas para seleção de artigos

- a) Os artigos foram inicialmente selecionados de acordo com o descritor: “‘hipoglicemia neonatal’ ou ‘diabetes neonatal’ ou ‘mutação genes KCNJ11 e ABCC8’”, obedecendo aos filtros do Portal da CAPES/MEC (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - www.periodicos.capes.gov.br), da BVS/BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde - <http://bvsa.org/>) e da MEDLINE/PubMed (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), sendo posteriormente avaliados separadamente, pelas pesquisadoras, segundo os critérios de inclusão e exclusão. Os resumos de todos os textos (*abstracts*) foram avaliados por ambas revisoras, de maneira independente. As discordâncias foram submetidas à reavaliação para inclusão ou exclusão, em consenso pelas revisoras. Além da busca nas bases de dados eletrônicas, foi realizada, sistematicamente, a pesquisa (busca ativa) em referências bibliográficas dos artigos selecionados, bem como outras revisões sistemáticas;
- b) Resgate do artigo completo em revistas ou jornais disponíveis no Portal Periódicos CAPES/MEC, BVS/BIREME e MEDLINE/PubMed, seguido de leitura do artigo completo pelas revisoras para seleção ou exclusão do artigo; as discordâncias foram submetidas à reavaliação para inclusão ou exclusão, em consenso.

5.1.2 Avaliação dos estudos segundo a estratégia PICO (CRITÉRIOS DE SISTEMATIZAÇÃO)

A pesquisa dos dados se deu a partir da estratégia PICO (SANTOS *et al.*, 2007), o qual é um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfechos) – **Quadro 1** (SANTOS *et al.*, 2007).

Quadro 1 – Descrição da Estratégia PICO (SANTOS *et al.*, 2007).

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou problema	Podem ser um único paciente, um grupo de pacientes com uma condição particular ou um problema de saúde. Representa a intervenção de interesse, que pode ser terapêutica (ex: diferentes tipos de curativo), preventiva (ex: vacinação), diagnóstica (ex: mensuração da pressão arterial), prognóstica, administrativa ou relacionada a assuntos econômicos.
I	Intervenção	Definida como uma intervenção padrão, a intervenção mais utilizada ou nenhuma intervenção.
C	Controle ou comparação	
O	Desfecho ("outcomes")	Resultado esperado

A formulação da questão norteadora do presente estudo foi baseada nos seguintes componentes:

- P: hipoglicemia neonatal e diabetes *mellitus* neonatal;
- I: Não se aplica;
- C: Não se aplica;
- O: Relação entre o diabetes e a hipoglicemia neonatal.

Com esses componentes, foi formulado um questionamento de pesquisa que orientou a busca bibliográfica de evidências nas bases de dados: “Existe relação entre a hipoglicemia e o diabetes *mellitus* em recém-nascidos?”.

Os descritores foram identificados para cada um dos termos da estratégia PICO, sendo: hipoglicemia neonatal e diabetes *mellitus* neonatal (controlados); e mutação genes KCNJ11 e ABCC8 (não controlados). Foram utilizados operadores *booleanos* (delimitadores) para combinar os descritores na busca pelas bases de dados. Selecionados os termos para cada um dos componentes da estratégia PICO, eles foram inter-relacionados em uma pesquisa final (SANTOS *et al.*, 2007) da seguinte forma: “‘hipoglicemia neonatal’ ou ‘diabetes neonatal’ ou ‘mutação genes KCNJ11 e ABCC8’”.

5.1.3 Processo de coleta dos dados

Após a seleção dos artigos, todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra em conjunto pelas pesquisadoras. Prosseguiu-se a indexação ao banco de dados as principais informações de cada trabalho, que foram extraídas por uma autora e revisadas pela segunda autora, a qual verificou os dados coletados.

5.2 Local e Período de Estudo

Foram acessados os bancos de dados do Periódico CAPES/MEC, BVS/BIREME e MEDLINE/PubMed, utilizando-se as palavras dos descritores hipoglicemia neonatal, diabetes neonatal e mutação genes KCNJ11 e ABCC8 nos idiomas de origem de cada biblioteca virtual. A pesquisa dos artigos utilizados nesse estudo foi realizada entre os meses de março e agosto de 2018.

5.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

5.3.1 Critérios de Inclusão

Para isso, foram utilizados os seguintes critérios de refinamento: estudos publicados entre janeiro de 2008 e agosto de 2018; acrescidos de artigos anteriores que sejam essenciais para o trabalho; nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Participaram da análise segundo o autor, o ano de publicação, o local, o período do estudo, o grupo alvo (humanos) e a metodologia adotada – metanálises, revisões sistemáticas da literatura, ensaios clínicos randomizados e estudos comparativos de coorte e caso-controle. Ainda, puderam ser acrescentadas bibliografias selecionadas a partir das referências contidas nos textos encontrados.

5.3.2 Critérios de Exclusão

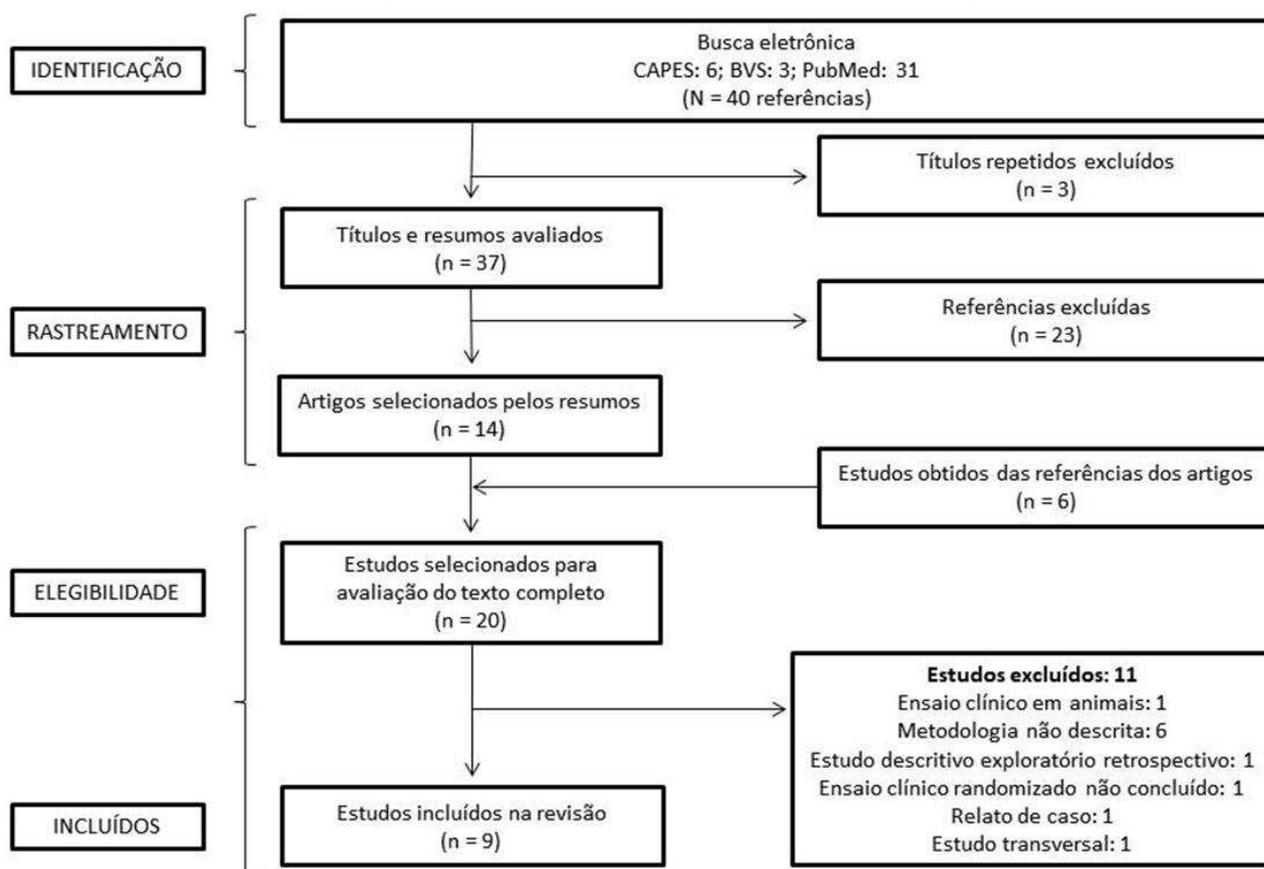
Foram excluídos os textos coincidentes, bem como os estudos indisponíveis na íntegra, e também aqueles que não continham informações detalhadas sobre a abordagem metodológica e os objetivos dos trabalhos. Pesquisas feitas em animais completaram a lista dos critérios excludentes dessa revisão.

6 RESULTADOS

Foram encontradas 40 referências na pesquisa eletrônica, dentre elas: três na base de dados BVS, seis no Portal CAPES e 31 no PubMed. Três textos repetidos do Portal CAPES foram automaticamente excluídos. Restaram 37 títulos e resumos para serem avaliados, dos quais 23 não foram incluídos por não atenderem aos critérios de inclusão pré-estabelecidos na metodologia e 14 foram selecionados para leitura do estudo completo. Além disso, foram acrescentadas seis bibliografias, selecionadas a partir da lista de referências dos textos lidos, resultando, assim, em um total de 20 artigos para serem lidos na íntegra.

Das 20 referências selecionadas e lidas, uma não foi incluída por se tratar de um ensaio clínico em animais da Biblioteca Virtual em Saúde; seis foram excluídas por não conterem informações sobre a metodologia do trabalho ou apresentarem abordagem metodológica pouco detalhada, sendo duas dessas da BVS e quatro do PubMed; um artigo do Portal CAPES não foi incluído por ser um estudo descritivo exploratório retrospectivo; e três textos do PubMed foram excluídos por se tratarem de um ensaio clínico randomizado ainda em fase de realização, um relato de caso e um estudo transversal. Ao final do processo de refinamento foram selecionados nove artigos para fazerem parte dessa revisão (**Figura 1**).

