ALEXANDRE BIASI CAVALCANTI

Estudo randomizado, aberto, para avaliação da eficácia e segurança de dois protocolos para infusão de insulina endovenosa e um protocolo de administração de insulina subcutânea, em pacientes gravemente enfermos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicina Preventiva

Orientador: Prof. Dr. José Eluf Neto

São Paulo

2008

ALEXANDRE BIASI CAVALCANTI

Estudo randomizado, aberto, para avaliação da eficácia e segurança de dois protocolos para infusão de insulina endovenosa e um protocolo de administração de insulina subcutânea, em pacientes gravemente enfermos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicina Preventiva

Orientador: Prof. Dr. José Eluf Neto

São Paulo

2008

Ao meu filho André e minha esposa Adelle.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que fizeram parte do estudo e a seus familiares, pela confiança depositada nos pesquisadores e equipe de saúde.

A todos os enfermeiros(as) e técnicos(as) de enfermagem das UTIs do Hospital Mário Covas, Hospital Albert Einstein, Hospital São José, Centro Hospitalar UNIMED e Hospital Dona Helena que já sobrecarregados de trabalho para assistir aos muitos pacientes graves, esforçaram-se para contribuir com a administração dos protocolos de insulina e registros de dados.

Ao Prof. José Eluf Neto, cuja conduta ética, generosidade e capacidade científica servem de modelo a ser seguido por mim e diversos outros alunos.

Ao Prof. Eliézer Silva, do mesmo modo, um exemplo por integrar imensa capacidade técnica e empreendedorismo, a um grande caráter e esforços para o crescimento de seus alunos e colegas.

Ao Marcos Rodrigues Gouvea, sempre disposto a elaborar novas ferramentas de informática para viabilização das pesquisas: *site* para randomização e gerenciamento do estudo e *software* para controle glicêmico para *handheld* e PC.

Ao Adriano José Pereira, Francisca Pereira Almeida e Thiago D. Correa que entusiasticamente embarcaram nesse projeto, conduzindo o estudo no Hospital Albert

Einstein, além de abrirem outras frentes de pesquisa relacionadas ao tema controle glicêmico em UTI.

À Renate Beims, que tão competentemente conduziu esta pesquisa nas UTIs de Joinville.

Ao Glauco Westphal e Milton Caldeira Filho por acolherem esse projeto nas UTIs que coordenam em Joinville.

Ao Caio C. Fernandes que colaborou na realização desse estudo no Hospital Mário Covas em Santo André.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP que concedeu auxílio financeiro a esta pesquisa.

Aos meus pais, Marli e Walter, pelo seu amor e por terem dado todas as condições para que pudéssemos nos educar.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SUMÁRIO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 O PACIENTE GRAVE: MORBIDADE, MORTALIDADE E CUSTOS	1
1.2 CONTROLE GLICÊMICO ESTRITO EM TERAPIA INTENSIVA	2
1.2.1 Hiperglicemia em pacientes graves	2
1.2.2 Efeitos da insulina em pacientes graves	5
1.2.3 Evidências clínicas	7
1.2.4 Relevância do controle glicêmico: número potencial de óbitos evitáveis	17
1.2.5 Problemas associados ao controle glicêmico estrito em terapia intensiva	18
1.3 DESENVOLVIMENTO DE UM PROTOCOLO PARA CONTROLE GLICÊMICO EM TERAPIA INTENSIVA	21
2 OBJETIVOS	26
2.1 EFICÁCIA	26
2.2 SEGURANÇA	26
3 MÉTODOS	27
3.1 PACIENTES	27
3.1.1 Critérios de inclusão	27
3.1.2 Critérios de exclusão	28

3.2 DELINEAMENTO	28
3.3 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	29
3.4 ORGANIZAÇÃO	31
3.5 DESFECHOS	32
3.5.1 Desfechos primários	33
3.5.2 Desfechos secundários	33
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4 RESULTADOS	37
4.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS	40
4.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS	43
5 DISCUSSÃO	49
5.1 LIMITAÇÕES	55
6 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS	58
APÊNDICE A	67
APÊNDICE B	73
APÊNDICE C	94

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Imagens do software para ajuste da administração de insulina, versão para <i>desktop</i> (Protocolo A)	24
Figura 2 – Imagem do software para ajuste da administração de insulina, versão para <i>handheld</i> com Windows Mobile® (Protocolo A)	25
Fluxograma 1 – Fluxograma do estudo	38
Figura 3 – Estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier conforme o protocolo de administração de insulina: seguimento de 90 dias	45
Figura 4 – Média das glicemias medianas conforme protocolo e centro participante do estudo	48
Figura 5 – Incidência de hipoglicemia (≤ 40 mg/dl) conforme protocolo e centro participante do estudo	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Benefícios potenciais do controle glicêmico durante doenças agudas	4
Tabela 2 – Ensaios clínicos randomizados comparando controle glicêmico estrito versus controle convencional em pacientes graves admitidos em UTI	13
Tabela 3 – Características clínicas e demográficas de base	39
Tabela 4 – Eficácia e segurança dos protocolos em manter o controle glicêmico	41
Tabela 5 – Hipoglicemia entre os protocolos de controle glicêmico desconsiderando-se as 12 horas pré-óbito	42
Tabela 6 – Letalidade	46
Tabela 7 – Morbidade	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Egr-1	Gene de resposta precoce ao crescimento-1
e-NOS	Óxido nítrico sintetase endotelial
GIK	Solução de glicose, insulina e potássio
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMGB1	<i>High mobility group protein 1</i>
IC 95%	Intervalo de 95% de confiança
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IGF-I	Fator de crescimento similar à insulina tipo I
IGFBP-1	Proteína 1 de ligação a fator de crescimento similar à insulina
IKK	Inibidor de quinase κ B
IL	Interleucina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
NADPH-oxidase	Nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
NF κ B	Fator nuclear κ B
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio-1
RR	Risco relativo
RRR	Redução do risco relativo
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UTI	Unidade de terapia intensiva

RESUMO

Cavalcanti, A.B. **Estudo Randomizado, Aberto, para Avaliação da Eficácia e Segurança de Dois Protocolos para Infusão de Insulina Endovenosa e um Protocolo de Administração de Insulina Subcutânea, em Pacientes Gravemente Enfermos** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 100p.

Introdução: Controle glicêmico estrito tem sido recomendado para pacientes gravemente enfermos. Entretanto, sua implementação pode ser difícil devido à sobrecarga da equipe de enfermagem, controle inadequado da glicemia e aumento do risco de hipoglicemia.

Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança de três protocolos de administração de insulina para controle glicêmico em pacientes clínicos admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI).

Métodos: Foram incluídos pacientes clínicos admitidos em UTI com ao menos uma glicemia maior ou igual a 150mg/dl e pelo menos uma das seguintes características: estar sob ventilação mecânica; politraumatismo; grande queimadura; apresentar ao menos 3 critérios de síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Esses indivíduos foram alocados aleatoriamente para um dos seguintes tratamentos: protocolo A – insulina regular endovenosa contínua (IREVC) visando manter glicemias entre 100mg/dL e 130mg/dL, com ajustes guiados por software para microcomputador ou *handheld device*; protocolo B - IREVC visando manter glicemias entre 80mg/dl e 110mg/dl; protocolo C – insulina intermitente subcutânea, a partir de glicemias maiores do que 150mg/dl. Para cada paciente as medidas repetidas de glicemia foram sumarizadas como mediana. A avaliação de eficácia foi realizada comparando-se as médias de medianas de glicemia entre os grupos. A segurança foi avaliada comparando-se a incidência de hipoglicemia (≤ 40 mg/dl) entre os grupos. **Resultados:** Foram incluídos 167 pacientes. As médias e desvios-padrão calculados a partir das medianas de glicose foram de

125,0±17,7 mg/dl, 127,1±32,2mg/dl e 158,5±49,6 mg/dl para os pacientes alocados para os protocolos A, B e C, respectivamente ($P<0,001$ para comparação entre grupos A, B e C; $P=0,34$ para comparação entre grupo A e B). A incidência de hipoglicemia foi de 12 casos (21,4%) no protocolo A, 24 casos (41,4%) no protocolo B e 2 casos (3,8%) no grupo C ($P<0,001$ para comparação entre protocolos A, B e C; $P=0,02$ para comparação A versus B). Não houve diferenças de mortalidade ou quanto a outros desfechos clínicos entre os protocolos; exceto diferenças marginais na quantidade de dias sob noradrenalina (protocolo $C<A<B$). **Conclusões:** O protocolo de infusão de insulina com ajustes guiados por software para computador (protocolo A) permite controle tão eficaz da glicemia quanto o protocolo padrão de controle glicêmico estrito (protocolo B), mantendo a glicemia em níveis pós-prandiais normais (80-140 mg/dl), com menor risco de episódios de hipoglicemia. Hipoglicemia foi rara entre os pacientes do protocolo C, porém os níveis de glicemia foram maiores do que entre os pacientes tratados com o protocolo A ou B.

Descritores: 1. Insulina 2. Eficácia 3. Protocolos 4. Pacientes internados

ABSTRACT

Cavalcanti, A.B. **Efficacy and Safety of Three Insulin Protocols in Medical Critically Ill Patients** [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 100p.

Introduction: Strict glycemic control has been recommended for critically ill patients. However, its implementation may face difficulties with increased nursing workload, inadequate blood glucose control and higher risk of hypoglycemia. **Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of three insulin protocols in medical ICU patients (MICU). **Methods:** MICU patients with at least one blood glucose of at least 150 mg/dL and one or more of the following characteristics were included: mechanical ventilation; at least three criteria for systemic inflammatory response syndrome; admitted because of trauma or burn. Patients were randomized to one of the following treatments: protocol A - continuous insulin infusion with adjustments guided by handheld device or desktop software targeting blood glucose levels between 100mg/dL-130mg/dL; protocol B – continuous insulin aiming blood glucose levels between 80mg/dl-110mg/dl; protocol C – conventional treatment – intermittent subcutaneous administration of insulin if blood glucose levels exceeded 150mg/dL. Efficacy was measured by the mean of patients' median blood glucose and safety was measured by the incidence of hypoglycemia (≤ 40 mg/dL). **Results:** 167 patients were included. Mean and standard deviation of patients' median blood glucose was 125.0 ± 17.7 mg/dl, 127.1 ± 32.2 mg/dl and 158.5 ± 49.6 mg/dl for protocols A, B and C, respectively ($P < 0.001$ for all protocol comparison; $P = 0.34$ for protocol A versus B). 12 patients (21,4%) evolved with at least one episode of hypoglycemia in protocol A, 24 (41.4%) in protocol B, and 2 (3.8%) in protocol C ($P < 0.001$ for all protocol comparison; $P = 0.02$ for protocol A versus B). There were no differences regarding mortality or other clinical outcome, except for a marginal difference on

the number of days on norepinephrine ($C < A < B$). **Conclusions:** A computer guided insulin infusion protocol – protocol A – causes less episodes of hypoglycemia than and is as efficacious as the standard strict glycemic control protocol – protocol B – for controlling glucose at normal non-fasting levels (80 mg/dL – 140mg/dL) in MICU patients. Hypoglycemia was rare under protocol C, however blood glucose levels were higher than protocol A or B.

Descriptors: 1. Insulin 2. Efficacy 3. Protocols 4. Inpatients

1. INTRODUÇÃO

1.1 O PACIENTE GRAVE: MORBIDADE, MORTALIDADE E CUSTOS

Pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva apresentam letalidade média de 13 a 25% na UTI(1;2), e de 17% a 34% ao se considerar todo o período de internação hospitalar(3). Os custos com terapia intensiva são elevados, de 55,5 bilhões de dólares nos Estados Unidos, representando 13% dos custos hospitalares e 4% dos gastos com saúde naquele país. A tendência de forte aumento nos custos observada nos últimos anos sugere que os custos devam continuar crescendo. De 1985 a 2000, por exemplo, houve crescimento de 190% nos custos com terapia intensiva(4).

