

Seham Awad El-Sherbini¹, Huda Marzouk¹,
Riham El-Sayed², Sarah Hosam-EIDin¹

Etiologia da hiperglicemia em crianças críticas e o impacto da disfunção de órgãos

Etiology of hyperglycemia in critically ill children and the impact of organ dysfunction

1. Department of Pediatrics, Cairo University - Cairo, Egypt.
2. Department of Clinical and Chemical Pathology, Cairo University - Cairo; Egypt.

RESUMO

Objetivo: Verificar a incidência da hiperglicemia de estresse em crianças em condição grave e investigar a etiologia da hiperglicemia com base em um modelo de avaliação da homeostasia.

Métodos: Estudo prospectivo de coorte, conduzido em uma unidade de terapia intensiva pediátrica da *Cairo University*, que incluiu 60 crianças com doença grave e 21 controles saudáveis. Utilizaram-se os níveis séricos de glicose, insulina e peptídeo C, avaliados em até 24 horas após a admissão. O modelo de avaliação da homeostasia foi utilizado para analisar a função das células beta e a sensibilidade à insulina.

Resultados: A hiperglicemia foi estimada em 70% dos pacientes. Valores de glicemia $\geq 180\text{mg/dL}$ se associaram com desfechos piores. Os níveis de glicemia se correlacionaram de forma positiva com o *Pediatric Risk for Mortality* (PRISM III) e o número de órgãos com

disfunção ($p = 0,019$ e $p = 0,022$, respectivamente), enquanto os níveis de insulina se correlacionaram de forma negativa com o número de órgãos com disfunção ($r = -0,33$; $p = 0,01$). O modelo de avaliação da homeostasia revelou que 26 (43,3%) das crianças em condições graves tinham baixa função de células beta e 18 (30%) baixa sensibilidade à insulina. Detectou-se patologia combinada em apenas dois (3,3%) pacientes. Baixa função de células beta se associou de forma significativa com a presença de disfunção de múltiplos órgãos, disfunção respiratória, cardiovascular e hematológica, e presença de sepse.

Conclusões: A disfunção de células beta pareceu ser prevalente em nossa coorte e se associou com disfunção de múltiplos órgãos.

Descritores: Hiperglicemia/etiologia; Criança; Estado terminal; Homeostase; Resistência a insulina

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 11 de novembro de 2017
Aceito em 25 de janeiro de 2018

Autor correspondente:

Seham Awad El-Sherbini
Intensive Care, Department of Pediatrics, Cairo University
El Mohandseen, Cairo, Egypt
E-mail: awadseham@yahoo.com

Editor responsável: Jefferson Pedro Piva

DOI: 10.5935/0103-507X.20180051

INTRODUÇÃO

Pacientes graves frequentemente desenvolvem alterações endócrinas e metabólicas, particularmente as que envolvem a homeostasia da glicose, o que resulta em hiperglicemia e hipoglicemia.⁽¹⁾ A hiperglicemia de estresse ocorre em crianças com doenças graves.⁽²⁻¹⁶⁾ Diversos estudos investigaram os desfechos adversos da hiperglicemia de estresse em crianças críticas e demonstraram que ela se associa com tempo prolongado de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI).^(3,5,6,8,9,15) Outros estudos demonstraram que a hiperglicemia de estresse se associa, de forma significativa, com mortalidade.⁽²⁻¹⁴⁾

A hiperglicemia de estresse resulta do aumento da gliconeogênese relativa à depuração de glicose, assim como do desenvolvimento de resistência à insulina, que afeta a captação de glicose. Estes mecanismos são mediados pelo aumento



da produção de hormônios contrários (isto é, epinefrina, norepinefrina, cortisol, glucagon e hormônio de crescimento).⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Mais ainda, a hiperglicemia de estresse se associa com citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo e intervenções terapêuticas. Por sua vez, estes fatores inibem a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas, por meio de estímulo do receptor alfa adrenérgico, interferência com a sinalização do receptor de insulina e/ou canais de glicose regulados por insulina, e interferem no transporte apropriado de glicose e sua utilização pelas células periféricas.^(6,20-30)

Poucas investigações avaliaram a patogênese da hiperglicemia nos pacientes graves.^(1,5,31-34) A avaliação da função das células beta é difícil, em razão da complexidade da resposta das células beta aos estímulos secretórios. O modelo de avaliação da homeostase (HOMA) é considerado um bom método para avaliar a função das células beta (HOMA-%B).⁽³⁵⁾

O objetivo de nosso estudo foi avaliar a incidência e associações da hiperglicemia em crianças egípcias em condições graves no primeiro dia de admissão à UTI pediátrica e investigar os possíveis mecanismos de base para a hiperglicemia destas crianças, por meio da utilização do modelo HOMA previamente utilizado em adultos.