Figura 1 – Processo de Refinamento Metodológico



Cinco estudos (55,5%) foram realizados nos Estados Unidos da América, um estudo (11,1%) foi realizado na Nova Zelândia, um estudo (11,1%) foi realizado na França, um estudo (11,5%) foi realizado no Brasil e um estudo (11,1%) foi realizado na Rússia. O período de realização das pesquisas variou entre 1985 a 2016. As publicações encontradas variaram de 2012 a 2017. Dentre os estudos selecionados para essa revisão, dois deles (22,2%) são estudos de dupla análise, um ensaio clínico randomizado/coorte observacional e um estudo de coorte/metanálise; um deles (11,1%) se trata de uma revisão sistemática da literatura; três (33,3%) estudos são ensaios clínicos randomizados; e três (33,3%) se classificam como estudos de coorte.

O estudo Calabria *et al.* (2012) buscou avaliar o efeito da Exendina 9-39 [antagonista do receptor do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1)] na glicemia de jejum em indivíduos com hiperinsulinismo congênito. Dos nove indivíduos estudados, seis pacientes apresentavam a mutação heterozigoto dominante no gene ABCC8, enquanto dois possuíam a mutação homozigoto recessiva Ashkenazi ABCC8 3992-9G>A e um apresentava o componente heterozigoto recessivo para a mutação ABCC8. Os três indivíduos com mutações recessivas haviam passado por algum grau de pancreatemia durante a infância.

Após doze horas de jejum, o valor da glicemia sérica durante a infusão de Exendina 9-39 foi maior quando comparado com os níveis glicêmicos séricos durante a infusão do placebo. A média de glicose no sangue do começo até o final da infusão – após 360 minutos – foi significativamente maior durante a infusão de Exendina 9-39 em comparação com o placebo ($p = 0,013$) (CALABRIA *et al.*, 2012).

As taxas de insulina também foram avaliadas e, durante todo o período de infusão, a área abaixo da curva (concentração plasmática *versus* tempo) média desse hormônio foi maior para o placebo do que para Exendina 9-39 no geral, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa (todos os valores de $p > 0,29$). Já a relação entre insulina e glicose foi significativamente menor durante a infusão de Exendina 9-39 em doses mais altas (100 pmol/kg/min: $p = 0,11$; 300 pmol/kg/min: $p = 0,016$; e 500 pmol/kg/min: $p = 0,045$) (CALABRIA *et al.*, 2012).

A média da área abaixo da curva (concentração plasmática *versus* tempo) do peptídeo C foi maior no geral para o placebo e, a do glucagon, não foi diferente entre o placebo e a Exendina 9-39. Em nenhum dos casos houve significância estatística. Do mesmo modo, não houve efeito do tratamento com a análise da média da área abaixo da curva (concentração plasmática *versus* tempo) do GLP-1 intacto ($p = 0,8$) (CALABRIA *et al.*, 2012).

Além disso, o tratamento com Exendina 9-39 inibiu a secreção de insulina estimulada por aminoácidos em ilhotas dos pacientes com hiperinsulinismo congênito (glicose *versus* mistura de aminoácidos: $p = 0,001$; mistura de aminoácidos *versus* mistura de aminoácidos com Exendina 9-39: $p = 0,003$) (CALABRIA *et al.*, 2012).

Goode *et al.* (2016) realizou uma análise de um ensaio clínico randomizado, realizado em 1985, com 985 bebês buscando encontrar a associação de hipoglicemia neonatal e alterações do desenvolvimento acadêmico, cognitivo e comportamental.

Dos 985 bebês, 745 crianças tiveram níveis de glicose registrados e duas foram excluídas por hiperglicemia (glicemia > 180 mg/dL). A maioria das crianças ($n = 461$) foi considerada hipoglicêmica – com glicose ≤ 45 mg/dL – e estas foram subdivididas por faixas de glicemia em três grupos de acordo com o grau de severidade, sendo: grave, com nível de glicose ≤ 35 mg/dL ($n = 153$); moderada, com glicemia entre 36 - 40 mg/dL ($n = 126$); e leve, com nível glicêmico de 41 - 45 mg/dL ($n = 182$). O restante ($n = 284$) foi considerado normoglicêmico, com glicemia entre 46 - 180 mg/dL, compondo o quarto grupo, que serviu como controle (GOODE *et al.*, 2016).

Não foram encontradas diferenças entre os quatro grupos de bebês nascidos pré-termo em medidas de avaliação cognitiva ou acadêmica em três, oito ou dezoito anos, após o ajuste para variáveis demográficas e de confusão. As variáveis de confusão estatisticamente significantes encontradas no estudo foram: distribuição do local ($p < 0,0001$), escolaridade materna ($p = 0,0001$), raça materna ($p = 0,007$), idade gestacional ($p = 0,008$) e peso ao nascer ($p = 0,007$). A avaliação do comportamento também não foi significativamente diferente entre os quatro grupos em oito anos ($p = 0,80$). Um achado dessa bibliografia foi o fato de crianças hipoglicêmicas graves, com glicemia ≤ 35 mg/dL, terem apresentado comportamentos problemáticos inferiores aos demais grupos ($p = 0,001$) (GOODE *et al.*, 2016).

Enquanto que Tam *et al.* (2012) investigaram a contribuição da hipoglicemia nas primeiras 24 horas após o nascimento à lesão cerebral em recém-nascidos a termo com risco de encefalopatia neonatal. Hipoglicemia nas primeiras 24 horas após o nascimento foi detectada em 16% dos pacientes analisados na coorte.

Ajustando-se a potenciais confundidores de desconforto perinatal precoce e necessidade de reanimação, a hipoglicemia neonatal foi associada a um aumento de 3,72 vezes da lesão do trato corticoespinhal [*odds ratio* (OR) 3,72; intervalo de confiança (IC) 95% 1,02 - 13,57; $p = 0,047$], única lesão cerebral que teve significância estatística demonstrada. A hipoglicemia também foi associada com aumento de 4,82 vezes da chance de piora do escore neuromotor em um ano de idade (IC 95% 1,09 - 21,35; $p = 0,038$) e um escore

cognitivo e de linguagem de 15 pontos na Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil (IC 95% -26- -3, $p = 0,015$) (TAM *et al.*, 2012).

A hipoglicemia neonatal está associada a riscos adicionais no contexto de encefalopatia neonatal com aumento da lesão do trato corticoespinal e resultados adversos motores e cognitivos. Independentemente da hipóxia-isquemia, a hipoglicemia é um problema comum em recém-nascidos. A hipoglicemia neonatal tem sido associada a desfechos adversos em bebês a termo, resultando em deficiência visual, epilepsia focal e déficits cognitivos (TAM *et al.*, 2012).

Outro estudo que analisou a relação entre hipoglicemia neonatal e desfechos tardios foi o realizado por Harris *et al.* (2016). Nesse artigo, o objetivo era determinar se haveria algum benefício no neurodesenvolvimento em recém-nascidos com hipoglicemia quando tratados precocemente com dextrose.

Esse ensaio clínico observou que as taxas de comprometimento foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento [dextrose (38%) *versus* placebo (34%), risco relativo (RR) 1,11, IC 95% 0,75 - 1,63, $p = 0,60$]. A taxa de dificuldade de processamento também foi semelhante em ambos os grupos de tratamento [dextrose (10%) *versus* placebo (18%), RR 0,52, IC 95% 0,23 - 1,15, $p = 0,10$]. Sessenta e uma crianças (33%) apresentaram atraso no desenvolvimento, com taxas semelhantes em ambos os grupos de tratamento [dextrose (34%) *versus* placebo (32%), RR 1,07 IC 95% 0,71 - 1,61, $p = 0,75$]. Desse modo, não houve significância estatística nos resultados apresentados (HARRIS *et al.*, 2016).

No estudo realizado por Ma *et al.* (2013), foi utilizado o teste oral de tolerância com 50 gramas de glicose (TOTG50g) e aferição da glicemia após uma hora em gestantes entre 24 - 30 semanas a fim de relacionar com desfechos obstétricos e neonatais.

Quanto aos desfechos neonatais, que mais interessam para nosso estudo, houve uma incidência significativamente menor de hipoglicemia neonatal (glicose < 35 mg/dL dentro de duas horas após o nascimento) naqueles filhos de mães com um TOTG50g < 90 mg/dL ($p = 0,006$). O exame por incrementos de 10 mg mostrou uma tendência de aumento da hipoglicemia neonatal com maior valor de TOTG50g ($p = 0,011$) (MA *et al.*, 2013).

O estudo de Sokolova *et al.* (2015) buscou avaliar, em habitantes da Rússia, os polimorfismos genéticos associados ao diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Nessa referência, ao avaliar os genótipos rs5219 (p.E23K) e rs757110 (p.S1369A), descobriu-se que a distribuição de ambos os polimorfismos correspondia a um equilíbrio de Hardy-Weinberg em pacientes com DM2 e grupos controle. Ou seja, esses genótipos obedeceriam à expressão $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, nessa população específica.

As frequências de ocorrência do alelo T de rs5219 em KCNJ11 foram 0,62 e 0,623 nos grupos caso e controle, respectivamente. As frequências de ocorrência do alelo G de rs757110 em ABCC8 foram 0,61 e 0,62 nos grupos caso e controle, nessa sequência. A avaliação da associação entre o DM2 e os genótipos estudados foram estimadas por meio da análise de regressão logística ajustada por idade e sexo para três modelos de herança: aditiva, dominante e recessiva. O resultado encontrado foi que nem o rs5219 nem o rs757110 estavam associados ao DM2 nos pacientes estudados (SOKOLOVA *et al.*, 2015).

