

CONTROLO INTENSIVO DA GLICÉMIA EM DOENTES CRÍTICOS

Ana Rita Fancaria Henriques Ferreira
Internato Complementar de Cardiologia
Estágio em Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes
Agosto de 2007

INDÍCE

Introdução	página 4
Fisiopatologia da hiperglicémia no doente crítico	página 5
Efeitos deletérios da hiperglicémia	página 7
Valor prognóstico da hiperglicémia	página 9
Valor prognóstico do controlo da glicémia – estudos clínicos	página 14
Como é que o controlo da glicémia pode melhorar o prognóstico?	Página 26
Fisiopatologia dos potenciais efeitos benéficos da insulina	página 28
Risco de hipoglicémia	página 32
Protocolos de terapêutica intensiva com insulina	página 34
Recomendações publicadas	página 43
Conclusões	página 44
Referências bibliográficas	página 46

INTRODUÇÃO

A evolução da medicina intensiva durante as últimas três a quatro décadas trouxe um aumento tremendo na sobrevivência imediata dos doentes críticos, com patologias previamente letais. É por isso frequente na actualidade que os doentes entrem numa fase crónica de doença crítica, durante a qual permanecem dependentes do suporte de órgãos vitais por um período mais ou menos prolongado. A mortalidade tem permanecido alta entre esse grupo de doentes críticos prolongados, em média cerca de 20% de risco de morte. A falência orgânica múltipla (FOM) é a causa mais frequente de morte, e ocorre independentemente da causa inicial que motivou a admissão na unidade de cuidados intensivos (UCI) ¹.

Em termos experimentais, o conceito de alterar a glicémia na doença aguda com o objectivo de modificar o prognóstico foi inicialmente introduzido nos anos 60, com o desenvolvimento de uma infusão de glicose-insulina-potássio (GIK) com potencial terapêutico para os doentes com enfarte agudo do miocárdio (EAM). Múltiplos pequenos estudos de GIK foram completados ao longo dos 30 anos seguintes com resultados conflituosos². No entanto, os estudos que utilizaram a infusão GIK não tiveram como objectivo alcançar ou manter a normalização da glicémia. O primeiro grande estudo aleatorizado de uma infusão glicose-insulina com o objectivo de alcançar a normoglicémia foi o estudo DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), cujos resultados foram publicados em 1995³. O estudo DIGAMI foi o primeiro a fornecer evidência concreta que o controlo glicémico nos doentes hospitalizados podia melhorar os resultados. Por outro lado, estudos não-aleatorizados sobre os efeitos da terapêutica com insulina nas complicações infecciosas de cirurgia cardiotorácica sugeriam o benefício de um controlo mais rigoroso da glicémia do que o habitualmente praticado². Mas até 2001, o interesse no controlo da glicémia em doentes internados em UCI parecia ser bastante baixo. Nesse ano são publicados os resultados daquele que ficaria conhecido como o estudo de Leuven, conduzido por Van den Berghe e colaboradores⁴. A redução relativa da mortalidade observada neste estudo realizado em doentes de uma UCI cirúrgica foi de 42%, uma redução observada com poucas intervenções em cuidados intensivos desde a introdução da ventilação mecânica. Desde essa altura, tem sido dada cada vez mais atenção ao impacto da hiperglicémia na mortalidade dos doentes críticos. Mas se por um lado desde a publicação do estudo de Leuven a terapêutica intensiva com insulina se tornou nalguns países no “standard of care” a alcançar^{5,6}, por outro, também nos últimos anos se tem assistido à publicação de estudos com resultados pouco claros e à interrogação cada vez maior sobre os benefícios da generalização do controlo intensivo da glicémia^{7,8}. Em 2005 o grupo alemão SepNet suspendeu um ensaio multicêntrico aleatorizado controlado (o estudo VISEP) em doentes médicos e cirúrgicos com sépsis grave após o recrutamento de 488 doentes. O controlo intensivo da glicémia nestes doentes não produziu nenhuma redução na mortalidade e esteve associado uma incidência aumentada de hipoglicémia (12,1% vs. 2,1%) ⁷.

FISIOPATOLOGIA DA HIPERGLICÉMIA NO DOENTE CRÍTICO ^{9,10}

O conceito de hiperglicémia induzida pelo stress foi descrito há cerca de 150 anos. De facto, a hiperglicémia é frequentemente observada nos doentes críticos, mesmo naqueles sem diagnóstico prévio de diabetes mellitus (DM). A frequência da hiperglicémia induzida pelo stress é difícil de avaliar, já que depende do valor de glicémia utilizado como cut-off. Numa meta-análise que incluiu mais de 6000 doentes com EAM, a hiperglicémia induzida pelo stress ocorreu em 71% dos doentes não-diabéticos e em 84% dos doentes diabéticos, com definições variáveis de acordo com os diferentes estudos incluídos¹¹. Num outro estudo, no qual a hiperglicémia induzida pelo stress foi definida como uma glicémia na admissão acima de 200 mg/dL, a sua incidência foi de 27,4%¹². Numa associação de dados clínicos de três estudos efectuados em doentes com EAM com supradesnivelamento do segmento ST, glicémias superiores ou iguais a 126 mg/dL estavam presentes em cerca de 50% dos doentes sem diagnóstico prévio de DM¹³. No estudo de Wahab de doentes com EAM, a incidência de doentes com glicémias acima de 200 mg/dL na admissão foi de 11,1% no grupo de não-diabéticos e de 62,5% no grupo de diabéticos¹⁴.

As principais causas da hiperglicémia induzida pelo stress agudo são o aumento da produção de glicose e a resistência à acção da insulina. No entanto, a fisiopatologia exacta da hiperglicémia durante a doença crítica prolongada permanece menos clara¹⁵.

De uma forma global, a captação de glicose no doente crítico está aumentada, mas ocorre principalmente nos tecidos independentes da insulina como o cérebro e os eritrócitos.

Resposta metabólica ao stress

Os doentes críticos frequentemente entram num estado hipermetabólico, com alterações do metabolismo dos hidratos de carbono características da resposta fisiológica ao stress.

A reacção endócrina clássica a um estímulo causador de stress fisiológico é a activação dos eixos simpático-supra-renal e hipotálamo-pituitário-supra-renal. O consequente aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas e corticosteróides contribui para induzir hiperglicémia nos doentes críticos.

O stress associado à doença aguda também aumenta a concentração de outras hormonas contra-reguladoras, tais como corticotrofina, glicagina e hormona do crescimento.

As hormonas contra-reguladoras inibem a glicogénese hepática e a glicólise periférica e promovem a gliconeogénese, a glicogenólise hepática e muscular e a lipólise periférica. A epinefrina tem também uma acção supressora directa na produção de insulina¹⁰.

A glicagina, cuja acção principal é o aumento da gliconeogénese e da glicogenólise hepática, foi considerada um factor major para o desenvolvimento de hiperglicémia nos doentes queimados.

Resistência hepática e periférica à insulina

No doente crítico há um aumento da produção de várias citocinas, em particular do factor de necrose tumoral α (TNF- α) e da interleucina-6. Ambas têm o potencial de induzir um estado de resistência à insulina no fígado e no músculo esquelético. Por outro lado, as citocinas pró-inflamatórias também contribuem para a hiperglicémia ao estimularem a secreção de hormonas contra-reguladoras.

Também a epinefrina, o cortisol e a hormona do crescimento foram associadas à resistência à insulina no músculo esquelético.

O desenvolvimento de resistência à insulina reflecte-se no aumento da produção hepática de glicose e na diminuição da sua captação periférica, apesar dos níveis elevados de insulina¹⁶.

Outros factores que promovem a hiperglicémia no doente crítico

Os fármacos frequentemente administrados em cuidados intensivos também podem ser responsáveis pela hiperglicémia. A epinefrina e a norepinefrina exacerbam a hiperglicémia através dos seus efeitos α -adrenérgicos¹⁷. Outros simpaticomiméticos, corticosteróides e imunossupressores (tais como ciclosporina, tacrolimus) também podem contribuir para a hiperglicémia. Fármacos formulados em emulsões lipídicas, como o propofol, têm um elevado valor calórico e podem causar hiperglicémia¹⁷.

Por outro lado, a hiperglicémia pode ser o efeito da nutrição entérica e parentérica, bem como de soluções dextrosadas utilizadas para administração de fluidos ou fármacos. Também as soluções de diálise constituem frequentemente uma fonte oculta de dextrose¹⁰.

A captação de glicose pelo músculo periférico estimulada pelo exercício encontra-se diminuída durante a inactividade física, mesmo na ausência de doença. Com a imobilização verifica-se também um aumento da insulinémia em jejum, que, tal a diminuição da captação de glicose pelo músculo esquelético são marcadores de resistência periférica à insulina¹⁸. Assim, o simples acamamento vai agravar ainda mais o efeito de todos os outros factores.

Nos doentes cirúrgicos, a resistência periférica à insulina é directamente proporcional à duração da cirurgia e pode durar semanas após a mesma. Num estudo de 2826 doentes críticos com necessidade de administração de insulina para controlo glicémico, a hiperglicémia grave foi muito mais prevalente nos doentes cirúrgicos que nos médicos, especialmente na presença de complicações pós-operatórias. Dentro dos vários tipos de cirurgia, o que mais frequentemente induziu hiperglicémia nos doentes não-diabéticos foi a cirurgia cardíaca¹⁷.

Doentes diabéticos

Para o mesmo grau de stress fisiológico, os diabéticos apresentam um desequilíbrio ainda maior no metabolismo glicémico. Em situação de doença, os diabéticos podem apresentar uma resposta exagerada às hormonas contra-reguladoras e podem não aumentar suficientemente a secreção de insulina como resposta compensadora.

EFEITOS DELETÉRIOS DA HIPERGLICÉMIA

Durante muito tempo pensou-se que a hiperglicémia induzida pelo stress no doente crítico era benéfica para os órgãos que dependiam largamente da glicose para o seu fornecimento energético mas que não necessitavam de insulina para a sua captação (cérebro e sistema imunitário)¹⁹. No entanto, vários estudos claramente identificaram a hiperglicémia como um factor de risco importante em termos de morbilidade e mortalidade nesses doentes^{10,11,20-23}.

A curto prazo, a hiperglicémia pode afectar de forma negativa o balanço hídrico, a função imune e pode promover a activação das vias trombótica e inflamatória.

A resposta das células normais à hiperglicémia moderada é a down-regulation dos transportadores de glicose, de modo a protegerem-se dos efeitos nocivos do excesso de glicose¹⁶.

Os transportadores de glicose (GLUT) independentes da insulina, GLUT-1, GLUT-2 e GLUT-3 podem desempenhar um papel na fisiopatologia da toxicidade celular da hiperglicémia. Na doença crítica há uma indução de citocinas, angiotensina II, endotelina-1, factor de crescimento endotelial vascular, factor de crescimento transformador β . Estes mediadores, tal como a hipóxia, estão implicados na up-regulation da expressão e localização membranar do GLUT-1 e GLUT-3 em diferentes células, desregulando desta forma a normal resposta protectora celular de down-regulation face à hiperglicémia. Além disso, com o GLUT-2 e o GLUT-3, a entrada de glicose nas células é directamente proporcional à concentração extracelular de glicose acima de determinados valores de glicémia (162 mg/dL para o GLUT-3 e superior para o GLUT-2). Pode desenvolver-se, desta forma, uma sobrecarga de glicose nos sistemas nervoso central e periférico, nas células endoteliais, epiteliais e imunitárias, bem como nos hepatócitos, túbulos renais, células β pancreáticas e mucosa gastrointestinal. Em contraste, os tecidos e células predominantemente dependentes do transporte de glicose mediado pela insulina através do GLUT-4 (músculo esquelético e miocárdio) podem estar relativamente protegidos desta sobrecarga celular de glicose induzida pela hiperglicémia¹⁶.

Alterações cardiovasculares

A hiperglicémia pode promover a diurese osmótica, através da glicosúria, levando a redução do volume circulante e consequente diminuição do volume sistólico e telediastólico²⁴.

A hiperglicémia predispõe o miocárdio para alterações do ritmo: em modelos experimentais, a hiperglicémia está associada a prolongamento do intervalo QT *in vitro* e *in vivo*²⁵.

As variações glicémicas agudas estão associadas a um estado protrombótico relacionado com várias alterações da via hemostática, incluindo aumento da semi-vida do fibrinogénio, do número de fragmentos de protrombina, da concentração de factor VII e aumento da agregação plaquetária²⁴.

A hiperglicémia inibe a sintase do óxido nítrico endotelial (SONe) e aumenta a produção de prostanóides endoteliais vasoconstrictores²⁴.

A hiperglicémia também tem sido associada ao aumento do stress oxidativo, por um lado devido ao aumento da produção mitocondrial de anião superóxido, e por outro pelo desvio da glicose para vias enzimáticas tóxicas que promovem o stress oxidativo. Níveis elevados de espécies reactivas de oxigénio induzem disfunção endotelial através da diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico e da peroxidação lipídica^{1,24}. Os efeitos a nível microcirculatório incluem diminuição da síntese constitutiva de óxido nítrico e da vasodilatação em resposta à isquémia, redução da vasodilatação mediada pelo endotélio em resposta aos vasodilatadores e efeitos deletérios na circulação coronária colateral²⁶. Além disso, há uma redução da activação dos canais de potássio regulados pelo ATP e do condicionamento isquémico²⁷.

Alterações na função imunitária

Estudos *in vitro* documentam que a hiperglicémia afecta de forma negativa a função dos polimorfonucleares neutrófilos, em particular a adesão granulocitária, quimiotaxia, fagocitose, burst respiratório e formação de superóxido e a actividade bactericida intracelular. O grau de alterações dos leucócitos varia directamente com as concentrações glicémicas, havendo diminuição da função fagocítica com glicémias a partir dos 200 mg/dL. Estas alterações melhoram, no entanto, com o controlo glicémico²⁸.

Além disso, a hiperglicémia também pode diminuir a actividade do complemento. A glicose, ao causar a glicação do complemento, pode competir com os microorganismos pela ligação ao complemento, inibindo desse modo a opsonização⁹.

Doentes com hiperglicémia no contexto de EAM apresentaram valores mais elevados de marcadores inflamatórios e mais evidência de activação de linfócitos T citotóxicos que os doentes com glicémias abaixo de 126 mg/Dl²⁹.

VALOR PROGNÓSTICO DA HIPERGLICÉMIA

Vários estudos observacionais publicados durante a última década estabeleceram uma associação entre a hiperglicémia intra-hospitalar e o aumento da mortalidade e morbidade em vários grupos de doentes críticos, tais como grandes queimados, doentes em pós-operatório, doentes com acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, EAM e traumatismos crânio-encefálicos; esta associação permanece significativa mesmo após ajuste para a gravidade da doença de base^{9,10,11,20-23}.