MÉTODOS

Neste estudo prospectivo observacional de coorte, triaram-se 80 pacientes, dos quais se inscreveu um total 60 crianças em condições críticas. Nossa coorte foi admitida a uma das UTI pediátricas do hospital pediátrico terciário da *Cairo University* durante o período entre abril de 2014 e setembro de 2014. Como controle, estabeleceu-se um grupo de 21 crianças saudáveis pareadas por idade e sexo.

Todas as crianças críticas admitidas à UTI pediátrica com idade acima de 1 mês foram incluídas no estudo. Nenhum dos pacientes da população do estudo tinha distúrbios endócrinos, e nem erros inatos do metabolismo com desregulação da glicose ou insuficiência hepática grave. As crianças críticas que permaneceram na UTI pediátrica por menos que 24 horas não foram incluídas no estudo.

Sepse e suas graduações (sepsis, sepsis grave e choque séptico) foram definidas segundo a conferência de consenso pediátrica internacional sobre sepsis⁽³⁶⁾ e conforme Proulx et al.⁽³⁷⁾ como se segue. Definiu-se sepsis como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) mais infecção (qualquer cultura positiva obtida imediatamente antes da admissão ou durante a permanência na UTI pediátrica, e/ou evidência clínica de infecção). Definiu-se sepsis grave como presença de sepsis com adição de um dos seguintes aspectos: síndrome de desconforto respiratório

agudo; duas ou mais disfunções de outros órgãos; ou disfunção cardiovascular, definida como hipoperfusão ou hipotensão com resposta a bólus de fluidos isotônicos por via endovenosa abaixo de 40mL/kg e sem necessidade de suporte inotrópico. Definiu-se choque séptico como sepsis mais disfunção cardiovascular (hipoperfusão ou hipotensão sem resposta a bólus de fluidos isotônicos, por via endovenosa \geq 40mL/kg e necessidade de suporte com uso de inotrópicos).

As disfunções de órgãos foram definidas segundo os critérios de Goldstein et al.⁽³⁶⁾

O grau de severidade da doença foi definido em conformidade com o *Pediatric Risk for Mortality* (PRISM III).⁽³⁸⁾

Estudos prévios utilizaram diferentes valores de corte para a hiperglicemia de estresse.^(3,39) Preferimos utilizar os valores de corte a seguir para hiperglicemia de estresse: níveis de glicemia $>$ 126mg/dL (7mmol/L) e níveis de glicemia \geq 180mg/dL (10mmol/L) para estimar as possíveis variabilidades na incidência e associação com desfecho. Considerou-se hipoglicemia nos casos em que os níveis de glicemia estavam $<$ 60mg/dL (3,3mmol/L).⁽¹⁵⁾

A função das células beta e a sensibilidade à insulina foram determinadas com base no HOMA⁽³⁵⁾ com utilização dos níveis de glicemia, insulina e peptídeo C. Utilizaram-se níveis pareados de insulina e glicose para calcular a sensibilidade à insulina (HOMA-%S), enquanto se utilizaram níveis pareados de peptídeo C ou insulina, juntamente dos níveis de glicose, para calcular a função das células beta (HOMA-%B).

Os valores normais para HOMA-%B e HOMA-%S são de 100%. Definiram-se resistência à insulina como HOMA-%S $<$ 50% e disfunção de células beta como HOMA-%B $<$ 50%.⁽³⁵⁾

Por ocasião da admissão, os pacientes inscritos foram submetidos ao registro dos seguintes dados: avaliação de disfunção de órgãos, classificação do grau de sepsis em caso de presença de sepsis, cálculo do escore PRISM III, e cálculo da função de células beta e resistência à insulina pelo HOMA. Determinaram-se ainda, no dia 1 da admissão, os seguintes exames: hemograma completo; níveis de proteína C-reativa, glicemia, insulinemia, peptídeo C no soro, ureia e creatinina; testes de função hepática; perfis de coagulação sanguínea; gasometria arterial e culturas.