Além disso, o estudo de Sokolova *et al.* (2015) incluiu duas metanálises, combinando dados previamente publicados com os dados encontrados no próprio estudo. A primeira foi sobre a associação entre rs5219 e DM2. O tamanho total da amostra foi de 137.298 pacientes estudados em 45 estudos. Em 41 deles, o alelo 5219 (T) foi o alelo de risco; em quatro estudos, o alelo oposto foi identificado como o risco. O OR total para todos os estudos foi 1,14 (IC 95% 1,11 - 1,17), com significância estatística de $p = 6 \times 10^{-22}$.

Considerando as metanálises realizadas separadamente de acordo com a etnia, heterogeneidade significativa foi encontrada para os subgrupos caucasiano, indiano e árabe. O maior OR foi obtido para os árabes (OR = 1,28, IC 95% 1,15 - 1,42) e o menor OR foi observado para os asiáticos (OR = 1,11, IC 95% 1,07 - 1,14) (SOKOLOVA *et al.*, 2015).

A segunda metanálise realizada foi sobre a associação entre rs757110 do ABCC8 e DM2. O total foi de dez estudos, incluindo o de Sokolova *et al.* (2015), e o tamanho total da amostra foi de 14.136 indivíduos. O OR total foi 1,14 (IC 95% 1,08 - 1,19; $p = 2 \times 10^{-6}$) e não houve heterogeneidade entre os estudos ($p = 0,41$) (SOKOLOVA *et al.*, 2015).

Sabe-se que os genes KCNJ11 e ABCC8 codificam, respectivamente, a subunidade formadora de poros (Kir6.2) e subunidade reguladora que se liga à sulfonilureia (SUR1) do canal K-ATP da célula β pancreática, com um papel crítico na secreção de insulina e na homeostase da glicose. Ainda, tem-se o TCF7L2, responsável por codificar um fator de transcrição expresso em células β pancreáticas que regulam a produção e processamento de insulina (SONG *et al.*, 2017). Partindo do princípio que as sulfonilureias são drogas amplamente utilizadas no tratamento de pacientes com DM2 e que mutações desses genes podem afetar a secreção de insulina estimulada por tal medicação, Song *et al.* (2017) avaliaram as associações entre variantes moleculares dos genes KCNJ11, ABCC8 e TCF7L2 e resposta ao tratamento com sulfonilureia nesses indivíduos com DM2.

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) localizados em KCNJ11: rs5219 (E23K), ABCC8: rs757110 (A1369S), rs1799854 (íntron 15, éxon 16-3C/T), rs1799859 (R1273R), e TCF7L2: rs7903146 (íntron 4) foram significativamente associados com

respostas a sulfonilureias. Oito SNPs *missense* KCNJ11, 23 SNPs *missense* ABCC8 e dois SNPs *missense* TCF7L2 podem afetar as funções proteicas. Desses, estudos prévios mostraram que alelos mutantes de quadro SNPs de sentido negativo KCNJ11 e cinco SNPs *missense* ABCC8 podem ser resgatados com sucesso por tratamentos com sulfonilureia. Além disso, três SNPs não codificantes de TCF7L2 (rs7903146, rs11196205 e rs12255372) são preditos como fatores de risco (SONG *et al.*, 2017).

Segundo Song *et al.* (2017), uma abordagem personalizada para cada indivíduo, adaptando a terapia com sulfonilureia em pacientes com DM2, de acordo com seus genótipos de KCNJ11, ABCC8 e TCF7L2, poderia alcançar uma eficácia ótima no tratamento. Vale ressaltar que nenhuma definição uniforme de resposta à terapia com sulfonilureia foi estabelecida.

Beltrand *et al.* (2012) objetivaram descrever o resultado metabólico a longo prazo de crianças com hiperinsulinismo congênito após pancreatectomia eletiva quase total (em média, exérese de 95% do tecido pancreático) ou parcial. Após pancreatectomia quase total, 59% das crianças com hiperinsulinismo congênito difuso ainda apresentavam hipoglicemia leve ou assintomática – que respondia aos tratamentos e desaparecia em cinco anos – e cerca de um terço dos pacientes apresentava hipoglicemia pré-prandial e hiperglicemia pós-prandial, podendo persistir até os cinco anos de idade. Hiperglicemia foi encontrada em 53% dos pacientes imediatamente após a cirurgia; sua incidência aumentou regularmente para 100% aos 13 anos. A incidência cumulativa de pacientes tratados com insulina foi de 42% aos oito anos e atingiu 91% aos 14 anos, contudo, a progressão para dependência de insulina foi muito variável. No hiperinsulinismo congênito focal, hipoglicemia ou hiperglicemia eram raras, leves e transitórias.

As respostas plasmáticas de insulina ao teste intravenoso de tolerância à glicose (TIVTG) e TOTG correlacionaram-se bem com as alterações glicêmicas. No estado de jejum, a insulina plasmática foi significativamente maior nas formas difusa do que nas focais, associando-se a valores glicêmicos ligeiramente mais baixos. Por outro lado, todos os índices de secreção de insulina estimulada por glicose foram significativamente menores, o que foi associado à hiperglicemia pós-prandial (ou pós-glicose) nas formas difusas. Índices de sensibilidade à insulina não diferiram entre as duas formas (BELTRAND *et al.*, 2012).

Pacientes com hiperinsulinismo congênito focal são curados de hipoglicemia após cirurgia limitada, enquanto o resultado de hiperinsulinismo congênito difuso é muito variável após pancreatectomia quase total, embora a incidência de diabetes insulino-dependente seja muito alta no início da adolescência (BELTRAND *et al.*, 2012).

Gestantes diagnosticadas com diabetes *mellitus* gestacional (DMG) foram estudadas por Amaral *et al.* (2015), no intuito de avaliar associações entre DMG – diagnosticado de acordo com os critérios da International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) – e a ocorrência de desfechos neonatais adversos, dentre os quais: prematuridade, peso excessivo para a idade gestacional, índice de Apgar baixo, hipoglicemia neonatal e internação em unidade de tratamento intensivo neonatal.

Os recém-nascidos das gestantes com DMG apresentaram maior risco relativo de prematuridade (RR 2,3; IC 95% 1,1 - 5,0), peso excessivo para a idade gestacional (RR 1,6; IC 95% 1,1 - 2,5) e hipoglicemia neonatal (RR 4,2; IC 95% 1,4 - 12,3). As associações entre DMG e escores baixos de Apgar no primeiro e no quinto minuto não se mostraram significativas: RR 1,9; IC 95% 0,9 - 3,8 e RR 2,1; IC 95% 0,4 - 11,3, respectivamente. Não houve aumento do risco de internação em unidade de tratamento intensivo neonatal dos recém-nascidos de gestantes diabéticas (RR 1,4; IC 95% 0,6 - 3,2) (AMARAL *et al.*, 2015).

Os resultados os estudos selecionados encontram-se resumidos no **Quadro 2**.

Quadro 2 – Descrição dos estudos incluídos na Revisão de Literatura segundo autores, ano de publicação, período de estudo, local de estudo, metodologia e resultado.

ESTUDO	PERÍODO DE ESTUDO	LOCAL DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADO
Calabria <i>et al.</i> (2012)	2012	Children's Hospital of Philadelphia (EUA)	Ensaio clínico randomizado (n = 9)	Exendina previne hipoglicemia e mantém a estabilidade da glicemia durante jejum prolongado. As taxas de insulina foram menores durante a infusão com Exenatida. O glucagon em jejum e o GLP-1 não foram afetados pelo tratamento.
Goode <i>et al.</i> (2016)	1985 – 1988	8 cidades dos EUA	Ensaio clínico randomizado (n = 985)	Não foram encontradas diferenças em avaliações cognitivas, acadêmicas ou comportamentais significativas entre os 4 grupos de RN pré-termos. Crianças com hipoglicemia grave apresentaram menos comportamentos problemáticos.
Tam <i>et al.</i> (2012)	1994 – 2010	Universidade da Califórnia (San Francisco, EUA)	Estudo de coorte prospectiva (n = 94)	A hipoglicemia neonatal está associada a riscos adicionais no contexto de encefalopatia neonatal com aumento da lesão do trato corticoespinhal e resultados adversos motores e cognitivos em recém-nascidos a termo.

Harris <i>et al.</i> (2016)	2010 – 2013	Waikato Women's Hospital (Hamilton, Nova Zelândia)	Ensaio clínico randomizado (n = 237)	Tratamento com dextrose não está associado com efeitos adversos do neurodesenvolvimento, função executiva, visão e crescimento em 2 anos.
Ma <i>et al.</i> (2012)	2002 – 2007	Eunice Kennedy Shriver National Intitute of Child Health and Human Development (EUA)	Estudo de dupla análise: - Ensaio clínico randomizado - Coorte observacional (n = 436)	As gestantes com idade gestacional entre 24 e 30 semanas com TOTG50g com resultados < 90 mg/dL após 1h está associada a um menor risco de hipoglicemia neonatal.
Sokolova <i>et al.</i> (2015)	2015	Novosibirsk Regional State Hospital (Rússia)	Estudo de dupla análise: - Coorte (n = 1798) - Metanálise	- Coorte: não há associação das mutações rs5219 ou rs757110 com DM2 nessa população. - Metanálise: variação genética causal para ABCC8 /KCNJ11 no DM2 com OR de 1,15 em caucasianos e asiáticos.
Song <i>et al.</i> (2017)	2016	-	Revisão sistemática de literatura (n = 17)	Uma abordagem personalizada, adaptando o tratamento com sulfonilureia em pacientes com DM2, de acordo com seus genótipos de KCNJ11, ABCC8 e TCF7L2, poderia alcançar uma ótima eficácia terapêutica.
Beltrand <i>et al.</i> (2012)	1984 – 2006	Hôpital Necker– Enfants Malades (Paris, França)	Estudo de coorte (n = 105)	Pacientes com hiperinsulinismo congênito focal são curados de hipoglicemia após pancreatectomia quase total; enquanto o resultado de hiperinsulinismo congênito difuso é muito variável após a cirurgia e a incidência de diabetes insulino- dependente é muito alta no início da adolescência.
Amaral <i>et al.</i> (2015)	2012 – 2013	Maternidade Darcy Vargas (Santa Catarina, Brasil)	Estudo de coorte retrospectiva (n = 522)	Os riscos de prematuridade, peso excessivo do recém-nascido para a idade gestacional e hipoglicemia neonatal são maiores nos recém-nascidos de gestantes com DMG, diagnosticadas pelos critérios da IADPSG.

