

1. Título

Hiperglicemia neonatal

2. Palavras chave

Hiperglicemia, muito baixo peso, extremo baixo peso, insulina

3. Desenvolvimento

3.a Quadro Clínico

A hiperglicemia neonatal é uma das mais comuns alterações metabólicas encontradas em grandes prematuros (<32 semanas) e em recém-nascidos criticamente doentes¹, variando de forma inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascimento^{1,2,14} e aumentando com a gravidade da doença associada.^{1,2}

Nos recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer (RN MBP <1500g) ocorrem frequentemente concentrações elevadas de glicose no sangue, especialmente durante as primeiras semanas após nascimento, quando a glicose é administrada como parte da nutrição parentérica. Os recém-nascidos com extremo baixo peso ao nascer (RN EBP <1000g) são especialmente vulneráveis a esta situação (60-80% dos RN EBP, 18 x mais frequente).^{1,2,13}

Resultados clínicos adversos têm sido associados a hiperglicemia nestes RN, incluindo morte precoce,^{3,4} hemorragia peri-intraventricular (HPIV) grave (grau III ou com enfarte venoso hemorrágico associado),⁴ infecção bacteriana tardia,³ infecção fúngica,⁵ retinopatia da prematuridade (ROP),⁶ enterocolite necrotizante (NEC),³ risco aumentado de atraso do neurodesenvolvimento.¹⁵ Vários estudos descrevem particularmente uma forte associação com estas situações se a hiperglicemia for prolongada.^{2,4} Estas morbidades associadas a hiperglicemia são habitualmente associadas à consequente hiperosmolaridade sanguínea mas a possibilidade de ativação de vias envolvendo radicais livres de oxigênio também está descrita.¹³ Porém, não se pode afirmar que a hiperglicemia por si só seja a causa destas patologias; pode apenas ser um dado dentro de um quadro clínico de *stress* num RN doente e, como tal, se e quando deverá ser tratada.^{1,2,16}

Apesar das morbidades associadas, a hiperglicemia neonatal é frequentemente uma alteração transitória que se resolve espontaneamente.¹⁸ Assim, no RN MBP/EBP é importante determinar os riscos e os benefícios do tratamento da hiperglicemia.²

DEFINIÇÃO

Não há consenso uniforme acerca da definição de hiperglicemia neonatal.^{2,13}

Os valores mais consensuais para definir hiperglicemia neonatal são:^{1,4,13,14,16}

- > 125 mg/dL (6,9 mmol/L) no sangue total
- > 150 mg /dL (8,3 mmol/L) no plasma

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/____ Validade até: __/__/____
---	-------------------------------	--

Contudo, estes valores são frequentemente encontrados em recém-nascidos com aporte endovenoso (EV) de glicose e não requerem, habitualmente, qualquer intervenção. Assim, glicemias superiores a 180-200mg/dL (10 a 11,1 mmol/L), poderão necessitar de intervenção específica.^{3,16}

Sabendo que a osmolaridade do plasma aumenta em 1 mOsmol/L por cada aumento de 18mg/dL na concentração de glicose, são necessárias hiperglicemias mais graves [$>360\text{mg/dL}$ (20mmol/L)]¹³ para produzir alterações osmolares significativas e, segundo alguns autores concentrações $>400\text{-}500\text{mg/dL}$ (22.2-27.8mmol/L) para produzir diurese osmótica e hiperosmolaridade clinicamente importantes ou prejudiciais para o RN, nomeadamente edema cerebral e neuronal, convulsões e HPIV.¹

PATOGÊNESE

A hiperglicemia ocorre normalmente quando um RN não consegue adaptar-se a um aporte EV de glicose, seja pela diminuição da produção endógena de glicose pelo fígado e/ou pelo aumento da concentração de insulina circulante.¹⁴ A supressão da produção de glicose hepática em resposta à perfusão EV de glicose varia em RN muito imaturos e pode ser incompleta.^{2,13,14}

A insulina permite a captação, utilização e armazenamento de glicose no organismo, estimulando o fígado a fazer reserva de glicose sob a forma de glicogénio e facilitando a entrada de glicose no músculo e tecido adiposo.²

Deste modo, nos prematuros, sobretudo naqueles com MBP ou com restrição de crescimento intrauterino (RCIU), que possuem pouca massa muscular e adiposa, há menor capacidade da insulina em promover a utilização periférica de glicose. Por outro lado, sabe-se que a resposta da insulina pode ser frequentemente inadequada nos RN MBP/EBP,^{12,13,14} podendo estar relacionada com défice de processamento de pró-insulina pelas células beta do pâncreas ou com insulinoresistência hepática.^{1,2,8,13,14}