Por outro lado, pesquisa realizada com o termo “*critical care*” utilizando-se o PubMed com limites para ensaios randomizados retorna 2.014 estudos, quantidade relativamente pequena comparando-se a 11.237 estudos para o termo “*coronary disease*” ou 3.742 estudos para “*cerebrovascular accident*” (pesquisa realizada no dia 21/03/2008). Dada a alta mortalidade de pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI), intervenções terapêuticas de eficácia comprovada, ainda que com efeitos modestos, podem resultar em quantidade expressiva de vidas salvas, o que reforça a necessidade de realização de mais ensaios clínicos randomizados voltados para tais pacientes.

1.2 CONTROLE GLICÊMICO ESTRITO EM TERAPIA INTENSIVA

1.2.1 Hiperglicemia em pacientes graves

Hiperglicemia é um fenômeno comum em pacientes graves(5-7). Durante a doença aguda, ocorre aumento da concentração de hormônios de estresse (glucágon, adrenalina, cortisol e hormônio do crescimento) e citocinas, que favorecem a gliconeogênese (8;9). Por outro lado, embora os níveis basais de insulina sejam habitualmente maiores nos pacientes graves, a capacidade de elevação dos níveis conforme elevação da glicemia é limitada, particularmente nos sépticos(10;11), ou seja, ocorre redução hipoinsulinemia relativa, provavelmente em consequência de aumento do *clearance* de insulina(12). Além disso, uma das principais alterações metabólicas observadas em pacientes apresentando resposta de estresse a doenças agudas graves é a perda de sensibilidade à insulina(13-16). A resistência à insulina, principalmente hepática e em músculo estriado, é um fenômeno comum a pacientes gravemente enfermos, não havendo relação com diagnósticos específicos, mas sim com a gravidade da doença de base e índice de massa corporal(16). Resistência à insulina é definida como diminuição da resposta de processos anabólicos aos efeitos normais da insulina, e tem manifestações biológicas similares às da deficiência de insulina, a despeito de níveis normais ou elevados de insulina no plasma(17). A resistência à insulina é caracterizada por aumento da produção hepática de glicose, menor ação da insulina na musculatura esquelética (redução da incorporação de glicose, da oxidação de glicose e da síntese de glicogênio e proteínas) e menor ação em adipócitos (aumento da lipólise com aumento da disponibilidade de ácidos graxos livres e glicerol)(18).

O aumento da resistência à ação da insulina em pacientes graves é multifatorial. Os principais envolvidos são os altos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)(19), de ácidos graxos livres(20), ativação do inibidor de quinase κ B (IKK)(21), aumento de catecolaminas(22) e glicocorticóides(23). Tal conjuntura hormonal induz a produção hepática de glicose e diminui sua captação periférica, levando à hiperglicemia. Outros fatores que podem contribuir para a hiperglicemia do paciente grave são a prescrição de corticóides, nutrição enteral contínua, nutrição parenteral, administração de soluções com glicose e redução dos níveis de atividade (24). Em suma, as causas da hiperglicemia em pacientes gravemente enfermos são complexas, mas aumento da gliconeogênese e da resistência hepática à insulina são os principais fatores que levam à hiperglicemia(25).

Diversas ações deletérias relacionadas à hiperglicemia têm sido verificadas no curto prazo (Tabela 1). As pesquisas realizadas sobre os efeitos a curto prazo da hiperglicemia e da insulina (revisados na próxima seção) nem sempre foram conduzidas em pacientes gravemente enfermos admitidos em UTI; muitas estudaram pacientes diabéticos sem doenças agudas ou são estudos *in vitro* ou em modelos animais. Os resultados dos estudos citados devem ser interpretados com certa cautela, dado que embora os fenômenos patogênicos provavelmente ocorram de modo similar nos pacientes gravemente enfermos, muitas observações precisam ainda ser confirmadas nesse grupo de doentes.

Hiperglicemia acentuada produz diurese osmótica (glicosúria) contribuindo para hipovolemia. Estudos *in vitro* documentam que a hiperglicemia leva à disfunção de neutrófilos, envolvendo a adesão, quimiotaxia, fagocitose, *respiratory burst*, formação de superóxidos e morte bacteriana intracelular. Estas anormalidades são revertidas após o controle da glicemia(26).

Adicionalmente, a hiperglicemia leva à glicosilação do complemento, reduzindo a opsonização de microorganismos.

Tabela 1 – Benefícios potenciais do controle glicêmico durante doenças agudas

Cessação da diurese osmótica induzida pela glicose
Manutenção da função de macrófagos e neutrófilos
Efeitos tróficos induzidos pela insulina em barreiras mucosas e cutâneas
Modulação de mediadores inflamatórios pela insulina
Diminuição da produção de radicais livres e aumento da formação de óxido nítrico
Aumento da eritropoiese e redução da hemólise
Prevenção ou reversão de alterações da função e ultra-estrutura mitocondrial de hepatócitos
Redução da colestase
Menos lesão axonal secundária a hiperglicemia e efeito trófico sobre a musculatura – redução do tempo de ventilação mecânica
Aumento do aporte de glicose para o miocárdio e redução da produção de ácidos graxos livres deletérios (arritmogênicos e inotrópicos negativos)
Redução na dislipidemia do paciente grave

A resposta inflamatória é acentuada pela hiperglicemia(27). Hiperglicemia estimula a produção de citocinas pro-inflamatórias (como TNF- α , interleucina-8 (IL 8)), ativa nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH-oxidase) levando à produção de espécies reativas do oxigênio com aumento da peroxidação de lípidos, ativa o fator nuclear κ B (NF- κ B) e a via de eicosanóides(28;29).

1.2.2 Efeitos da insulina em pacientes graves

É provável que a maior parte dos efeitos benéficos decorrentes da administração da insulina seja consequência primariamente da manutenção da normoglicemia(30). Em estudo que avaliou o efeito da insulina no metabolismo da glicose e gasto energético em pacientes sépticos sem diabetes em comparação a voluntários saudáveis, administraram-se insulina em dois níveis crescentes e glicose em doses para manter a glicemia normal. Em resposta aos níveis elevados de insulina, os pacientes sépticos tiveram aumento da utilização da glicose mormente às custas de oxidação, com pequeno aumento do armazenamento, sendo ambas as respostas atenuadas em comparação aos voluntários saudáveis. Também se observaram sinais de menor catabolismo protéico. Em resumo, esse estudo demonstra que, apesar da resistência à insulina observada em pacientes sépticos, é possível reduzir o catabolismo protéico pela infusão de altas doses de insulina(31). A limitação do catabolismo protéico pode contribuir para melhora da condição muscular e redução da dependência de ventilação mecânica(32).

Lipólise, a produção de ácidos graxos livres a partir de triglicerídeos periféricos, é intensificada em pacientes graves, resultando em excesso de ácidos graxos livres circulantes(33). Ácidos graxos livres são metabolizados exclusivamente por via aeróbia e produzem aumento do consumo de oxigênio miocárdico; também inibem a utilização de glicose, diminuem a contratilidade, predisõem a arritmias e aumentam o acúmulo de radicais livres(34). A administração de insulina reduz a lipólise e os níveis séricos de ácidos graxos livres tóxicos(35;36). De fato, estudos clínicos demonstram que o controle glicêmico estrito com infusão endovenosa de insulina reduz a ocorrência de episódios de isquemia miocárdica e

melhora a função ventricular em pacientes admitidos por síndromes coronárias agudas (37;38).

Diversas ações moduladoras da inflamação têm sido atribuídas à terapia com insulina em doentes graves. A insulina reduz de modo importante os níveis de NFκB, um fator de transcrição cardinal, que induz à transcrição de mais de 150 genes relacionados à inflamação, incluindo citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e enzimas geradoras de espécies reativas do oxigênio(39-41). Ativação excessiva de NFκB é preditor de pior prognóstico em pacientes sépticos, de modo que o NFκB tem sido considerado um alvo terapêutico potencial na sepse(42;43). O efeito inibitório da insulina sobre o NFκB caracteriza potente ação anti-inflamatória no nível molecular e celular(39). Diversos outros estudos corroboram a ação anti-inflamatória da insulina(36;44-47). Verifica-se redução sérica de citocinas pró-inflamatórias (IL1, IL6, MIF, TNF-α) e de *high mobility group 1 protein* (HMGB-1) e elevação de citocinas anti-inflamatórias (IL2, IL4, IL-10) em modelos de ratos sob endotoxemia(45).

Em experimento com ratos em que sepse grave associada à hiperglicemia foi induzida por ligação e perfuração do ceco seguidas de alto aporte calórico por nutrição parenteral, verificou-se maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, maiores níveis de marcadores de disfunção de órgãos e menor sobrevida nos animais que evoluíram com glicemia maior do que 200mg/dl, embora esse fato isoladamente não permite distinguir se a hiperglicemia é causa de pior evolução ou simplesmente marcador de maior gravidade(48). O resultado mais relevante foi a observação de que um grupo de ratos randomizado para receber insulina 2U/kg/h, iniciada 20 horas após a perfuração do ceco, apresentou redução da glicemia (média de 183mg/dl contra 301mg/dl em 24 horas) e maior sobrevida ($p<0,03$),(48).

Estudos que objetivaram identificar qual componente do controle glicêmico com insulina seria responsável pelos benefícios clínicos, a manutenção de normoglicemia ou efeitos independentes da administração de insulina, têm apontado que é o primeiro fator o determinante(30;49). Em modelo animal de doença aguda grave, demonstrou-se que a manutenção da normoglicemia é o principal responsável pelos efeitos benéficos do controle glicêmico com insulina, enquanto as ações independentes da insulina produziram apenas efeitos menores(49). O ensaio clínico randomizado CREATE-ECLA corrobora a hipótese de que o controle glicêmico, e não a insulina *per se*, pode ser o fator mais importante para melhor evolução do paciente grave(50). Nesse estudo 20.201 pacientes com infarto do miocárdio receberam solução de insulina, glicose e potássio (GIK) ou controle convencional. Não havia atenção particular com o controle glicêmico em qualquer um dos grupos do estudo. De fato, o grupo alocado para GIK evoluiu com maiores níveis de glicemia em comparação ao grupo controle. O tratamento com GIK foi neutro quanto à ocorrência de desfechos desfavoráveis, sugerindo que o potencial benefício da infusão de insulina foi contrabalançado pela hiperglicemia.

1.2.3 Evidências clínicas

A maioria dos estudos observacionais que avaliou a relação entre hiperglicemia e prognóstico em pacientes com doenças graves verificou associação independente entre elevação da glicemia e maior letalidade ou maior ocorrência de outros eventos clínicos adversos(5;51-72). Capes e cols. em revisões sistemáticas de estudos observacionais demonstraram associação entre hiperglicemia durante a hospitalização e maior morbi-mortalidade em pacientes não-

diabéticos com infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral(5;54). Em estudo com 1826 pacientes clínicos e cirúrgicos admitidos em uma UTI, Krinsley e cols. verificaram que glicemias médias acima de 100mg/dl foram preditoras de maior letalidade mesmo estratificando para o escore APACHE II(61). Alguns estudos, entretanto, não observaram efeito da hiperglicemia sobre a evolução clínica após ajuste para outros fatores prognósticos(73;74). Freire e cols. avaliaram 1.185 pacientes em uma UTI clínica e, após ajuste para o escore APACHE II, presença de hipoalbuminemia e de hiperlactatemia, não verificaram associação entre hiperglicemia e letalidade(73). Estudo avaliando 151 pacientes submetidos à esofagectomia também não verificou associação entre hiperglicemia e aumento no risco de infecção ou tempo de internação, embora os resultados sejam pouco conclusivos pelo limitado poder estatístico do trabalho(74). Outros estudos identificaram subgrupos em que não houve associação entre hiperglicemia durante a hospitalização e maior letalidade ou em que a associação foi menos intensa, particularmente o dos diabéticos(5;54;75;76).