7 DISCUSSÃO

Desse ponto em diante, serão tratados de forma mais direta os nove artigos selecionados para análise.

De acordo com o estudo Calabria *et al.* (2012), o antagonista do receptor do GLP-1 (Exendina 9-39) previne a hipoglicemia e mantém a estabilidade da glicemia sérica durante o jejum prolongado em pacientes com hiperinsulinismo congênito devido mutações nos canais de ATP sensíveis ao potássio. Foi observado durante a pesquisa que o antagonismo do receptor de GLP-1 pode inibir a secreção de insulina estimulada por aminoácidos nas ilhotas pancreáticas desses pacientes.

Esses achados podem se mostrar importantes, uma vez que reafirmam o GLP-1 e seu receptor como determinantes na regulação da glicemia de jejum de indivíduos normais e com hiperinsulinismo congênito. Além disso, esse receptor pode ser um alvo terapêutico importante a ser considerado em pacientes com hipoglicemia neonatal por hiperinsulinismo congênito devido a mutações nos canais de ATP sensíveis ao potássio (gene ABCC8).

Mutações inativadoras dos canais de ATP sensíveis ao potássio despolarizam as ilhotas pancreáticas e fazem com que o receptor do GLP-1 tenha um efeito amplificador na secreção de insulina, que poderia ser revertido com a Exendina 9-39 (CALABRIA *et al.*, 2012). Alguns estudos já demonstraram a resposta aumentada do GLP-1 após a refeição durante a infusão com Exendina 9-39, entretanto, para Calabria *et al.* (2012), a concentração plasmática de GLP-1 em jejum não foi afetada pelo tratamento com Exendina 9-39. Isto sugere que as ações desse medicamento regulam direta ou indiretamente a secreção de GLP-1 após as refeições, mas não no estado de jejum.

Há mais de 20 anos que as terapias médicas para o hiperinsulinismo não avançam. O diazóxido suprime a insulina ao ativar a abertura do canal K-ATP de células β e é, portanto, ineficaz na maioria dos casos de hiperinsulinismo congênito devido a mutações nesses canais. A segunda linha de terapia é o octreotide, um análogo da somatostatina. Contudo, alguns pacientes podem desenvolver taquifilaxia e, recentemente, essa medicação foi associada à enterocolite necrosante fatal em recém-nascidos com hiperinsulinismo (CALABRIA *et al.*, 2012).

Assim, a descoberta de que a Exendina 9-39 eleva os níveis de glicose no sangue em jejum em indivíduos com hiperinsulinismo congênito, devido a mutações nos canais de ATP sensíveis ao potássio, demonstra a grande promessa de um antagonista do receptor do GLP-1 para o manejo terapêutico desses pacientes.

Goode *et al.* (2016) levantaram a hipótese de que hipoglicemia neonatal estaria relacionada com eventos adversos do desenvolvimento a longo prazo em recém-nascidos pré-termo (RNPT). Todavia, foi observado durante o estudo que crianças com hipoglicemia apresentaram resultados acadêmicos e cognitivos semelhantes e menos comportamentos problemáticos do que aqueles sem hipoglicemia.

Algumas críticas que podem ser feitas a esse estudo foi o fato de que não houve protocolo padrão na obtenção de glicose no sangue ou no tratamento da hipoglicemia, uma vez reconhecida. Não se sabe ainda qual a duração e a gravidade de hipoglicemia que podem determinar um dano neurológico. Dessa forma, como as crianças identificadas com hipoglicemia foram rapidamente tratadas, tal fato pode ser um viés a ser considerado. Apesar disso, os resultados são consistentes com estudos anteriores que não encontraram resultados significativos no desenvolvimento neurológico associados à hipoglicemia neonatal em crianças nascidas pré-termo.

Em contrapartida, foi encontrada, por Tam *et al.* (2012), uma associação independente entre a hipoglicemia nas primeiras 24 horas após o nascimento e aumento do risco de lesão do trato corticoespinal, em crianças com encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal nascidas a termo. O padrão clássico parieto-occipital de lesão cerebral após hipoglicemia neonatal isolada não foi observado, sugerindo que esse pode ser observado predominantemente em recém-nascidos sem a encefalopatia concomitante.

Além disso, associações foram encontradas entre hipoglicemia nas primeiras 24 horas após o nascimento e comprometimento motor e cognitivo no seguimento de um ano, compondo uma síndrome neurológica de perda visual cortical, epilepsia focal de localização occipital e retardo psicomotor (TAM *et al.*, 2012). Assim, esses achados parecem contradizer Goode *et al.* (2016), que não encontraram associação entre hipoglicemia neonatal e desenvolvimento inadequado em RNPT. Vale salientar que o seguimento por um período de tempo relativamente curto é uma limitação para avaliar todo o espectro de déficits do neurodesenvolvimento após a hipoglicemia.

Também existem muitos obstáculos para entender os efeitos da hipoglicemia e da encefalopatia hipóxico-isquêmica perinatal em longo prazo. O primeiro é a má compreensão do valor sérico e duração da hipoglicemia necessária para resultar em lesão cerebral, bem como a falta de padronização da frequência de medição dos níveis de glicose. Em segundo lugar, não há marcadores laboratoriais confiáveis e específicos para caracterizar a hipóxia-isquemia. Infelizmente, como a hipoglicemia ocorre no início da vida, os sinais clínicos da encefalopatia também podem ser um marcador de lesão associado à glicose excessivamente

baixa. RN encefalopáticos com hipoglicemia tiveram maior grau de encefalopatia nas primeiras 24 horas após o nascimento e aumento da frequência de convulsões neonatais, em comparação com recém-nascidos normoglicêmicos (TAM *et al.*, 2012).

Já Harris *et al.* (2016) observaram que, no contexto de um grupo de bebês com relativo baixo risco para hipoglicemia, o monitoramento de rotina e o tratamento de maneira mais rápida de concentrações de glicose no sangue < 45 mg/dL – com dextrose – não demonstrou benefício aparente em desfechos do neurodesenvolvimento aos dois anos de idade. Nesse estudo, foi avaliada principalmente a função executiva, termo coletivo para as habilidades necessárias ao aprendizado e à interação com o ambiente, incluindo memória de trabalho, raciocínio, flexibilidade de tarefas e resolução de problemas. Além disso, o tratamento da hipoglicemia com gel de dextrose também não está associado a riscos adicionais aos dois anos de idade.

Ma *et al.* (2012) tentaram demonstrar a importância do TOTG50g realizado no decorrer da gestação como preditor de hipoglicemia neonatal. A hipoglicemia materna durante a gravidez é associada à redução da glicose fetal, o que ocasiona uma maior degradação de proteínas e aumento do estresse oxidativo. Sendo assim, esses bebês estão sujeitos à restrição do crescimento intrauterino devido à diminuição da insulina fetal, hormônio importante para o crescimento dos fetos.

Por outro lado, o diabetes gestacional causa um aumento da glicemia fetal, deixando o bebê em um estado de hiperinsulinismo, o que pode predispor à macrosomia e hipoglicemia neonatal. É compreensível que um menor valor de TOTG50g na gestação está relacionada com um menor valor de insulinemia fetal e neonatal, tornando a hipoglicemia menos comum. Entretanto, Ma *et al.* (2012) realizaram uma análise gráfica indicando que o TOTG50g foi um modesto preditor de hipoglicemia neonatal. Apesar disso, não houve diferença significativa nas taxas de internação em UTI neonatal, sugerindo que as aplicações clínicas desse achado talvez sejam limitadas.

O estudo Sokolova *et al.* (2015) avaliou se os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) rs5219 e rs757110 estão associados a uma predisposição ao DM2 em siberianos, descobrindo que nenhum dos genótipos estava associado à tal doença na população estudada.

Quanto às metanálises realizadas, apenas os asiáticos tendiam à homogeneidade. Os dados desse estudo reiteram a hipótese de que a variação genética localizada na região ABCC8/KCNJ11 está associada ao desenvolvimento de DM2, com um OR de aproximadamente 1,15 em caucasianos e asiáticos. Além disso, o haplótipo rs757110 [T] - rs5219 [C] (p.23K / p.S1369) estava associado ao DM2 (OR = 1,52, IC 95% 1,04 - 2,24;

empírico $p = 0,03$), mas essa associação teve significância estatística limítrofe, provavelmente, devido ao pequeno tamanho amostral (SOKOLOVA *et al.*, 2015).

Esses dados corroboram mais ainda as bases genéticas que determinam o diabetes *mellitus* tipo 2, mutações essas que se fazem presentes desde o período neonatal e podem configurar quadros de diabetes *mellitus* neonatal.

De acordo com Song *et al.* (2017), estima-se que 10 a 20% dos indivíduos tratados com sulfonilureia não obtiveram controle glicêmico adequado e 5 a 10% respondem inicialmente, perdendo posteriormente a capacidade de manter o nível glicêmico próximo ao normal. Isso implica, então, que os fatores genéticos estão ligados à eficácia do tratamento das sulfonilureias.