Krinsley efectuou uma revisão retrospectiva de uma população heterogénea de 1826 doentes internados numa UCI médica e cirúrgica com o objectivo de analisar o efeito da hiperglicémia na mortalidade³⁰. Cerca de 30% dos doentes tinham sido admitidos na UCI por doença cardíaca. Os resultados deste estudo mostraram que os valores de glicémia média e máxima foram significativamente superiores nos não-sobreviventes em relação aos sobreviventes, para toda a população e para todos os subgrupos, excepto para o subgrupo de doentes com choque séptico. O valor de glicémia inicial também foi significativamente superior entre os não-sobreviventes que entre os sobreviventes, para toda a população e para a maioria dos subgrupos, ainda que estas determinações tenham tido menor valor predictivo. A mortalidade hospitalar mais baixa (9,6%) ocorreu em doentes com glicémias médias entre 80-99 mg/dL. A mortalidade aumentou progressivamente com o aumento da glicémia média, sendo que a mortalidade mais elevada (42,5%) se registou nos doentes com glicémias médias superiores a 300 mg/dL ($p < 0,001$). Esta relação entre o valor médio e máximo de glicémia e a mortalidade foi semelhante para cada subgrupo de doentes, excepto o subgrupo de doentes pulmonares. Os doentes com glicémias abaixo de 80 mg/dL tiveram uma mortalidade hospitalar de 22,9%. Para o grupo total de doentes, não se verificou diferença na mortalidade baseada na ausência ou presença de DM. O valores médios de glicémia foram superiores entre os diabéticos não-sobreviventes que entre os diabéticos sobreviventes. Esta diferença de valores foi ainda mais acentuada entre os não-diabéticos não-sobreviventes e os não-diabéticos sobreviventes. Esta diferença foi significativa para todos os subgrupos de doentes não-diabéticos. Verificou-se ainda que os valores de glicémia aumentaram com o aumento da score APACHE II. Dentro de cada grupo de doentes com o mesmo score APACHE II, os não-sobreviventes apresentaram glicémias máxima e média superiores aos sobreviventes. Além disso, verificou-se que a análise dos valores de glicémia acrescentava poder predictivo para mortalidade hospitalar para além do conseguido pelo score de APACHE II. A análise multivariada de regressão logística confirmou que a hiperglicémia constituía um facto de risco independente para o aumento da mortalidade. Na conclusão deste estudo, o autor realçou o achado mais relevante da investigação: mesmo graus modestos de elevação do valor médio de glicémia durante o internamento na UCI estavam associados a aumento significativo da mortalidade intra-hospitalar num grupo heterogéneo de doentes críticos³⁰.

Os resultados de Krinsley foram parcialmente corroborados por um outro estudo, publicado recentemente por Whitcomb *et al*¹², que teve como

objectivo analisar a associação entre hiperglicémia e mortalidade nos vários tipos de doentes críticos. Para tal, foi feita uma análise retrospectiva de coortes com 2713 doentes, distribuídos por várias UCI do mesmo hospital. A maioria dos doentes incluídos (27,5%) pertencia à UCI de cirurgia cardiotorácica (UCICT). A maior prevalência de hiperglicémia (36,1%) foi observada na UCI cirúrgica (UCICG) e a mais baixa (20,1%) na UCI médica (UCIM). A hiperglicémia foi registada com maior frequência nos doentes com diagnóstico prévio de DM, que nos doentes sem este diagnóstico (60,6% vs. 18,5%). Os doentes com hiperglicémia apresentaram scores de APACHE III mais elevados. A taxa de mortalidade também variou nas várias UCI, sendo mais alta na UCIM e mais baixa na UCICT. Após ajuste para a gravidade da doença, a hiperglicémia apresentou uma associação significativa ao risco de mortalidade na UCI cardíaca (UCIC), UCICT e UCI neurocirúrgica (UCIN), mas apenas entre os doentes sem história de DM. Nos doentes da UCIM e UCICG ou entre os doentes com diagnóstico prévio de DM, a hiperglicémia não apresentou associação significativa à mortalidade. De facto, neste estudo, observou-se uma mortalidade significativamente mais baixa nos diabéticos com hiperglicémia na UCIM relativamente aos não-diabéticos com hiperglicémia noutras UCIs. Neste estudo a hiperglicémia foi definida como glicémia ocasional no dia de admissão na UCI >200 mg/dL, sendo que os resultados foram semelhantes quando as análises foram repetidas considerando a definição de hiperglicémia >150 mg/dL¹².

Assim, as principais conclusões deste estudo foram: a associação entre a hiperglicémia no momento de admissão na UCI e a mortalidade intra-hospitalar não é uniforme na população das várias UCIs estudadas e é modificada pelo diagnóstico prévio de DM; nos doentes sem história prévia de DM admitidos na UCI cardíaca, cardiotorácica e neurocirúrgica, a hiperglicémia na admissão parece ter um impacto moderado na mortalidade, independente do seu papel como marcador de gravidade da doença¹².

A tentativa de clarificar a relação entre as características do doente e da doença crítica com o controlo glicémico e a mortalidade foi também objecto do estudo de Rady *et al*¹⁷. Neste estudo caso-controlo, os investigadores tentaram responder a três questões sobre o controlo glicémico: 1) se o controlo glicémico predizia o prognóstico de forma semelhante entre os diabéticos e os não diabéticos, 2) se o intervalo de glicémia associado a um aumento do risco de morte era o mesmo para diabéticos e não diabéticos, e 3) se as características da doença crítica afectavam o controlo glicémico. Tal como nos estudos anteriores, a relação entre o controlo glicémico e a mortalidade mostrou ser significativamente modificada pela presença de diabetes. Usando uma base de dados de 7285 doentes (dos quais 1083 tinham o diagnóstico de DM), os autores verificaram que a presença de diabetes modificava significativamente a relação entre o controlo glicémico e a sobrevivência. Apesar da mediana das glicémias ser mais baixa nos não-diabéticos, estes apresentavam uma mortalidade quase dupla da dos diabéticos, para um score de gravidade semelhante. Ao sugerir que os doentes com hiperglicémia induzida pelo stress têm mortalidade superior aos doentes com diagnóstico prévio de DM, este estudo levanta a questão de que o intervalo de glicémia a atingir pode não ser igual entre diabéticos e não diabéticos (sendo mais elevado nos diabéticos)¹⁷.

Doentes Cardiovasculares

A hiperglicémia na admissão é um marcador independente de mau prognóstico em doentes com EAM, mesmo naqueles tratados com trombólise, com ou sem DM prévia^{11, 14, 31,32,33}. Por outro lado, a presença de DM, independentemente da glicémia na admissão, é um predictor de mau prognóstico no EAM, conferindo um risco de morte cerca de 1,5-2 vezes superior em relação aos doentes não diabéticos^{33, 34}.

Uma meta-análise publicada em 2000 incluiu 15 estudos observacionais efectuados em doentes com EAM e mostrou uma associação entre a hiperglicémia induzida pelo stress e o aumento do risco de mortalidade intra-hospitalar em doentes diabéticos e não-diabéticos. Nos doentes não-diabéticos com glicémias iguais ou superiores a 110 mg/dL o risco de morte foi quase quatro vezes superior ao dos doentes com glicémias inferiores a este valor. Também nos doentes não-diabéticos verificou-se ainda um aumento do risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e choque cardiogénico associado a glicémias superiores a 145-181 mg/dL na admissão¹¹. Um dos estudos incluídos nesta meta-análise foi o DIGAMI, no qual não só a glicémia na admissão, mas também a HbA_{1c} mostraram ser predictores de maior mortalidade intra-hospitalar e após 1 ano em doentes diabéticos com EAM³³.

Um outro estudo observacional incluiu 1664 doentes consecutivos com EAM e mostrou uma associação entre a hiperglicémia e risco aumentado de ICC, mortalidade intra-hospitalar e mortalidade após 1 ano. Apesar desta associação ter sido válida para os doentes diabéticos e não-diabéticos, o risco de mortalidade foi superior para os doentes hiperglicémicos não-diabéticos¹⁴.

Um estudo prospectivo de 2127 doentes com síndromes coronárias agudas mostrou uma relação entre a glicémia no momento da admissão e o risco de mau prognóstico. Neste estudo, de Foo *et al*, verificou-se que não existia um valor limiar de glicémia a partir do qual o risco aumentasse abruptamente, mas sim uma relação quase linear entre a glicémia na admissão e complicações major, em particular falência do ventrículo esquerdo e morte cardíaca. No entanto, o risco era maior para glicémias acima dos 180 mg/dL, sendo que acima deste valor se mantinha a relação linear. A análise multivariada mostrou uma associação importante entre a glicémia na admissão e a falência ventricular esquerda; esta associação mantinha uma relação gradual ao longo dos vários quartis de glicémia. Um outro achado importante deste estudo foi que a correlação entre o prognóstico e a glicémia na admissão era semelhante entre os doentes com EAM e os doentes com angina instável. Da mesma forma, a correlação mantinha-se quer no grupo de diabéticos quer no grupo de não-diabéticos³¹.

No DIGAMI 2 a glicémia constituiu um importante predictor da mortalidade a longo-prazo: Um aumento da glicémia de 54 mg/dL ou de 2% na HbA_{1c} estava associado a um aumento da mortalidade de 20%³⁴. No entanto, nos doentes com EAM, os valores de glicémia na admissão têm maior valor prognóstico que o valor de HbA_{1c}³⁵.

A hiperglicémia aguda pode ter implicações prognósticas a curto e a longo prazo: uma análise de quase 1000 doentes com EAM mostrou uma correlação entre a glicémia na admissão e a mortalidade após a alta (até 50

meses). Neste estudo, por cada aumento de 18 mg/dL na glicemia, a mortalidade aumentou em 4% nos não-diabéticos e em 5% nos diabéticos³⁶.

Cirurgia Cardíaca

No Portland Diabetic Project, um estudo prospectivo intervencional que analisa a relação entre a hiperglicemia e o prognóstico de doentes diabéticos submetidos a cirurgia cardíaca, a análise multivariada mostrou associação entre a hiperglicemia e aumento da mortalidade, maior incidência de infecções profundas da ferida operatória esternal e aumento do número de dias de internamento hospitalar³⁷.

Num estudo efectuado em mulheres não-diabéticas após cirurgia de pontagem das artérias coronárias (CABG), verificou-se que aquelas que apresentavam glicémias nos 2 quartis superiores tinham um risco de mortalidade intra-hospitalar 4 vezes superior quando comparadas com as doentes dos quartis inferiores. Na análise multivariada os níveis de glicose na admissão constituíram um factor de risco independente para mortalidade aumentada³⁸.

Dois estudos retrospectivos recentes em doentes submetidos a cirurgia cardíaca analisaram a relação entre a hiperglicemia perioperatória e o prognóstico. No estudo de Doenst *et al*³⁹ a glicemia pico durante a CABG mostrou ser um factor de risco independente para a mortalidade e morbidade em doentes diabéticos e não-diabéticos. Gandhi *et al*⁴⁰ também reportou que a hiperglicemia intraoperatória constituía um factor de risco independente para morte e outras complicações. Num outro estudo em doentes submetidos a CABG, a ocorrência de hiperglicemia durante os três primeiros dias de pós-operatório estava associada a um risco aumentado de mediastinite nos doentes não-diabéticos⁴¹.

Neurologia

A hiperglicemia tem sido associada ao aumento da lesão cerebral isquémica e a um pior prognóstico em muitos estudos animais e humanos¹⁰.

Numa meta-análise de 32 estudos observacionais conduzidos em doentes com AVC isquémico, a hiperglicemia demonstrou ser predictora de maior risco de morte intra-hospitalar e de pior recuperação funcional nos doentes sobreviventes²⁰.

Nos doentes com traumatismo crânio-encefálico grave verificou-se existir uma relação significativa entre a hiperglicemia e um pior status neurológico, hipertensão intracraniana e internamento mais prolongado, independente do valor predictivo para pior sobrevivência²¹.

Trauma

Num estudo observacional efectuado em doentes de trauma, glicémias superiores a 200 mg/dL foram predictores independentes de maior mortalidade e morbidade (prolongamento do internamento intra-hospitalar e intra-UCI e complicações infecciosas)²². Por outro lado, no estudo de Bochicchio *et al*⁴², o valor cutoff foi mais baixo, tendo sido observado que glicémias superiores a 140 mg/dL em doentes de trauma estavam associados a maior mortalidade e morbidade (maior duração de internamento e de ventilação mecânica e maior incidência de infecções nosocomiais).

Num estudo prospectivo de séries consecutivas, com controlos históricos, Collier et al⁴³ encontrou uma associação entre a ocorrência de pelo menos um valor de glicémia acima de 150 mg/dL e hiperglicémia persistente, pneumonia associada ao ventilador e mortalidade.

No entanto, permanece pouco claro se a hiperglicémia induzida pelo stress predispõe para um pior prognóstico ou se é simplesmente um marcador de mau prognóstico. Os dados, apesar de provocadores, não provam uma relação de causa-efeito e a questão da hiperglicémia ser um mediador modificável de desfechos adversos ou simplesmente um marcador inocente da doença crítica permanece por responder.

Não é claro porque é que os doentes críticos diabéticos não apresentam o mesmo grau de associação entre hiperglicémia e mortalidade que os não-diabéticos. Uma das possíveis razões apontadas pelos diferentes autores para esta diferença, é o facto dos doentes com história de DM, que apresentaram hiperglicémias mais altas na admissão, terem tido uma maior probabilidade de ter recebido tratamento intensivo com insulina durante o internamento. Apesar de ser verdade que um doente crítico está sob stress fisiológico, quando nos deparamos com um valor aumentado de glicémia na admissão, nem sempre é possível saber se estamos perante um caso de hiperglicémia induzida pelo stress ou perante um caso de hiperglicémia presente previamente, mas não diagnosticada. E se esta incerteza se aplica no mundo real, da mesma forma se aplica aos estudos publicados e aos resultados por eles obtidos.

VALOR PROGNÓSTICO DO CONTROLO DA GLICÉMIA – ESTUDOS CLÍNICOS

Uma das dificuldades na interpretação dos estudos clínicos publicados é a heterogeneidade dos regimes terapêuticos aplicados e das populações estudadas. Muitos dos estudos foram levados a cabo em doentes com EAM ou pós-cirurgia cardíaca. Dentro deste grupo alguns incluíram exclusivamente doentes diabéticos. Um grande número de estudos envolveu a administração de uma solução GIK, com controlo variável da glicémia, enquanto outros focaram-se no controlo glicémico através da terapêutica intensiva com insulina como o seu objectivo primário. Por outro lado, estão os estudos em doentes críticos de UCI, sendo variável a percentagem de categorias diagnósticas presentes em cada UCI. Também o desenho dos estudos publicados é muito variável: a maioria são estudos observacionais retrospectivos, sendo escassos os ensaios prospectivos, aleatorizados e controlados, com as limitações que isso acarreta na aplicabilidade dos resultados. A falta de randomização torna os dados de difícil interpretação, já que provavelmente ocorreram outras melhorias nos cuidados médicos durante o tempo em que os controlos foram tratados.

Por estas razões, o interesse de uma meta-análise é limitado², sendo mais esclarecedora a análise individual de alguns dos estudos mais importantes.

1 - SÍNDROMES CORONÁRIOS AGUDOS (SCA)

1.1 - GIK

Quase todos os estudos que investigaram os benefícios potenciais da insulina em doentes com síndromes coronárias agudas administraram insulina como parte de uma solução GIK, sem que o controlo glicémico constituísse objectivo terapêutico. Por outro lado, a administração de soluções GIK variou em composição, momento e duração da administração nos diferentes ensaios. Desta forma, os resultados dos vários estudos GIK são conflituosos: os estudos conduzidos na era pré-reperusão mostravam uma tendência para um benefício na mortalidade, enquanto que estudos aleatorizados recentes de GIK em doentes com EAM obtiveram resultados neutros^{2,32,44-46}.

O maior estudo aleatorizado e controlado publicado de GIK é o CREATE-ECLA³². Este estudo envolveu mais de 20.000 doentes, constituindo critérios de exclusão a presença de DM tipo 1 ou creatinina superior a 2 mg/dL. No seu protocolo não era estabelecido nenhuma glicémia alvo específica. A mortalidade aos 30 dias (outcome principal) não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Também não houve diferenças significativas entre os dois grupos para a maioria dos outcomes secundários, tais como, ocorrência de taquicardia/fibrilhação ventricular, paragem cardíaca e choque cardiogénico. No grupo GIK parece ter havido menos isquémia recorrente, mas os autores realçam que este resultado pode ter sido enviesado pelo desenho do estudo. De notar, no entanto, que as glicémias no grupo de tratamento foram superiores às glicémias do grupo de controlo, o que pode ter dissimulado potenciais benefícios da infusão GIK. Os autores concluíram que é pouco provável que a infusão GIK tenha valor

significativo para os doentes com EAM com supra-desnívelamento do segmento ST³².