A implementação de protocolo de controle glicêmico visando glicemias abaixo de 140mg/dl foi associada à redução da letalidade, tempo de internação em UTI, desenvolvimento de insuficiência renal e necessidade de transfusão de concentrado de hemácias em comparação a controles históricos(77). Entretanto, em outro estudo do tipo “antes e após” em que 383 pacientes com trauma após a implementação de protocolo de controle glicêmico foram comparados a 435 controles históricos não houve redução de letalidade com o controle estrito(78).

Estudos observacionais e estudos com controles históricos, entretanto, são limitados pelo maior potencial para vieses e particularmente pelo efeito de variáveis de confusão. Análises estatísticas multivariadas são habitualmente utilizadas nesse tipo de estudo para limitar o

efeito de variáveis de confusão. No entanto, são incapazes de evitar completamente confundimento, dado que dependem de suposições que nem sempre são válidas e porque apenas neutralizam o efeito dos fatores prognósticos que foram mensurados, e mesmo para esses estão na dependência da precisão da mensuração(79;80).

Estudo randomizado incluindo pacientes diabéticos admitidos por infarto agudo do miocárdio demonstrou redução da letalidade no grupo tratado com insulina endovenosa contínua nas primeiras 24 horas de admissão seguido de controle com múltiplas doses diárias de insulina subcutânea por 6 meses em comparação ao grupo controle tratado de modo habitual(81). Esse estudo, embora incluindo somente pacientes diabéticos com infarto do miocárdio, foi o primeiro a avaliar o efeito do controle glicêmico em enfermidade aguda, suscitando a hipótese de benefício também para pacientes admitidos em UTI devido a outras enfermidades agudas.

A publicação do estudo de Van den Berghe e cols. foi o principal marco para o controle glicêmico em UTI(82). Em estudo randomizado que comparou controle glicêmico estrito com insulina endovenosa contínua durante a permanência em UTI, visando glicemias entre 80 e 110mg/dl, contra controle glicêmico convencional, com infusão de insulina caso glicemias fossem maior do que 215 mg/dl, com alvo entre 180 e 200mg/dl, foram incluídos 1.548 pacientes cirúrgicos necessitando ventilação mecânica na admissão à UTI. A letalidade foi reduzida de 8% no grupo convencional para 4,6% no grupo sob controle glicêmico estrito ($p<0,04$, com ajuste para análises sequenciais). O benefício da insulinoterapia intensiva foi verificado principalmente em pacientes com tempo de internação superior a cinco dias (20,2% de letalidade no grupo convencional versus 10,6% no grupo sob insulinoterapia intensiva, $p=0,005$). Houve também redução de 46% do risco relativo (RRR) de infecções de corrente sanguínea, de insuficiência renal aguda com necessidade de hemodiálise (RRR de 41%), de

polineuropatia do doente grave (RRR de 44%), da probabilidade de internação prolongada em UTI, da necessidade de ventilação mecânica prolongada e redução da quantidade transfusões de concentrados de hemácias.

É necessário que se façam algumas observações quanto a esse ensaio clínico de 2001 de Van den Berghe e cols(82): 1) O estudo envolveu apenas pacientes cirúrgicos, mais de 60% submetidos a cirurgias cardíacas, de modo que a extrapolação de seus resultados para pacientes admitidos em UTI devido a outras condições pode não ser adequada. 2) Outro aspecto relevante é que foi realizado em uma única UTI. O controle glicêmico envolve diversos cuidados como padronização de protocolos, treinamento do pessoal de enfermagem, utilização de equipamentos adequados para se evitar risco excessivo de hipoglicemia e ineficácia do controle. Por se tratar de um procedimento com alguma complexidade, os resultados de Van den Berghe e cols(82) podem não ser reproduzíveis em UTIs com escassez de recursos materiais ou de pessoal adequadamente treinado. 3) Os pacientes receberam 200 a 300g de glicose por dia na admissão à UTI; e nutrição parenteral total, enteral e parenteral combinadas, ou enteral total, era iniciada desde o primeiro dia pós-operatório, o que não é prática usual. 4) A letalidade de pacientes do grupo controle submetidos à cirurgia cardíaca foi de 5,1%, enquanto que a letalidade habitual para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca é de aproximadamente 2% a 3%(83-85). 5) Foi um estudo aberto, ou seja, não houve mascaramento de pacientes e equipe de saúde, o que de fato é impraticável para o tipo de intervenção avaliada, mas de todo modo tais estudos tendem a obter estimativas de efeito maiores do que estudos com mascaramento(86). 6) O encerramento da pesquisa ocorreu precocemente após a quarta análise interina por demonstração de superioridade inesperadamente grande do grupo sob controle glicêmico estrito, e isto pode ter superestimado o efeito do tratamento(87). A redução do risco relativo de óbito de 42% para uma redução de

glicemia matinal de 50 mg/dl observada no estudo parece biologicamente implausível e excede o efeito de qualquer outra intervenção em terapia intensiva(88). Em editorial para artigo sobre controle glicêmico, Bellomo e Egi(88) propõem que uma conclusão razoável para o estudo de Van den Berghe e cols.(82) seria que a administração excessiva de glicose sem esforços efetivos para controlar suas conseqüências aumenta a mortalidade de pacientes cirúrgicos admitidos em UTI. Apesar de todas as limitações apontadas, o estudo acima tem servido de base para que organizações médicas recomendem controle estrito da glicemia em suas diretrizes (89;90).

Entretanto, estudos randomizados subsequentes envolvendo diversos tipos de pacientes admitidos em UTI não verificaram redução da mortalidade no grupo submetido a controle glicêmico estrito(91-96) (Tabela 2). Nesses estudos observou-se expressivo aumento na ocorrência de hipoglicemia, cujos efeitos deletérios poderiam contrabalançar os benefícios potenciais do controle glicêmico estrito, justificando os resultados observados.

O estudo VISEP, realizado em 17 instituições alemãs, envolveu pacientes com sepse grave ou choque séptico randomizados em esquema fatorial 2x2, para tratamento com controle glicêmico estrito (alvo 80 a 110 mg/dl) versus convencional (alvo 180 a 200 mg/dl), e para dois métodos de ressuscitação volêmica (96). Em análise comparando controle glicêmico estrito versus convencional incluindo 536 pacientes, não houve diferenças quanto à mortalidade em 28 dias (24,7% versus 26,0%; $p=0,74$) ou em 90 dias (39,7% versus 35,4%; $p=0,31$). O risco de hipoglicemia foi de 17,0% no grupo sob controle glicêmico estrito versus 4,1% no grupo sob controle convencional ($p<0,001$). A seção do estudo comparando as duas estratégias de controle glicêmico foi interrompida seguindo-se recomendação do Comitê

Independente de Dados e Monitoração, fundamentada na ausência de melhora da sobrevida com aumento do risco de eventos adversos.

Em estudo envolvendo 240 pacientes admitidos em UTI por infarto do miocárdio, evoluindo com glicemia maior ou igual a 140 mg/dl, os pacientes foram randomizados para receber infusão de insulina e glicose com objetivo de manter a glicemia abaixo de 180 mg/dl versus controle convencional(93). Não houve diferenças quanto à mortalidade, o desfecho primário do estudo, embora a taxa de insuficiência cardíaca ou re-infarto fosse inferior no grupo tratado com controle mais rigoroso.

Tabela 2 – Ensaios clínicos randomizados comparando controle glicêmico estrito versus controle convencional em pacientes graves admitidos em UTI

Estudo	Pacientes		Intervenções		Mortalidade			Hipoglicemia		
	Características	N	Experimental	Controle	Exp.	Cont.	p	Exp.	Cont.	p
Van den Berghe, 2001 [*]	Cirúrgicos, sob ventilação mecânica na admissão	1.548	Insulina EV contínua Glicemia 80 – 110 mg/dl	Insulina EV contínua se glicemia >215mg/dl, visando 180 – 200 mg/dl	4,6%	8,0%	0,04	5,1%	0,3%	<0,001 [†]
Van den Berghe, 2006 [‡]	Clínicos com expectativa de internação em UTI ≥3dias	1.200	Insulina EV contínua Glicemia 80 – 110 mg/dl	Insulina EV contínua se glicemia >215mg/dl, visando 180 – 200 mg/dl	37,3%	40,0%	0,33	18,7%	3,1%	<0,001
Cheung, 2006 [§]	Infarto do miocárdio e glicemia ≥140 mg/dl, com ou sem diabetes,	240	Insulina + glicose EV Glicemia <182 mg/dl	Insulina SC se glicemia >290 mg/dl. Para os diabéticos, manutenção do tratamento	4,8%	3,5%	0,75	13	2	0,02
Farah, 2007	Clínicos e cirúrgicos com hiperglicemia	89	Insulina EV contínua Glicemia 110 – 140 mg/dl	Insulina EV contínua se glicemia >200, visando 140 – 200 mg/dl	39,0%	33,3%	0,58 [¶]	23	23	NS
GLUCONTROL, 2007 [‡]	Clínicos e cirúrgicos	>1.100	Insulina EV contínua Glicemia 80 – 110 mg/dl	Insulina EV contínua, visando 140 – 180 mg/dl	17,0%	15,2%	NS	8,6%	2,4%	<0,05
WISEP, 2008 ^{**}	Sepse grave ou choque séptico	537	Insulina EV contínua Glicemia 80 – 110 mg/dl	Insulina EV contínua, visando 180 – 200 mg/dl	24,7%	26,0%	0,74	17,0%	4,1%	<0,001

NOTAS: EV = via endovenosa; SC = via subcutânea; ND = não disponível; NS= não significativo

* Mortalidade em UTI.

[†]Teste exato de Fisher, calculado a partir de dados do artigo original.

[‡]Mortalidade hospitalar.

[§] Cheung e cols. relatam 13 episódios de hipoglicemia no grupo experimental e 2 episódios no grupo controle, mas não relatam o número de pacientes por grupo que apresentou hipoglicemia.

^{||} Farah e cols. relatam o número de episódios de hipoglicemias nos grupos experimental e controle, mas não o número de pacientes que apresentaram hipoglicemia ou a definição de hipoglicemia usada.

[¶]Teste qui-quadrado calculado a partir de dados do artigo original.

^{**}Mortalidade em 28 dias.

Van den Berghe e cols. conduziram estudo similar ao publicado em 2001, porém desta vez com pacientes clínicos com previsão de internação de ao menos três dias em terapia intensiva(92). Como no estudo anterior, os pacientes foram aleatorizados para controle glicêmico estrito (alvo entre 80 e 110 mg/dl) versus controle convencional (insulina iniciada se glicemia superior a 215mg/dl, com alvo entre 180 e 200 mg/dl). Foram incluídos 1.200 pacientes. Não houve redução do desfecho primário mortalidade hospitalar no grupo sob controle intensivo em comparação ao grupo convencional (respectivamente 37,3% versus 40%; $p=0,33$). Os autores avaliaram o sub-grupo de pacientes que de fato ficaram 3 ou mais dias internados em UTI, e verificaram redução da mortalidade hospitalar de 52,5% para 43,0%, $p=0,02$. Morbidade foi reduzida pelo tratamento intensivo para os desfechos nova lesão renal (5,9% no grupo controle intensivo versus 8,9%; $p=0,04$), liberação mais rápida da ventilação mecânica (*hazard ratio* 1,21; $p=0,03$) e alta mais rápida da UTI (*hazard ratio* 1,15; $p=0,04$). No entanto, outros efeitos benéficos do controle glicêmico estrito observados no estudo de 2001 não ocorreram neste estudo de 2006, como menor risco de necessitar de diálise, menos transfusão de concentrados de hemácias, menor risco de infecções de corrente sanguínea, menos elevação de bilirrubina sérica e readmissão em UTI(82;92). A incidência de hipoglicemia ($\leq 40\text{mg/dl}$) foi de 18,7% no grupo sob controle glicêmico estrito versus 3,1% ($p<0,001$). Os resultados desse estudo reforçam as críticas elencadas anteriormente sobre o estudo de 2001, não tendo sido observado redução da mortalidade no grupo principal. A menor mortalidade observada no sub-grupo que permaneceu por ao menos três dias em UTI deve ser interpretada com reticência devido a impossibilidade de definir em antecipação esse sub-grupo. Observe-se que mesmo tendo como critério de inclusão pacientes com tempo de internação previsto de ao menos três dias, dos 1.200 pacientes incluídos apenas 767 (64%) de fato permaneceu 3 ou mais dias em UTI. Mesmo para tais pacientes deve-se ter em mente os

diversos problemas relacionados a análises de sub-grupos, principalmente o aumento da probabilidade de associações falsas (“falso-positivos”)(97).