Dois SNPs KCNJ11 - rs5219 (E23K) (éxon 1) e rs5210 (3'-UTR), três SNPs ABCC8 - rs757110 (A1369S) (éxon 33), rs1799854 (íntron 15, éxon 16-3C/T), rs1799859 (R1273R) (éxon 31), e dois SNPs TCF7L2 rs7903146 (íntron 4) e rs12255372 (íntron 5) foram associados com resposta a sulfonilureias. Com base nas previsões de bioinformática para 36 SNPs de codificação selecionados (todos são *missense*) para KCNJ11, ABCC8 e TCF7L2, aplicando um conjunto de ferramentas computacionais – SIFT, PolyPhen-2, PANTHER, MutPred e SNPs3D –, oito SNPs KCNJ11 *missense* (R27H, V59M, I182V, R192H, R201H, E227K, L270V e S385C), 23 SNPs *missense* ABCC8 (G7R, N24K, F27S, N72S, R74W, A116P, E128K, F132L, os SNPs de sentido indeterminado TCF7L2 V187D, L213R, E382K, R495Q, E501K, L503P, F686S, G716V, K1336N, L1349F, L1389P, R1420C, I1424V, D1471H) e 2 TCF7L2 (P179H, K323N) podem afetar as funções proteicas com um escore SIFT $\leq 0,05$ ou PolyPhen-2 $\geq 0,85$, ou subescala PANTHER ≤ -3 , ou MutPred $> 0,5$, ou pontuação SNPs3D < 0 . Desses, estudos anteriores mostraram que alelos mutantes de quatro SNPs KPNJ11 *missense* (R27H, V59M, R192H e R201H) e cinco SNPs *missence* ABCC8 (G7R, N24K, F27S, R74W e E128K) podem ser resgatados com sucesso por tratamentos com sulfonilureia. Além disso, três SNPs não codificantes TCF7L2 - rs7903146, rs11196205 e rs12255372 foram preditos como fator de risco baseado no VEP de Ensembl, embora seus impactos funcionais nos resultados de sulfonilureia precisem ser elucidados por estudos experimentais adicionais (SONG *et al.*, 2017).

Diante do exposto, evidencia-se que o desenvolvimento da farmacogenética, a partir de uma medicina personalizada através de perfis genéticos individuais e/ou biomarcadores específicos, pode prever com precisão quais indivíduos com uma condição médica específica responderiam a uma terapia médica específica.

Beltrand *et al.* (2012) conseguiram ilustrar o contraste no resultado metabólico entre as formas de hiperinsulinismo congênito focal e difuso. O acompanhamento de 47 formas focais de hiperinsulinismo confirma fortemente que as crianças que foram submetidas à pancreatectomia parcial eletiva foram curadas de hipoglicemia. No entanto, deve-se ter em mente que a existência de formas focais, multifocais e complexas raras de hiperinsulinismo justifica a avaliação sistemática e regular dos pacientes tratados com cirurgia até o completo desaparecimento da hipoglicemia. Um acompanhamento regular e de longo prazo, com avaliação periódica da tolerância à glicose, é, portanto, fortemente recomendado.

No que diz respeito às 58 formas difusas operadas, a incidência cumulativa de hiperglicemia foi de 100% aos 13 anos de idade e a incidência de insulino-terapia chegou a 91% um ano depois (BELTRAND *et al.*, 2012). De fato, esse estudo mostra claramente que a evolução pós-operatória é imprevisível e, às vezes, complexa, com recorrência de hipoglicemia e hiperglicemia, além da alta variação na idade da instituição da insulina. No entanto, qualquer que seja a variabilidade dessa evolução, o resultado final é a insulino-terapia, a qual foi iniciada antes da puberdade em mais da metade dos casos.

A imprevisibilidade em relação ao desenvolvimento do diabetes parece refletir a função anormal persistente do tecido residual pancreático e, assim sendo, torna ainda mais complexa a avaliação metabólica pós-operatória dos pacientes. Em alguns casos, a redução drástica da massa de células β não pode compensar a secreção excessiva de insulina das células remanescentes. Notavelmente, a disfunção do tecido pancreático residual associa, na maioria dos casos, uma secreção excessiva de jejum como uma seqüela da disfunção das células β e uma esperada menor capacidade secretória de insulina em resposta à glicose como consequência da ressecção estendida. Isso explica claramente a associação muito recente de hipoglicemia em jejum e hiperglicemia pós-prandial observada nos primeiros anos após a cirurgia (BELTRAND *et al.*, 2012).

Em conclusão, a hipoglicemia devido a formas focais de hiperinsulinismo congênito é curada após pancreatectomia parcial eletiva, todavia, o resultado dramático das formas difusas demonstra a necessidade urgente de progresso na terapêutica, com o intuito de reduzir as indicações cirúrgicas e prevenir o alto risco de diabetes insulino-dependente na infância e adolescência.

A avaliação do impacto exercido pelo DMG nos desfechos perinatais, de acordo com os novos critérios IADPSG, feita por Amaral *et al.* (2015), demonstrou o dobro de risco de prematuridade em mulheres com DMG. Deve-se, possivelmente, à causalidade multifatorial do nascimento prematuro, sugerindo uma possível associação indireta entre DMG e

nascimento anterior às 37 semanas de gestação, apontando para um aumento na frequência de parto prematuro diretamente proporcional aos níveis maternos de glicose.

Foi evidenciado também um risco 60% maior de peso fetal excessivo para a idade gestacional e um risco quatro vezes maior de hipoglicemia neonatal entre os filhos de mulheres diabéticas. Entretanto, não houve aumento significativo do risco de Apgar baixo (tanto no primeiro quanto no quinto minuto). Outro achado relevante foi a ausência de associação entre DMG e aumento de internações em UTI Neonatal, tendo em vista os principais motivos que levam à necessidade de tratamento intensivo em recém-nascidos de mães diabéticas incluírem hipoglicemia neonatal, macrossomia, síndrome do desconforto respiratório, desequilíbrio eletrolítico e trauma.

Percebe-se, dessa maneira, que nenhum estudo desta revisão abordou diretamente a relação entre o diabetes *mellitus* neonatal e a hipoglicemia neonatal, bem como as características genéticas que estabelecem a associação entre essas duas entidades, conforme se previa encontrar. Apesar disso, os aspectos genéticos foram levados em consideração para realização dos estudos Calabria *et al.*, Sokolova *et al.* e Song *et al.*

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao término dessa revisão sistemática da literatura, alguns pontos devem ser considerados:

- Nenhum artigo que aborde diretamente a relação genética entre hipoglicemia e diabetes *mellitus* neonatais foi encontrado, embora aspectos genéticos já tenham sido levados em consideração, no que diz respeito a capítulos de livros e compêndios científicos;
- Na literatura, encontram-se escassos estudos sobre o tema – apenas um artigo brasileiro fez parte da amostra –, necessitando-se, assim, da realização de mais pesquisas para um maior esclarecimento da relação genética entre tais entidades;
- As mutações genéticas precisam ser melhores elucidadas, tendo em vista que novas abordagens terapêuticas podem ser formuladas para, dessa forma, garantir um desfecho minimamente favorável aos pacientes;
- Não foram encontradas diferenças em avaliações cognitivas, acadêmicas ou comportamentais significativas entre os RN pré-termos com e sem hipoglicemia neonatal. Por outro lado, riscos adicionais no contexto de encefalopatia neonatal com aumento da lesão do trato corticoespinal e resultados adversos motores e cognitivos foram descritos em recém-nascidos a termo com hipoglicemia neonatal.

9 REFERÊNCIAS

AMARAL, Augusto R.; SILVA, Jean C.; FERREIRA, Bruna S.; SILVA, Mariana R.; BERTINI, Anna Maria A. Impacto do diabetes gestacional nos desfechos neonatais: uma coorte retrospectiva. **Scientia Medica [Internet]**. 2015; 25 (1): ID19272. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/281761306_Impacto_do_diabetes_gestacional_nos_desfechos_neonatais_uma_coorte_retrospectiva>.

BELTRAND, Jacques; CAQUARD, Marylène; ARNOUX, Jean-Baptiste; LABORDE, Katheleen; VELHO, Gilberto; VERKARRE, Virginie; RAHIER, Jacques *et al.* Glucose Metabolism in 105 Children and Adolescents After Pancreatectomy for Congenital Hyperinsulinism. **Diabetes Care [Internet]**. 2012 Feb; 35 (2): 198–203. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263917/>>.

CALABRIA, Andrew C; LI, Changhong; GALLAGHER, Paul R; STANLEY, Charles A; DE LEÓN, Diva D. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. **Diabetes [Internet]**. 2012 Oct; 61 (10): 2585-91. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447900/>>.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipoglicemia no Período Neonatal. **SBP**. 2014.

GOODE, Rachel H; RETTIGANTI, Mallikarjuna; LI, Jingyun; LYLE, Robert E; WHITESIDE-MANSELL, Leanne; BARRETT, Kathleen W; CASEY, Patrick H. Developmental Outcomes of Preterm Infants With Neonatal Hypoglycemia. **Pediatrics [Internet]**. 2016 Dec; 138 (6): e20161424. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127066/>>.

GURGEL, Lucimary C.; MOISÉS, Regina S. Diabetes melito neonatal. **Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]**. 2008 Mar [cited 2018 July 20]; 52 (2): 181-187. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000200005&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000200005>>.

HARDING, Jane E.; HARRIS, Deborah L.; HEGARTY, Joanne E.; ALSWEILER, Jane M.; MCKINLAY Christopher J. D. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. **Early Hum Dev [Internet]**. 2017 Jan [cited 2018 July 20]; 104: 51-56. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27989586>>.

HARRIS, Deborah L.; ALSWEILER, Jane M.; ANSELL, Judith M.; GAMBLE, Greg D.; THOMPSON, Ben; WOULDES, Trecia A.; YU, Tzu-Ying; HARDING, Jane E. Outcome at two years after dextrose gel treatment for neonatal hypoglycemia; Follow up of a randomized trial. **J Pediatr [Internet]**. 2016 Mar; 170: 54–59.e2. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769950/>>.

LAZARINE, Dione F.; PAHL, Márcia MC.; DAMIANI, Durval; DICHTCHEKENIAN, Vaê; SETIAN, Nuvarte; OKAY, Yassuhiko. Hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância em gêmeos: relato de caso. **Jornal de Pediatria [Internet]**. 2000 [cited 2018 July 20]; 76 (2): 162-168. Available from: <https://www.researchgate.net/profile/Durval_Damiani/publication/238792656_Hipoglicemia>.