Um outro estudo mais recente, multicêntrico, aleatorizado e controlado, o GIPS-2, foi desenhado com o objectivo de avaliar o efeito da infusão GIK em doentes com EAM com supra-desnívelamento do segmento ST em classe de Killip 1⁴⁶. O estudo foi interrompido precocemente após a inclusão de 889 doentes, quando a análise intermédia dos resultados mostrou ser pouco provável alcançar uma diferença significativa de outcomes entre os dois grupos com a inclusão adicional de doentes. Não houve diferenças significativas na mortalidade aos 30 dias (outcome principal) entre o grupo de controlo e o grupo GIK (2,9% vs. 1,8%). Ao contrário do CREATE-ECLA, os valores de glicémia entre os dois grupos após a admissão foram semelhantes⁴⁶.

Em conclusão, o uso de regimes GIK não provou nos grandes ensaios controlados e aleatorizados da actualidade ser benéfico para os doentes com EAM e, portanto, não pode ser recomendado. Parece que o potencial benefício da infusão GIK é atenuado pelo uso concomitante de terapêutica de reperfusão e da restante terapêutica standard actual para o EAM. Por outro lado, o possível efeito em doentes não submetidos a terapêuticas de reperfusão necessita de mais investigação. Os resultados destes estudos sugerem que a terapêutica com insulina sem ter como objectivo a euglicémia provavelmente não tem efeito no prognóstico^{2,24,27,46}.

1.2 – OS ESTUDOS DIGAMI E DIGAMI 2^{3,33,34}

O DIGAMI foi o primeiro grande estudo aleatorizado de uma infusão glicose-insulina com o objectivo de alcançar a normoglicémia. No DIGAMI foram aleatorizados 620 doentes com EAM (ou com glicémia na admissão acima de 198 mg/dL) num grupo controlo (terapêutica convencional com insulina) e num grupo de intervenção (terapêutica intensiva com uma infusão de glicose-insulina durante 48 horas de forma a atingir valores de glicémia entre 126 e 180 mg/dL, seguido de insulina subcutânea nos 3 meses após a alta). No grupo de intervenção, a glicémia média às 24 h foi de 173 mg/dL, comparada com 211 mg/dL no grupo de tratamento convencional. Apesar da terapêutica intensiva não ter estado associada a um benefício com significado estatístico a curto prazo, resultou numa redução relativa da mortalidade de 29% após 1 ano, comparado com o grupo da terapêutica convencional. A redução na mortalidade foi particularmente evidente nos doentes com perfil de risco cardiovascular baixo e sem tratamento prévio com insulina. Além disso, houve uma diminuição significativa na taxa de reenfarte e insuficiência cardíaca *de novo*³. Após uma média de 3,4 anos, verificou-se uma redução absoluta de 11% na mortalidade dos doentes do grupo intensivo³³.

No entanto, dado o desenho do DIGAMI, não se consegue avaliar se a redução na mortalidade se deveu à intervenção intra-hospitalar ou ambulatoria. Para tentar responder a essa questão foi planeado o estudo DIGAMI-2, um estudo multicêntrico, aleatorizado. Neste estudo foram aleatorizados 1253 doentes diabéticos para um de 3 braços após EAM: grupo 1) infusão de glicose e insulina durante 24 horas (glicémia alvo entre 126-180 mg/dL), seguida de controlo glicémico a longo prazo com insulina subcutânea; grupo 2) infusão de glicose-insulina igual ao grupo 1, seguida de

tratamento standard a longo prazo; grupo 3) abordagem metabólica de acordo com prática standard na fase aguda e a longo prazo. O principal outcome do estudo foi a diferença de mortalidade por todas as causas no follow-up entre os grupos 1 e 2. O objectivo secundário foi comparar a mortalidade entre os grupos 2 e 3.

Durante o desenrolar do estudo surgiram vários problemas que viriam a limitar substancialmente as suas possíveis conclusões. Apesar do controlo glicémico imediato ter sido ligeiramente melhor no grupo 1 e 2, os valores de HbA1c não foram significativamente diferentes entre os três grupos no follow-up. Ao contrário do DIGAMI, no DIGAMI-2 o controlo glicémico não foi diferente nos vários braços (a glicémia média nos 3 grupos foi idêntica, 153 mg/dL). Da mesma forma, as glicémias alvo em jejum para o grupo 1 nunca foram atingidas. Por outro lado, o estudo foi terminado prematuramente devido à taxa de recrutamento demasiado lenta, pelo que não foram recrutados os 3000 doentes planeados inicialmente para que o estudo tivesse poder estatístico. A mortalidade aos 2 anos (18,4%) é provavelmente uma das mais baixas publicadas numa coorte de doentes diabéticos com EAM. Isto pode indirectamente confirmar que o controlo glicémico e o uso de todas as outras terapêuticas disponíveis pode melhorar o outcome, uma vez que em qualquer um dos grupos o controlo glicémico a longo prazo foi melhor que no DIGAMI.

Assim, não houve diferenças significativas na mortalidade (18,4% aos 2 anos) ou morbidade (expressa como reenfartes não fatais ou AVC) entre os 3 grupos. Desta forma, o DIGAMI-2 não suportou a hipótese de que um tratamento intensivo da glicémia introduzido na fase aguda, e mantido a longo prazo, melhore a sobrevivência nos doentes diabéticos tipo 2 após EAM quando comparado com tratamento convencional para níveis semelhantes de controlo glicémico.

Dadas as limitações referidas, pouco se pode concluir do DIGAMI-2: a única interpretação possível é que para um controlo glicémico semelhante, o tratamento com insulina não é superior a outras opções terapêuticas no que diz respeito à mortalidade.

No entanto, o DIGAMI-2 confirmou através de análise epidemiológica que o valor de glicémia e de HbA1c foram dos preditores independentes da mortalidade mais fortes a longo prazo neste grupo de doentes. Um outro aspecto importante do DIGAMI-2 é que, apesar de um protocolo estrito e definido para o controlo intensivo da glicémia nos doentes do grupo 1, as glicémias alvo não foram atingidas, enfatizando, desta forma, a dificuldade inerente a esta estratégia.

A diferença fundamental entre os estudos DIGAMI foi o controlo glicémico pré-EAM e pós-alta: no DIGAMI-2 os doentes apresentaram valores de glicémia e HbA1c na admissão mais baixos e, após a alta, o controlo glicémico foi mais agressivo nos grupos controlo do que no DIGAMI-1. É provável que esta melhoria no controlo glicémico seja responsável pela diminuição das diferenças entre os três grupos. Partindo desse princípio, os resultados do DIGAMI-1 não perdem valor, mas sim acumulam evidência a favor do controlo glicémico mais estrito.

2 – CIRURGIA CARDÍACA

Num estudo observacional de doentes diabéticos submetidos a cirurgia cardíaca, a implementação de uma infusão contínua de insulina com o objectivo de manter a glicémia entre 150-200 mg/dL diminuiu o risco de infecções na ferida operatória esternal em 58%⁴⁷. Num estudo retrospectivo do mesmo grupo, efectuado em doentes diabéticos submetidos a CABG, a administração de insulina através de infusão contínua resultou num melhor controlo glicémico quando comparada com a administração subcutânea. Os doentes tratados com insulina em infusão contínua apresentaram uma mortalidade intra-hospitalar significativamente menor que os doentes tratados com insulina subcutânea (2,5% vs 5,3%, $p < 0,0001$)⁴⁸.

No Portland Diabetic Project, a terapêutica com insulina endovenosa com o objectivo de manter a glicémia abaixo de 150 mg/dL reduziu o risco de morte em 57%, as infecções profundas da ferida operatória esternal em 66% e reduziu a mortalidade da CABG dos doentes diabéticos para valores de mortalidade da população não-diabética³⁷.

Vários outros estudos, aleatorizados e não-aleatorizados, reportaram resultados semelhantes sobre o controlo glicémico após cirurgia cardíaca, sendo que a evidência está a favor do controlo rigoroso da glicémia em doentes diabéticos submetidos a cirurgia cardíaca²⁷.

Num estudo de follow-up do subgrupo de doentes cirúrgicos cardíacos do estudo de Leuven, a terapêutica intensiva com insulina mostrou também melhorar os resultados a longo-prazo quando administrada pelo menos durante três dias na UCI. De facto, neste grupo de doentes, o benefício na sobrevivência manteve-se até 4 anos após a randomização⁴⁹.

Também foram publicados vários estudos com infusão GIK no perioperatório de cirurgia cardíaca. Uma meta-análise recente de 11 estudos mostrou não haver benefício global na mortalidade². No entanto, mais uma vez, a heterogeneidade de estudos incluídos nesta meta-análise e o facto de 7 destes estudos serem anteriores a 2000, não permite generalizar as suas conclusões. Um dos estudos incluídos foi o de Lazar *et al*⁵⁰, publicado em 2004 e que, ao contrário dos outros estudos GIK, teve como objectivo o controlo intensivo da glicémia. Neste estudo prospectivo, 141 diabéticos submetidos a CABG foram aleatorizados para controlo estrito da glicémia com uma infusão GIK (glicémia alvo entre 125 -200 mg/dL) ou para controlo standard da glicémia com insulina subcutânea intermitente (glicémia alvo <150 mg/dL). Em ambos os grupos o protocolo foi iniciado antes da anestesia e continuado nas 12 horas após a cirurgia. No grupo GIK verificaram-se glicémias mais baixas em relação ao grupo de tratamento convencional (138 ± 4 mg/dL vs. 260 ± 6 mg/dL). Os doentes do grupo GIK apresentaram uma menor incidência de fibrilhação auricular, menor tempo de internamento pós-operatório, menos episódios de isquémia recorrente e menos infecções recorrentes das feridas operatórias em comparação com o grupo de tratamento standard. Os doentes do grupo GIK também apresentaram uma vantagem na sobrevivência nos 2 anos após a cirurgia ($p = 0,04$)⁵⁰.

O controlo glicémico durante a CABG parece ser muito mais difícil de atingir que nos doentes médicos ou já operados, e com risco mais elevado de induzir hipoglicémia pós-operatória⁵¹.

3 – DOENTES CRÍTICOS

3.1 - O ESTUDO DE LEUVEN⁴

Publicado em 2001, o estudo de Leuven partiu da hipótese que a hiperglicémia ou a deficiência relativa em insulina durante a doença crítica conferia, directa ou indirectamente, uma predisposição para complicações tais como infecções graves, polineuropatia, FOM e morte. Trata-se de um estudo prospectivo, aleatorizado e controlado efectuado numa UCI cirúrgica.

O estudo de Leuven foi terminado aos 12 meses, com 1548 doentes incluídos, após a 4^o análise intermédia de resultados ter demonstrado que o tratamento convencional com insulina era inferior.

Material e métodos

Foram incluídos 1548 doentes, todos submetidos a ventilação mecânica, dos quais 63% foram admitidos na UCI após cirurgia cardíaca, a maioria após CABG (59%). A média das idades foi de 62,2 anos no grupo de controlo e 63,4 anos no grupo de tratamento intensivo. A mediana do score APACHE II foi de 9. A percentagem de doentes com diagnóstico estabelecido de DM foi de 13%.

No momento da admissão na UCI, os doentes eram aleatorizados para o grupo de tratamento convencional com insulina (controlo) ou para o grupo de tratamento intensivo com insulina. No grupo de controlo, era iniciada uma perfusão de insulina se a glicémia excedesse 215 mg/dL; a perfusão era ajustada com o objectivo de manter a glicémia entre 180-200 mg/dL. No grupo do tratamento intensivo, a infusão de insulina era iniciada quando a glicémia excedia 110 mg/dL e ajustada de forma a manter a normoglicémia (80-110 mg/dL).

No momento de admissão na UCI e até à manhã seguinte, todos os doentes eram alimentados através de uma perfusão contínua de glicose (200-300 mg/24h). Passadas cerca de 15 horas (média), os doentes recebiam nutrição entérica exclusiva tão cedo quanto possível, ou então alimentação parentérica total ou combinada.

O outcome primário do estudo foi a morte por qualquer causa durante o internamento na UCI. Os outcomes secundários foram número de dias de internamento na UCI, necessidade de cuidados intensivos prolongados (> 14 dias) ou re-internamento; necessidade de suporte ventilatório, terapêutica de substituição renal ou suporte inotrópico ou vasopressor; polineuropatia dos cuidados intensivos (PCI); marcadores de inflamação; infecções sistémicas e necessidade de antibioterapia superior a 10 dias; necessidades transfusionais e hiperbilirrubinémia.

Resultados

As características de base dos doentes, incluindo a glicémia na admissão e a percentagem de doentes com DM prévia, foram semelhantes entre os dois grupos.

No grupo de tratamento intensivo, quase todos os doentes necessitaram de insulina e a glicémia matinal foi mantida num valor médio de 103±19 mg/dL. No grupo do tratamento convencional o valor de glicémia matinal foi mantido num valor médio de 153± 33 mg/dL.

A hipoglicemia foi definida como glicemia < 40 mg/dL e ocorreu em 5,1% dos doentes no grupo do tratamento intensivo e em 0,8% dos doentes submetidos a tratamento convencional.

Mortalidade

Durante o internamento na UCI, a mortalidade no grupo do tratamento intensivo foi de 4,6%, enquanto no grupo do tratamento convencional foi de 8,0%, o que representa uma redução do risco de mortalidade aparente de 42% e corrigida de 32% ($p < 0,04$). O número de mortes durante os primeiros 5 dias de UCI foi semelhante em ambos os grupos, sendo que a proporção de doentes que necessitou de UCI durante mais de 5 dias foi semelhante nos dois grupos de tratamento; por outro lado, mais de 2/3 dos doentes que permaneceram mais de 5 dias na UCI tinham sido admitidos por motivos que não a cirurgia cardíaca.

Assim, a redução observada na mortalidade na UCI com a terapêutica intensiva com a insulina ocorreu exclusivamente na coorte de doentes com internamento em UCI superior a 5 dias. Nesta coorte de doentes a mortalidade na UCI no grupo de tratamento intensivo foi de 20,2% vs. 10,6% no grupo convencional.

A terapêutica intensiva com insulina também reduziu globalmente a mortalidade intra-hospitalar em 34% ($p < 0,01$), principalmente à custa da redução de mortes por FOM com foco séptico. Nos doentes com internamento na UCI superior a 5 dias, a mortalidade intrahospitalar foi de 26,3% no grupo de tratamento intensivo vs. 16,8% no grupo de tratamento convencional.

Morbilidade

A terapêutica intensiva com insulina reduziu a duração do internamento na UCI, mas não a duração total do internamento hospitalar. Esta redução na duração do internamento na UCI verificou-se para os doentes que necessitavam de cuidados intensivos durante mais de 5 dias. Por outro lado, a terapêutica intensiva com insulina reduziu o número de doentes que necessitavam de internamento prolongado na UCI (>14 dias). A taxa de readmissão na UCI foi a mesma nos dois grupos de tratamento.

Um número significativamente menor de doentes no grupo de tratamento intensivo necessitou de suporte ventilatório prolongado (>14 dias) e nos doentes com internamento na UCI >5 dias, a terapêutica intensiva com insulina reduziu o número de dias de ventilação mecânica.

No grupo da terapêutica intensiva com insulina houve uma redução de 41% ($p = 0,007$) na utilização de técnicas de substituição renal, devido à menor proporção de doentes que desenvolveram insuficiência renal aguda neste grupo, em comparação com o grupo do tratamento convencional.

A proporção de doentes que necessitou de suporte inotrópico ou vasopressor foi semelhante nos dois grupos.

O número de doentes com hiperbilirrubinemia foi significativamente menor no grupo da terapêutica intensiva com insulina que no grupo do tratamento convencional.

A terapêutica intensiva com insulina reduziu os episódios de septicemia em 46% ($p = 0,003$). Os doentes que receberam terapêutica intensiva com insulina tinham uma menor probabilidade de necessitar de uso prolongado de antibioterapia, um efeito que foi principalmente atribuível à menor taxa de septicemia verificada neste grupo.

Os marcadores de inflamação estavam menos frequentemente alterados no grupo de terapêutica intensiva que no grupo convencional.

No grupo da terapêutica intensiva com insulina foram rastreados menos doentes para PCI, uma vez que neste grupo o internamento na UCI foi reduzido. No entanto, entre os doentes rastreados, os que receberam terapêutica intensiva com insulina tiveram uma redução de 44% no diagnóstico de PCI ($p < 0,01$).