Avaliaram-se continuamente a duração do tempo de permanência na UTI pediátrica, a duração da ventilação mecânica (caso necessário) e o desfecho.

Os pacientes foram acompanhados quanto a seus níveis glicêmicos quando da admissão (glicose sérica) e a cada 2 horas (por glicômetro).

Os pacientes com irregularidades da glicose foram inscritos após duas leituras anormais dentro das primeiras 24 horas da admissão e, a partir de então, foram coletadas amostras para glicemia, insulinemia e níveis de peptídeo C.

Colheram-se amostras de sangue para dosagem sérica de insulina e peptídeo C em um tubo a vácuo estéril comum. As amostras foram centrifugadas e o soro armazenado a -20°C , até o momento da análise. Mediram-se as concentrações séricas de peptídeo C e insulina com uso de *kits* comercialmente disponíveis de ensaio de imunoabsorção ligada a enzima (ELISA) (Monobind Inc., EUA). O limite de detecção para peptídeo C foi de $0,025\text{ ng/mL}$, enquanto para insulina foi de $0,75\mu\text{IU/L}$.

Obteve-se a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte dos pais de todos os pacientes e controles participantes. O delineamento do estudo cumpriu as normas revisadas da Declaração de Helsinque de Bioética e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Departamento de Medicina da *Cairo University*.

Análise estatística

Os dados pré-codificados foram inseridos no computador com uso do programa Microsoft Office Excel (2010) para Windows. Os dados foram então transferidos para o programa *Statistical Package for Social Science*, versão 21 (SPSS) para proceder à análise estatística. Os dados foram sumarizados com uso de média e desvio padrão para as variáveis quantitativas, e frequência com porcentagem para as variáveis qualitativas. As comparações entre os grupos foram conduzidas com uso do teste *t* para amostras independentes ou análise de variância (ANOVA) de uma via (se paramétrico) e teste de Mann-Whitney ou teste de Kruskal-Wallis (se não paramétrico) para variáveis quantitativas e teste do qui quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas. Calcularam-se coeficientes de correlação de Spearman para significar a associação entre diferentes variáveis quantitativas. Consideraram-se estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$, sendo que se consideraram valores de $p < 0,01$ como altamente significantes.

RESULTADOS

Este estudo incluiu 60 crianças em condições graves (32 meninos). Suas idades variaram de 1,92 mês a 11 anos (mediana de 1,5 ano). O grupo controle incluiu 21 crianças (15 meninos e 6 meninas). Suas idades variaram entre 2,4 meses e 12 anos (mediana de 3 anos).

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais das crianças críticas estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de crianças em condições críticas em nossa coorte

Variáveis	Total de pacientes n (60)
Idade (anos)	1,5 (0,16 - 11)
Sexo	
Masculino	32 (53,3)
Feminino	28 (46,7)
Tempo de permanência (dias)	8 (2 - 58)
PRISM III	7 (1 - 32)
Necessidade de ventilação mecânica	37 (61,7)
Duração de ventilação mecânica (dias)	6 (1 - 22)
Disfunção de múltiplos órgãos	39 (65)
Número de órgãos com disfunção	2 (1 - 7)
Disfunção respiratória	44 (73,3)
Disfunção cardiovascular	29 (48,3)
Disfunção neurológica	29 (48,3)
Disfunção metabólica	19 (31,7)
Disfunção hematológica	13 (21,7)
Disfunção hepática	8 (13,3)
Disfunção renal	3 (5)
Sepse	32 (53,3)
Graus de seps	
Sepse	12 (20,0)
Sepse grave	5 (8,3)
Choque séptico	15 (25,0)
Pós-operatório	11 (18,3)
Taxa de mortalidade	16 (26,7)
Nível glicêmico (mg/dL)	139,5 (27 - 600)
Nível de insulina ($\mu\text{IU/L}$)	5,7 (0,2 - 277)
Nível de peptídeo C (ng/mL)	0,8 (0,02 - 10)
Função de células beta (%)	49,7 (5 - 240)
Sensibilidade insulina (%)	66 (4,8 - 215,2)

Dados expressos como mediana (variação) ou n (%).