_hiperinsulinemica_persistente_da_infancia_em_gemeos_relato_de_caso_Persistent_hyperinsulinemic_hypoglycemia_of_infancy_case_report/links/56b5c3c608aebbde1a78ec8b/Hipoglicemia-hiperinsulinemica-persistente-da-infancia-em-gemeos-relato-de-caso-Persistent-hyperinsulinemic-hypoglycemia-of-infancy-case-report.pdf>.

LEVITSKY, Lynne L.; MISRA, Madhusmita. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?search=Epidemiology,%20presentation,%20and%20diagnosis%20of%20type%201%20diabetes%20mellitus%20in%20children%20and%20adolescents&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>.

LIBERATORE JUNIOR, Raphael del R.; NEGRI, Alcinda A.; MARTINELLI JUNIOR, Carlos E.; KOCHI, Cristiane; SILVA, Ivani N., COLLETT-SOLBERG, Paulo F. Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância: Análise de dados clínicos de uma amostra brasileira. **Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]**. 2012 Dec [cited 2018 July 22]; 56 (9): 666-671. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302012000900011&lng=en>.

MA, Kimberly K.; MELE, Lisa; LANDON, Mark B.; SPONG, Catherine Y.; RAMIN, Susan M.; CASEY, Brian; WAPNER, Ronald J.; VARNER, Michael W. *et al.* The Obstetric and Neonatal Implications of a Low Value on the 50-g Glucose Screening Test. **Am J Perinatol [Internet]**. 2013 Oct; 30 (9): 715–722. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022774/>>.

MOREIRA, Bruna M. T.; ROSADO, Fábio R.; FIORINI, Adriana; MENDES, Fagner C. V. Mutações Genéticas Relacionadas com o Diabetes Melito Neonatal. **Revista Saúde e Pesquisa [Internet]**. 2009 Mai/Ago [cited 2018 July 20]; 2 (2): 241-248. Available from: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1013>>.

ROZANCE, Paul J. Management and outcome of neonatal hypoglycemia. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-neonatal-hypoglycemia?search=hypoglycemia&source=search_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=13>.

ROZANCE, Paul J. Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-screening-and-diagnosis-of-neonatal-hypoglycemia?search=hypoglycemia&source=search_result&selectedTitle=12~150&usage_type=default&display_rank=12>.

SANTOS, Cristina M. C.; PIMENTA, Cibele A. M.; NOBRE, Moacyr R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]**. 2007 June [cited 2018 Sep 14]; 15(3): 508-511. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>>.

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Consenso Clínico “Hipoglicemia neonatal”. **SPP**. 2013.

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Consenso Clínico “Hiperglicemia neonatal”. **SPP**. 2013.

SOKOLOVA, Ekaterina A.; BONDAR, Irina A.; SHABELNIKOVA, Olesya Y.; PYANKOVA, Olga V.; FILIPENKO, Maxim L. Replication of *KCNJ11* (p.E23K) and *ABCC8* (p.S1369A) Association in Russian Diabetes *Mellitus* 2 Type Cohort and Meta-Analysis. **PLoS One [Internet]**. 2015; 10 (5): e0124662. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425644/>>.

SONG, Jingwen; YANG, Yunzhong; MAUVAIS-JARVIS, Franck; WANG, Yu-Ping; NIU, Tianhua. *KCNJ11*, *ABCC8* and *TCF7L2* polymorphisms and the response to sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes: a bioinformatics assessment. **BMC Med Genet [Internet]**. 2017; 18: 64. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461698/>>.

STARK, Ann R.; SIMMONS, Rebecca. Neonatal hyperglycemia. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-hyperglycemia?search=Neonatal%20hyperglycemia&source=search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=default&display_rank=1>.

SUNEHAG, Agneta; HAYMOND, Morey W. Approach to hypoglycemia in infants and children. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children?search=hypoglycemia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3>.

SUNEHAG, Agneta; HAYMOND, Morey W. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-persistent-hyperinsulinemic-hypoglycemia-of-infancy?search=Pathogenesis,%20clinical%20features,%20and%20diagnosis%20of%20persistent%20hyperinsulinemic%20hypoglycemia%20of%20infancy&source=search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=default&display_rank=1>.

TAM, Emily W. Y.; HAEUSSLEIN, Laurel A.; BONIFACIO, Sonia L.; GLASS, Hannah C.; ROGERS, Elizabeth E.; JEREMY, Rita J.; BARKOVICH, A. James; FERRIERO, Donna M. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. **J Pediatr [Internet]**. 2012 Jul; 161 (1): 88–93. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346850/>>.

THOMPSON-BRANCH, Alecia; HAVRANEK, Thomas. Neonatal Hypoglycemia. **Pediatrics in Review [Internet]**. 2017 Apr [cited 2018 July 20]; 38 (4): 147-157. Available from: <<http://pedsinreview.aappublications.org/content/38/4/147>>.

ANEXO

HIPOGLICEMIA E DIABETES *MELLITUS* NEONATAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

NATÁLIA SILVA MACEDO – *Universidade Federal de Campina Grande*
TARCILA GURGEL AQUINO – *Universidade Federal de Campina Grande*
Adriana Farrant Braz – *Universidade Federal de Campina Grande*

RESUMO

INTRODUÇÃO: As alterações glicêmicas no período neonatal são comuns devido às grandes adaptações que acontecem na passagem da vida intrauterina para o ambiente externo. Tanto a hipoglicemia quanto o diabetes *mellitus* neonatal podem se manifestar com sintomas inespecíficos, como letargia, irritabilidade ou até mesmo sem sintomas visíveis. Além disso, essas duas condições relacionam-se através de mutação em genes localizados no cromossomo 11p15.1. **OBJETIVOS:** O objetivo desse trabalho é esclarecer a relação entre disglucemias neonatais e se justifica na necessidade de se estudar mais tais entidades para tratá-las adequadamente, visto que esses estados metabólicos podem acarretar efeitos permanentes no desenvolvimento do sistema neuropsicomotor dos recém-nascidos. **METODOLOGIA:** O estudo se deu por meio de uma revisão sistemática de literatura, analisando qualitativamente artigos publicados entre janeiro de 2008 e agosto de 2018, em português, inglês e espanhol, nas bases de dados: Portal Periódicos CAPES/MEC, BVS/BIREME e MEDLINE/PubMed. **RESULTADOS:** Foram encontradas 40 referências na pesquisa eletrônica, dentre elas: três no BVS/BIREME, seis no Portal CAPES e 31 no PubMed. Após processo de refinamento metodológico, nove artigos perfizeram esta revisão, dos quais: 22,2% são estudos de dupla-análise, 11,1% são revisões sistemáticas da literatura, 33,3% são Ensaio Clínico Randomizado e 33,3% são Estudos de Coorte. **CONCLUSÕES:** Não foi encontrado nenhum artigo específico que aborde a relação genética entre o Diabetes *Mellitus* Neonatal e a Hipoglicemia Neonatal. Os aspectos genéticos foram considerados separadamente em três referências. Apenas um trabalho brasileiro fez parte da amostra. Desse modo, os estudos sobre o tema são escassos e mais pesquisas precisam ser realizadas para melhor esclarecimento dessa relação.

Palavras-chave: *hipoglicemia neonatal; diabetes mellitus neonatal; mutação genes KCNJ11 e ABCC8.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Glycemic changes in the neonatal period are common due to the great adaptations that occur in the passage from intrauterine life to the external environment. Both hypoglycemia and neonatal diabetes *mellitus* may manifest with nonspecific symptoms, such as lethargy, irritability or even no visible symptoms. In addition, these two conditions are related by mutation in genes located on chromosome 11p15.1. **OBJECTIVES:** The objective of this study is to clarify the relationship between neonatal dysglycemias and it is justified in the need to study these entities more adequately to treat them, since these metabolic states can cause permanent effects on the development of the neonatal neuropsychomotor system.

METHODOLOGY: The study was carried out through a systematic review of the literature, qualitatively analyzing articles selected between 2008 January and 2018 August, in Portuguese, English and Spanish, in the databases: Portal Periodicals CAPES/MEC, BVS/BIREME and MEDLINE/PubMed. **RESULTS:** There were 40 references in the electronic research, among them: three in the BVS/BIREME, six in the Portal Periodicals CAPES and 31 in PubMed. After a process of methodological refinement, nine articles made up this review, of which: 22.2% are double-analysis studies, 11.1% are systematic reviews of the literature, 33.3% are Randomized Clinical Trials and 33.3% are Cohort Studies. **CONCLUSIONS:** No specific article was found to approach the genetic relationship between Neonatal Diabetes *Mellitus* and Neonatal Hypoglycemia. Genetic aspects were addressed separately in three studies. Only one Brazilian article was part of the sample. Thus, studies on the subject are scarce and more research needs to be done to better clarify this relationship.

Keywords: *neonatal hypoglycemia; neonatal diabetes mellitus; mutation gens KCNJ11 and ABCC8.*

INTRODUÇÃO

O período neonatal representa o espaço de tempo compreendido entre o nascimento até o 28º dia de vida⁽¹⁾. Durante esse tempo, inúmeras são as fragilidades dos recém-nascidos (RN), figurando dentre elas a necessidade de alimentação e a dependência de outras pessoas. As reservas de glicogênio de um RN são depletadas rapidamente, já que a transição do estado intraútero de infusão contínua de glicose é rapidamente substituída por um período de jejum pós-parto. Desse modo, o risco de hipoglicemia é extremamente significativo⁽²⁻⁴⁾.

Hipoglicemia neonatal é definida por um estado em que a dosagem plasmática de glicose é inferior a 47mg/dL, na presença ou não de sintomas, tais como letargia, sucção débil, hipotermia e irritabilidade⁽⁵⁾. Existem alguns fatores de maior risco para essa condição, destacando-se: prematuridade, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), sepse neonatal, filhos de mães diabéticas, doença hemolítica perinatal ou erros inatos do metabolismo^(2-4, 6-7). No que diz respeito a sua classificação, pode ser classificada em transitória, quando ocorre até as primeiras 48 horas de vida, ou persistente, quando os níveis de glicose continuam baixos após tal intervalo de tempo⁽⁸⁾.