A mediana do número de transfusões de concentrado de eritrócitos no grupo da terapêutica intensiva com insulina foi apenas metade do grupo de terapêutica convencional.

Conclusão

Os autores concluem que o uso de terapêutica intensiva com insulina exógena para manter a glicémia em valores não superiores a 110 mg/dL, reduziu substancialmente a mortalidade e a morbilidade entre os doentes críticos admitidos na UCI cirúrgica, independentemente do diagnóstico prévio de DM.

Várias críticas e limitações foram apontadas ao estudo de Leuven:

1) A ausência de ocultação no estudo é frequentemente apontado como uma das suas limitações e factor de introdução de viés. Os autores reconhecem esta limitação na discussão do estudo e chamam a atenção para o facto de ser extremamente difícil conduzir um estudo deste tipo com uma ocultação estrita, uma vez que o ajuste da dose de insulina necessita sempre do conhecimento do valor da glicémia. Esta ausência de ocultação torna real a possibilidade de que tenha sido dada mais atenção ao grupo da terapêutica intensiva, particularmente no que diz respeito à vigilância da hipoglicémia (efeito de Hawthorne: controlo glicémico rigoroso = maior atenção com o doente, mais exames e, globalmente, melhores cuidados)⁸. Dito de outra forma: o controlo intensivo da glicémia também pode ser um marcador de cuidados extremamente atentos ao doente e, indirectamente, estar associado a melhores resultados em geral.

2) É frequentemente apontada como limitação o facto da população incluída no estudo ter sido muito restrita. Na verdade, os autores realçam que os resultados obtidos se referem a uma UCI cirúrgica e que não podem ser generalizados a uma UCI médica. Também é importante notar que a maioria dos doentes (63%) eram admitidos pós-cirurgia cardíaca. Por outro lado, também pode constituir uma limitação à generalização dos resultados o facto do score APACHE II na admissão ser baixo. Segundo os autores, trata-se de um score artificialmente baixo por duas razões: 1ª) 17% dos doentes foram admitidos na UCI após uma mediana de 48 horas; 2ª) a maioria dos doentes encontrava-se sob sedação e como tal foram atribuídos zero pontos à avaliação neurológica.

3) O regime de alimentação administrado nas 24 horas iniciais de internamento na UCI é um regime pouco habitual e pouco praticado noutras UCIs. De facto, a quantidade de dextrose endovenosa administrada é uma dose relativamente elevada.

4) A mortalidade dos doentes submetidos a cirurgia cardíaca no grupo de controlo foi bastante elevada (5,1%).

5) A hipoglicémia, apesar de não ter estado associada a sequelas clínicas óbvias, foi muito mais frequente no grupo experimental e levanta a questão da aplicabilidade do protocolo.

6) A redução relativa da mortalidade intra-hospitalar global foi extremamente elevada: 34% para uma diminuição de apenas 50 mg/dL nos valores de glicémia da manhã. Este efeito excede qualquer outra intervenção efectuada em ensaios clínicos com doentes críticos, o que põe em causa a sua plausibilidade biológica. De facto, sempre pareceu surpreendente que uma simples mudança na abordagem do controlo da glicémia pudesse ter um impacto na mortalidade superior ao de outras intervenções bem mais dispendiosas e complexas testadas em ensaios controlados e aleatorizados em doentes críticos.

No entanto, uma das grandes forças deste estudo foi o grande número de doentes incluídos e o follow-up completo. Por outro lado, uma vez que os doentes médicos tendem a ter internamentos mais prolongados nas UCI que os doentes cirúrgicos, alguns levantaram a possibilidade de que a terapêutica intensiva com insulina fosse até mais benéfica para este grupo de doentes. De facto, no grupo da terapêutica intensiva com insulina, no subgrupo de doentes que obtiveram benefício na mortalidade (i.e. os que ficaram mais de 5 dias na UCI), dois terços não tinham sido submetidos a cirurgia cardiotorácica.

3.2 - O ESTUDO DE KRINSLEY⁵²

Os benefícios clínicos observados no estudo de Leuven foram largamente reproduzidos num estudo não-aleatorizado conduzido por Krinsley numa população heterogénea de doentes críticos internados numa UCI mista (médica e cirúrgica).

Este estudo baseou-se na comparação de resultados nos 800 doentes admitidos imediatamente antes e nos 800 doentes admitidos imediatamente após a implementação de um protocolo de controlo intensivo da glicémia. Cerca de 18% dos doentes tinham sido admitidos na UCI por patologia cardíaca. Neste protocolo intensivo, a administração endovenosa de insulina era iniciada se a glicémia excedesse os 200 mg/dL em duas ocasiões e o objectivo foi manter a glicémia abaixo de 140 mg/dL. Para glicémias entre 140-200 mg/dL a insulina era administrada por via subcutânea. De salientar que a mediana de idades e a mediana de score de APACHE II não foi significativamente diferente nos dois grupos do estudo.

A glicémia média após a implementação deste protocolo, foi de 131 mg/dL, enquanto no período basal foi de 152 mg/dL. Visto de outra forma, após a implementação do protocolo, verificou-se uma redução de 56,3% na percentagem de glicémias iguais ou superiores a 200 mg/dL. A comparação da mortalidade hospitalar em ambos os períodos mostrou uma redução global de 29,3%. Na análise de subgrupos diagnósticos, verificou-se que a redução na mortalidade foi mais evidente entre os doentes cirúrgicos, neurológicos e com choque séptico, sendo que a redução não alcançou significado estatístico nos subgrupos de doentes com diagnóstico cardíaco ou respiratório. A melhoria na sobrevivência foi independente da gravidade da doença, excepto entre os doentes com scores de APACHE II iguais ou superiores a 35.

Verificou-se uma redução de 11% na mediana de dias de internamento na UCI no grupo de controlo intensivo da glicémia. Também no grupo de controlo intensivo menos 75% de doentes desenvolveram insuficiência renal e 18,7% menos doentes necessitaram de transfusões de concentrado de eritrócitos. A redução de infecções graves não foi confirmada, mas esta complicação apresentava uma baixa incidência antes da implementação do protocolo.

No entanto, apesar de serem dados do “mundo real” são, mais uma vez, resultados de um único centro, retrospectivos e sem ocultação ou randomização.

3.3 - O ESTUDO DE LEUVEN NUMA UCI MÉDICA⁵³

Este estudo partiu de um pressuposto sugerido por estudos anteriores: o controlo da glicémia através da terapêutica intensiva com insulina deve ser mantido pelo menos por alguns dias de forma a se obterem benefícios detectáveis nos resultados. Assim, este grupo efectuou um estudo aleatorizado e controlado de adultos admitidos numa UCI médica, tendo como alvo os doentes que eram assumidos como necessitando de cuidados intensivos durante mais de 3 dias.

O protocolo de controlo intensivo da glicémia, bem como o protocolo de tratamento convencional utilizados foram os mesmos que os utilizados no estudo prévio do mesmo grupo, e anteriormente descritos⁴. A alimentação entérica era iniciada tão cedo quanto possível de acordo com as recomendações habituais.

Os outcomes foram semelhantes aos do estudo numa UCI cirúrgica. Foi predefinido no estudo uma análise do subgrupo de doentes que efectivamente permanecessem pelo menos 3 dias na UCI. Assim, foram feitas análises separadas para o grupo com internamento igual ou superior a 3 dias e para o grupo intention-to-treat.

Resultados

Foram incluídos 1200 doentes no estudo (população intention-to-treat, doentes que se esperava terem internamento na UCI maior ou igual a 3 dias). Destes 1200, apenas 767 permaneceram efectivamente pelo menos 3 dias na UCI. A maioria dos doentes foi admitido na UCI por sépsis.

Mortalidade

Entre o total de 1200 doentes incluídos no estudo (análise intention-to-treat) não se verificou uma redução significativa da mortalidade na UCI e intra-hospitalar com a terapêutica intensiva com insulina. A mortalidade ao 3º dia não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento para a população global de doentes do estudo.

Na subpopulação de doentes que permaneceram internados na UCI pelo menos 3 dias, a terapêutica intensiva com insulina reduziu a mortalidade intra-hospitalar de 52,5% para 43,0%, o que representa uma redução relativa da mortalidade de 18% ($p < 0,01$). Também se verificou uma tendência para a redução na mortalidade na UCI ($p = 0,05$). O efeito na mortalidade intra-hospitalar nos doentes que permaneceram mais de 3 dias na UCI foi muito menos pronunciado no quartil com o score de APACHE II mais elevado (> 29).

Morbilidade

População total (intention-to-treat): Verificou-se uma redução da morbidade no grupo de terapêutica intensiva com insulina, em particular, redução de insuficiência renal aguda, desmame ventilatório mais precoce e menor tempo de internamento na UCI e no hospital.

Subpopulação com internamento maior ou igual a 3 dias: Nos doentes submetidos a terapêutica intensiva com insulina verificou-se um desmame mais rápido da ventilação mecânica, internamento mais curto na UCI e no hospital, redução da frequência de hiperbilirrubinémia e redução dos casos de insuficiência renal aguda, sem ter, no entanto, efeito significativo na necessidade de diálise. Não se verificou redução significativa na percentagem de doentes com bacteriémia ou necessidade de antibioterapia prolongada. No entanto, a terapêutica intensiva com insulina reduziu a incidência de hiperinflamação (definida no estudo como valores de proteína C reactiva >15,0 mg/L). A terapêutica intensiva com insulina reduziu os scores cumulativos do sistema de pontuação de intervenções terapêuticas (TISS-28, Therapeutic Intervention Scoring System 28), o que reflecte uma redução nos custos de cuidados intensivos.

Subpopulação com internamento inferior a 3 dias na UCI: nenhum dos outcomes de morbidade foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento.

Após o 5º dia de terapêutica intensiva com insulina verificou-se um efeito benéfico em todos os outcomes de morbidade, sem qualquer efeito naqueles que foram tratados durante menos de 5 dias.

Conclusão

A terapêutica intensiva com insulina reduziu significativamente a morbidade e diminuiu o tempo de internamento hospitalar e na UCI, mas não reduziu a mortalidade entre o total de doentes incluídos no estudo. No entanto, uma análise *post hoc* mostrou uma redução da mortalidade entre os doentes que permaneciam pelo menos 3 dias na UCI. Contudo houve uma incapacidade dos autores para distinguir este subgrupo de doentes no momento da admissão na UCI.

A questão que surge após a publicação do estudo de Leuven numa UCI médica é intuitiva: porque razão o controlo intensivo da glicémia reduz a mortalidade nos doentes críticos cirúrgicos, mas não nos doentes médicos, nos quais a maior mortalidade poderia estar associada a um maior efeito? Em primeiro lugar, a redução das infecções nosocomiais, apontada como a principal razão para a redução da mortalidade no estudo original de van den Berghe, não ocorreu nos doentes médicos. Por outro lado, no estudo de Leuven numa UCI médica, o regime pouco habitual de alimentação utilizado no estudo original não foi reproduzido. Poderá ser que seja necessário quer insulina quer glicose endovenosa suplementar para obter um efeito, tal como na infusão administrada no DIGAMI³. Mas a ausência de redução significativa da mortalidade no grupo total de doentes do estudo de Leuven numa UCI médica não foi uma surpresa, na medida em que o estudo não foi desenhado para ter poder estatístico neste grupo de doentes, mas sim no grupo com internamento na UCI de pelo menos 3 dias⁵³. Também a diferente associação entre hiperglicémia e prognóstico nas diferentes UCIs poderá estar relacionada com este facto¹².

3.4 – O ESTUDO DE TOFT⁵⁴

Toft *et al* levaram a cabo um estudo prospectivo não-aleatorizado em que compararam mortalidade e morbidade antes e depois da instituição de um protocolo de controlo intensivo da glicémia (o mesmo protocolo do estudo de Leuven). Foram excluídos doentes diabéticos e com internamento na UCI inferior a 2 dias. Dos 271 doentes incluídos, 28% tinham sido admitidos na UCI por causas médicas e os restantes eram doentes cirúrgicos (mas não de cirurgia cardíaca). Antes do protocolo ser instituído a insulina era administrada apenas se a glicémia excedesse 180 mg/dL. Após a instituição do protocolo de Leuven o objectivo passou a ser manter a glicémia entre 80-110 mg/dL. Em ambos os grupos de doentes a alimentação entérica era iniciada tão precocemente quanto possível.

Nos resultados deste estudo verificou-se uma tendência para menor mortalidade no grupo da terapêutica intensiva com insulina (redução relativa do risco de 20%), mas sem alcançar significado estatístico dado o pequeno número da amostra. Esta tendência para a redução da mortalidade com a terapêutica intensiva com insulina verificou-se tanto no grupo de doentes cirúrgicos como no grupo de doentes médicos. Verificou-se ainda uma redução relativa na ocorrência de infecções secundárias, mas mais uma vez sem alcançar significado estatístico.

3.5 – O ESTUDO DE GREY⁵⁵

Trata-se de um estudo prospectivo aleatorizado, controlado, conduzido numa UCI cirúrgica. Os doentes considerados para participar no estudo eram os que apresentavam necessidade de terapêutica com insulina (glicémia \geq 140 mg/dL). Incluiu 61 doentes que foram aleatorizados em dois grupos: terapêutica intensiva com insulina (glicémias alvo 80-120 mg/dL; 34 doentes) e terapêutica convencional com insulina (glicémias alvo 180-220 mg/dL; 27 doentes). Apenas 10% do total de doentes tinham o diagnóstico prévio de DM. No grupo de tratamento intensivo as glicémias médias diárias foram 125 ± 36 mg/dL, comparado com 179 ± 61 mg/dl no grupo de tratamento convencional.

No final do estudo verificou-se uma redução significativa no total de infecções nosocomiais (bacteriémias e infecções relacionadas com catéteres, dispositivos e ferida cirúrgica) no grupo de tratamento intensivo com insulina.

OUTROS ESTUDOS

O estudo NICE-SUGAR⁵⁶ (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) é um estudo prospectivo, multicêntrico, que se encontra ainda em curso, tendo recrutado no início de 2007 cerca de 3000 doentes em mais de 35 UCIs da Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos da América e Canadá (objectivo: 6100 doentes). O principal objectivo do estudo é comparar a mortalidade por todas as causas aos 90 dias em dois grupos de doentes que no momento da admissão se antecipe que necessitem de internamento na UCI superior a 48 horas. São excluídos doentes que no momento da admissão estejam em

risco de morte iminente ou que sejam capazes de alimentação per os. No grupo de intervenção é utilizado um regime de insulina com o objectivo de manter a glicémia entre 81-108 mg/dL) e no grupo controlo a terapêutica com insulina visa manter a glicémia entre 144-180 mg/dL. Em ambos os grupos a infusão de insulina é iniciada quando a glicémia excede o limite superior do respectivo intervalo-alvo para esse grupo. A análise intermédia do estudo, após o recrutamento de 2000 doentes, permanece sob ocultação e o comité de segurança considerou que não havia motivo para interromper o estudo ou quebrar a ocultação. É esperado que os resultados do NICE-SUGAR venham responder a muitas das questões levantadas por ensaios prévios⁵⁶.

Um outro estudo completado em Maio de 2006 mas ainda não publicado é o Glucontrol⁵⁷, um estudo prospectivo multicêntrico que aleatorizou 3500 doentes críticos médicos e cirúrgicos. Neste estudo foi feita a comparação entre duas estratégias de controlo de glicémia alvo: 80-110 mg/dL vs. 140-180 mg/dL. O principal objectivo foi a comparação da mortalidade nos dois grupos, sendo que a comparação de vários parâmetros de morbilidade constituíram outcomes secundários.

COMO É QUE O CONTROLO DA GLICÉMIA PODE MELHORAR O PROGNÓSTICO?