Os níveis medianos (mínimo - máximo) de glicemia dos casos foi de $139,5\text{mg/dL}$ (27mg/dL - 600mg/dL), enquanto dos controles foi 70mg/dL (65mg/dL - 94mg/dL), com $p < 0,001$. A mediana (mínimo - máximo) dos níveis de insulina dos casos foi de $5,7\mu\text{IU/L}$ ($0,2\mu\text{IU/L}$ - $277\mu\text{IU/L}$), em comparação a $1,5\mu\text{IU/L}$ ($0,2\mu\text{IU/L}$ - $13,2\mu\text{IU/L}$) dos controles, com $p = 0,003$. A mediana (mínimo - máximo) dos níveis de peptídeo C foi de $0,8\text{ng/mL}$ ($0,02\text{ng/mL}$ - 10ng/mL) em comparação a $0,4\text{ng/mL}$ ($0,02\text{ng/mL}$ - $4,8\text{ng/mL}$) dos controles, com $p = 0,4$. A mediana (mínimo - máximo) de função das células β foi de $49,7\%$ (5% - 240%) em comparação a $135,5\%$ ($53,5\%$ - 380%) dos controles, $p < 0,001$.

A mediana (mínimo - máximo) de sensibilidade à insulina foi de 66,0% (4,8% - 215,2%), em comparação com 108,4% (57,5% - 245%) dos controles, $p = 0,04$.

A hiperglicemia (glicemia ≥ 126 mg/dL) esteve presente em 42 (70%) dos pacientes graves, encontrando-se níveis glicêmicos normais em 16 (26,7%), e hipoglicemia (glicemia < 60 mg/dL) foi identificada em 2 (3,3%) pacientes.

Estratificamos os pacientes graves com hiperglicemia segundo seus níveis glicêmicos em dois grupos: 22 pacientes (36,7%) com níveis glicêmicos de 126 a 179mg/dL e 20 pacientes (33,3%) com níveis de glicemia ≥ 180 mg/dL. A comparação entre as variáveis do estudo e os diferentes níveis glicêmicos é mostrada na tabela 2. Os pacientes que tiveram glicemia > 180 mg/dL tenderam a apresentar graus mais severos de sepse e mostraram prognósticos mais sombrios.

Os níveis glicêmicos tiveram significativa correlação com o escore PRISM III e o número de falência de sistemas ($r = 0,302$, com $p = 0,019$, e $r = 0,296$, com $p = 0,022$, respectivamente). Os níveis de glicemia tiveram significativa correlação negativa com a idade dos pacientes ($r = -0,305$, com; $p = 0,006$), porém não ocorreram correlações estatisticamente significantes entre os níveis

glicêmicos e o tempo de permanência ou a duração da ventilação mecânica ($p = 0,243$ e $0,919$, respectivamente).

Identificamos uma correlação significativa entre os níveis glicêmicos e insulínicos ($r = 0,275$; $p = 0,013$).

Os níveis de insulina tiveram correlação negativa significativa com o número de disfunções de órgãos ($r = -0,33$; $p = 0,01$), porém não se observou correlação significativa entre os níveis de insulina e o escore PRISM III, tempo de permanência, ou duração da ventilação mecânica ($p = 0,167$; $0,382$ e $0,435$, respectivamente).

O uso do HOMA para investigar a patogênese da hiperglicemia em pacientes graves (disfunção de células beta e/ou resistência à insulina) revelou que 26 (43,3%) das crianças em condições graves tinham baixa função de células beta (HOMA-%B $< 50\%$) e 18 (30%) das crianças em condições graves tinham baixa sensibilidade à insulina (HOMA-%S $< 50\%$). Duas crianças tinham tanto disfunção de células beta quanto resistência à insulina (3,3%).

Identificamos uma associação significativa entre baixa função de células beta e a presença de disfunção de múltiplos órgãos, disfunção respiratória, disfunção cardiovascular, disfunção hematológica e a presença de sepse (Tabela 3).