Por último, os RN prematuros habitualmente não são alimentados entericamente logo após o nascimento, reduzindo assim a secreção gástrica de incretinas (hormonas que promovem a secreção de insulina pelo pâncreas).^{1,13}

O que ainda não está claro é porquê a mesma perfusão de glicose produz aumentos variáveis da glicemia nos RN. Possivelmente, um fator que contribui para esta situação é o aumento da secreção de hormonas contrarregulatórias associadas ao *stress* (particularmente a adrenalina e o cortisol).^{1,14} A adrenalina inibe a secreção e ação da insulina; o cortisol promove a degradação de proteínas, fornecendo aminoácidos para a gluconeogénese e aumentando a libertação de glicose pelo fígado.¹

ETIOLOGIA

- **Aportes excessivos de glicose ou lípidos EV:** Administração de dextrose a 10% com vista às necessidades hídricas de manutenção nos primeiros dias de vida, normalmente resulta em taxas de glicose de cerca de 4 a 8 mg/kg/min.⁷ Taxas que excedam 10 a 12 mg/kg/min pode resultar em hiperglicemia, especialmente nos RN EBP^{1,7,12,14} e podem exceder a capacidade oxidativa da glicose ($>12\text{-}13\text{mg/kg/min}$)^{7,13}

Perfusões EV de lípidos produzem uma alta concentração circulante de ácidos gordos livres, que

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/____ Validade até: __/__/____
---	-------------------------------	--

competem e limitam a oxidação da glicose, proporcionando substratos adicionais de carbono para o metabolismo oxidativo e promovendo a gluconeogênese.^{1,12,13,14,16}

- **Prematuridade (<32 sem) e RN MBP (intolerância a aportes “normais” de glicose EV):** como já foi referido, estudos demonstram que o aumento do risco de hiperglicemia tem uma correlação inversa com a idade gestacional^{1,2,14} e que os RN EBP frequentemente desenvolvem hiperglicemia na ausência de altas taxas de infusão de glicose.¹⁴ Mecanismos subjacentes incluem a redução da secreção de insulina, supressão incompleta da produção hepática de glicose e resposta ao *stress*, resultando em contrarregulação hormonal.
- **Doença grave/Resposta ao *stress* (ex sépsis, ventilação mecânica, dor, pós-operatório, hemorragia intracraniana, convulsões):** A hiperglicemia pode ser o primeiro sinal de sépsis^{13,16} num RN com concentrações de glicose no sangue previamente normais e sem alteração na taxa de infusão de glicose. Mecanismos potenciais incluem a resposta ao *stress* com hormonas contrarregulatórias - adrenalina e cortisol.¹⁴
- **Fármacos (corticosteroides, fenitoína, teofilina, cafeína, aminas, uso materno de diazóxido):**^{9,14,16} A hiperglicemia é uma complicação comum da corticoterapia, especialmente em RN EBP.^{9,14} Também tem sido observada após a administração de fenitoína e inotrópicos (ambos podem suprimir a libertação de insulina ou aumentar a insulinoresistência).^{14,16}
- **DM neonatal (rara):** é uma causa rara de hiperglicemia, com uma incidência estimada de um para 500 mil nascimentos. É definida como hiperglicemia persistente (> 2 semanas), que necessita de insulino terapia.¹⁴ A maioria dos RN são RCIU/LIG, o que pode estar relacionado com a diminuição da secreção de insulina no feto. A Diabetes neonatal é causada por mutações em vários genes que codificam proteínas que estão envolvidas na libertação de insulina a partir das células beta do pâncreas. O curso da diabetes neonatal é variável, dependendo do gene afetado, podendo ser transitória (e dentro desta recorrente) ou permanente.^{13,14}

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria das vezes não há sinais clínicos ou alterações na condição clínica do RN que sejam especificamente atribuídos à hiperglicemia,¹ mas podem encontrar-se:

- Sintomas secundários à causa subjacente
- Diurese osmótica
 - Desidratação

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/____ Validade até: __/__/____
---	-------------------------------	--