A hiperglicemia neonatal, por outro lado, é caracterizada por níveis séricos de glicose > 125mg/dL e tem o diabetes mellitus neonatal (DMN) como uma de suas principais causas^(1, 5, 9-10). Este é definido por hiperglicemia neonatal que necessite

de insulinoterapia até três meses de vida. Os RN podem ser assistomáticos ou, inclusive, apresentar sintomas semelhantes aos apresentados na hipoglicemia neonatal⁽⁹⁾.

Existem algumas mutações em genes específicos relacionadas com esses dois estados metabólicos em recém-nascidos. Uma delas está relacionada à alteração de genes que codificam proteínas que afetam a função das células beta pancreáticas, principalmente dos canais de potássio sensíveis à ATP, que possuem importante papel na secreção de insulina⁽¹¹⁾. Mutações inativadoras desses genes são causas de hipoglicemia neonatal, enquanto que, mutações ativadoras, promovem o efeito contrário e causam, por sua vez, diabetes mellitus neonatal. Portanto, as duas condições clínicas estão intimamente relacionadas^(1, 7, 10).

Em face disso, o objetivo ora proposto nesta reflexão é construir a partir de uma revisão sistemática da literatura o estado da arte da hipoglicemia neonatal e sua relação com o diabetes nessa faixa etária.

MÉTODOS

A revisão sistemática da literatura se caracteriza enquanto estudo que analisa a produção bibliográfica em determinada área temática, dentro de um recorte de tempo, fornecendo uma visão geral ou um relatório do estado da arte sobre um tópico específico, evidenciando novas ideias, métodos, subtemas que têm recebido maior ou menor ênfase na literatura selecionada.

Os artigos foram inicialmente selecionados de acordo com os descritores:, obedecendo os filtros Portal Periódicos CAPES, MEDLINE/PubMed, Cochrane Library e UpToDate, sendo posteriormente avaliados separadamente, pelo pesquisadores, segundo os critérios de inclusão e exclusão. Os resumos de todos os textos (*abstracts*) serão avaliados por ambos revisores, independentes. As discordâncias serão submetidas à reavaliação para inclusão ou exclusão, em consenso pelos revisores. Além da busca nas bases de dados eletrônicas, será realizada, sistematicamente, a pesquisa (busca ativa) em referências bibliográficas dos artigos selecionados, bem como outras revisões sistemáticas.

A pesquisa dos dados se deu a partir da estratégia PICO⁽¹²⁾, o qual é um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfechos) – Tabela 1⁽¹²⁾.

Tabela 1 – Descrição da Estratégia PICO⁽¹²⁾

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou problema	Podem ser um único paciente, um grupo de pacientes com uma condição particular ou um problema de saúde. Representa a intervenção de interesse, que pode ser terapêutica (ex: diferentes tipos de curativo), preventiva (ex: vacinação), diagnóstica (ex: mensuração da pressão arterial), prognóstica, administrativa ou relacionada a assuntos econômicos.
I	Intervenção	Definida como uma intervenção padrão, a intervenção mais utilizada ou nenhuma intervenção.
C	Controle ou comparação	
O	Desfecho ("outcomes")	Resultado esperado

A formulação da questão se dará a partir dos seguintes componentes:

- P: hipoglicemia neonatal e diabetes *mellitus* neonatal;
- I: Não se aplica;
- C: Não se aplica;
- O: Relação entre o diabetes e a hipoglicemia neonatal.

Com esses componentes, foi formulado um questionamento de pesquisa que orientará a busca bibliográfica de evidências nas bases de dados: "Existe relação entre a hipoglicemia e o diabetes mellitus em recém-nascidos?".

Os descritores serão identificados para cada um dos termos da estratégia PICO, sendo descritores: hipoglicemia neonatal e diabetes *mellitus* neonatal (controlados); e mutação genes KCNJ11 e ABCC8 (não controlados). Serão utilizados operadores *booleanos* (delimitadores) para combinar os descritores na busca pelas bases de dados. Selecionados os termos para cada um dos componentes da estratégia PICO, eles serão inter-relacionados em uma pesquisa final⁽¹²⁾.

Após a seleção dos artigos, todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra em conjunto pelos autores. Foram indexados ao banco de dados as principais informações de cada trabalho, que foram extraídas por um autor e revisadas pelo segundo autor que verificou os dados extraídos.

Para isso serão utilizados os seguintes critérios de refinamento: estudos publicados entre 2008 e 2018; acrescentados de artigos anteriores que sejam essenciais para o trabalho, em português, inglês e espanhol. Participarão da análise segundo o autor, o ano de publicação, o local, o período do estudo, o grupo alvo e a metodologia adotada.

Exclusão de textos coincidentes e seleção dos textos de interesse. Não disponibilidade de textos na íntegra e também o fato de alguns deles não conterem informações sobre as abordagens metodológicas e objetivos dos trabalhos, sendo preciso uma leitura na íntegra dos artigos e demais produções acerca do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Desse ponto em diante, serão tratados de forma mais direta os nove artigos selecionados para análise.

O antagonista do receptor do GLP-1 (Exendina 9-39) previne a hipoglicemia e mantém a estabilidade da glicemia sérica durante o jejum prolongado em pacientes com hiperinsulinismo congênito devido a mutações nos canais de ATP sensíveis ao potássio. Foi observado durante a pesquisa que o antagonismo do receptor de GLP-1 pode inibir a secreção de insulina estimulada por aminoácidos nas ilhotas pancreáticas desses pacientes⁽¹⁶⁾.

Esses achados podem se mostrar importantes, uma vez que reafirmam o GLP-1 e seu receptor como determinantes na regulação da glicemia de jejum de indivíduos normais e com hiperinsulinismo congênito⁽¹⁶⁾. Além disso, esse receptor pode ser um alvo terapêutico importante a ser considerado em pacientes com hipoglicemia neonatal por hiperinsulinismo congênito devido a mutações nos canais de ATP sensíveis ao potássio (gene ABCC8).

Estudos levantaram a hipótese de que hipoglicemia neonatal estaria relacionada com eventos adversos do desenvolvimento a longo prazo em recém-nascidos pré-termo (RNPT). Todavia, foi observado durante o estudo que crianças com hipoglicemia apresentaram resultados acadêmicos e cognitivos semelhantes e menos comportamentos problemáticos do que aqueles sem hipoglicemia⁽¹⁷⁾.

Em contrapartida, foi encontrada uma associação independente entre a hipoglicemia nas primeiras 24 horas após o nascimento e aumento do risco de lesão do trato corticoespinal, em crianças com encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal nascidas a termo. O padrão clássico parieto-occipital de lesão cerebral após hipoglicemia neonatal isolada não foi observado, sugerindo que esse pode ser observado predominantemente em recém-nascidos sem a encefalopatia concomitante⁽¹⁸⁾.

Além disso, associações foram encontradas entre hipoglicemia nas primeiras 24 horas após o nascimento e comprometimento motor e cognitivo no seguimento de um ano, compondo uma síndrome neurológica de perda visual cortical, epilepsia focal de localização occipital e retardo psicomotor⁽¹⁸⁾.

Estudos observaram que, no contexto de um grupo de bebês com relativo baixo risco para hipoglicemia, o monitoramento de rotina e o tratamento de maneira mais rápida de concentrações de glicose no sangue < 45 mg/dL – com dextrose – não demonstrou benefício aparente em desfechos do neurodesenvolvimento aos dois anos de idade. Nesse estudo, foi avaliada principalmente a função executiva, termo coletivo para as habilidades necessárias ao aprendizado e à interação com o ambiente, incluindo memória de trabalho, raciocínio, flexibilidade de tarefas e resolução de problemas. Além disso, o tratamento da hipoglicemia com gel de dextrose também não está associado a riscos adicionais aos dois anos de idade⁽¹⁹⁾.

Outras pesquisas tentaram demonstrar a importância do TOTG50g realizado no decorrer da gestação como preditor de hipoglicemia neonatal. O diabetes gestacional causa um aumento da glicemia fetal, deixando o bebê em um estado de hiperinsulinismo, o que pode predispor à macrosomia e hipoglicemia neonatal. É compreensível que um menor valor de TOTG50g na gestação está relacionada com um menor valor de insulinemia fetal e neonatal, tornando a hipoglicemia menos comum. Foi realizada uma análise gráfica indicando que o TOTG50g foi um modesto preditor de hipoglicemia neonatal. Apesar disso, não houve diferença significativa nas taxas de internação em UTI neonatal, sugerindo que as aplicações clínicas desse achado talvez sejam limitadas⁽²⁰⁾.

Estudos avaliaram se os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) rs5219 e rs757110 estão associados a uma predisposição ao DM2 em siberianos, descobrindo que nenhum dos genótipos estava associado à tal doença na população estudada. Apenas os asiáticos tendiam à homogeneidade. Os dados desse estudo reiteram a hipótese de que a variação genética localizada na região ABCC8/KCNJ11 está associada ao desenvolvimento de DM2, com um OR de aproximadamente 1,15 em caucasianos e asiáticos⁽²¹⁾.

Com relação ao tratamento com sulfoniureias, pesquisas realizadas com indivíduos com diferentes polimorfismos dos genes KCNJ11, ABCC8 e TCF7L2 estimaram que 10 a 20% dos indivíduos tratados com sulfonilureia não obtiveram controle glicêmico adequado e 5 a 10% respondem inicialmente, perdendo

posteriormente a capacidade de manter o nível glicêmico próximo ao normal. Isso implica, então, que os fatores genéticos estão ligados à eficácia do tratamento das sulfonilureias⁽²²⁾.