O estudo GLUCONTROL foi realizado para testar a hipótese de que controle glicêmico estrito, mantendo-se a glicemia entre 80 e 110mg/dl, é superior ao controle menos rigoroso entre 142 e 182 mg/l em pacientes admitidos em UTI (91). Seus resultados preliminares foram apresentados em congressos, não tendo sido publicados na forma de manuscrito. O objetivo era incluir aproximadamente 3.000 pacientes, porém o estudo foi interrompido após randomização de pouco mais de 1.100 pacientes devido a excesso de eventos adversos. Os critérios de elegibilidade eram bastante simples, basicamente incluindo-se todos os pacientes admitidos em UTI. Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto à mortalidade (17,0% no grupo sob controle estrito versus 15,2% no grupo controle, $P>0,05$), e ocorreu aumento na incidência de glicemias $\leq 40\text{mg/dl}$: 8,6% no grupo controle intensivo versus 2,4% no grupo convencional ($p<0,001$) (91). A mortalidade de pacientes que apresentaram hipoglicemia foi superior à dos que não apresentaram, embora com escores APACHE II similares(98).

Embora ainda em andamento, merece menção o estudo NICE-SUGAR, um ensaio clínico randomizado multicêntrico que deve incluir em torno de 6.000 pacientes admitidos em UTI(99). A hipótese da pesquisa é de que há pouca diferença no risco de óbito para pacientes alocados para manutenção da glicemia entre 80 e 110 mg/dl versus grupo alocado para glicemia abaixo de 180mg/dl, com insulina sendo infundida caso a glicose ultrapasse esse nível e ajustada para manter glicemia entre 140mg/dl e 180mg/dl.

Revisão sistemática e metanálise a respeito dos efeitos da insulina na mortalidade de pacientes gravemente enfermos incluiu 38 estudos randomizados(100). Os estudos incluídos são bastante heterogêneos, particularmente porque em sua maioria são estudos de administração de solução de insulina, glicose e potássio (GIK) que não visam controle glicêmico estrito. Os autores concluem que tratamento com insulina para certos grupos de pacientes hospitalizados por doença grave, que não crises de cetoacidose diabética ou estados hiperosmolar não-cetótico, possivelmente reduz a mortalidade. Verificou-se benefício em pacientes cirúrgicos admitidos em UTI (risco relativo (RR) 0,58; intervalo de 95% de confiança (IC 95%) 0,22 – 0,62) e em pacientes com diabetes (RR 0,76; IC 95% 0,62 – 0,92). Manutenção da glicemia em níveis normais parece ter sido o principal determinante do benefício da insulinoterapia (RR 0,73; IC 95% 0,57 – 0,94). Deve-se destacar que os resultados positivos verificados nesta meta-análise são neutralizados ao se excluir o estudo de 2001 de Van den Berghe e cols.(82) e que ensaios clínicos randomizados recentes não foram incluídos na meta-análise(91;96), ou seja, a publicação deste últimos e os resultados do NICE-SUGAR são importantes para consolidar as evidências a respeito dos benefícios do controle glicêmico em terapia intensiva.

Que mensagens pode-se levar a partir dos resultados aparentemente contraditórios dos estudos randomizados comparando controle glicêmico estrito versus controle convencional? Hiperglicemia acentuada, com níveis acima de 180 mg/dl, é prejudicial ao paciente com enfermidade aguda grave e esforços vigorosos devem ser empregados para evitá-la. No entanto é improvável que manutenção da glicemia entre 80mg/dl e 110 mg/dl seja necessária para se impedir os prejuízos da hiperglicemia. A faixa alvo ideal ainda não foi estabelecida, mas as evidências disponíveis indicam que valores inferiores a 150 mg/dl proporcionam os maiores benefícios com menor risco de hipoglicemia. É fundamental que seja utilizado um

protocolo de controle glicêmico com insulina endovenosa validado, seguro, eficaz e de fácil implementação em terapia intensiva.

1.2.4 Relevância do controle glicêmico: número potencial de óbitos evitáveis

É grande a relevância de estudar a utilização da insulinoterapia intensiva no paciente grave. A dimensão do benefício clínico é, possivelmente, bastante ampla devido a duas características desta proposta terapêutica: 1) a população alvo é extremamente ampla; e 2) a incidência de eventos graves (óbito e outros desfechos clínicos graves) é muito alta nesses pacientes, de forma que mesmo reduções modestas de risco relativo podem gerar benefícios absolutos de grande magnitude.

O potencial terapêutico da insulinoterapia intensiva pode ser estimado, de modo aproximado, utilizando-se como referencial outra intervenção terapêutica de benefício clínico muito bem documentado, e que é considerada um marco para a cardiologia: os fibrinolíticos no tratamento do infarto agudo do miocárdio. Em torno de 865.000 pacientes apresentam infarto do miocárdio anualmente nos Estados Unidos(101). Destes, 27%, são elegíveis para trombólise(102), a qual reduz a mortalidade desses pacientes em aproximadamente 25% (de 6,7% para 5,0%) (103), portanto evitando a morte de 3.970 pacientes ao ano nos Estados Unidos. Em comparação, estima-se que aproximadamente 3,4 milhões de pacientes ao ano são internados em UTI naquele país¹, com mortalidade média de 21,8%(104), ou seja 741.200 pacientes. Supondo-se que a insulinoterapia intensiva seja capaz de produzir redução relativa

¹ Não foi possível localizar informações sobre o número de admissões em UTI nos Estados Unidos. O número citado foi estimado a partir do número total de admissões hospitalares naquele país, que foi de aproximadamente 34.181.000 em 1999, projetando-se que 10% dos pacientes internados sejam admitidos em UTI.

da mortalidade em torno de 10% (no estudo randomizado publicado por Van den Berghe e cols. em 2001 a insulino-terapia intensiva reduziu a mortalidade dentro da UTI em 43%(82)), o número de vidas salvas seria de 74.120.

1.2.5 Problemas associados ao controle glicêmico estrito em terapia intensiva

Além do maior risco de hipoglicemia, a implementação de um protocolo de controle glicêmico na rotina de UTIs pode ser difícil devido ao aumento da carga de trabalho da equipe de enfermagem, além das dificuldades relacionadas à manutenção da glicemia em níveis adequados por profissionais menos experientes. Uma avaliação dos esforços e percepções de enfermeiros sobre protocolos de controle glicêmico estrito revelou que embora os enfermeiros acreditem na importância do controle glicêmico, ele está associado à substancial aumento da carga de trabalho(105). De fato, verificou-se que o tempo médio associado a monitoramento da glicemia e ajuste horário da insulina foi de 2 horas a cada período de 24 horas. Portanto, para que o controle glicêmico seja implementado com sucesso é necessário que se utilize um protocolo de fácil utilização, com alta segurança (baixa incidência de hipoglicemia) e eficaz em manter os níveis de glicemia dentro de valores adequados.

O protocolo de controle glicêmico estrito desenvolvido por Van den Berghe e cols. foi utilizado em 1.360 pacientes incluídos em dois ensaios clínicos randomizados(82;92). Verificou-se, além de melhor evolução dos pacientes, ocorrência aceitável de hipoglicemia, 5,1% e 18,7%, respectivamente no primeiro e segundo estudos. No entanto a implementação desse protocolo em outras UTIs pode ser difícil por ser bastante dependente de experiência

por parte do profissional de saúde, uma vez que as orientações são de caráter demasiadamente flexível (p. ex.: “caso a glicemia se aproxime da normalidade diminuir a infusão de 0,1U/h a 0,5 U/h”). Para se evitar controle inadequado da glicemia e risco de hipoglicemia o manejo da insulinoterapia teria que ser realizado pelo intensivista, o que torna a intervenção pouco viável na rotina de terapia intensiva.

Revisão sistemática sobre o desempenho de diferentes algoritmos para controle glicêmico incluiu 9 estudos realizados com pacientes internados em UTIs (106). Exceto pelo estudo de Van den Berghe e cols.(82), os demais não eram randomizados. Nenhum dos estudos incluídos comparou entre si dois ou mais protocolos de controle glicêmico rigoroso utilizando insulina endovenosa. Tentativas de implementação de protocolo de controle glicêmico com decisões guiadas por sistema computadorizado tiveram insucesso em manter os pacientes sob controle glicêmico estrito (entre 80 e 110 mg/dl), e melhor resultado para obter controle até 140 mg/dl, com aproximadamente 75% do tempo nesta faixa(107). Observou-se hipoglicemia em 10% dos pacientes. Esse estudo também não contou com grupo controle.

A definição dos níveis alvos de glicemia é outro aspecto importante para o sucesso em implementar um protocolo. No protocolo proposto por Van de Berghe e cols. a faixa alvo vai de 80mg/dL a 110mg/dL (82;92). Pelo risco de hipoglicemia, torna-se necessária realização excessivamente freqüente de glicemias capilares, com desconforto ao paciente, além de aumentar o grau de complexidade de cuidados e os custos. Os níveis testados por Van den Berghe constituem os valores de glicemia observados em indivíduos hígidos durante o estado de jejum. Entretanto, em indivíduos normais esperam-se glicemias de até 140mg/dL após refeições. Pacientes graves admitidos em UTI costumam receber aporte calórico enteral ou

parenteral durante a maior parte do tempo, e apenas por esta razão apresentam glicemias entre 110mg/dl e 140mg/dl.

O corpo de evidências provenientes de estudos *in vitro* e em modelos animais é fortemente indicativo da toxicidade relacionada à hiperglicemia(25). No entanto, os efeitos deletérios relacionados à hiperglicemia são observados na presença de níveis de glicemia maiores do que os habitualmente verificados em pacientes graves(98). Deste modo, provam o efeito danoso da hiperglicemia intensa, mas são pouco úteis para determinar a faixa glicêmica alvo. Os resultados dos estudos de Leuven indicam que níveis glicêmicos acima de 180mg/dl não são aceitáveis em pacientes admitidos em UTI(82;92). A faixa-alvo mais segura abaixo desse nível, contudo, persiste sob investigação. Estudos observacionais em geral apontam valores “intermediários”, ou seja, até aproximadamente 150 mg/dl como adequados para o paciente grave(58;108). Vogelzang e cols. propuseram e validaram o índice de hiperglicemia (HGI) como método para mensurar o ônus da hiperglicemia em pacientes graves, e demonstraram por meio desse índice que valores de glicemia abaixo de 135mg/dl estão associados a melhor evolução clínica(108). No entanto, evidências definitivas sobre a faixa ideal devem vir da comparação de tais faixas em estudos randomizados. Os estudos NICE-SUGAR(99), em andamento, e o GLUCONTROL(91), encerrado, mas ainda não publicado na forma de manuscrito, poderão fornecer esta evidência. Ambos comparam manutenção da glicemia entre 80 e 110mg/dl versus 140 a 180mg/dl. Os resultados preliminares do GLUCONTROL sugerem que a faixa entre 140 a 180 mg/dl é preferível à faixa inferior pelo menor risco de hipoglicemia sem diferenças quanto à mortalidade(91).