Tabela 2 - Comparação entre pacientes críticos com diferentes níveis glicêmicos com relação às variáveis do estudo

Variáveis	Nível glicêmico			Valor de p
	Normal (n = 16)	126 - 179 (n = 22)	≥ 180 (n = 20)	
Tempo de permanência (dias)	6,5 (3,0 - 16,0)	7,5 (2,0 - 25,0)	12 (4,0 - 58,0)	0,09
Escore PRISM III	4,5 (1,0 - 13,0)	6,0 (1,0 - 16,0)	14,0 (1,0 - 30,0)	0,001
Duração da VM	4 (1,0 - 10,0)	10 (2,0 - 22,0)	7 (1,0 - 20,0)	0,2
Necessidade de VM	2 (12,5)	13 (59,1)	17 (85)	0,01
Mortalidade	3 (18,8)	2 (9,1)	10 (50,0)	0,008
Disfunção de múltiplos órgãos	8 (50,0)	12 (54,5)	17 (85)	0,049
Número de órgãos com disfunção	1,5 (1 - 3)	2 (2 - 22)	3,5 (1 - 7)	0,003
Disfunção respiratória	8 (50,0)	15 (68,2)	20 (100)	0,002
Disfunção cardiovascular	6 (37,5)	10 (45,5)	12 (60,0)	0,4
Disfunção neurológica	6 (37,5)	8 (36,4)	13 (65)	0,1
Disfunção hematológica	2 (12,5)	2 (9,1)	8 (40,0)	0,03
Disfunção hepática	0	2 (9,1)	5 (25)	0,06
Disfunção renal	1 (6,3)	0	2 (10)	0,3
Grau de sepse				0,03
Sepse	5 (83,3)	4 (36,4)	3(21,5)	
Sepse grave e choque séptico	1 (16,7)	7 (64)	11 (78,5)	
Nível de insulina (μ IU/L)	8,5 (0,4 - 40,0)	4,9 (0,2 - 28,6)	5,2 (0,3 - 277,0)	0,4
Nível de peptídeo C (ng/mL)	1,3 (0 - 2,8)	0,6 (0 - 4)	1,1 (0 - 10)	0,1
Função de células beta (HOMA-B%)	124,5 (31,1 - 380,0)	37,0 (15,5 - 125,0)	12,9 (5,0 - 72,8)	$< 0,001$
Sensibilidade à insulina (HOMA-S%)	53,2 (20,0 - 186,4)	74,7 (24,5 - 194,0)	68,2 (4,8 - 215,2)	0,7

PRISM III - *Pediatric Risk for Mortality*; VM - ventilação mecânica; HOMA - modelo de avaliação da homeostase. Resultados expressos como mediana (variação) ou número (%).

Tabela 3 - Relação entre função de células beta e variáveis do estudo

Variáveis	Função de células β (HOMA-B%)		
	Varição	Mediana	Valor de p
Disfunção de múltiplos órgãos			
Sim	5,0 - 240,0	34,5	0,045
Não	14,0 - 227,9	62,7	
Disfunção respiratória			
Sim	5,0 - 240,0	37,0	0,046
Não	15,6 - 227,9	62,7	
Disfunção cardiovascular			
Sim	5,0 - 152,6	26,2	0,009
Não	8,3 - 240,0	61,6	
Disfunção neurológica			
Sim	5,0 - 240,0	38,8	0,3
Não	14,0 - 227,9	50,3	
Disfunção renal			
Sim	125,0 - 125,0	125,0	0,3
Não	5,0 - 240,0	46,0	
Disfunção hepática			
Sim	5,0 - 66,7	21,8	0,2
Não	5,5 - 240,0	50,3	
Disfunção metabólica			
Sim	5,0 - 227,9	36,5	0,3
Não	5,5 - 240,0	61,6	
Disfunção hematológica			
Sim	5,0 - 125,0	12,8	0,01
Não	5,5 - 240,0	55,9	
Necessidade de VM			
Sim	5,0 - 240,0	42,2	0,5
Não	11,8 - 227,9	51,1	
Sepse			
Sim	5,0 - 174,8	30,3	0,03
Não	5,5 - 240,0	62,7	
Nível de glicose (mg/dL)			
Normal	31,1 - 380,0	124,5	<0,001
126 - 179	15,5 - 125,0	37,0	
≥ 180	5,0 - 72,8	12,9	
Mortalidade			
Não sobreviventes	5,0 - 240,0	15,6	0,1
Sobreviventes	8,3 - 227,9	52,4	

HOMA - modelo de avaliação da homeostase; VM - ventilação mecânica.