- Hiperosmolaridade ($\text{Osm} = 2 (\text{Na} + \text{K}) + \text{glicemia}/18 + \text{ureia}/3,2$ N: 280-300 mOsm/L)
 - Letargia, irritabilidade, convulsões, coma
 - Hemorragia intraventricular
- Diabetes mellitus neonatal
 - RCIU/LIG
 - Perda de peso, desidratação, hiperglicemia e glicosúria. Acidose metabólica (cetoacidose) com ou sem cetonúria

3.b Orientação diagnóstica

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

- **Doseamento de glicemia**
 - Amostra capilar ou venosa em tira reativa (Ex: Accu-Check®; FreeStylePrecision®; Omni®) como método de rastreio^{10, 13}
 - O valor da glicemia deve ser confirmado laboratorialmente
 - Valores de glicemia são maiores, por ordem decrescente: sangue arterial > capilar > venoso
 - Glicose diminui a uma taxa de 15-20mg/dl/h, se amostra não for processada imediatamente
 - Glicemia no sangue total (incluindo aparelhos de gasimetria e tira reativa) é 10-15% inferior ao valor plasmático^{13,16}
 - Repetir colheita quando possível: contaminação com soros contendo glicose (Ex: colheitas através de cateter)

- **Glicosúria**

A excreção de glucose na urina em RN com hiperglicemia é determinada pelo grau de hiperglicemia e pela capacidade de reabsorção tubular renal de glicose. Os RN têm uma capacidade variável de reabsorção da glicose, que pode ser particularmente reduzida naqueles que estão doentes ou que são prematuros. A glicosúria isolada não é um bom marcador de hiperglicemia, uma vez que pode ocorrer com concentrações normais de glicose no sangue, presumivelmente por imaturidade do túbulo proximal. Por outro lado, hiperglicemia moderada pode estar associada com pouca ou nenhuma glicosúria em recém-nascidos com túbulos proximais maduros.¹⁴

Embora a glicosúria não faça o diagnóstico de hiperglicemia, permite levantar a suspeita e obriga ao rastreio da glicemia no sangue. Num mesmo indivíduo, alterações da glicosúria (método não invasivo), pode relacionar-se com alterações na glicemia.

Segundo alguns autores glicosúria >3+ (>1000mg/dL) pode ser um potencial risco para diurese

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/____ Validade até: __/__/____
---	-------------------------------	--

osmótica, associada também a perdas significativas de energia no RN pretermo.^{13,15}

- **Exames complementares dirigidos a eventuais causas secundárias**
 - Hemograma com contagem diferencial de leucócitos e formas imaturas de neutrófilos
 - Proteína C reativa
 - Exames culturais se suspeita de sépsis
 - Função renal e eletrólitos
- **Insulina (sérica) e peptídeo C (sérico e urinário) se suspeita de diabetes mellitus neonatal (tubo seco)**
 - DM neonatal transitória – níveis normais ou ligeiramente baixos de peptídeo C
 - DM neonatal permanente – níveis extremamente baixos ou ausentes de peptídeo C
- **Exames imagiológicos**

Ecografia transfontanelar para avaliar a presença de hemorragia peri-intraventricular

3c Medidas terapêutica e de seguimento

TRATAMENTO

Não há ainda consenso científico se se deve tratar a hiperglicemia neonatal e em caso afirmativo de quando tratar ou como tratar.^{1,2,15,16} Na prática clínica, geralmente, as medidas interventivas são iniciadas com valores de glicemia superiores a 180 a 200 mg/dL (10 a 11,1 mmol / L).¹⁴

O tratamento das causas subjacentes (ex sepsis) é fundamental e devem suspender-se, se possível, fármacos hiperglicemiantes.¹⁴

A) Diminuição do aporte EV de glicose e de lipídios / Aumento do aporte de aminoácidos

- A **diminuição o aporte EV de glicose** poderá ser uma medida eficaz na diminuição da hiperglicemia, tendo em atenção que as soluções a administrar não podem ser hipoosmolares (risco aumentado de hemólise) e que aportes de glicose inferiores a 4 mg/Kg/min estão associados a aumento do catabolismo, pelo que devem ser evitados. No entanto, a redução da taxa de infusão de glicose deverá ser uma solução de curto prazo, pois resulta em diminuição da ingestão calórica e compromisso do crescimento.¹⁴