A sobrecarga de enfermeiros e o risco de hipoglicemia podem limitar a incorporação de protocolos de controle glicêmico à prática clínica. De fato, um estudo transversal

multicêntrico verificou que entre médicos intensivistas canadenses o nível de glicemia considerado elevado e que demanda intervenções é de 180mg/dl (mediana, intervalo inter-quartil 162 – 220 mg/dl)(109). De modo similar, estudo transversal realizado na Austrália mostrou que apenas 10% das UTIs têm como meta manutenção de glicemias entre 80 e 110mg/dl(110). A maioria dos coordenadores das UTIs que não adota tal meta justifica a opção pelo fato de que o manejo de seus pacientes difere do utilizado no estudo de Leuven(82), principalmente quanto ao alto aporte de glicose endovenosa praticado naquele centro.

O método de mensuração das glicemias é outro aspecto de grande importância para se implementar controle glicêmico com insulina endovenosa em terapia intensiva. Diversos estudos vêm demonstrando que os glicosímetros para uso à beira leito (*point-of-care*) apresentam baixa confiabilidade (111-113), que é acentuada pela utilização de sangue obtido por dígito-punção ou sangue venoso(113). A utilização de hemo-gasômetro no ambiente de UTI é o método mais preciso para mensuração da glicemia(111). Sistemas fechados para coleta de sangue arterial também são necessários para se obter amostras arteriais frequentes com menor espoliação de sangue e risco de infecção(111).

1.3 DESENVOLVIMENTO DE UM PROTOCOLO PARA CONTROLE GLICÊMICO EM TERAPIA INTENSIVA

Em 2002, durante tentativas de implementação do protocolo de controle glicêmico desenvolvido por Van den Berghe e cols. em uma UTI de hospital da rede pública,

verificamos dificuldades práticas devido a aumento da sobrecarga de trabalho da equipe de enfermagem, além de manifestarem insegurança ao realizarem os ajustes da insulina. De fato, a ocorrência de episódios de hipoglicemia era freqüente e, na maioria das vezes, os médicos plantonistas descontinuavam a terapia.

A partir desta experiência, desenvolvi um protocolo para infusão endovenosa de insulina com o objetivo de manter os níveis de glicemia entre 100mg/dl e 130 mg/dl (vide protocolo A no APÊNDICE A). Uma tabela de ajustes da infusão de insulina foi elaborada a partir de anotações realizadas em cada ajuste efetuado durante o atendimento de pacientes de uma UTI geral de 10 leitos, ao longo de aproximadamente um ano, em 2002. Esta tabela foi refinada ao longo de 2002 e 2003. Para os ajustes levava-se em conta o valor da glicemia atual e a tendência observada entre a medida atual e a imediatamente anterior. O protocolo A, além de orientação precisa a respeito da ação a ser tomada para se obter controle glicêmico adequado, informa ao profissional de saúde o horário em que a próxima mensuração de glicemia deve ser realizada, diminuindo-se os intervalos de mensuração em pacientes fora da faixa alvo (geralmente uma mensuração a cada hora) e aumentando os intervalos em pacientes estáveis dentro da faixa alvo ou para pacientes que não estão necessitando de insulina para controle glicêmico.

A faixa alvo de glicemias entre 100mg/dL e 130 mg/dL foi escolhida para diminuir o risco de hipoglicemia, conseqüentemente diminuindo a freqüência de realização de glicemias capilares, trazendo maior conforto ao paciente, reduzindo custos e comprometimento de tempo dos profissionais de saúde. Adicionalmente, é provável que esta faixa de glicemia seja adequada para prevenir complicações relacionadas à hiperglicemia (91;108).

A aplicação do protocolo A parecia resultar em controle glicêmico adequado, no entanto, a tabela de ajustes era um pouco complexa e necessitava da realização de cálculos matemáticos simples, o que poderia ser uma barreira à implementação do protocolo. Para resolver este problema, elaboramos software para microcomputador com sistema Windows® ou *handheld* com sistema Windows Mobile® que incorpora o protocolo descrito acima (Protocolo A), (Figura 1 e 2)².

Esta tese relata os resultados do ensaio clínico randomizado que realizamos para avaliar a eficácia do protocolo desenvolvido (protocolo A) em comparação com o protocolo de Van den Berghe e cols. (protocolo B) e com um protocolo convencional (protocolo C), que representa o tratamento habitualmente utilizado nas UTIs para controle glicêmico, ou seja, com medidas da glicemia a cada 4 horas e administração de insulina por via subcutânea ou endovenosa de modo intermitente com doses programadas de acordo com os níveis de glicemia, iniciando a partir de 150mg/dl (APÊNDICE A).

² Os créditos pela elaboração do software para microcomputador ou handheld do protocolo A de controle glicêmico devem ser dados ao Marcos Rodrigues Gouvea, analista de sistemas do Centro de Pesquisa Clínica, Hospital Israelita Albert Einstein, com meu auxílio.

The screenshot shows a software window titled 'Ajuste Glicêmico' with a blue header bar. The main content area is titled 'GRUPO A' and 'Ajuste das Doses'. It contains three sections: 'Dose para iniciar terapia' with a 'Glicemia Inicial (mg/dL):' input field; 'Glicemia Atual' with 'Glicemia Atual (mg/dL):' (value 146) and 'Dose Atual (U/h):' (value 1,5) input fields; and 'Glicemia Prévia' with 'Glicemia Prévia (mg/dL):' (value 123), 'Horário Glicemia Prévia :' (value 19 : 50), and 'Hora Atual:' (value 20:54:52) input fields. At the bottom are 'Calcular' and 'Limpar' buttons.

The screenshot shows a software window titled 'Grupo A' with a blue header bar. It contains an information icon and the text 'Ajuste a dose para: 2,5 Realize a próxima Glicemia Capilar em 1 hora!'. At the bottom is an 'OK' button.

Figura 1 – Imagens do software para ajuste da administração de insulina, versão para *desktop* (Protocolo A)

Figura 2 – Imagem do software para ajuste da administração de insulina, versão para *handheld* com Windows Mobile®(Protocolo A)

2 OBJETIVOS

2.1 EFICÁCIA

Avaliar a eficácia de dois protocolos de infusão de insulina endovenosa (grupos A e B) em reduzir os níveis médios de glicemia em comparação ao protocolo convencional (grupo C), mantendo-os próximos a níveis normais (entre 80mg/dL e 130mg/dL), em pacientes gravemente enfermos.

2.2 SEGURANÇA

Comparar a incidência de episódios de hipoglicemia entre os grupos.

3 MÉTODOS

3.1 PACIENTES

3.1.1 Critérios de Inclusão

Presença dos três itens a seguir:

- a) Pacientes clínicos admitidos em UTI;
- b) Glicemia (capilar, venosa ou arterial) ≥ 150 mg/dL em pelo menos 1 episódio;
- c) Presença de um dos seguintes:
 - i) Paciente em ventilação mecânica (para um processo agudo), com previsão de persistir com necessidade de ventilação mecânica ≥ 24 horas;
 - ii) Politraumatismo;
 - iii) Grande queimadura;
 - iv) Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (critérios modificados), caracterizada pela presença de três ou mais dos seguintes critérios:
 - a) Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 36^{\circ}\text{C}$ (temperatura central); alternativamente temperatura axilar ou oral $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. A hipotermia deve ser confirmada por aferição de temperatura central;
 - b) Frequência cardíaca ≥ 90 batimentos/min. Se o paciente tiver uma condição médica ou esteja tomando medicações que impeçam a

taquicardia, precisa preencher apenas 2 critérios, excluindo a frequência cardíaca;

- c) Frequência respiratória ≥ 20 ventilações/min ou $\text{PaCO}_2 \leq 32\text{mmHg}$, ou ventilação mecânica para um processo agudo;
- d) Leucócitos ≥ 12.000 células/mm³, ≤ 4000 células/mm³, ou $>10\%$ de formas imaturas.

3.1.2 Critérios de Exclusão

- a) Pacientes com menos de 21 anos de idade;
- b) Pacientes cirúrgicos (cirurgia realizada há menos de 24 horas antes da admissão do paciente à UTI);
- c) Paciente com cetoacidose diabética;
- d) Pacientes portadores de diabetes melito cursando com estado hiperosmolar não-cetótico;
- e) Pacientes com diagnóstico estabelecido de morte cerebral;
- f) Pacientes moribundos cuja morte é julgada iminente.

3.2 DELINEAMENTO

Estudo randomizado, controlado, aberto, avaliando três estratégias para controle glicêmico utilizando insulina. A lista de aleatorização com três grupos (A, B e C), na proporção 1:1:1, em blocos de seis, foi gerada em microcomputador utilizando-se software apropriado. A randomização foi estratificada por centro. O acesso dos pesquisadores à alocação dos pacientes foi central, por meio de *site* da Internet desenvolvido inicialmente para esse estudo (www.einstein.br/pesquisaclinica/cpc/formsgeral/default.aspx). Por meio desse sistema assegurou-se o sigilo da lista de randomização: 1) o acesso ao site era permitido apenas aos investigadores cadastrados, que necessitavam digitar nome de usuário e senha; 2) Na sequência o investigador cadastrava o paciente e só então tinha acesso à sua alocação. Desse modo não havia possibilidade de desistência de incluir o paciente no estudo caso o investigador acreditasse não ser adequado determinado tratamento alocado.

Não houve mascaramento de pacientes ou investigadores (estudo “aberto”) por não ser factível ocultar os métodos de ajuste glicêmico e administração de insulina. Não houve comitê independente para validação de eventos.

3.3 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Os tratamentos avaliados foram (APÊNDICE A):

- a) Grupo A: grupo randomizado para tratamento visando à manutenção da glicemia entre 100mg/dL e 130mg/dL através da utilização de insulina endovenosa contínua durante o período de internação em unidade de terapia intensiva, com ajustes guiados por software para *handheld* ou *desktop* desenvolvido pelos investigadores (Figuras 1 e 2);

- b) Grupo B: grupo randomizado para insulinoterapia endovenosa contínua, seguindo o protocolo proposto por Van den Berghe e colaboradores (protocolo Leuven)(82), que objetiva manter a glicemia entre 80mg/dl e 110mg/dl;
- c) Grupo C: grupo randomizado para receber insulina regular por via subcutânea, intermitente, sempre que a glicemia for superior a 150mg/dl.

Em todos os grupos, os ajustes de glicemia foram realizados por enfermeiros de acordo com as orientações dos protocolos, com orientação médica quando necessário. A fase de tratamento randomizado durou enquanto os pacientes estiveram internados em UTI. Após alta da UTI o tratamento dos pacientes ficou a cargo do seu médico; entretanto, sugeriu-se o uso de insulina subcutânea caso fosse necessário controle de glicemia. Os pacientes foram seguidos até a alta hospitalar e contatados por telefone 90 ou mais dias após a randomização para verificação do status funcional.

As mensurações de glicemia foram realizadas através do glicosímetro Advantage (Fabricante Roche) e tiras-teste para glicose Accu-Check Advantage (Fabricante Roche). Os glicosímetros foram calibrados conforme recomendações do fabricante. As mensurações foram realizadas em sangue total obtido por dígito-punção conforme descrito no APÊNDICE A. Em pacientes com quadro de choque, ou sob uso de drogas vasoconstrictoras em doses altas (p. ex.: noradrenalina em infusão > 5 mcg/minuto ou dopamina em infusão >5 mcg/Kg/min) recomendou-se realizar as mensurações em sangue arterial, de preferência mantendo acesso arterial.

Os seguintes medicamentos não deveriam ser utilizados durante a fase de tratamento randomizado na UTI: outras formulações de insulina ou insulina administrada por outras vias

que não aquela prevista para o grupo em que o paciente foi alocado; hipoglicemiantes orais (sulfoniluréias, metiglinidas, biguanidas, tiazolenedionas, inibidores da alfa-glicosidase, inibidores da lipase).