Ainda, a função das células beta teve correlação positiva significativa com a idade das crianças críticas e o número de disfunções de órgãos ($r = 0,285$, com $p = 0,031$ e $r = -0,468$, com $p = 0,001$, respectivamente), porém não

havia correlação significativa com o tempo de permanência na UTI pediátrica, escore PRISM III, ou duração da ventilação mecânica ($p = 0,483$; $0,057$; e $0,795$, respectivamente). Na mesma linha, identificamos correlação positiva estatisticamente significativa entre a sensibilidade à insulina e o número de falências de sistemas ($r = 0,298$; $p = 0,047$); entretanto, não se identificaram correlações significativas entre a sensibilidade à insulina e a idade das crianças em condições graves, tempo de permanência na UTI pediátrica, escore PRISM, ou duração da ventilação mecânica ($p = 0,666$; $0,827$; $0,913$ e $0,515$, respectivamente).

DISCUSSÃO

No presente estudo, identificou-se a presença de hiperglicemia em 70% das crianças tratadas em uma UTI pediátrica. Este achado concorda com os de estudos prévios, nos quais incidência elevada se associou com nível mais baixo de corte ($> 126\text{mg/dL}$),^(12,39,40) e incidência mais baixa se associou com nível mais elevado de corte ($> 150\text{mg/dL}$).^(1,2,6,34)

Em uma comparação dos nossos resultados com os de outros estudos que utilizaram o HOMA para classificar a patogênese da hiperglicemia, nosso estudo demonstra predominância de disfunção isolada das células beta em crianças em condição grave, conforme se evidencia com base em um baixo HOMA-%B ($< 50\%$) em 26 (43,3%) das crianças em condição grave. Coerentemente com nossos resultados, Hacıhamdioğlu et al.⁽³³⁾ também identificaram predominância de disfunção de células beta em crianças em condição grave. Em contraste, Verhoeven et al. e Ballesteros et al.^(1,34) encontraram predominância de resistência à insulina (respectivamente, 62% e 50%), enquanto a disfunção de células beta teve incidência mais baixa (respectivamente, 17% e 4%). Além disso, em comparação ao nosso estudo (3,3%), estes trabalhos demonstraram incidência mais elevada da combinação de disfunção de células beta e resistência à insulina (respectivamente, 21% e 50%). Estes contrastes poderiam ser atribuídos a diferenças entre as coortes, já que Ballesteros et al.⁽³⁴⁾ selecionaram, para sua coorte, pacientes com hiperglicemia severa, e Verhoeven et al.,⁽¹⁾ pacientes com septicemia meningocócica.

Identificamos que a hiperglicemia (glicemia $> 180\text{mg/dL}$) se associou de forma significativa com mortalidade, o que concorda com diversos outros estudos.^(3,5,7-9,12,39,41) Mais ainda, glicemia $\geq 180\text{mg/dL}$ se associou de forma significativa com o PRISM III mais altos ($p = 0,001$) e o

nível de glicemia teve correlação positiva significativa com o escore PRISM III ($r = 0,302$; $p = 0,019$). Tais achados concordam com os de Ballesterio et al.,⁽³⁴⁾ porém divergem dos relatados por Patki e Chougule,⁽⁴⁰⁾ nos quais o PRISM se encontrou próximo à significância estatística. Em contraste com nossos resultados, Bhutia et al.⁽³⁹⁾ não encontraram associação entre severidade da doença quando da admissão e ocorrência de hiperglicemia. A diferença poderia ser explicada pela utilização de um escore diferente (PIM2) para mensuração da severidade da doença, diferentes níveis de corte ou diferenças entre as coortes.

Encontramos correlação significativa entre disfunção de múltiplos órgãos e glicemia acima de 180mg/dL. Mais ainda, o nível glicêmico teve correlação positiva com o número de órgãos com disfunção ($r = 0,296$; $p = 0,022$), em concordância com outros estudos previamente publicados que avaliaram a associação de disfunções de órgãos com a hiperglicemia em crianças em condições graves.^(9,34,39) Estes achados salientam a associação de condições clínicas graves com níveis glicêmicos elevados, o que indica a severidade da doença de base.