Na discussão do estudo de Leuven são sugeridos alguns dos potenciais mecanismos para os benefícios na mortalidade e morbidade observados no grupo da terapêutica intensiva com insulina. No entanto, como os autores realçam, estes mecanismos são especulativos, sendo que os efeitos do controlo glicémico não podem ser distinguidos dos efeitos de níveis aumentados de insulina exógena⁴. Num estudo posterior feito a partir dos mesmos resultados, a análise multivariada de regressão logística mostrou que a hiperglicémia e uma dose elevada de insulina estavam associadas de forma independente a um maior risco de morte na UCI⁵⁸. Assim, os resultados desta análise mostravam que era o controlo glicémico e não a dose de insulina administrada que contribuía para os benefícios na mortalidade da terapêutica intensiva com insulina. Além disso, também os efeitos benéficos na morbidade (diminuição da incidência de polineuropatia de cuidados intensivos e de septicémia) eram explicado pelo controlo glicémico. No caso da redução da inflamação verificou-se uma contribuição quer do controlo glicémico quer da dose de insulina, apesar do efeito do primeiro ser superior. No entanto, a prevenção da insuficiência renal constituiu uma excepção, sendo que neste caso a dose de insulina foi um determinante independente⁵⁸.

No estudo de Leuven, para a prevenção da polineuropatia dos cuidados intensivos, bacteriémia, anemia e insuficiência renal aguda, o controlo glicémico rigoroso abaixo de 110 mg/dL pareceu ser crucial⁵⁸. Em particular, verificou-se uma correlação linear positiva entre a glicémia e o risco de desenvolvimento de polineuropatia dos cuidados intensivos. Análise multivariada de regressão logística confirmou o papel crucial da prevenção da toxicidade da glicose para proteger os neurónios⁵⁹. Contudo, não se constatou a existência de um valor de glicémia limiar abaixo do qual não se verificasse mais benefícios na mortalidade e na morbidade⁵⁸.

Outros estudos, tais como o de Finney⁶⁰, o de Krinsley⁵² e o DIGAMI-2³⁴ obtiveram, em parte, resultados concordantes com estes dados, sugerindo que o controlo glicémico e não a dose absoluta de insulina administrada eram responsáveis pelos benefícios na mortalidade. De facto, no estudo de Finney⁶⁰ *et al*, um estudo observacional de 523 doentes críticos, verificou-se uma correlação entre a quantidade de insulina administrada e a mortalidade na UCI. Para glicémias entre 111-144 mg/dL, o aumento da administração de insulina apresentou uma associação significativa com a mortalidade em doentes diabéticos e não diabéticos. No entanto, esta observação é seriamente confundida pelo facto da resistência à insulina diminuir a capacidade de alcançar glicémias mais baixas com uma determinada dose de insulina. Ou seja, estes resultados meramente confirmam a associação entre a resistência à insulina e a gravidade da doença e não provam que a insulina exógena tenha efeitos deletérios. A associação entre a dose elevada de insulina e a mortalidade explica-se pela maior resistência à insulina nos doentes mais graves e que por isso têm um maior risco de morte⁶¹. Por outro lado, a sugestão de que um limite superior de glicémia de cerca de 145 mg/dL possa ser suficiente para maximizar o benefício na mortalidade, baseado na análise multivariada de regressão

logística, não confirma que a normoglicémia deva ser o standard dos cuidados intensivos. No entanto, trata-se de um pequeno estudo observacional, cujo desenho e resultados não suportam essas mesmas especulações⁶⁰.

Apesar do controlo glicémico rigoroso ser o aspecto mais importante, também outros efeitos metabólicos e não metabólicos da insulina parecem contribuir para os benefícios clínicos obtidos com a administração de insulina.

O estudo de Ellger *et al*⁶² procurou também responder a esta questão. Trata-se de um estudo em modelos animais de doença crítica prolongada (coelhos com lesões térmicas alimentados com alimentação parentérica) que utilizou quatro grupos distintos: dois grupos normoglicémicos com insulinémia normal ou aumentada e dois grupos hiperglicémicos com insulinémia normal ou aumentada. Verificou-se que a mortalidade foi significativamente mais baixa nos dois grupos normoglicémicos, independentemente da insulinémia. Também na prevenção da disfunção endotelial e da lesão renal e hepática, a manutenção da normoglicémia foi o aspecto mais importante, independentemente dos valores de insulina. No entanto, para obter uma melhoria da função sistólica do miocárdio foi necessário normoglicémia e níveis aumentados de insulina. Assim, os resultados deste estudo sugerem que os benefícios observados com a terapêutica intensiva com insulina requerem principalmente a manutenção da normoglicémia, enquanto que as acções da insulina independentes da glicémia parecer ter um impacto menor, específico de órgão.

Vários mecanismos têm sido propostos na tentativa de explicar os efeitos adversos da hiperglicémia no prognóstico da doença aguda e os benefícios clínicos da terapêutica intensiva com insulina no doente crítico. A toxicidade acelerada da hiperglicémia e o efeito da falta de insulina durante a doença crítica explicam porquê as consequências são deletérias de forma tão rápida nesta condição. De facto, a hiperglicémia parece ter uma toxicidade aguda maior no doente crítico que em indivíduos saudáveis e maior do que a sua toxicidade crónica em diabéticos.

Provavelmente os efeitos directos da prevenção da hiperglicémia bem como os distintos efeitos metabólicos e não-metabólicos da insulina, que ocorrem em simultâneo com o controlo glicémico, desempenham um papel na melhoria dos outcomes com o controlo intensivo da glicémia. No entanto, apesar de diferentes mecanismos estarem envolvidos e interrelacionados, a contribuição relativa de cada um deles no doente crítico continua estar pouco esclarecida.

FISIOPATOLOGIA DOS POTENCIAIS EFEITOS BENÉFICOS DA INSULINA

Efeitos metabólicos glicémicos da terapêutica intensiva com insulina

De acordo com a análise efectuada por *Mesotten et al*⁶³, no qual foram incluídos os doentes do estudo de Leuven com internamento em UCI superior a sete dias, a terapêutica intensiva com insulina diminuiu a glicémia no doente crítico principalmente através da estimulação da captação da glicose pelo músculo esquelético. Os dados obtidos neste estudo ilustram que a resistência hepática à insulina não é ultrapassada pela terapêutica intensiva com insulina no doente crítico prolongado. No entanto, a análise das biópsias de músculo esquelético obtidas posmorte mostrou que no grupo da terapêutica intensiva com insulina havia um aumento dos níveis de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do GLUT-4 e da hexocinase II, a enzima limitante do metabolismo intracelular da glicose estimulado pela insulina⁶³. Em contraste com estes resultados estão os obtidos por um pequeno estudo efectuada na fase aguda de doentes críticos de trauma, que apontam para a normalização da glicémia através da diminuição da produção endógena de glicose com a terapêutica intensiva com insulina, sem que esta tenha um efeito na utilização da glicose pelo organismo⁶⁴.

A nível do miocárdio, a insulina promove o uso da glicose como o principal substrato energético através do aumento da captação de glicose pelas células. Este aspecto reveste-se de particular importância durante a isquémia, pois nestas condições o miocárdio muda a sua produção de energia através da oxidação de ácidos gordos livres para um metabolismo glicolítico, que se torna predominante²⁴.

Efeitos metabólicos não-glicémicos da terapêutica intensiva com insulina

Nos doentes críticos o perfil lipídico encontra-se alterado, sendo o mais característico níveis elevados de triglicéridos e níveis muito baixos de colesterol na forma de lipoproteínas de alta-densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa-densidade (LDL). Por outro lado, o número de partículas circulantes de LDL de pequenas dimensões está aumentado, e a activação adrenérgica estimula a lipólise com o conseqüente aumento dos ácidos gordos livres (AGL) circulantes^{16,24}. Num estudo efectuada por *Mesotten et al* (no qual foi estudado um subgrupo da coorte de doentes do estudo de Leuven) demonstrou-se que a terapêutica intensiva com insulina reverteu quase completamente a hipertrigliceridémia e aumentou substancialmente os níveis de HDL e LDL, bem como o colesterol associado a essas lipoproteínas, ainda que para níveis abaixo do normal⁶³. Também se verificou um aumento das dimensões das partículas de colesterol LDL. Dado o importante papel dos triglicéridos na provisão calórica e das lipoproteínas no transporte de componentes lipídicos e no “scavenging” de endotoxinas, pode-se desta forma esperar uma contribuição para a melhoria do prognóstico através deste efeito da insulina. De facto, a análise multivariada de regressão logística mostrou que a melhoria da dislipidémia com a terapêutica com insulina no estudo de Leuven explicava uma parte significativa da redução da mortalidade e de falência de órgão. Esta análise também mostrou que o risco associado à administração de doses elevadas de insulina desaparecia quando se controlava para todos os seus efeitos metabólicos, incluindo o

lipídico. Os efeitos no metabolismo lipídico apenas ocorrem quando a dose de insulina é suficientemente elevada para poder ultrapassar a resistência à insulina. Assim, esta análise veio constituir um forte argumento em favor da titulação da dose de insulina necessária para obter os seus efeitos metabólicos. Evidentemente que a glicémia é o efeito mais fácil de medir, e quando se titula a insulina para a obtenção de normoglicémia, os seus outros efeitos metabólicos ocorrem concomitantemente. Dito de outra forma, a ausência de efeito na glicémia é o indicador da ausência de efeito lipídico¹.

O tratamento com insulina, além de diminuir os triglicéridos séricos também diminui os AGL circulantes. A elevada concentração de AGL observada durante a isquémia do miocárdio aumenta as suas necessidades de oxigénio e diminui a actividade mecânica e contráctil. Os AGL também podem alterar a homeostasia do cálcio e aumentar a produção de radicais livres, levando a instabilidade eléctrica, arritmias ventriculares e de reperfusão^{24,65}. Por outro lado, os AGL plasmáticos também têm sido implicados na diminuição da vasodilatação dependente do endotélio²⁴.

A insulina tem um reconhecido efeito anabólico e a sua administração foi sugerida como possível intervenção para atenuar o síndrome catabólico dos doentes críticos prolongados e para melhorar a reparação de tecidos lesados. Para esta acção anabólica contribuem os seus efeitos na estimulação da síntese proteica muscular e na atenuação do catabolismo proteico e lipídico¹⁶. Apesar deste efeito anabólico não ter sido clinicamente óbvio no estudo de Leuven, a terapêutica intensiva com insulina resultou num maior conteúdo proteico no músculo esquelético, como evidenciado em biópsias posmortem⁶⁶.

Efeitos não-metabólicos da terapêutica intensiva com insulina

Tem também sido atribuído à insulina um papel anti-inflamatório.

Num outro subestudo efectuado na coorte de doentes do estudo de Leuven, foram doseados os níveis de proteína C reactiva (PCR) e lectina de ligação à manose nos doentes que necessitaram de cuidados intensivos prolongados (mais de cinco dias). Os resultados mostraram que os níveis de PCR foram mais baixos nos doentes submetidos a terapêutica intensiva com insulina que nos doentes com terapêutica convencional. Por outro lado, os efeitos desfavoráveis de baixos níveis de lectina de ligação à manose podiam ser neutralizados pela terapêutica intensiva com insulina. O efeito anti-inflamatório da insulina demonstrado no estudo foi independente do seu efeito na prevenção da infecção, e foi totalmente abolido pela hiperglicémia concomitante. Os autores concluíram desta forma, que as propriedades anti-inflamatórias da insulina poderiam explicar, pelo menos parcialmente, os efeitos benéficos na falência orgânica e na mortalidade observados no estudo de Leuven⁶⁷. Também em doentes com EAM a terapêutica com insulina mostrou atenuar a elevação de PCR nas 24 horas após o evento⁶⁸.

Em modelos animais de doença crítica, a terapêutica intensiva com insulina mostrou diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias e atenuar a subida da PCR¹⁹.

O mecanismo exacto pelo qual a terapêutica intensiva com insulina exerce os seus efeitos anti-inflamatórios ainda não foi esclarecido, mas evidência indirecta sugere que possa estar relacionado com a supressão de

vias reguladas pelo NF- κ B, incluindo a produção de citocinas anti-inflamatórias tal como o TNF- α ⁶⁹. A administração de insulina exógena suprime a produção de TNF- α de forma dose-dependente, o que poderia ser um dos mecanismos de benefício da insulina nos doentes com enfarte agudo do miocárdio⁶⁹. O TNF- α é libertado precocemente no EAM e diminui a contractilidade miocárdica de forma dose-dependente⁶⁹. A capacidade da insulina melhorar a performance miocárdica e diminuir a lesão de reperfusão pode estar relacionada com a sua capacidade de suprimir a formação de TNF- α , factor inibitório de migração macrófágica e anião superóxido. Mas esta evidência não foi confirmada pelo estudo de Hoedemakers *et al*⁹. Tratou-se de um ensaio com 20 doentes admitidos na UCI após CABG, que eram aleatorizados em dois grupos: controlo intensivo da glicémia e terapêutica standard com insulina. Não houve diferenças entre os dois grupos nas concentrações plasmática e no líquido de drenagem mediastínica de TNF- α , IL-6 e IL-10. Os autores concluíram que os efeitos protectores previamente descritos não estariam relacionados com alterações no balanço de citocinas⁷⁰.

Por outro lado, no estudo de Mesotten e colaboradores é sugerida uma ligação entre a melhoria do perfil lipídico obtida com a terapêutica intensiva com insulina e os seus efeitos anti-inflamatórios⁶³. Assim, apesar dos efeitos anti-inflamatórios da insulina poderem ser directos, a prevenção da hiperglicémia também parece ser crucial.

Melhoria da função endotelial

A prevenção da disfunção endotelial pode contribuir para os efeitos protectores da terapêutica com insulina nos doentes críticos, em semelhança ao que se passa com os diabéticos. A consequente melhoria na função vasomotora pode ser um dos mecanismos pelos quais a terapêutica intensiva com insulina diminui a disfunção de órgão¹.

Numa subanálise previamente planeada do estudo de Leuven, a terapêutica intensiva com insulina diminuiu os níveis circulantes de molécula de adesão intercelular-1, tendo-se verificado também uma tendência para a redução dos níveis de E-selectina, ambos os aspectos indicadores de uma redução da activação endotelial. Ainda neste estudo, verificou-se que a prevenção da hiperglicémia pela terapêutica intensiva com insulina inibiu a expressão genética da forma induzível da sintase do óxido nítrico (SONi), evitando a libertação excessiva de óxido nítrico (ON), mas sem supressão da forma enzimática endotelial de expressão constitutiva (SONe)²⁶. As baixas concentrações de óxido nítrico produzidas em condições basais pela SONE têm propriedades protectoras e anti-aderentes, enquanto as elevadas concentrações de ON geradas pela SONi são pro-inflamatórias e podem causar lesão de órgão em condições de isquémia e reperfusão. Num outro subestudo da coorte de Leuven, demonstrou-se que a modulação das concentrações de dimetilarginina assimétrica pela terapêutica intensiva com insulina podiam, pelo menos em parte, explicar os seus efeitos benéficos nos doentes críticos⁷¹. De facto, verificou-se que a dose média de insulina diária estava inversamente relacionada com a concentração de dimetilarginina assimétrica no grupo submetido a terapêutica intensiva com insulina. Sendo que a dimetilarginina assimétrica é um inibidor endógeno da SONE, foi posteriormente levantada a hipótese de que a terapêutica intensiva com

insulina diminui a inibição da SONE, contribuindo para a manutenção da produção basal de óxido nítrico⁷².

A nível cardíaco, a insulina promove o condicionamento isquémico, aspecto que está em relação com os efeitos da terapêutica intensiva com insulina na actividade da SONE^{24,69}.

Efeito antiapoptótico

Dados experimentais suportam a hipótese que a insulina tem efeitos cardioprotectores directos durante a reperfusão, principalmente por propriedades anti-apoptóticas que são independentes da captação de glicose pelos miócitos. A insulina activa vias de sinalização intracelular que promovem a sobrevivência celular e inibem os eventos relacionados com a apoptose^{16,24}. Este efeito foi sugerido como o possível responsável pelo efeito independente observado no estudo de Leuven, entre a dose de insulina e a prevenção da insuficiência renal^{10,58}.