A nutrição foi prescrita conforme as práticas de cada instituição participante. Entretanto assegurou-se aporte calórico e de glicose. No caso de pacientes que necessitaram permanecer em jejum, recomendou-se administrar glicose 200-300g por 24 horas (SG 10%, 83-125mL/h). Logo que possível, iniciou-se dieta enteral. A recomendação calórica média foi de 25 – 35 Kcal/Kg/dia; entretanto, em situações especiais a demanda energética deveria ser individualizada.

No dia da randomização (dia 0) e no dia 5, foi coletada amostra de sangue para realização dos seguintes exames necessários para realização do SOFA (Sequential Organ Failure Assessment): creatinina, bilirrubinas (total, direta e indireta), contagem de plaquetas e gasometria arterial. Os exames foram realizados nos laboratórios das instituições participantes.

3.4 ORGANIZAÇÃO

O estudo foi realizado entre maio de 2005 e abril de 2007 nas UTIs das seguintes instituições:

- a) Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP;
- b) Hospital Estadual Mário Covas de Santo André, Santo André, SP;
- c) Centro Hospitalar UNIMED, Joinville, SC;

- d) Hospital Dona Helena, Joinville, SC;
- e) Hospital Municipal São José, Joinville, SC.

O protocolo e o termo de consentimento do estudo foram aprovados pelos comitês de ética em pesquisa (CEPs) das instituições participantes: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Protocolo nº 740/05; CEP do Hospital Israelita Albert Einstein/Einstein, Protocolo nº 05/233; CEP da Fundação de Medicina do ABC, Protocolo nº 093/04; CEP do Hospital Municipal São José, Protocolo nº 6001/06; CEP do Hospital Dona Helena, Protocolo nº 14/05; CEP do Centro Hospitalar UNIMED, Protocolo nº 6004/06 . Termo de consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido de todos os participantes ou de seus familiares mais próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de consentir (APÊNDICE C).

A coordenação dos centros, o gerenciamento dos dados e o sistema para randomização foram realizados pelo Centro de Pesquisa Clínica do Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Esse estudo foi conduzido com recursos financeiros provenientes do Auxílio à Pesquisa nº 2005/50557-5 da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. Foi registrado no ClinicalTrials.gov(114) sob o identificador NCT00410852.

3.5 DESFECHOS

3.5.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS

O desfecho primário de eficácia foi a mediana das glicemias dos pacientes durante a internação em UTI. O desfecho primário de segurança foi a incidência de hipoglicemia (≤ 40 mg/dL) durante a internação em UTI³.

De cada paciente obteve-se número variável de glicemias ao longo do estudo que podia chegar às centenas. A forma de lidar com o problema de medidas repetitivas de cada indivíduo foi definir o desfecho primário de eficácia como a glicemia mediana de cada paciente, ou seja, obtendo uma medida sumária para cada participante do estudo (115).

3.5.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Outros desfechos utilizados para avaliar o controle glicêmico sob cada protocolo foram: 1) diferença entre os percentis 25 e 75 de glicemia de cada paciente (representando a variabilidade intra-paciente); 2) índice de hiperglicemia com corte em 140 mg/dl e 110 mg/dl; 3) índice de hipoglicemia com corte em 60 mg/dl e 40 mg/dl; 4) número de glicemias realizadas em cada paciente; 5) proporção do tempo de internação na UTI com glicemias controladas entre 60 mg/dl e 140 mg/dl. O índice de hiperglicemia é a área sob a curva glicêmica acima de um valor de corte pré-determinado (110mg/dl ou 140 mg/dl, respectivamente IH110 e 140) dividida pelo tempo de observação (108). O índice é calculado

³ Os desfechos primários e desfechos clínicos secundários foram definidos no protocolo do estudo. Os desfechos secundários relacionados ao controle glicêmico foram definidos posteriormente (*post hoc*).

após interpolação simples das glicemias de cada paciente. De modo análogo, definimos o índice de hipoglicemia como a área sobre a curva glicêmica abaixo de um valor de corte pré-determinado (40mg/dl e 60 mg/dl, respectivamente IH40 e IH60) dividida pelo tempo de observação. Também é calculado a partir das glicemias interpoladas.

Os desfechos clínicos avaliados neste estudo foram óbito por qualquer causa na UTI e hospital; tempo de internação em UTI e hospital; variação no escore SOFA entre o dia da randomização (dia 0) e cinco dias após (dia 5); tempo sob ventilação mecânica; necessidade de diálise; número de dias recebendo antibióticos; número de dias recebendo vasopressores; necessidade de transfusão de concentrado de hemácias; pico de bilirrubinas; menor valor de plaquetas; estado funcional 90 dias após a randomização (APÊNDICE B – ficha clínica). O estado funcional dos pacientes 90 dias após a randomização foi classificado em: 1) Voltou ao trabalho ou retomou plenamente seu nível de atividade pré-admissão pela doença atual; 2) Não necessita de assistência de terceiros, mas não voltou ao seu nível de atividade pré-admissão pela doença atual; 3) Necessita de assistência de terceiros para cuidados pessoais; 4) Faleceu.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Decidiu-se por uma amostra total de 165 indivíduos (55 por grupo), a fim de detectar uma diferença de 20 mg/dl entre a menor e a maior das médias dos protocolos em teste *one-way* ANOVA, assumindo-se desvio padrão de 33mg/dl em cada grupo (82) com poder de 80% e erro tipo I bicaudal de 5%. Definimos como 20 mg/dl o valor de diferença entre os protocolos

a ser detectado por este estudo por se considerar que valores inferiores a este teriam pouca relevância clínica. O software Minitab (State College, PA) foi utilizado para o cálculo do tamanho da amostra.

Não foram realizadas análises interinas com o objetivo de avaliar possível interrupção do protocolo, em razão de que mesmo o tamanho de amostra final do estudo teria baixo poder para avaliar desfechos clínicos como óbito em UTI. Estimando em 40% o risco de óbito no grupo controle e redução de 20% do risco relativo com o controle glicêmico intensivo, o poder de estudo com 55 pacientes por grupo para detectar tal efeito é de apenas 4% (com erro tipo I bicaudal de 5%), aumentando para 10% se a redução do risco relativo fosse de 25%.

As variáveis categóricas foram apresentadas de forma descritiva, em tabelas contendo frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram apresentadas de forma descritiva em tabelas contendo médias e desvios padrão, ou medianas com intervalos interquartis, conforme apropriado. O IH40 e IH60 foram apresentados como percentil 50 (mediana), 75 e 95, pois grande parte dos indivíduos tem valor igual a zero.

Comparações de proporções foram efetuadas utilizando-se do teste Qui-quadrado, ou do teste Exato de Fisher, caso os pressupostos para uso do Qui-Quadrado fossem violados. Comparações entre 3 grupos independentes de variáveis quantitativas foram efetuadas utilizando-se o método paramétrico de análise de variância, *one-way* ANOVA, quando as suposições necessárias para sua realização eram satisfeitas. O teste de Bartlett foi utilizado para avaliar a hipótese nula de que as variâncias dos grupos eram similares; nos casos em que a hipótese nula foi rejeitada optou-se pelo teste de Kruskal-Wallis para comparações de variáveis quantitativas entre três grupos independentes. As comparações entre dois grupos

para variáveis quantitativas foram realizadas utilizando-se o teste de Mann-Whitney, já que em todos os casos verificou-se variâncias diferentes entre os grupos. Análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para comparar o SOFA no dia 5 (cinco dias após a randomização) entre os grupos, ajustando-se para o SOFA de base (SOFA dia 0). *Two way* ANOVA foi utilizado para comparar as médias de medianas de glicemia entre os protocolos de insulina ajustando-se para o efeito dos diferentes centros participantes do estudo. Regressão logística foi utilizada para avaliar o efeito dos diferentes protocolos e centros participantes sobre o risco de hipoglicemia. O efeito dos protocolos de insulina sobre letalidade foi expresso por meio de razão de riscos e intervalo de 95% de confiança. Curvas de sobrevida foram estimadas de acordo com o procedimento de Kaplan-Meier, e o efeito dos protocolos de insulina comparado com teste de *log-rank*.

Todas as probabilidades de significância (valores de P) apresentadas foram do tipo bicaudal. O software STATA/SE 9.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) foi utilizado para análise estatística dos dados.

4 RESULTADOS

Entre 4 de maio de 2005 e 4 de dezembro de 2006 foram incluídos e randomizados 168 pacientes no estudo: 56 alocados para o protocolo A, 58 para o protocolo B e 54 para o protocolo C (Fluxograma 1). Foi obtido seguimento de todos os pacientes até a alta da UTI (análise principal) e hospitalar. Um paciente foi excluído das análises (protocolo C), pois o consentimento para participação no estudo foi retirado a pedido de seus familiares. O seguimento de 90 dias (avaliado em uma das análises secundárias) foi obtido de todos os pacientes, exceto um caso alocado para o protocolo C. Todos os pacientes foram analisados conforme o protocolo para o qual foram aleatoriamente alocados (princípio da intenção de tratar).

Os pacientes apresentaram características de base similares (Tabela 3): idade média em torno dos 60 anos e aproximadamente metade do sexo feminino; acentuada gravidade como demonstrado pela necessidade de suporte ventilatório invasivo em 77,4% a 83,9% dos pacientes, presença de SIRS em 67,9% a 82,8% dos pacientes, mediana do escore APACHE de 20 a 24,5 com mortalidade ajustada predita de 39,8% a 44,0%. Em torno de 30% dos pacientes eram diabéticos, dos quais 30% a 45% tratavam-se previamente com insulina. As categorias diagnósticas que motivaram a admissão estão bem distribuídas entre diversas causas, predominando causas respiratórias, sepse de outros focos, cardiovasculares e neurológicas.

Fluxograma 1 – Fluxograma do estudo

Tabela 3 – Características clínicas e demográficas de base

Característica	Protocolo A (N=56)	Protocolo B (N=58)	Protocolo C (N=53)
Sexo feminino – n. (%)	24 (42,9)	32 (55,2)	27 (50,9)
Idade – anos			
Média ± DP	63,6 ± 17,6	58,8 ± 18,4	61,0 ± 19,7
Critérios de inclusão			
Ventilação mecânica – n. (%)	47 (83,9)	47 (81,0)	41 (77,4)
Politrauma – n. (%)	2 (3,6)	3 (5,2)	6 (11,3)
SIRS – n. (%)	46 (82,1)	48 (82,8)	36 (67,9)
Raça – n. (%)			
Branços	43 (76,8)	43 (74,1)	42 (80,8)
Pardos	12 (21,4)	10 (17,2)	9 (17,3)
Negros e outras	1 (1,8)	5 (8,6)	1 (1,9)
Categoria diagnóstica – n. (%)			
Respiratório	13 (23,2)	18 (31,0)	18 (34,0)
Gastrointestinal, hepático ou pancreático	3 (5,4)	4 (6,9)	1 (1,9)
Hematológico ou oncológico	6 (10,7)	6 (10,3)	0 (0,0)
Sepse - outros	13 (23,2)	8 (13,8)	4 (7,6)
Cardiovascular	10 (17,9)	10 (17,2)	6 (11,3)
Neurológico	7 (12,5)	7 (12,1)	14 (26,4)
Renal / Metabólico	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,8)
Trauma	3 (5,4)	4 (6,9)	8 (15,1)
Diabetes mellitus – n. (%)	17 (30,4)	20 (34,5)	14 (26,4)
Tratamento para o diabetes mellitus – n. (%)*			
Apenas dieta	2 (11,8)	4 (20,0)	0 (0,0)
Hipoglicemiante oral (sem insulina)	10 (58,8)	7 (35,0)	8 (57,1)
Insulina (± hipoglicemiante oral)	5 (29,4)	9 (45,0)	6 (42,9)
Índice de massa corpórea – kg/m ²			
Média ± DP	25,5 ± 5,2	26,4 ± 4,6	25,0 ± 3,9
SOFA			
Mediana (IIQ)	8 (5 - 10)	7,5 (5 - 11)	6 (4 - 8)
Apache II - escore			
Mediana (IIQ)	24,5 (17 - 27)	21 (17 - 26)	20 (15 - 27)
Apache II - mortalidade ajustada (%)			
Média ± DP	44,0 ± 21,5	42,6 ± 23,1	39,8 ± 26,4

NOTAS: DP= desvio padrão. SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica com a presença de ao menos 3 dos quatro critérios: 1) temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 36^{\circ}\text{C}$ (temperatura central; ou $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ se for utilizada a temperatura axilar ou oral); 2) frequência cardíaca ≥ 90 batimentos/min. Se o paciente tiver uma condição médica ou esteja tomando medicações que impeçam a taquicardia, precisa preencher apenas 2 critérios, excluindo a frequência cardíaca; 3) frequência respiratória ≥ 20 ventilações/min ou $\text{PaCO}_2 \leq 32\text{mmHg}$, ou ventilação mecânica para um processo agudo; 4) leucócitos ≥ 12.000 células/mm³, ≤ 4000 células/mm³, ou $>10\%$ de formas imaturas. SOFA = avaliação sequencial de disfunção de órgãos. IIQ = intervalo inter-quartil, isto é, entre os quartis 25 e 75

* Denominador é o número de diabéticos por grupo.