- A **otimização do aporte de aminoácidos para valores superiores a 2,0-2,5 g/kg/dia** permite a redução da glicemia sem risco de déficit de energia,² pois há redução da proteólise, aumento da síntese proteica e melhoria do equilíbrio proteico. Os aminoácidos fornecem substrato para a gluconeogénese, poupam a utilização de glicose e estimulam a libertação de insulina (secretogogos da insulina).¹³ O início/aumento de aminoácidos parentéricos é uma medida ainda mais importante quando se decide tratamento da hiperglicemia com insulina, pois a insulina diminuiu a libertação dos aminoácidos provenientes da proteólise, diminuindo assim os substratos para a gluconeogénese.^{1,14}

- A redução na perfusão dos lipídios poderá ser uma opção adicional mas não parece ter um efeito marcado nem imediato.¹

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/____ Validade até: __/__/____
---	-------------------------------	--

B) Alimentação entérica

A alimentação entérica deve ser iniciada o mais breve possível (mesmo que só alimentação trófica), a fim de melhorar a tolerância à glicose e posteriormente, com incrementos progressivos, permitir a diminuição e suspensão da nutrição parentérica.

C) Tratamento com insulina

A insulina melhora a tolerância à glicose, permitindo fornecimento de mais calorias ao RN, promovendo o seu crescimento, nomeadamente o ganho ponderal.^{2,11,13,14}

O uso de insulina exógena, para otimizar a nutrição parentérica do RN pretermo é apoiada pela Academia Americana de Nutrição Pediátrica desde 1985.¹³ Mas as indicações exatas para a terapêutica com insulina são muito controversas e não estão bem definidas,² havendo estudos que concluem que a administração de insulina, embora tenha grandes vantagens nutricionais, não tem efeito significativo na mortalidade e morbidades associadas à hiperglicemia.^{2,11,12} Outros concluem que a insulina aumenta o peso do RN à custa da massa gorda em vez de massa muscular ou crescimento ósseo, com maior proporção de gordura intra-abdominal à idade corrigida de termo, podendo agravar o risco cardiovascular futuro destes RN.¹⁵

Geralmente inicia-se **administração de insulina** em RN com hiperglicemias >250 mg/dL (11,1-13,9 mmol/L) e persistentes (>12h), após todas as medidas já mencionadas, nomeadamente redução do aporte EV de glicose.¹⁴

Principais riscos da insulinoaterapia

- **Hipoglicemia** - A concentração de glucose no sangue deve ser monitorizada em 30 minutos a uma hora após o início de insulina e depois de qualquer alteração na taxa de perfusão de glicose ou insulina. A glicemia deve ser monitorizada de hora em hora até ser estável, aumentando posteriormente os intervalos.^{2,14}

Com a monitorização cuidadosa da glicemia após cada ajuste de dose de glicose e/ou insulina o risco de hipoglicemia torna-se menor.

- **Hipocaliemia** – a insulina promove a entrada de K⁺ para as células com consequente hipocaliemia.^{1,13}

Como iniciar insulina e os níveis-alvo de glucose

A insulina regular (100 unidades/mL) é geralmente diluída em soro fisiológico até uma concentração de 0,1 a 0,5 unidades/mL.¹⁴

- Segundo a bibliografia consultada, alguns autores aconselham que, se a hiperglicemia for persistente, deve iniciar-se uma **perfusão contínua de insulina**^{1,13,15} como insulinoaterapia inicial.

- Outros autores aconselham a administrar-se **bólus de insulina** (máx 3 bolus de 4/4h ou de 6/6h na dose de 0,05 e 0,1 unidades/kg/dose em perfusão de 15 minutos) e se o nível de glucose permanecer elevado, uma **perfusão contínua** deverá ser iniciada.¹⁴

A perfusão de insulina deve ser ajustada em pequenos incrementos ou reduções para manter níveis de

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/____ Validade até: __/__/____
---	-------------------------------	--

glicose entre 180 e 250 mg/dL (10-13,9 mmol/L).¹⁴ Deve ser feito um controle glicêmico apertado com o objetivo de verificar valores de glicose abaixo de 150 mg/dL (8,3 mmol/L), que aumentam o risco de hipoglicemia.^{14,15} Como a melhoria da tolerância à glicose, a perfusão de insulina deve ser reduzida e posteriormente interrompida.