No entanto, permanece pouco claro se essa indução directa da sobrevivência celular pela insulina desempenha um papel na protecção da função dos diferentes órgãos no doente crítico.

Mas estes efeitos parecem ser anulados pela hiperglicémia concomitante, o que pode explicar, por exemplo, a falta de efeito observada em estudos como o DIGAMI-2 ou o CREATE-ECLA^{34,32}.

Efeito antitrombótico

A insulina reduz a produção de tromboxano A₂ e a actividade do inibidor do activador do plasminogénio tipo 1, diminuindo desta forma a agregação plaquetária e estimulando a fibrinólise¹⁰.

A insulina estimula a actividade de enzimas essenciais na formação dos precursores da prostaglandina E₁ e I₂, potentes vasodilatadores e antiagregantes plaquetários¹.

Outros efeitos

Foi recentemente demonstrado que a prevenção da hiperglicémia com terapêutica intensiva com insulina protege o compartimento mitocondrial dos hepatócitos de doentes críticos, quer a nível ultraestrutural quer a nível funcional⁶⁶. Assim, a prevenção da lesão mitocondrial induzida pela hiperglicémia noutras células com captação passiva de glicose poderia explicar teoricamente alguns dos efeitos protectores da terapêutica intensiva com insulina no doente crítico. De facto, a disfunção mitocondrial com perturbação do metabolismo energético é uma das causas prováveis de disfunção de órgãos¹⁹.

RISCO DE HIPOGLICÉMIA

O controlo intensivo da glicémia no doente crítico, especialmente com glicémias-alvo baixas, como as propostas pelo estudo de Leuven⁴, está invariavelmente associado a um risco aumentado de episódios de hipoglicémia. Este aumento do número de episódios de hipoglicémia é uma das barreiras à implementação de um protocolo de terapêutica intensiva com insulina. No entanto, apesar do aumento óbvio no número de episódios de hipoglicémia, nos vários ensaios clínicos não foram registadas consequências adversas nos doentes submetidos a controlo intensivo da glicémia com episódios de hipoglicémia^{4,33,52,53,55}.

No DIGAMI não houve diferença na incidência de arritmias ou eventos isquémicos nos doentes com ou sem hipoglicémias (glicémia <54 mg/dL). No entanto, a hipoglicémia ocorreu em 18% dos doentes do grupo de tratamento intensivo com insulina³³.

No estudo de Leuven registou-se um aumento de 60% do número de hipoglicémias (glicémia <40 mg/dL), mas não foram registadas consequências clínicas relevantes desses episódios: 39 doentes do grupo de terapêutica intensiva com insulina, apresentaram hipoglicémia (5,1%), em 2 dos quais esteve associada a sudorese e agitação, mas sem deterioração hemodinâmica ou convulsões⁴. Uma análise subsequente mostrou que do total de episódios de hipoglicémia, 90% ocorreram após terem sido atingidas glicémias alvo estáveis e, desses, a maioria dos episódios ocorreu durante interrupções não planeadas da alimentação entérica, sem redução adequada da dose de insulina⁵⁸.

No estudo de Krinsley a percentagem de doentes com hipoglicémia abaixo de 40 mg/dL foi semelhante entre o grupo de controlo intensivo e o grupo de tratamento convencional da glicémia. A percentagem de doentes com hipoglicémias entre 40-59 mg/dL aumentou de 0,54% para 1,02% com a implementação do protocolo intensivo de insulina, mas sem que tenham ocorrido sequelas clínicas associadas⁵².

No estudo de Leuven efectuado numa UCI médica a hipoglicémia foi mais frequente no grupo de tratamento intensivo do que no estudo original (18,7% vs. 3,1% no grupo de tratamento convencional), mas os eventos hipoglicémicos não se associaram a convulsões, deterioração hemodinâmica ou outros eventos. Além disso, a maioria dos doentes teve apenas um episódio de hipoglicémia. Os factores de risco identificados neste estudo para hipoglicémia foram: terapêutica intensiva com insulina, internamento na UCI igual ou superior a 3 dias, insuficiência renal com necessidade de diálise e elevação da alanina aminotransferase superior a 250 U/L. A análise de regressão logística identificou a hipoglicémia como factor de risco independente para a mortalidade. De facto, houve mais mortes nos doentes com episódios de hipoglicémia no grupo de controlo intensivo da glicémia, apesar de isto poder simplesmente significar que a hipoglicémia é um marcador de gravidade da doença⁵³.

No estudo de Grey, a incidência de glicémias abaixo de 60 mg/dL esteve significativamente aumentada no grupo de tratamento intensivo em relação ao grupo controlo (32% vs. 7,4% doentes)⁵⁵.

Dois estudos observacionais recentes em doentes com SCA levantaram o problema da associação entre hipoglicémia durante o internamento e risco de morte^{13,73}. No estudo de Svensson *et al*⁷³ foi efectuada uma subanálise retrospectiva de 713 doentes diabéticos com angina instável ou EAM sem supradesnivelamento do segmento ST. Verificou-se que a hiperglicémia na admissão, mas também a hipoglicémia (glicémia <55 mg/dL) durante o internamento, estavam associados de forma independente a um maior risco ajustado de mortalidade por todas as causas aos 2 anos. No entanto, além de ser um estudo observacional, a análise de mortalidade foi baseada num registo, e portanto não foi possível analisar a mortalidade cardiovascular⁷³. A análise de Pinto *et al*¹³, pelo contrário, incluiu dados de três estudos efectuados em doentes diabéticos e não diabéticos com EAM com supradesnivelamento do segmento ST, excluindo doentes em choque cardiogénico (n=4224). A hipoglicémia foi definida como glicémia <81 mg/dL e a euglicémia como glicémias entre 81-99 mg/dL. Em dois dos três estudos utilizaram-se valores de glicémia na admissão, enquanto no terceiro se utilizaram glicémias obtidas nas 48 horas iniciais pós-admissão. Verificou-se uma relação em forma de U entre a glicémia e os resultados adversos aos 30 dias. A morte ocorreu em 4,6% dos doentes com hipoglicémia, em 4,7% dos doentes com glicémia >199 mg/dL e em 1,0% dos doentes euglicémicos (p<0,001). Verificou-se o mesmo tipo de relação na análise de outcomes combinados (enfarte do miocárdio recorrente ou morte aos 30 dias): 10,5% nos doentes com hipoglicémia, 7,2% nos doentes com glicémia >199 mg/dL e 4,2% nos euglicémicos. Apesar dos doentes com hipoglicémia constituírem apenas 8% do total, contabilizaram 13% de todas as mortes. Nesta análise, a hipoglicémia conferiu um risco 3 vezes superior de morte aos 30 dias em relação aos doentes euglicémicos. No entanto, são estudos nos quais não houve intervenção no que diz respeito a terapêutica intensiva com insulina e, por conseguinte, a hipoglicémia pode apenas ser um marcador de mortalidade e não um factor de risco.

Contudo, está descrito na literatura um caso de assistolia cardíaca breve após a administração de 50 mL de uma solução de glicose a 50% para tratar um episódio de hipoglicémia num doente crítico submetido a controlo estrito da glicémia com um protocolo semelhante ao do estudo de Leuven⁷⁴.

PROTOS COLOS PARA MANUTENÇÃO DA NORMOGLICÉMIA OU TERAPÉUTICA INTENSIVA COM INSULINA

A principal dificuldade em conseguir alcançar um bom controlo glicémico no doente crítico é a grande variação na resistência à insulina que pode ocorrer num curto espaço de tempo.

No estudo de Leuven, os factores que determinaram as necessidades de insulina de forma independente foram (por ordem de importância): história de DM, índice de massa corporal, glicémia na admissão, ingestão calórica, tempo de internamento na UCI e motivo de admissão na UCI. Estes explicaram 36% da variabilidade da necessidade média de insulina por hora para manter a normoglicémia. A necessidade de insulina corrigida para a ingestão calórica diminui gradualmente ao longo do internamento na UCI. Os doentes com alimentação parentérica total (APT) necessitaram de doses de insulina 26% superiores para manter a normoglicémia, quando comparados com doentes com alimentação entérica exclusiva com valor calórico idêntico. Os doentes com APT têm maior risco de desenvolverem hiperglicémia⁵⁸.

Desta forma é importante enfatizar que as necessidades individuais de insulina de um doente crítico são muito variáveis e modificadas por vários aspectos da doença e do seu tratamento. Assim, qualquer algoritmo para ajuste da dose de insulina é apenas uma recomendação e tem de ser adaptado à resposta individual de cada doente. Em geral, doentes com glicémias elevada na admissão devem ser inicialmente tratados com doses relativamente elevadas de insulina, enquanto doentes com hiperglicémias menos graves necessitam de doses iniciais menores¹⁸. Por outro lado, é importante evitar o uso de dextrose para diluição de fármacos, sendo que quando não é possível utilizar água ou soro fisiológico, deve utilizar-se o mínimo volume de dextrose⁷⁵. Também alguns protocolos realçam o facto de doentes medicados com infusões de imunoglobulina poderem ter falsas hiperglicémias com os sistemas de determinação da glicémia à cabeceira⁷⁵.

No estudo de Krinsley não houve alterações significativas na necessidade de trabalho de enfermagem após a implementação do protocolo intensivo na UCI⁵². No entanto, atingir o objectivo do controlo glicémico estável requer grandes esforços por parte de uma equipa de enfermagem dedicada: monitorização frequente da glicémia à cabeceira do doente e implementação de protocolos complexos de infusão da insulina. O controlo intensivo com glicémias alvo como as do estudo de Leuven (80-110 mg/dL) parece ser difícil de alcançar na UCI “da vida real” e deve ser reservado para UCI com taxas elevadas enfermeiro/doente pelo maior risco de hipoglicémia.

Mas esta questão é ainda mais complexa, pois uma revisão detalhada da literatura não nos leva ao encontro de um protocolo de infusão de insulina abrangente, universal, que seja ao mesmo tempo suficientemente complexo para conseguir um controlo glicémico estrito e suficientemente prático para poder ser facilmente implementado pela enfermagem, sem necessidade de supervisão por especialistas ou de um desvio frequente do protocolo.

Numa revisão sistemática recente, Meijering *et al*⁷⁶ consideraram a efectividade de regimes aplicados em ensaios que utilizaram algoritmos de glicose e insulina em doentes críticos. Nove dos vários estudos incluídos foram efectuados em UCI. Vários métodos de administração de insulina foram descritos. Os resultados de protocolos que envolvem a administração

de insulina subcutânea em bólus seguida de perfusão apenas se necessário são decepcionantes: apenas 2/3 dos doentes alcançaram o controlo glicémico. Dentro dos estudos que usaram protocolos com insulina em perfusão, foram utilizados dois tipos diferentes de algoritmo: uma escala móvel e uma escala dinâmica. Nos protocolos com escala móvel administra-se uma quantidade de insulina pré-determinada, de acordo com o intervalo no qual se encontra a glicémia avaliada em cada momento (por exemplo: todos os doentes com glicémias entre 90-145 mg/dL recebem 1 U insulina/hora; todos os doentes com glicémias entre 145-199 mg/dL recebem 2 U insulina/hora; continuando sempre com esta regra). Nos protocolos com escalas dinâmicas, a dose de insulina é alterada numa certa quantidade de acordo com o intervalo no qual a glicémia se encontra (por exemplo: se a glicémia estiver entre 110-145 mg/dL a taxa de infusão de insulina que está a ser administrada a cada doente em particular é aumentada em 1U/hora; se a glicémia estiver entre 145-180-mg/dL a taxa de infusão é aumentada em 2U/hora)⁷⁶. A maioria dos estudos utilizou protocolos de infusão contínua combinada com bólus endovenosos.

Em quase todos os estudos que utilizaram protocolos com escalas móveis, como é o caso do estudo de Krinsley⁵², o efeito obtido no controlo glicémico foi, no máximo, moderado, apesar da monitorização frequente. Nos doentes críticos, os melhores resultados obtidos nos estudos foram com protocolos de escalas dinâmicas com uma infusão de insulina contínua combinada com determinações frequentes da glicémia e com protocolos que utilizam os dois últimos valores de glicémia para determinar a taxa de infusão de insulina. Esta abordagem é mais sensível a alterações na resistência à insulina que uma escala móvel fixa, resultando quer num melhor controlo glicémico, quer num menor número de episódios de hipoglicémia (inferior a 4-5%)⁷⁶.

No sentido de minimizar os episódios de hipoglicémia, deve ser dada atenção especial a doentes com insuficiência renal aguda ou a doentes nos quais é interrompida a ingestão calórica¹⁸. Também é importante a instituição no protocolo, independentemente daquele que se utiliza, de um sistema de verificação de parâmetros, tais como a taxa de infusão e a concentração de insulina da infusão. Este aspecto, ainda que consuma mais tempo, ajuda a evitar erros de programação da bomba infusora.

Nas seguintes secções analisa-se em detalhe alguns dos protocolos incluídos nesta meta-análise. Salienta-se que os vários protocolos são inapropriados para crianças, doentes com cetoacidose diabética ou coma hiperosmolar.

O protocolo de Leuven^{4,58,77}

No estudo de Leuven a normoglicémia foi atingida com segurança em 24 horas, e mantida durante o internamento na UCI usando um protocolo simples de titulação da insulina (figura 1). A frequência das determinações da glicémia variava entre 1 a 4 horas; sempre que ocorriam alterações da temperatura corporal ou o doente se encontrava infectado, eram efectuadas determinações adicionais da glicémia.

Início da infusão de insulina e estabilização inicial da glicémia: quando a glicémia excedia os 110 mg/dL a infusão de insulina era iniciada a 2 U/hora

(4 U/hora se glicémia >220 mg/dL). Quando a seguinte determinação de excedia os 140 mg/dL, a dose de insulina era aumentada em 1-2 U/hora. Se, pelo contrário, a segunda determinação de glicémia estivesse entre 110-140 mg/dL, a infusão era aumentada em 0,5-1 U/hora. Quando a glicémia se aproximava de 80-110 mg/dL, a infusão era ajustada em 0,1-0,5 U/hora. Se a glicémia estivesse entre 80-110 mg/dL, a dose de insulina não era alterada.

Ajustes da dose após a estabilização inicial: os ajustes na dose eram sempre proporcionais à alteração observada na glicémia. Se a glicémia diminuísse mais de 50%, a dose de insulina era reduzida para metade e a glicémia novamente verificada dentro de uma hora. Quando a glicémia estava entre 60-80 mg/dL, a insulina era reduzida dependendo da glicémia prévia, e a glicémia era novamente determinada na próxima hora. Quando a glicémia estava entre 40-60 mg/dL, a infusão de insulina era parada, assegurava-se a administração basal de glicose e a glicémia era avaliada na hora seguinte. Se glicémia < 40 mg/dL, a infusão de insulina era parada, assegurava-se a administração basal de glicose, administrava-se um bólus endovenoso de 10g de glicose e a glicémia era avaliada na hora seguinte. Quando a glicémia começava a diminuir dentro do intervalo da normoglicémia num doente estável, assumia-se que a tinha havido uma recuperação da sensibilidade à insulina e a dose de insulina era diminuída em 20%.

Test	Result	Action
Measure glucose on entry to ICU	BG > 11.1 mmol/l (200 mg/dl)?	Start insulin 2–4 IU/h
	BG 11.1–6.1 mmol/l (220–110 mg/dl)?	Start insulin 1–2 IU/h
	BG < 6.1 mmol/l (110 mg/dl)?	Don't start insulin but continue BG monitoring every 4 h
↓		
Measure glucose every 1–2 h until in normal range	BG > 7.8 mmol/l (140 mg/dl)?	Increase insulin dose by 1–2 IU/h
	BG 6.1–7.8 mmol/l (110–140 mg/dl)?	Increase insulin dose by 0.5–1 IU/h
	BG approaching normal range?	Adjust insulin dose by 0.1–0.5 IU/h
↓		
Measure glucose every 4 h	BG approaching normal range?	Adjust insulin dose by 0.1–0.5 IU/h
	BG normal?	Insulin dose unchanged
	BG falling steeply?	Reduce insulin dose by half and check more frequently
	BG 3.3–4.4 mmol/l (60–80 mg/dl)?	Reduce insulin dose and check BG within 1 h
	BG 2.2–3.3 mmol/l (40–60 mg/dl)?	Stop insulin infusion, assure adequate baseline glucose intake and check BG within 1 h
	BG < 2.2 mmol/l (40 mg/dl)?	Stop insulin infusion, assure adequate baseline glucose intake, administer glucose per 10 g IV boluses and check BG within 1 h

Figura 1 – O protocolo de Leuven^{B53}

O protocolo de Bath⁷⁵

O protocolo de Bath foi desenvolvido, testado e validado em 79 doentes de uma UCI mista. Trata-se de um protocolo prescriptivo com objectivo de manter a glicémia entre 72-126 mg/dL. Este protocolo mostrou ser efectivo em manter a mediana das glicémias abaixo de 126 mg/dL.