4.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS

As médias e desvios-padrão calculados a partir das medianas de glicose de cada paciente foram de 125,0 mg/dl (desvio padrão (DP) 17,7), 127,1 mg/dl (DP 32,2) e 158,5 mg/dl (DP 49,6) para os pacientes alocados para os protocolos A, B e C, respectivamente (Tabela 4). O valor de P foi $<0,001$ para comparação entre os protocolos A, B e C e $P=0,34$ para comparação entre os protocolos A e B. Verificou-se diferença entre os desvios-padrão dos protocolos A, B e C ($P<0,001$) e também na comparação protocolo A versus B ($P<0,001$), indicando maior agrupamento das medianas de glicemia dos pacientes alocados para o protocolo A do que para o protocolo B.

A incidência de hipoglicemia (≤ 40 mg/dl) foi de 21,4% no protocolo A, 41,4% no protocolo B e de 3,8% no protocolo C (Tabela 4). A diferença entre os três protocolos foi estatisticamente significativa ($P<0,001$). A comparação direta da incidência de hipoglicemia entre os protocolos A e B também foi estatisticamente significativa, com $P=0,02$.

Tabela 4 – Eficácia e segurança dos protocolos em manter o controle glicêmico

Desfecho	Protocolo A (N=56)	Protocolo B (N=58)	Protocolo C (N=53)	Valor de P (todos os protocolos)	Valor de P (protocolo A vs C)	Valor de P (protocolo B vs C)	Valor de P (protocolo A vs B)
Glicemia, mediana* – mg/dl							
Média ± DP	125,0±17,7	127,1±32,2	158,5±49,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,34
Glicemia, diferença entre percentis 25 e 75† – mg/dl							
Média ± DP	45,4±23,2	54,7±37,8	59,6±43,8	0,31	0,13	0,53	0,35
Índice de hiperglicemia 140† – mg/dl/h							
Mediana (IQR)	4,2 (2,0–9,6)	8,7 (2,5–20,2)	20,5 (5,1–42,8)	< 0,001	< 0,001	0,005	0,10
Índice de hiperglicemia 110† – mg/dl/h							
Mediana (IQR)	18,5 (11,7–19,4)	21,8 (11,1–36,7)	42,3 (23,5–69,5)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,42
Índice de hipoglicemia 60† – mg/dl/h							
Mediana (percentis 75 e 95)	0,02 (0,16–1,76)	0,08 (0,33–0,87)	0 (0–0,05)	<0,001	<0,001	<0,001	0,11
Índice de hipoglicemia 40† – mg/dl/h							
Mediana (percentis 75 e 95)	0 (0–0,06)	0 (0,01–0,15)	0 (0–0)	< 0,001	0,008	< 0,001	0,10
Número de glicemias†							
Mediana (IQR)	100 (33–192)	105(35–312)	49 (39–77)	<0,02	<0,01	<0,02	0,52
Hipoglicemia (≤40mg/dl), incidência‡ – n. (%)							
	12 (21,4)	24 (41,4)	2 (3,8)	< 0,001	0,006	< 0,001	0,02
Proporção do tempo sob controle (entre 60 e 140mg/dl) * – %							
Média ± DP	71,8 ±18,0	67,9±20,8	47,1±30,2	<0,001	<0,001	<0,001	0,50

* Teste de Bartlett com $P < 0,05$ indicando diferença entre os desvios-padrão, consequentemente, utilizou-se teste de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney

† Teste de Kruskal-Wallis para as comparações entre os três protocolos, e Mann-Whitney para as comparações entre dois grupos.

‡ Incidência de hipoglicemia (≤40mg/dl) = número de pacientes que apresentaram ao menos 1 episódio de hipoglicemia / número de pacientes no grupo.

Tabela 5 – Hipoglicemia entre os protocolos de controle glicêmico desconsiderando-se as 12 horas pré-óbito

Desfecho	Protocolo A (N=56)	Protocolo B (N=57)	Protocolo C (N=53)	Valor de P (todos os protocolos)	Valor de P (protocolo A vs C)	Valor de P (protocolo B vs C)	Valor de P (protocolo A vs B)
Índice de hipoglicemia 60* – mg/dl/h Mediana (percentis 75 e 95)	0 (0,07–0,46)	0,13 (0,35–0,95)	0 (0–0,05)	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
Índice de hipoglicemia 40* – mg/dl/h Mediana (percentis 75 e 95)	0 (0–0,05)	0 (0,01–0,06)	0 (0–0)	<0,001	0,18	<0,001	0,006
Hipoglicemia (≤ 40 mg/dl), incidência [†] – n. (%)	4 (7,1)	19 (33,3)	1 (1,9)	< 0,001	0,19	< 0,001	0,001

* Teste de Kruskal-Wallis para as comparações entre os três protocolos, e Mann-Whitney para as comparações entre dois grupos.

[†] Incidência de hipoglicemia (≤ 40 mg/dl) = número de pacientes que apresentaram ao menos 1 episódio de hipoglicemia / número de pacientes no grupo.

4.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

O IH140, que representa a “carga” de glicemias acima de 140 mg/dl, foi diferente entre os grupos ($P<0,001$). Comparação entre pares de protocolos mostrou que tanto os pacientes tratados com o protocolo A quanto com o B apresentavam valores inferiores aos dos pacientes tratados com o protocolo C ($P<0,001$ e $P=0,005$, respectivamente). O IH110 foi similar entre os grupo A e B ($P=0,10$). Do mesmo modo, o índice de hiperglicemia 110 (IH 110) foi diferente na comparação entre todos os grupos, entre os grupo A versus C e B versus C ($P<0,001$ para as três comparações); foi similar entre os grupos A e B ($P=0,42$), (Tabela 4).

O IH60 e IH40, que representam a “carga” de hipoglicemia abaixo de 60mg/dl e 40 mg/dl, respectivamente, foram diferentes nas comparações entre os três grupos, entre os grupos A versus B, e B versus C (Tabela 4). O grupo B apresentou maiores valores de IH60 e IH40 do que o grupo A, porém a diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,11$ e $P=0,10$, respectivamente).

Observamos, em análise *post hoc*, que proporção significativa dos episódios de hipoglicemia ocorreu nas horas finais de pacientes que faleceram. Trinta e oito dos 167 pacientes (22,8%) incluídos apresentaram hipoglicemia no período entre a randomização e alta da UTI (Tabela 5). Desconsiderando os episódios que ocorreram 12 horas antes do óbito (quando foi o caso), apenas 24 pacientes apresentaram hipoglicemia (14,5%): 7,1% dos pacientes no grupo A, 33,3% no grupo B e 1,9% no grupo C, com diferenças estatisticamente significativas entre os protocolos A versus B ($P=0,001$), B versus C ($P<0,001$), mas não entre os grupos A e C ($P=0,19$).

A proporção de óbitos em UTI e hospitalar foi similar entre os pacientes alocados para os protocolos A, B ou C (Tabela 6). Do mesmo modo, as estimativas de sobrevida ao longo dos 90 dias de seguimento foram similares entre os protocolos (Figura 3). Não se verificou diferenças significativas na ocorrência dos diversos eventos clínicos analisados, como evolução da disfunção de órgãos entre os dias 0 e 5 medida pelo escore SOFA, tempo sob ventilação mecânica, tempo de permanência em UTI ou hospitalar, necessidade de transfusão de hemácias, necessidade de hemodiálise. O tempo sob uso de noradrenalina foi diferente entre os protocolos ($p=0,04$, não ajustado para as múltiplas comparações realizadas), sendo menor no protocolo C e maior no protocolo B. O estado funcional 90 dias após a randomização foi similar entre os pacientes alocados para os grupos A, B ou C.

Não se verificou relação significativa entre o controle glicêmico, refletido pela média das medianas de glicemia, e os diferentes centros participantes do protocolo ($P=0,76$), (Figura 4). Também não houve interação entre os protocolos e centros com relação ao controle glicêmico. Do mesmo modo, não houve diferenças na incidência de hipoglicemia entre os diferentes centros ($P=0,71$ para centro 2 versus 1, e $P=0,61$ para grupo de centros 3, 4 e 5 versus 1), (Figura 5).

Figura 3 – Estimativas de sobrevivência de Kaplan-Meier conforme o protocolo de administração de insulina: seguimento de 90 dias

Tabela 6 – Letalidade

Desfecho	Protocolo A (N=56)	Protocolo B (N=58)	Protocolo C (N=53)	Protocolo A vs C Razão de riscos (IC 95%)	Protocolo B vs C Razão de riscos (IC 95%)
Óbitos em UTI – n. (%)	26 (46,4)	29 (50,0)	23 (43,4)	1,07 (0,71 – 1,62)	1,15 (0,77 – 1,72)
Óbitos no hospital – n. (%)	33 (58,9)	34 (58,6)	27 (50,9)	1,16 (0,82 – 1,63)	1,15 (0,82 – 1,62)
Óbitos em 90 dias – n. (%)	33 (58,9)	38 (65,5)	27 (51,9)*	1,13 (0,81 – 1,60)	1,26 (0,92 – 1,74)

NOTA: IC 95% = intervalo de 95% de confiança.

* 1 paciente sem seguimento de 90 dias no grupo C, ou seja, realizado seguimento de 52 pacientes.