Além disso, foi encontrada uma associação entre Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e desfechos neonatais. Dentre eles, o dobro de risco de prematuridade em mulheres com DMG, um risco 60% maior de peso fetal excessivo para a idade gestacional e um risco quatro vezes maior de hipoglicemia neonatal entre os filhos de mulheres diabéticas⁽²³⁾.

Em conclusão, estudos mostraram que a hipoglicemia devido a formas focais de hiperinsulinismo congênito é curada após pancreatectomia parcial eletiva, todavia, o resultado dramático das formas difusas demonstra a necessidade urgente de progresso na terapêutica, com o intuito de reduzir as indicações cirúrgicas e prevenir o alto risco desses pacientes de desenvolverem diabetes insulino-dependente na infância e adolescência⁽²⁴⁾.

Percebe-se, dessa maneira, que nenhum estudo desta revisão abordou diretamente a relação entre o diabetes *mellitus* neonatal e a hipoglicemia neonatal, bem como as características genéticas que estabelecem a associação entre essas duas entidades, conforme se previa encontrar. Apesar disso, os aspectos genéticos foram levados em consideração para realização dos estudos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao término dessa revisão sistemática da literatura, alguns pontos devem ser considerados:

- Nenhum artigo que aborde diretamente a relação genética entre hipoglicemia e diabetes *mellitus* neonatais foi encontrado, embora aspectos genéticos já tenham sido levados em consideração, no que diz respeito a capítulos de livros e compêndios científicos;
- Na literatura, encontram-se escassos estudos sobre o tema – apenas um artigo brasileiro fez parte da amostra –, necessitando-se, assim, da realização de mais pesquisas para um maior esclarecimento da relação genética entre tais entidades;

- As mutações genéticas precisam ser melhores elucidadas, tendo em vista que novas abordagens terapêuticas podem ser formuladas para, dessa forma, garantir um desfecho minimamente favorável aos pacientes;

Não foram encontradas diferenças em avaliações cognitivas, acadêmicas ou comportamentais significativas entre os RN pré-termos com e sem hipoglicemia neonatal. Por outro lado, riscos adicionais no contexto de encefalopatia neonatal com aumento da lesão do trato corticoespinal e resultados adversos motores e cognitivos foram descritos em recém-nascidos a termo com hipoglicemia neonatal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GURGEL, Lucimary C.; MOISÉS, Regina S. Diabetes melito neonatal. **Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]**. 2008 Mar [cited 2018 July 20]; 52 (2): 181-187. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000200005&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000200005>>.
2. SUNEHAG, Agneta; HAYMOND, Morey W. **Approach to hypoglycemia in infants and children. UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children?search=hypoglycemia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3>.
3. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipoglicemia no Período Neonatal. **SBP**. 2014.
4. Seção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Consenso Clínico “Hipoglicemia neonatal”. **SPP**. 2013.
5. THOMPSON-BRANCH, Alecia; HAVRANEK, Thomas. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics in Review [Internet]*. 2017 Apr [cited 2018 July 20]; 38 (4): 147-157. Available from: <<http://pedsinreview.aappublications.org/content/38/4/147>>.
6. ROZANCE, Paul J. Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-screening-and-diagnosis-of-neonatal-hypoglycemia?search=hypoglycemia&source=search_result&selectedTitle=12~150&usage_type=default&display_rank=12>.
7. Liberatore Junior Raphael Del Roio, Negri Alcinda Aranha, Martinelli Junior Carlos Eduardo, Kochi Cristiane, Silva Ivani Novato, Collett-Solberg Paulo Ferrez. Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância: Análise de dados clínicos de uma amostra brasileira. **Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]**. 2012 Dec [cited 2018 July 22]; 56 (9): 666-671. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302012000900011&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302012000900011>>.

8. ROZANCE, Paul J. Management and outcome of neonatal hypoglycemia. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-neonatal-hypoglycemia?search=hypoglycemia&source=search_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=13>.
9. Seção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Consenso Clínico “Hiperglicemia neonatal”. **SPP**. 2013.
10. MOREIRA, Bruna Manuelli Teles; ROSADO, Fábio Rogério; FIORINI, Adriana; MENDES, Fagner Cordeiro Vilar. Mutações Genéticas Relacionadas com o Diabetes Melito Neonatal. **Revista Saúde e Pesquisa [Internet]**. 2009 Mai/Ago [cited 2018 July 20]; 2 (2): 241-248. Available from: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1013>>.
11. LEVITSKY, Lynne L.; MISRA, Madhusmita. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?search=Epidemiology,%20presentation,%20and%20diagnosis%20of%20type%201%20diabetes%20mellitus%20in%20children%20and%20adolescents&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>.
12. SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]**. 2007 June [cited 2018 Sep 14]; 15(3): 508-511. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>. STARK, Ann R.; SIMMONS, Rebecca. Neonatal hyperglycemia. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-hyperglycemia?search=Neonatal%20hyperglycemia&source=search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=default&display_rank=1>.
13. HARDING, Jane E.; HARRIS, Deborah L.; HEGARTY, Joanne E.; ALSWEILER, Jane M.; MCKINLAY Christopher JD. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. **Early Hum Dev [Internet]**. 2017 Jan [cited 2018 July 20]; 104: 51-56. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27989586>>.
14. SUNEHAG, Agneta; HAYMOND, Morey W. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. **UpToDate [Internet]**. 2018 Jun [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-persistent-hyperinsulinemic-hypoglycemia-of-infancy?search=Pathogenesis,%20clinical%20features,%20and%20diagnosis%20of%20persistent%20hyperinsulinemic%20hypoglycemia%20of%20infancy&source=search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=default&display_rank=1>.
15. LAZARINE, Dione F.; PAHL, Márcia MC.; DAMIANI, Durval; DICHTCHEKIAN, Vaê; SETIAN, Nuvarte; OKAY, Yassuhiko. Hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância em gêmeos: relato de caso. **Jornal de Pediatria [Internet]**. 2000 [cited 2018 July 20]; 76 (2): 162-168. Available

from:

- <https://www.researchgate.net/profile/Durval_Damiani/publication/238792656_Hipoglicemia_hiperinsulinemica_persistente_da_infancia_em_gemeos_relato_de_caso_Persistent_hyperinsulinemic_hypoglycemia_of_infancy_case_report/links/56b5c3c608aebbde1a78ec8b/Hipoglicemia-hiperinsulinemica-persistente-da-infancia-em-gemeos-relato-de-caso-Persistent-hyperinsulinemic-hypoglycemia-of-infancy-case-report.pdf>.
16. CALABRIA, Andrew C; LI, Changhong; GALLAGHER, Paul R; STANLEY, Charles A; DE LEÓN, Diva D. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes* [Internet]. 2012 Oct; 61 (10): 2585-91. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447900/>>.
 17. GOODE, Rachel H; RETTIGANTI, Mallikarjuna; LI, Jingyun; LYLE, Robert E; WHITESIDE-MANSELL, Leanne; BARRETT, Kathleen W; CASEY, Patrick H. Developmental Outcomes of Preterm Infants With Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Dec; 138 (6): e20161424. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127066/>>.
 18. TAM, Emily W. Y.; HAEUSSLEIN, Laurel A.; BONIFACIO, Sonia L.; GLASS, Hannah C.; ROGERS, Elizabeth E.; JEREMY, Rita J.; BARKOVICH, A. James; FERRIERO, Donna M. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr* [Internet]. 2012 Jul; 161 (1): 88–93. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346850/>>.
 19. HARRIS, Deborah L.; ALSWEILER, Jane M.; ANSELL, Judith M.; GAMBLE, Greg D.; THOMPSON, Ben; WOULDES, Trecia A.; YU, Tzu-Ying; HARDING, Jane E. Outcome at two years after dextrose gel treatment for neonatal hypoglycemia; Follow up of a randomized trial. *J Pediatr* [Internet]. 2016 Mar; 170: 54–59.e2. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769950/>>.
 20. MA, Kimberly K.; MELE, Lisa; LANDON, Mark B.; SPONG, Catherine Y.; RAMIN, Susan M.; CASEY, Brian; WAPNER, Ronald J.; VARNER, Michael W. *et al.* The Obstetric and Neonatal Implications of a Low Value on the 50-g Glucose Screening Test. *Am J Perinatol* [Internet]. 2013 Oct; 30 (9): 715–722. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022774/>>.
 21. SOKOLOVA, Ekaterina A.; BONDAR, Irina A.; SHABELNIKOVA, Olesya Y.; PYANKOVA, Olga V.; FILIPENKO, Maxim L. Replication of *KCNJ11* (p.E23K) and *ABCC8* (p.S1369A) Association in Russian Diabetes *Mellitus* 2 Type Cohort and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015; 10 (5): e0124662. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425644/>>.
 22. SONG, Jingwen; YANG, Yunzhong; MAUVAIS-JARVIS, Franck; WANG, Yu-Ping; NIU, Tianhua. *KCNJ11*, *ABCC8* and *TCF7L2* polymorphisms and the response to sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes: a bioinformatics assessment. *BMC Med Genet* [Internet]. 2017; 18: 64. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461698/>>.
 23. AMARAL, Augusto R.; SILVA, Jean C.; FERREIRA, Bruna S.; SILVA, Mariana R.; BERTINI, Anna Maria A. Impacto do diabetes gestacional nos defechos neonatais: uma coorte retrospectiva. *Scientia Medica* [Internet]. 2015; 25 (1): ID19272. Available from:

- <https://www.researchgate.net/publication/281761306_Impacto_do_diabetes_gestacional_nos_desfechos_neonatais_uma_coorte_retrospectiva>.
24. BELTRAND, Jacques; CAQUARD, Marylène; ARNOUX, Jean-Baptiste; LABORDE, Katheleen; VELHO, Gilberto; VERKARRE, Virginie; RAHIER, Jacques *et al.* Glucose Metabolism in 105 Children and Adolescents After Pancreatectomy for Congenital Hyperinsulinism. **Diabetes Care [Internet]**. 2012 Feb; 35 (2): 198–203. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263917/>>.