As determinações de glicémia são feitas inicialmente a cada hora. Se a glicémia estiver estável entre 72-126 mg/dL e a dose de insulina apenas tiver sido modificada ≤ 1 U/hora, nas duas últimas horas, então as glicémias passam a ser avaliadas cada 2 horas.

O protocolo especifica que a infusão de insulina deve ser iniciada se a glicémia for superior a 126 mg/dL. A velocidade de infusão da insulina é inicialmente ajustada de acordo com a primeira determinação de glicémia (Tabela 1). As alterações subsequentes são feitas após comparar a glicémia determinada com a glicémia alvo e com a glicémia prévia. Por exemplo, para um mesmo valor de glicémia superior a 126 mg/dL, podem verificar-se duas situações: em relação ao valor prévio, a glicémia pode estar a diminuir ou a aumentar. Caso esteja a diminuir, a redução na taxa de infusão de insulina faz-se de acordo com a magnitude dessa redução; por exemplo se for uma diminuição superior a 72 mg/dL, reduz-se a infusão em 2 U/hora, se a diminuição for entre 18-36 mg/dL, então a infusão não é alterada. Mas caso a glicémia esteja a aumentar, então a taxa de infusão de insulina também vai ser aumentada de acordo com a magnitude do aumento da glicémia em relação ao valor prévio.

No estudo do protocolo de Bath, a nutrição entérica foi iniciada tão cedo quanto possível. Se a alimentação entérica for interrompida, a infusão de insulina deve ser mantida a metade da velocidade; quando a alimentação é re-iniciada a infusão de insulina não é alterada (ou seja, mantém-se a metade da taxa de infusão que estava a ser administrada quando a alimentação foi interrompida). Quando os doentes iniciam alimentação oral o protocolo é interrompido.

Concomitantemente, o protocolo pressupõe uma avaliação da glicémia cada 4 horas.

Tabela 1 – Velocidade inicial da infusão da insulina no protocolo de Bath

Glicémia (mg/dL)	Velocidade (U / hora)
>216	4
127-216	2
54-126	0
<54	20 mL de glicose a 50%, reavaliar glicémia em 30 minutos

O protocolo de Yale⁷⁸

O protocolo de Yale (figura 2), propagado por Goldberg *et al*⁷⁸, é um protocolo de infusão de insulina simplificado, que permitiu um controlo intensivo seguro da glicémia com supervisão médica mínima. Trata-se de um protocolo dinâmico desenvolvido numa UCI médica de 14 camas, com uma taxa doente: enfermeira de 1:1 ou 2:1. No protocolo de Yale são tidos em consideração não só os dois últimos valores de glicémia determinados, tal como no protocolo de Bath, mas também a taxa de infusão de insulina no momento da última determinação. O intervalo alvo de glicémia no protocolo de Yale é 100-139 mg/dL. A frequência de determinação das glicémias varia entre 1-4 horas. No geral, o protocolo foi iniciado para glicémias acima de 200 mg/dL, apesar de este não ter sido um aspecto rígido.

O protocolo foi testado em 52 doentes, tendo sido igualmente efectivo em diabéticos (56% dos doentes) e não diabéticos. A normoglicémia foi atingida em 9 horas (mediana). Após os valores de glicémia se encontrarem abaixo de 149 mg/dL, 93% das glicémias determinadas na hora seguinte encontravam-se entre 80-199 mg/dL (e 66% entre 80-139 mg/dL). A hipoglicémia (<60 mg/dL) ocorreu em apenas 0,3% dos doentes, foi rapidamente revertida e não esteve associada a qualquer efeito adverso.



YALE INSULIN INFUSION PROTOCOL



The following insulin infusion protocol is intended for use in hyperglycemic adult patients in an ICU setting, but is not specifically tailored for those individuals with diabetic emergencies, such as diabetic ketoacidosis (DKA) or hyperglycemic hyperosmolar states (HHS). When these diagnoses are being considered, or if BG ≥ 500 mg/dL, an MD should be consulted for specific orders. Also, please notify an MD if the response to the insulin infusion is unusual or unexpected, or if any situation arises that is not adequately addressed by these guidelines.

Initiating an Insulin Infusion

- 1.) INSULIN INFUSION: Mix 1 U Regular Human Insulin per 1 cc 0.9 % NaCl. Administer via infusion pump (in increments of 0.5 U/hr).
- 2.) PRIMING: Flush 50 cc of infusion through all IV tubing before infusion begins (to saturate the insulin binding sites in the tubing).
- 3.) TARGET BLOOD GLUCOSE (BG) LEVELS: **100-139 mg/dL**
- 4.) BOLUS & INITIAL INSULIN INFUSION RATE: Divide initial BG level by 100, then round to nearest 0.5 U for bolus AND initial infusion rate.
 - Examples: 1.) Initial BG = 325 mg/dL: $325 \div 100 = 3.25$, round \uparrow to 3.5: IV bolus 3.5 U + start infusion @ 3.5 U/hr.
 - 2.) Initial BG = 174 mg/dL: $174 \div 100 = 1.74$, round \downarrow to 1.5: IV bolus 1.5 U + start infusion @ 1.5 U/hr.

Blood Glucose (BG) Monitoring

- 1.) Check BG hourly until stable (3 consecutive values within target range). In hypotensive patients, capillary blood glucose (i.e., fingersticks) may be inaccurate and obtaining the blood sample from an indwelling vascular catheter is acceptable.
- 2.) Then check BG q 2 hours; once stable x 12-24 hours. BG checks can then be spaced to q 4 hours IF:
 - a.) no significant change in clinical condition AND b.) no significant change in nutritional intake.
- 3.) If any of the following occur, consider the temporary resumption of hourly BG monitoring, until BG is again stable (2-3 consecutive BG values within target range):
 - a.) any change in insulin infusion rate (i.e., BG out of target range)
 - b.) significant changes in clinical condition
 - c.) initiation or cessation of pressor or steroid therapy
 - d.) initiation or cessation of renal replacement therapy (hemodialysis, CVVH, etc.)
 - e.) initiation, cessation, or rate change of nutritional support (TPN, PPN, tube feedings, etc.)

Changing the Insulin Infusion Rate

If BG < 50 mg/dL:

D/C INSULIN INFUSION Give 1 amp (25 g) D50 IV; recheck BG q 15 minutes.
=> When BG ≥ 100 mg/dL, wait 1 hour, then restart insulin infusion at 50% of original rate.

If BG 50-74 mg/dL:

D/C INSULIN INFUSION If **symptomatic** (or unable to assess), give 1 amp (25 g) D50 IV; recheck BG q 15 minutes.
If **asymptomatic**, give 1/2 Amp (12.5 g) D50 IV or 8 ounces juice; recheck BG q 15-30 minutes.
=> When BG ≥ 100 mg/dL, wait 1 hour, then restart infusion at 75% of original rate.

If BG ≥ 75 mg/dL:

STEP 1: Determine the **CURRENT BG LEVEL** - identifies a **COLUMN** in the table:

BG 75-99 mg/dL	BG 100-139 mg/dL	BG 140-199 mg/dL	BG ≥ 200 mg/dL
----------------	------------------	------------------	----------------

STEP 2: Determine the **RATE OF CHANGE** from the prior BG level - identifies a **CELL** in the table - Then move right for **INSTRUCTIONS**:

[Note: If the last BG was measured 2-4 hrs before the current BG, calculate the **hourly** rate of change. Example: If the BG at 2PM was 150 mg/dL and the BG at 4PM is now 120 mg/dL, the total change over 2 hours is -30 mg/dL; however, the hourly change is $-30 \text{ mg/dL} \div 2 \text{ hours} = -15 \text{ mg/dL/hr}$.]

BG 75-99 mg/dL	BG 100-139 mg/dL	BG 140-199 mg/dL	BG ≥ 200 mg/dL	INSTRUCTIONS*
		BG \uparrow by > 50 mg/dL/hr	BG \uparrow	\uparrow INFUSION by "2Δ"
	BG \uparrow by > 25 mg/dL/hr	BG \uparrow by 1-50 mg/dL/hr OR BG UNCHANGED	BG UNCHANGED OR BG \downarrow by 1-25 mg/dL/hr	\uparrow INFUSION by "Δ"
BG \uparrow	BG \uparrow by 1-25 mg/dL/hr, BG UNCHANGED, OR BG \downarrow by 1-25 mg/dL/hr	BG \downarrow by 1-50 mg/dL/hr	BG \downarrow by 26-75 mg/dL/hr	NO INFUSION CHANGE
BG UNCHANGED OR BG \downarrow by 1-25 mg/dL/hr	BG \downarrow by 26-50 mg/dL/hr	BG \downarrow by 51-75 mg/dL/hr	BG \downarrow by 76-100 mg/dL/hr	\downarrow INFUSION by "Δ"
BG \downarrow by > 25 mg/dL/hr see below†	BG \downarrow by > 50 mg/dL/hr	BG \downarrow by > 75 mg/dL/hr	BG \downarrow by > 100 mg/dL/hr	HOLD x 30 min, then \downarrow INFUSION by "2Δ"

† D/C INSULIN INFUSION:
√BG q 30 min; when BG ≥ 100 mg/dL, restart infusion @75% of most recent rate.

*CHANGES IN INFUSION RATE ("Δ") are determined by the current rate:

Current Rate (U/hr)	Δ = Rate Change (U/hr)	2Δ = 2X Rate Change (U/hr)
< 3.0	0.5	1
3.0 - 6.0	1	2
6.5 - 9.5	1.5	3
10 - 14.5	2	4
15 - 19.5	3	6
20 - 24.5	4	8
≥ 25	≥ 5	10 (consult MD)

Figura 2 – O protocolo de Yale⁷⁸

O protocolo de Ottawa⁷⁹

O protocolo de controlo intensivo da glicémia de Ottawa foi testado em 50 doentes de uma UCI mista. A comparação foi efectuada com uma coorte controlo de 50 doentes nos quais o controlo glicémico era feito com infusões de insulina tituladas com escalas móveis e glicémias alvo estabelecidas por cada médico individualmente (prática standard na UCI do estudo). No grupo de intervenção a infusão de insulina era ajustada com o objectivo de manter a glicémia entre 81-110 mg/dL, de acordo com uma escala que utiliza os dois últimos valores de glicémia para determinar a taxa de infusão da insulina (ver figura 3). A infusão de insulina era iniciada sempre que a glicémia excedia os 110 mg/dL e a taxa inicial de infusão era estabelecida de acordo com o valor de glicémia determinado (ver figura 3). A frequência de medição das glicémias variava entre 1-2 horas, sendo possível diminuir para 3-4 horas se a glicémia se encontrasse estável nas 12 horas precedentes (ou seja, alterações na taxa de infusão de insulina apenas de $\pm 0,5$ U/h).

Neste estudo verificou-se que no grupo de intervenção a glicémia alvo era alcançada mais rapidamente e mantida durante um maior período de tempo que no grupo controlo. O estabelecimento de um protocolo definido de infusão de insulina diminuiu em 4 vezes a incidência de hipoglicémia grave (glicémia <40 mg/dL), em comparação com o grupo controlo (4,0% vs. 16,0%).


	The Ottawa Hospital <input type="checkbox"/> Civic <input type="checkbox"/> General	L'Hôpital d'Ottawa	PHYSICIAN'S ORDERS ORDONNANCES MÉDICALES Intensive Care Unit-Unité des soins intensifs Intravenous Insulin Infusion Protocol Protocole d'infusion d'insuline par voie intraveineuse																				
Medication Allergies/Reactions		Substances or Food Allergies/Reactions																					
NOTE: Not for patients with diabetic ketoacidosis (DKA) or hyperosmolar, nonketotic coma																							
1. 50 units Humulin R insulin in 50 mL normal saline (concentration 1 unit/mL). 2. If patient is not being fed (i.e. no enteral feeding or TPN) <input type="checkbox"/> Infuse D50W at 16ml/hr <i>centrally</i> (i.e. approximately 200g dextrose/day) OR <input type="checkbox"/> If no central IV access, infuse D10W <i>peripherally</i> at 80 mL/hr Once feeding is started, titrate the dextrose down by 4 mL/hr (for D50W) or by 20 mL/hr (for D10W) every hour until off 3. INITIAL INFUSION RATE: Measure blood glucose stat, "by glucose meter only"; when glucose > 6.1 mmol/L, start initial insulin infusion as follows:																							
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th style="padding: 2px;">Blood glucose (mmol/L)</th> <th style="padding: 2px;">< 6.1</th> <th style="padding: 2px;">6.1-8</th> <th style="padding: 2px;">8.1-12</th> <th style="padding: 2px;">> 12</th> </tr> <tr> <th style="padding: 2px;">Insulin infusion rate (units/hr)</th> <td style="padding: 2px;">Hold</td> <td style="padding: 2px;">1</td> <td style="padding: 2px;">2</td> <td style="padding: 2px;">3</td> </tr> </table>				Blood glucose (mmol/L)	< 6.1	6.1-8	8.1-12	> 12	Insulin infusion rate (units/hr)	Hold	1	2	3										
Blood glucose (mmol/L)	< 6.1	6.1-8	8.1-12	> 12																			
Insulin infusion rate (units/hr)	Hold	1	2	3																			
OR Start insulin infusion rate at _____ units/hr																							
4. INSULIN SLIDING SCALE: Measure blood glucose from finger-sticks by glucose meter only q1-2 h and adjust insulin dose as follows: * NOTE: If feeds are temporarily stopped (i.e. prior to surgery) the insulin infusion should also be stopped until feeds are restarted.																							
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="padding: 2px;">Blood Glucose (mmol/L)</th> <th style="padding: 2px;">Insulin Infusion Adjustment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">0 - 2.5</td> <td style="padding: 2px;">Call MD. Stop insulin infusion. Give 25 mL of D50W and recheck blood glucose in 30 min. When blood glucose is > 6.1, restart insulin at 50% of the previous rate**</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2.6 - 3.9</td> <td style="padding: 2px;">Stop insulin infusion. Check blood glucose in 30 minutes*** When blood glucose is > 6.1, restart insulin at 50% of the previous rate**</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4 - 4.4</td> <td style="padding: 2px;">If current rate > 5 units/hr: decrease rate by 2 units/hr If current rate ≤ 5 units/hr: decrease rate by 0.5 units/hr.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4.5 - 6</td> <td style="padding: 2px;">Target range (no change)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">6.1 - 8</td> <td style="padding: 2px;">If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 0.5 units/hr</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8.1 - 10</td> <td style="padding: 2px;">If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 1 units/hr</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">10.1 - 14</td> <td style="padding: 2px;">If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 1.5 units/hr</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">14.1 - 22</td> <td style="padding: 2px;">Increase rate by 2 units/hr. If the blood glucose is > 14.1 for 3 consecutive tests, increase the insulin rate by 50% (e.g. from 8 units/hr to 12 units/hr) and call Physician. Check blood glucose in 30 min.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">> 22</td> <td style="padding: 2px;">Call MD</td> </tr> </tbody> </table>				Blood Glucose (mmol/L)	Insulin Infusion Adjustment	0 - 2.5	Call MD. Stop insulin infusion. Give 25 mL of D50W and recheck blood glucose in 30 min. When blood glucose is > 6.1, restart insulin at 50% of the previous rate**	2.6 - 3.9	Stop insulin infusion. Check blood glucose in 30 minutes*** When blood glucose is > 6.1, restart insulin at 50% of the previous rate**	4 - 4.4	If current rate > 5 units/hr: decrease rate by 2 units/hr If current rate ≤ 5 units/hr: decrease rate by 0.5 units/hr.	4.5 - 6	Target range (no change)	6.1 - 8	If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 0.5 units/hr	8.1 - 10	If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 1 units/hr	10.1 - 14	If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 1.5 units/hr	14.1 - 22	Increase rate by 2 units/hr. If the blood glucose is > 14.1 for 3 consecutive tests, increase the insulin rate by 50% (e.g. from 8 units/hr to 12 units/hr) and call Physician. Check blood glucose in 30 min.	> 22	Call MD
Blood Glucose (mmol/L)	Insulin Infusion Adjustment																						
0 - 2.5	Call MD. Stop insulin infusion. Give 25 mL of D50W and recheck blood glucose in 30 min. When blood glucose is > 6.1, restart insulin at 50% of the previous rate**																						
2.6 - 3.9	Stop insulin infusion. Check blood glucose in 30 minutes*** When blood glucose is > 6.1, restart insulin at 50% of the previous rate**																						
4 - 4.4	If current rate > 5 units/hr: decrease rate by 2 units/hr If current rate ≤ 5 units/hr: decrease rate by 0.5 units/hr.																						
4.5 - 6	Target range (no change)																						
6.1 - 8	If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 0.5 units/hr																						
8.1 - 10	If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 1 units/hr																						
10.1 - 14	If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 1.5 units/hr																						
14.1 - 22	Increase rate by 2 units/hr. If the blood glucose is > 14.1 for 3 consecutive tests, increase the insulin rate by 50% (e.g. from 8 units/hr to 12 units/hr) and call Physician. Check blood glucose in 30 min.																						
> 22	Call MD																						
5. If at any time the blood glucose decreases by > 50%, decrease the insulin rate by 50% (e.g. from 8 units/hr to 4 units/hr) and recheck blood glucose in 1 hour. 6. If blood glucose has not decreased to less than 10 mmol/L 8 hours after initiation of the protocol, contact a physician for a bolus insulin order 7. When patient is no longer being continuously fed (i.e. trying diet as tolerated), contact MD for subcutaneous insulin sliding scale order. * if blood glucose has been stable for 12 hours (i.e. insulin drip changing by only +/- 0.5 units/hr) can decrease frequency of glucoscans to q3-4h. If subsequent readings require changes in insulin drip of > +/-0.5 units/hr resume q1-2h glucoscan frequency. ** true type 1 insulin dependant diabetics should not have the insulin infusion shut off completely. For these patients, decrease the infusion rate to 0.5 units/hr, rather than stopping the infusion. *** if blood glucose is the same or lower than the previous reading after holding the insulin infusion for 30 minutes, give 25 ml of D50W and recheck in 30 minutes.																							
Signature (Physician-Médecin)		Name printed-Nom imprimé																					
Date		Date																					
Time-Heure		Time-Heure																					
Signature (Nurse-Infirmière)		Signature (ACC-CCA)																					
Date		Date																					
Time-Heure		Time-Heure																					