É importante salientar que a insulina adere aos recipientes de plástico (cloreto de polivinilo- PVC), resultando na diminuição da disponibilidade ao paciente. Assim, o sistema de infusão (seringa e prolongadores) devem ser saturados com insulina¹³ durante pelo menos 20 minutos a uma concentração de 5U/ml e posteriormente purgados antes do tratamento.^{1,14,16,17}

PROPOSTA DE ABORDAGEM À HIPERGLICEMIA

- As glicemias devem ser monitorizadas em todos os RN que estão a receber aporte EV de glicose. Nos RN MBP, doentes, submetidos a algum *stress* ou fármaco hiperglicemiante, esta monitorização deve ser mais apertada.
- RN com glicemias superiores a 200 mg/dL devem ser tomadas as seguintes medidas terapêuticas:
 - Tratar causas subjacentes
 - Reduzir o aporte EV de glicose até ao mínimo de 4mg/Kg/min.
 - Iniciar ou manter aporte parentérico de aminoácidos ($\geq 2.0\text{g/kg/dia}$)
 - Reduzir o aporte de lípidos ($\sim 1,5\text{g/kg/dia}$)
 - Introduzir alimentação entérica mínima assim que possível¹⁹
- Se RN com hiperglicemias marcadas (glicemias $> 250\text{ mg/dL}$) e persistentes ($>12\text{h}$), apesar das medidas anteriores, nomeadamente redução do aporte EV de glicose (Ponderar terapia com **insulina**

INSULINA

- Iniciar perfusão de insulina: Dose inicial 0.01 U/kg/hora. Dose máxima 0.1U/kg/hora.¹⁷

Ou

- Bólus de insulina: 0.05 a 0.1U/Kg/dose perfusão durante 15 minutos em bomba perfusora, de 4/4h ou de 6/6h. Fazer máximo de 3 bólus, se necessário. Se mantiver glicemias $> 250\text{ mg/dL}$ após 3 bólus de insulina, iniciar perfusão contínua de insulina. Dose inicial 0.01 U/kg/hora. Dose máxima 0.1U/kg/hora.

- A glicemia deve ser monitorizada sempre após 30 minutos a uma hora após o início de insulina e depois de qualquer alteração na taxa de perfusão de glicose ou insulina.

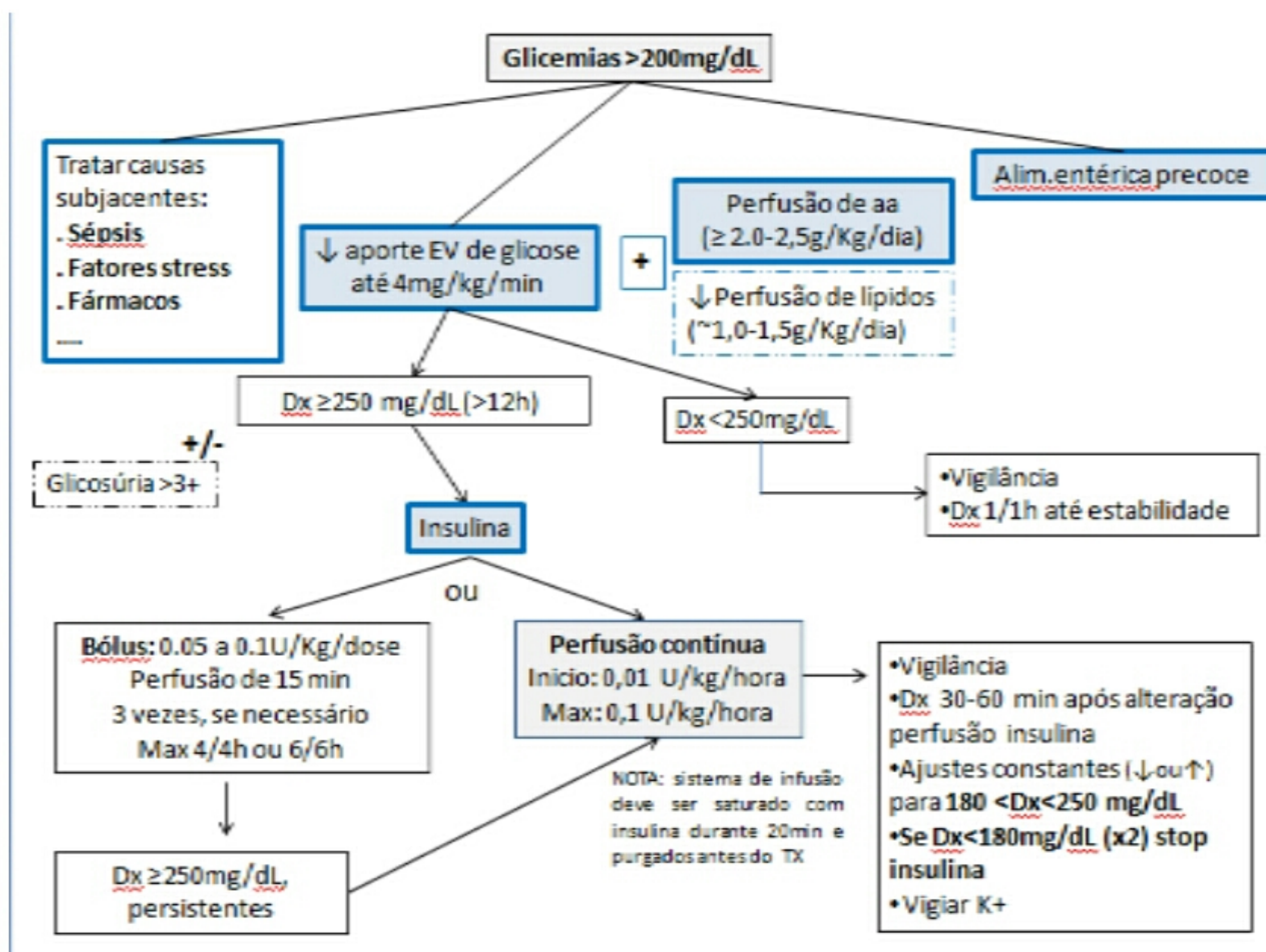
- Ajustar perfusão de insulina para manter glicemias alvo entre 180 a 250mg/dL.