No presente estudo, as disfunções respiratória, hematológica e hepática foram mais frequentes em crianças críticas com glicemia ≥ 180 mg/dL. A hiperglicemia de estresse em crianças tem associação significativa com convulsões febris e lesões traumáticas.⁽⁴²⁾

A disfunção de células beta foi proeminente nas disfunções respiratória, cardiovascular e hematológica. Em estudo publicado por Preissig e Rigby,⁽⁵⁾ disfunção primária de células β , conforme definido por baixa produção endógena de peptídeo C, pareceu ser prevalente em crianças críticas que tinham falência tanto respiratória quanto cardiovascular, enquanto resistência elevada à insulina pareceu ser causa proeminente de hiperglicemia em crianças com falência respiratória isoladamente. A diferença entre ambos os estudos pode ser devida à diferença na análise da disfunção de órgãos em nosso estudo, ou pela análise de um pequeno subgrupo no estudo de Preissig e Rigby.⁽⁵⁾

Não encontramos correlação significativa entre o nível glicêmico e o tempo de permanência na UTI pediátrica. Branco e Tasker⁽⁴³⁾ relataram o mesmo achado, porém nos estudos de Bhutia et al.⁽³⁹⁾ e Patki and Chougule,⁽⁴⁰⁾ pacientes com glicemia ≥ 180 mg/dL tiveram tempo de

permanência significativamente prolongado em comparação com pacientes com hiperglicemia de estresse, porém não com níveis glicêmicos mais baixos. Este achado denota que pacientes com hiperglicemia severa tendem a ter permanências mais longas na UTI pediátrica para tratar de suas graves doenças de base.

Demonstramos também associação entre hiperglicemia severa e sepse grave e choque séptico, o que concorda com os achados de Verhoeven et al.,⁽¹⁾ que identificaram que crianças com sepse meningocócica e choque séptico frequentemente desenvolvem hiperglicemia.

Os níveis de insulina tiveram correlação negativa significativa com o número de falências de sistemas ($r = -0,33$; $p = 0,01$), porém não ocorreram correlações significantes entre os níveis de insulina e o PRISM III, tempo de permanência, ou duração da ventilação mecânica. Em contraste com nossos achados, Preissig e Rigby⁽⁵⁾ encontraram que baixos níveis de insulina em crianças em condições graves com hiperglicemia se associaram com a severidade da doença, aumento da duração da ventilação mecânica e tempo mais longo de permanência na UTI pediátrica.

As diferenças entre os nossos resultados e os de outros estudos se devem a diferenças entre as cortes dos estudos, porém as conclusões de todos os estudos seguem uma mesma linha.

Uma das limitações do nosso estudo é o fato de não termos observados as tendências da glicemia durante a permanência no hospital. Outra limitação foi o tamanho pequeno da coorte de nosso estudo.

CONCLUSÕES

Em nosso estudo a hiperglicemia foi comum entre crianças em condições críticas. Pacientes com glicemia ≥ 180 mg/dL tiveram desfechos ruins, e estes níveis se associaram com condições clínicas mais graves e graus mais elevados de sepse. Identificamos elevada incidência de baixa função de células beta como etiologia da condição hiperglicêmica na coorte avaliada.

Recomendamos a realização de mais estudos que incluam número maior de pacientes com hiperglicemia de estresse, bem como melhor avaliação do modelo de avaliação da homeostase para estabelecer sua capacidade diagnóstica.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to study the incidence of stress hyperglycemia in critically ill children and to investigate the etiological basis of the hyperglycemia based on homeostasis model assessment.

Methods: This was a prospective cohort study in one of the pediatric intensive care units of Cairo University, including 60 critically ill children and 21 healthy controls. Serum blood glucose, insulin, and C-peptide levels were measured within 24 hours of admission. Homeostasis model assessment was used to assess β -cell function and insulin sensitivity.

Results: Hyperglycemia was estimated in 70% of patients. Blood glucose values ≥ 180 mg/dL were associated with a poor outcome. Blood glucose levels were positively correlated with

Pediatric Risk for Mortality (PRISM III) score and number of organ dysfunctions ($p = 0.019$ and $p = 0.022$, respectively), while insulin levels were negatively correlated with number of organ dysfunctions ($r = -0.33$, $p = 0.01$). Homeostasis model assessment revealed that 26 (43.3%) of the critically ill patients had low β -cell function, and 18 (30%) had low insulin sensitivity. Combined pathology was detected in 2 (3.3%) patients only. Low β -cell function was significantly associated with the presence of multi-organ dysfunction; respiratory, cardiovascular, and hematological dysfunctions; and the presence of sepsis.