Figura 3 – O protocolo de Ottawa⁷⁹

RECOMENDAÇÕES PUBLICADAS

De acordo com as recomendações de 2004 do American College of Endocrinology o limite superior para a glicémia alvo nos doentes críticos deve ser 110 mg/dL, tendo por base o estudo de Leuven⁶⁵.

As guidelines da Surviving Sepsis Campaign sugerem uma glicémia alvo abaixo de 150 mg/dL após a estabilização inicial⁸⁰. Trata-se de um alvo que parece prático, passível de ser atingido na UCI do mundo real e com menor risco de hipoglicémia.

Mais recentemente a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes publicaram guidelines conjuntas nas quais constitui recomendação classe IA o controlo estrito da glicémia com terapêutica intensiva com insulina na melhoria da mortalidade e morbilidade de doentes críticos adultos¹⁵. No entanto, não é referido nas recomendações o intervalo alvo de glicémia a atingir, ainda que sejam citados os dois estudos de Leuven.

CONCLUSÕES

A evidência de que a hiperglicémia tem um papel causal no prognóstico nos doentes crítico e não é apenas um epifenómeno da gravidade da doença tem-se acumulado ao longo dos últimos anos. Também se tem acumulado evidência de que a terapêutica intensiva com insulina nos doentes críticos pode melhorar a mortalidade e a morbidade. Apesar da administração de insulina ser benéfica *per se*, o controlo glicémico é o factor determinante na melhoria do prognóstico, pois parece que a prevenção da toxicidade da glicose é a parte efectiva da terapêutica com insulina.

Mas apesar do entusiasmo lançado pelo estudo de Leuven, parece que ainda temos muito que aprender sobre o controlo glicémico antes de abraçarmos com confiança um protocolo ou uma abordagem em particular que possa ser aplicada a todos os doentes da UCI.

As observações por vezes contraditórias, a ausência de resultados de estudos prospectivos aleatorizados multicêntricos, o risco de hipoglicémia e o aumento marcado do trabalho de enfermagem, são razões pelas quais devemos ter precaução ao analisar o conceito. Por outro lado, a glicémia alvo ideal a atingir ainda é incerta.

Os benefícios do controlo intensivo da glicémia adquirem-se à custa de um aumento no risco de hipoglicémia: não é razoável esperar de um protocolo uma incidência nula de hipoglicémia, uma vez que os doentes críticos têm flutuações significativas nas necessidades metabólicas e endócrinas. No estudo de Van den Berghe num UCI médica a taxa de mortalidade entre os doentes com internamento inferior a 3 dias foi superior no grupo de terapêutica intensiva com insulina. Apesar desta diferença não ter alcançado significado estatístico, permanece uma preocupação.

Por outro lado, o aumento da carga de trabalho que exige um protocolo de controlo intensivo da glicémia pode não ser facilmente aceite pelo pessoal de enfermagem de uma UCI atarefada. Também o receio enraizado de hipoglicémia dificulta a aceitação generalizada de um protocolo deste tipo.

A abordagem óptima da glicémia na fase aguda do enfarte do miocárdio permanece menos esclarecida: os dois estudos observacionais recentes que demonstraram uma associação entre o desenvolvimento de hipoglicémia durante o internamento e o aumento da mortalidade levantaram o problema acerca da agressividade da terapêutica com insulina^{13,73}. O consenso para glicémia alvo entre 80-110 mg/dL na UCI não se baseia em doentes com SCA. São por isso necessários mais estudos para definir um intervalo de glicémia alvo apropriado para os doentes com SCA. Até esses resultados estarem disponíveis, a evidência favorece o uso de glicémias alvo abaixo de 145 mg/dL neste grupo de doentes

São necessários mais estudos aleatorizados em populações de doentes críticos mais heterogéneas para confirmar os dados preliminares e para identificar subgrupos de doentes que mais possam beneficiar com a terapêutica intensiva com insulina. Até à publicação dos resultados do NICE-SUGAR ou do GLUcontrol, recomendações abrangentes para todos os doentes críticos sobre a terapêutica intensiva com insulina são prematuras e devem ser encaradas com um certo grau de cepticismo científico.

Mas apesar da evidência para o controlo glicémico estrito não suportar ainda uma recomendação grau A para todos os doentes críticos, parece ser

mais forte que aquela que suporta a prática habitual de continuar a tolerar a hiperglicémia. Assim, devemos provavelmente explorar caminhos para introduzir alguma forma de controlo glicémico exequível e seguro durante este período intermédio. Neste momento, o controlo rigoroso da glicémia com intervalo-alvo entre 80-110 mg/dL é provavelmente melhor reservado para doentes críticos após cirurgia electiva em UCIs com elevado número de enfermeiros e protocolos de alimentação agressivos. No restante grupo heterógeneo de doentes críticos o uso de protocolos tão agressivos deve ser reservado para doentes com uma expectativa de internamento na UCI superior a 3 dias. Como tal é muitas vezes difícil de calcular no momento em que o doente é internado, para este grupo será mais razoável optar por protocolos menos agressivos. Entretanto, será sempre útil analisar os próprios dados e fazer uma análise comparativa com os resultados antes da instituição de tais protocolos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin saves lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004;114:1187-95.
- 2 - Pittas A, Siegel R, Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:164-72.
- 3 - Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65.
- 4 - Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med*. 2001;345:1359-67.
- 5 - Schultz M, Spronk P, Moeniralam H. Tight glycaemic control: a survey of intensive care practice in the Netherlands. *Intensive Care Med*. 2006;32:618-9.
- 6 - Mackenzie I, Ingle S, Zaidi S et al. Tight glycaemic control: a survey of intensive care practice in large English hospitals. *Intensive Care Med*. 2005;31:1136.
- 7 - Watkinson P, Barber V, Young JD. Strict glucose control in the critically ill: may not be such a good thing for all critically ill patients. *BMJ*. 2006;332:865-6.
- 8 - Bellomo R, Egi M. Glycemic control in the intensive care unit: why we should wait for NICE-SUGAR. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1546-8.
- 9 - Montori VM, Bistrrian B, McMahon M. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA*. 2002;288(17):2167-9.
- 10 - Lewis KS, Kane-Gill S, Bobek MB et al. Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2004; 38:1243-51.
- 11 - Capes S, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
- 12 - Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG et al. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med*. 2005;33:2772-7.
- 13 - Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:178-80.
- 14 - Wahab N, Cowden E, Pearce N et al ICONS investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1748-54.
- 15 - The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology and of the European association for the study of diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
- 16 - Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Glycemic and nonglycemic effects of insulin: how do they contribute to a better outcome of critical illness?. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:304-11.
- 17 - Rady MY, Johnson DJ, Patel BM et al. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1558-67.

- 18 - Turina M, Christ-Crain M, Polk H. Diabetes and hyperglycemia: strict glycemic control. *Crit Care Med*. 2006;34:S291-300.
- 19 - Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: update on clinical impact and mechanisms of action. *Endocr Pract*. 2006;12(Suppl 3):14-21
- 20 - Capes S, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426-32.
- 21 - Jeremitsky E, Omert LA, Dunham M et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005;58:47-50.
- 22 - Laird AM, Miller PR, Kilgo PD et al. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2004;56:1058-62.22-B9
- 23 - Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Eng J Med*. 2006;355:1903-11.
- 24 - Devos P, Chioléro R, van den Berghe G et al. Glucose, insulin and myocardial ischemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9:131-9.
- 25 - D'Amico M, Marfella R, Nappo F et al. High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia*. 2001;44:464-70
- 26 - Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest*. 2005; 115:2277-86.
- 27 - Wade AO, Cordingley JJ. Glycaemic control in critically ill patients with cardiovascular disease. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:437-43.
- 28 - McMahon M, Bistrian B. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am*. 1995;9:1-9.
- 29 - Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2003;26:3129-35.
- 30 - Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1471-8.
- 31 - Foo K, Cooper J, Deaner A et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*. 2003;89:512-6.
- 32 - Mehta SR, Yusuf F, Diaz R et al, CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:437-46.
- 33 - Malmberg K, Norhammar A, Wedel H et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99:2626-32.
- 34 - Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
- 35 - Hadjaj S, Coisne D, Muco G et al. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA1c in acute myocardial infarction. *Diabet Med*. 2004;21:305-10.

- 36 - Stranders I, Diamant M, van Gelder RE et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Int Med*. 2004;164:982-8.
- 37 - Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusion on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract*. 2004;10 (Suppl 2):21-33.
- 38 - Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Admission plasma glucose: an independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care*. 2001;24:1634-9.
- 39 - Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1144.
- 40 - Gandhi G, Nuttal G, Abel M et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:862-6.
- 41 - Swenne CL, Lindholm C, Borowiec J et al. Perioperative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Hosp Infect*. 2005;61:201-12.
- 42 - Bochicchio G, Bochicchio K, Meyer W et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in trauma patients: a prospective study. Oral presentation. 2005; American association for the surgery of trauma meeting; Maui, Hawaii.
- 43 - Collier B, Diaz J, Forbes R et al. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:353-9.
- 44 - Van der Horst IC, Zijlstra F, Van't Hof AW et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomised trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:784-91.
- 45 - Pache J, Kastrati A, Mehilli J et al. A randomized evaluation of the effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial salvage in patients with myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am Heart J*. 2004;148:e3.
- 46 - Timmer JR, Svilaas T, Ottervanger JP et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients with acute myocardial infarction without signs of heart failure: the glucose-insulin-potassium study (GIPS)-II. *J Am Coll Cardiol*. 2006;46:1730-1.
- 47 - Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:352-62.
- 48 - Furnary AP, Guangqiang G, Grunkemeier G et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1007-21.
- 49 - Ingels C, Debaveye Y, Milants I et al. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care and quality-of-life. *Eur Heart J*. 2006;27:2716-24.
- 50 - Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative

outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109:1497-1502.

51 - Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP et al. Attempting to maintain normoglycaemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycaemia. *Anesth Analg*. 1999;89:1091-5.

52 - Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:992-1000.

53 - Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Eng J Med*. 2006;354:449-61.

54 - Toft P, Jorgensen H, Toennesen E et al. Intensive insulin therapy to non-cardiac ICU patients: a prospective study. *Eur J Anaesth*. 2006 ;23:705-9.

55 - Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract*. 2004;10 (suppl 2):46-52.

56 - ClinicalTrials.gov. Normoglycaemia in intensive care evaluation and survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR study). (Acedido a 22 de Julho, 2007, at <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00220987>.)

57 - National institutes of health. Glucontrol study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients. Disponível em <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00107601> (acedido a 22 de Julho de 2007).

58 - Van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 2003;31:359-66.

59 - Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005;64:1348-53.

60 - Finney S, Zekveld C, Elia A et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003;290:2041-7.

61 - Van den Berghe G, Bouillon R. Optimal control of glycemia among critically ill patients. *JAMA*. 2004;291:1198-9.

62 - Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes*. 2006;55:1096-105.

63 - Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F et al. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:219-26.

64 - Thorell A, Rooyackers O, Myrenfors P et al. Intensive insulin treatment in critically ill trauma patients normalizes glucose by reducing endogenous glucose production. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5382-6.

65 - American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes and Metabolic Control. American college of endocrinology position statement on Inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004;10:77-82.

66 - Vanhorebeek I, De Ros R, Mesotten D et al. Strict blood glucose control with insulin in critically ill patients protects hepatocytic mitochondrial ultrastructure and function. *Lancet*. 2005; 365:53-9.

67 - Hansen T, Thiel S, Wouters P. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effects of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1082-8.

- 68 - Wong VW, McLean M, Boyages SC et al. C-reactive protein levels following acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2004;27:2971-3.
- 69 - Undurti DN. Is insulin an endogenous cardioprotector? *Critical Care*. 2002;6:389-93.
- 70 - Hoedemakers CW, Pickkers P, Netea MG et al. Intensive insulin therapy does not alter the inflammatory response in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2005;9:R790-7.
- 71 - Siroen MPC, van Leeuwen PAM, Nijveldt RJ et al. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? *Crit Care Med*. 2005;33:504-10.
- 72 - Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Leeuwen PA. The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis. *Clin Nutr*. 2003;22:99-104.
- 73 - Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26:1255-61.
- 74 - Bhatia A, Cadman B, Mackenzie I. Hypoglycemia and cardiac arrest in a critically ill patient on strict glycemic control. *Anesth Analg*. 2006;102:549-51.
- 75 - Laver S, Preston S, Turner D et al. Implementing intensive insulin therapy: development and audit of the Bath insulin protocol. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32:311-6.
- 76 - Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2006;10:R19.
- 77 - Van den Berghe G. Beyond diabetes: saving lives with insulin in the ICU. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:S3-8.
- 78 - Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004;27:461-7.
- 79 - Kanji S, Singh A, Tierney Met al. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med*. 2004;30:804-10.
- 80 - Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al, Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign Management guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858-73.