- Se glicemia $< 180\text{mg/dL}$ (x2) suspende insulina.

NOTA: antes da administração de insulina deve-se saturar e purgar o sistema de infusão (ver atrás)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/____ Validade até: __/__/____
--	-------------------------------	--

3.d Fluxograma



4. Intervenientes

Cristina Trindade (c.vaz.trindade@gmail.com)

Dária Rezende (dariarezende@gmail.com)

Margarida Fonseca (margaridafonseca1@gmail.com)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/____ Validade até: __/__/____
---	-------------------------------	--



Patrícia Lapa (patricialapa@gmail.com)

Coordenadora: Albina Silva (albina.ramires@gmail.com)

5. Organização : Secção de Neonatologia da SPP

6. Abreviaturas:

Dx: glicemia

EBP: extremo baixo peso

EV: endovenoso

HPIV: Hemorragia peri-intraventricular

LIG: leve para idade gestacional

MBP: muito baixo peso

NEC: enterocolite necrotizante

RCIU: restrição de crescimento intrauterino

RN: recém-nascido

ROP: retinopatia da prematuridade

7. Referências

1. Paul J. Rozance and William W. Hay, Jr. Neonatal Hyperglycemia. *Neoreviews* 2010; 11:e632-e639; doi:10.1542/neo.11-11-e632
2. Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 :CD007453.
3. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2006;26:730-6.
4. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006;118:1811-8.
5. Manzoni P, Castagnola E, Mostert M, Sala U, Galletto P, Gomirato G. Hyperglycaemia as a possible marker of invasive fungal infection in preterm neonates. *Acta Paediatr*. 2006;95:486-93
6. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2003;23:186-94
7. ESPGHAN Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition. 5. Carbohydrates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41 Suppl 2:S28-32.
8. Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2004;113:537-41.
9. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD001145.
10. Schlebusch H, Niesen M, Sorger M, Paffenholz I, Fahrenstich H. Blood glucose determinations in newborns: four instruments compared. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1998;18:41-8.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/__
		Validade até: __/__/__

11. Collins JW, Jr., Hoppe M, Brown K, Edidin DV, Padbury J, Ogata ES. A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. J Pediatr.1991;118:921-7.
12. Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H. Hyperglycemia in extremely- low-birth-weight infants. Biol Neonate. 1998;74:214-21.
13. Kairamkonda VR,Khashu M. Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. Indian Pediatr.2008; 1: 29-38
14. Chan SW, Stark AR. Neonatal hyperglycemia. Uptodate. Jan 2013
15. Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. Tight glycaemic control with insulin in hyperglycaemic preterm babies: a randomized controlled trial. Pediatrics 2012; 129:639.
16. Decaro MH, Vain NE. Hyperglycaemia in preterm neonates: What to know, what to do. Early Hum Dev (2011), doi:10.1016/j.earhumdev.2011.01.005
17. Young T, Mangum O. Neofax: a manual of drugs used in neonatal care. Ed 23.2010
18. Rennie J M. Rennie and Robertson`s Textbook of Neonatology, 5th edn. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 861-864

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: Sistema metabólico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____