Conclusions: β -Cell dysfunction appeared to be prevalent in our cohort and was associated with multi-organ dysfunction.

Keywords: Hyperglycemia/etiology; Child; Critical illness; Homeostasis; Insulin resistance

REFERÊNCIAS

- Verhoeven JJ, Den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, Joosten KF. Pathophysiological aspects of hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: a prospective, observational cohort study. *Crit Care*. 2011;15(1):R44.
- Srinivasan V. Stress hyperglycemia in pediatric critical illness: the intensive care unit adds to the stress! *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(1):37-47.
- Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alternations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(4):361-6.
- Falcao G, Ulate K, Kouzekanani K, Bielefeld MR, Morales JM, Rotta AT. Impact of postoperative hyperglycemia following surgical repair of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(3):628-36.
- Preissig CM, Rigby MR. Hyperglycaemia results from beta-cell dysfunction in critically ill children with respiratory and cardiovascular failure: a prospective observational study. *Crit Care*. 2009;13(1):R27.
- Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006;118(1):173-9.
- Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001;51(3):540-4.
- Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005;146(1):30-4.
- Yung M, Wilkins B, Norton L, Slater A; Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(2):147-52.
- Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, Downey EC. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003;55(6):1035-8.
- Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(4):470-2.
- Yates AR, Dyke PC 2nd, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, et al. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(4):351-5.
- Day KM, Haub N, Betts H, Inwald DP. Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(6):636-40.
- Tuggle DW, Kuhn MA, Jones SK, Garza JJ, Skinner S. Hyperglycemia and infections in pediatric trauma patients. *Am Surg*. 2008;74(3):195-8.
- Ulate KP, Lima Falcao GC, Bielefeld MR, Bielefeld JM, Morales JM, Rotta AT. Strict glycemic targets need not be so strict: a more permissive glycemic range for critically ill children. *Pediatrics*. 2008;122(4):e898-904.
- O'Brien JE Jr, Marshall JA, Tarrants ML, Stroup RE, Lofland GK. Intraoperative hyperglycemia and postoperative bacteremia in the pediatric cardiac surgery patient. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(2):578-83; discussion 583-4.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
- Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bexx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005;64(8):1348-53.
- Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005;58(1):47-50.
- Chavez PN, Stanley WC, McElfresh TA, Huang H, Sterk JP, Chandler MP. Effect of hyperglycemia and fatty acid oxidation inhibition during aerobic conditions and demand-induced ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284(5):H1521-7.
- Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. 2005;365(9453):53-9.
- Andreelli F, Jacquier D, Troy S. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(2):124-30.
- Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2277-86.
- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
- Vasa FR, Molitch ME. Endocrine problems in the chronically critically ill patient. *Clin Chest Med*. 2001;22(1):193-208.
- Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(2):142-8.

27. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):219-26.
28. Aoki K, Nishina M, Yoshino A. [Neuroendocrine response to critical illness and nutritional pharmacology]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2003;104(12):816-21. Japanese.
29. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues.* 2004;15(1):45-62.
30. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1680-7.
31. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):142-8.
32. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van der Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):219-26.
33. Hacıhamdioğlu B, Kendirli T, Oçal G, Sıklar Z, Savaş Erdeve S, Ince E, et al. Pathophysiology of critical illness hyperglycemia in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(7-8):715-20.
34. Ballesterio Y, López-Herce J, González R, Solana MJ, Del Castillo J, Urbano J, et al. Relationship between hyperglycemia, hormone disturbances, and clinical evolution in severely hyperglycemic post-surgery critically ill children: an observational study. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:25.
35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
36. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8.
37. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest.* 1996;109(4):1033-7.
38. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med.* 1996;24(5):743-52.
39. Bhutia TD, Lodha R, Kabra SK. Abnormalities in glucose homeostasis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(1):16-25.
40. Patki VK, Chougule SB. Hyperglycemia in critically ill children. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(1):8-13.
41. Bagshaw SM, Egi M, George C, Bellomo R; Australia New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee. Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Crit Care Med.* 2009;37(2):463-70.
42. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr.* 2001;90(6):618-22.
43. Branco RG, Tasker RC. Glycemic level in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(6):546-50.