Tabela 7 – Morbidade

Desfecho	Protocolo A (N=56)	Protocolo B (N=58)	Protocolo C (N=53)	Valor de P (todos os protocolos)
Evolução do SOFA – diferença entre escores SOFA dia 5 e dia 0*				
Média ± DP	- 0,9 ± 4,1	- 1,5 ± 2,8	- 0,4 ± 3,3	0,60 [†]
Tempo de internação em UTI – dias				
Mediana (IIQ)	7 (3 – 18)	6 (3 – 21)	9 (5 – 13)	0,76
Tempo de internação hospitalar – dias				
Mediana (IIQ)	15 (5 – 33)	13 (4 – 32)	16 (9 – 27)	0,72
Ventilação mecânica – dias				
Mediana (IIQ)	6 (2 – 12)	6 (2 – 18)	6 (2 – 10)	0,71
Transfusão de hemácias – n. concentrados				
Mediana (IIQ)	0,5 (0 – 2)	0,0 (0 – 2)	0,0 (0 – 1)	0,56
Necessidade de hemodiálise – n. (%)	14 (25,0)	17 (29,3)	12 (22,6)	0,72
Uso de noradrenalina – dias				
Mediana (IIQ)	0 (0 – 4)	1(0– 5)	0 (0 – 2)	0,04
Uso de antibióticos – dias				
Mediana (IIQ)	4 (0 – 6)	7 (4 – 21)	4 (7 – 12)	0,67
Dieta oral ou enteral – dias				
Mediana (IIQ)	7 (3 – 15,5)	5 (3 – 20)	8 (5 – 13)	0,77
Plaquetas, valor mais baixo na UTI –				
Mediana (IIQ)	109 (66 – 192)	103 (40 – 175)	130 (94 – 178)	0,27
Creatinina, valor mais alto na UTI – mg/dl				
Mediana (IIQ)	1,9 (1,1 – 3,3)	1,9 (1,0 – 3,4)	1,5 (1,0 – 3,6)	0,55
Uréia, valor mais alto na UTI – mg/dl				
Mediana (IIQ)	140 (75 – 171)	117 (62 – 190)	96 (52 – 170)	0,40
Bilirrubina total, valor mais alto na UTI – mg/dl				
Mediana (IIQ)	0,8 (0,5 – 1,6)	0,8 (0,5 – 2,0)	0,7 (0,4 – 0,9)	0,20
Status funcional em 90 dias – n. (%)				
Voltou a trabalhar ou retomou plenamente seu nível de atividade pré-admissão à UTI	6 (10,7)	4 (6,9)	8 (15,4)	0,42
Não voltou a nível de atividade pré-admissão à UTI. Não necessita de assistência de terceiros	5 (8,9)	7 (12,1)	10 (19,2)	
Necessita de assistência de terceiros para cuidados pessoais	12 (21,4)	9(15,5)	7 (13,5)	
Faleceu	33 (58,9)	38 (65,5)	27 (51,9)	

NOTA: SOFA = avaliação seqüencial de disfunção de órgãos. IIQ= intervalo inter-quartil, ou seja, entre os percentis 25 e 75.

* SOFA dia 0 foi obtido no dia da randomização e dia 5, cinco dias após.

[†] Análise de covariância (ANCOVA): SOFA dia 5 como variável resposta em relação aos grupos, com ajuste para SOFA dia 0.

Figura 4 – Média das glicemias medianas conforme protocolo e centro participante do estudo.

NOTAS:

P= 0,76 para diferença entre centros e P<0,001 para diferença entre protocolos (*two-way* ANOVA ajustando-se para os diferentes protocolos e centros participantes).

Os centros 3,4 e 5 foram reunidos porque individualmente apresentavam pequenos números de pacientes incluídos e por razoável similaridade de características.

Figura 5 – Incidência de hipoglicemia* (≤ 40 mg/dl) conforme protocolo e centro participante do estudo.

NOTAS:

P=0,02 e 0,02 (regressão logística) para efeito do protocolo B vs. A e C vs. A, respectivamente, em relação à ocorrência de hipoglicemia; e P=0,71 e 0,62 (regressão logística) para efeito do centro 2 versus 1 e centro 3, 4 e 5 versus 1, respectivamente, em relação a ocorrência de hipoglicemia, respectivamente.

Os centros 3,4 e 5 foram reunidos porque individualmente apresentavam pequenos números de pacientes incluídos e por razoável similaridade de características.

*Pacientes que apresentaram ao menos um episódio de hipoglicemia / todos os pacientes na categoria.

5 DISCUSSÃO

O protocolo A de infusão de insulina com ajustes guiados por computador permite controle tão eficaz da glicemia quanto o protocolo padrão de controle glicêmico estrito proposto por Van den Berghe e cols.(82;92), mantendo a glicemia em níveis pós-prandiais normais (80-140 mg/dl), com menor risco de episódios de hipoglicemia. O protocolo C, com administração intermitente de insulina para valores de glicemia acima de 150 mg/dl, apresenta risco mínimo de hipoglicemia, no entanto o controle glicêmico é muito inferior ao dos protocolos de infusão endovenosa contínua de insulina.

Os pacientes controlados com o protocolo A mantiveram-se com médias de glicemias medianas similares às dos pacientes do grupo B, aproximadamente 125 mg/dl, embora a faixa alvo do protocolo Leuven (protocolo B) seja 80 a 110 mg/dl. A incapacidade do protocolo B em manter as glicemias dentro da faixa alvo nesse estudo, ao contrário do verificado por Van den Berghe e cols(82;92), poderia ser justificada por maior dificuldade de aplicação do protocolo Leuven em diferentes UTIs, em decorrência de níveis diferentes de treinamento e envolvimento da equipe de enfermagem. Outra explicação seria maior dificuldade de controle glicêmico dos pacientes incluídos nesse estudo: ao contrário dos estudos do grupo belga, hiperglicemia definida pela ocorrência de ao menos uma glicemia maior ou igual a 150 mg/dl era critério de inclusão necessário para esse estudo. As UTIs participantes desse estudo apresentam características distintas quanto a complexidade e grau de treinamento de sua equipe de enfermagem, sendo que parte delas (Hospital Albert Einstein, Hospital Dona Helena e Centro Hospitalar UNIMED) já utilizava rotineiramente protocolos de controle glicêmico estrito (com alvo em 80 a 110 mg/dl de glicemia). Ao avaliarmos os resultados de

controle glicêmico com os diferentes protocolos conforme os diferentes centros participantes (Figura 3) não observamos diferenças significativas entre as UTIs, ou seja, as médias de glicemia mediana para o protocolo A, por exemplo, eram similares entre os centros, do mesmo modo que para o protocolo B ou C ($P=0,76$). O fato de que mesmo nas UTIs com equipe altamente treinada e já habituada a utilização de protocolos de controle glicêmico não se atingiu a meta de 80 a 110 mg/dl entre os pacientes tratados com o protocolo B favorece a hipótese de que a amostra de pacientes incluídos neste estudo era de mais difícil controle.

A incidência de hipoglicemia (≤ 40 mg/dl) entre os pacientes alocados para o protocolo A foi aproximadamente metade da verificada entre os pacientes alocados para o protocolo B (Leuven). Atribuímos isto a características do Protocolo A como: 1) faixa-alvo mais alta, 100 a 130mg/dl; 2) facilidade de operação: ajustes de insulina e horário da realização da próxima glicemia definidos por microcomputador (*desktop* ou *handheld*); 3) ajustes da insulina levam em conta valor atual da glicemia e variação em relação à última medida, obtendo-se controle suave da glicemia sem quedas abruptas. A frequência de hipoglicemia entre os grupos alocados para insulina endovenosa contínua, protocolos A e B, foi alta em comparação a outros estudos (82;91-93;96). No protocolo A observamos hipoglicemia em 21,4% dos pacientes e no protocolo B (Leuven) em 41,4%, enquanto nos demais estudos que utilizaram o protocolo Leuven a incidência de hipoglicemia variou de 5,1% a 18,7%. Consideramos que a maior incidência de hipoglicemia verificada nesse estudo deve-se ao perfil de pacientes incluídos, que frequentemente apresentavam fatores de risco para hipoglicemia como história de diabetes, sepse, necessidade de suporte inotrópico, além de maior necessidade de uso de insulina devido a apresentarem hiperglicemia como critérios de inclusão(116). Acreditamos que dificuldades para implementação do protocolo não justificam a maior frequência de

hipoglicemia, já que não observamos diferenças significativas na taxa de hipoglicemia entre as distintas UTIs participantes desse estudo (Figura 4).

Verificamos que proporção expressiva de episódios de hipoglicemia ocorreu em pacientes moribundos, nas horas terminais. Por ser decorrente de análise *post hoc*, esta observação deve ser interpretada com cautela, podendo ser apenas associação fortuita. Caso contrário, explicações que podem ser cogitadas para esta associação são: hipoglicemia aumenta o risco de óbito; a hipoglicemia é manifestação freqüente da disfunção de múltiplos órgãos terminal; valores decrescentes de glicemia não foram corrigidos em pacientes pré-óbito, em que se optou por cessar os esforços terapêuticos; medidas de glicemia por dígito-punção, técnica predominante nos pacientes deste estudo, apresentam resultados falsamente diminuídos em pacientes chocados (117), situação em que se encontram muitos pacientes nas horas que antecedem o óbito. Analisando a ocorrência de hipoglicemia com exclusão das últimas 12 horas de observação dos pacientes que faleceram revelou taxas de hipoglicemia menores, particularmente no grupo A (7,1%), (Tabela 4). Comparações entre os grupos revelaram similaridade entre o protocolo A e C ($P=0,19$), ambos com menor incidência de hipoglicemia do que o grupo B (A versus B, $P=0,001$; B versus C, $P<0,001$).

Todas as medidas comumente utilizadas para avaliar o controle glicêmico, glicose matinal, glicose média, mediana ou máxima apresentam problemas específicos. Glicose máxima e matinal são baseadas numa única medida ou sub-grupo de medidas, não representando necessariamente a “carga” de hiperglicemia. A glicose média pode ser fortemente viciada pela distribuição temporal desigual das medidas, que tendem a ser realizadas com maior frequência se os valores são muito baixos ou muito elevados. O cálculo da área sob a curva resolve o problema da distribuição temporal desigual das medidas, porém episódios de hipoglicemia

podem compensar os de hiperglicemia, ou seja, o indicador pode sugerir normoglicemia quando na realidade hiperglicemia está presente. O índice de hiperglicemia é calculado área sob a curva acima de um determinado valor de corte, por exemplo 110 mg/dl, de modo que apenas a carga de glicemia acima do “normal” é computada. De fato, o índice de hiperglicemia (IH) é, dentre várias medidas utilizadas para avaliar o impacto da glicemia (por exemplo, média ou pico de glicemia), a que melhor prediz letalidade(108). Utilizamos o índice de hiperglicemia com corte em 110mg/dl e 140mg/dl (IH110 e IH140) para avaliar os protocolos nesse estudo e verificamos ausência de diferença estatisticamente significativa para o IH110 ou 140 entre os grupos A e B ($P=0,10$ e $0,42$, respectivamente), (Tabela 4). Os grupos A e B tiveram IH110 e IH140 significativamente menor do que o grupo C (Tabela 4).

Nesse estudo propomos o índice de hipoglicemia (IH), calculado de modo análogo ao índice de hiperglicemia como método de mensurar a magnitude da hipoglicemia que leva em conta a distribuição desigual das mensurações da glicemia ao longo do tempo. O IH40 e o IH60, área sobre a curva de glicemia abaixo de 40mg/dl e 60mg/dl, respectivamente, foram algo menores sob o protocolo A do que sob o B, porém com valores de P maiores do que o nível de significância estatística ($P=0,11$ e $P=0,10$; respectivamente). Ao se desconsiderar as últimas 12 horas de observação dos pacientes que faleceram, constatou-se menor IH40 e IH60 entre os pacientes tratados com o protocolo A do que com o protocolo B ($<0,001$ e $0,006$).

Não foi verificada redução de mortalidade e morbidade entre os pacientes alocados para controle glicêmico estrito, protocolos A e B, em comparação aos pacientes tratados de modo conservador com insulina intermitente. A única exceção observada foi a quantidade de dias recebendo noradrenalina, que diferiu entre os protocolos ($P=0,04$). Este resultado deve ser interpretado com bastante cautela devido a ser um dos vários desfechos secundários

analisados, com razoável probabilidade ter ocorrido apenas pelo acaso. Por outro lado, a não observação de efeito do controle glicêmico sobre mortalidade e outros desfechos clínicos não é prova de que não haja efeito. O tamanho da amostra incluída é adequado para avaliação da questão primária do estudo, efeito dos protocolos sobre controle glicêmico e incidência de hipoglicemia, porém o poder para avaliação de outros desfechos clínicos é insuficiente, como pode ser evidenciado pela grande amplitude dos intervalos de 95% de confiança.

A faixa alvo para controle de glicemia do protocolo A é de 100 a 130 mg/dl. A opção por estes valores provavelmente é co-responsável pela menor ocorrência de hipoglicemia entre os pacientes alocados para este protocolo em comparação aos alocados para o protocolo B. Por outro lado, níveis entre 100 e 130mg/dl provavelmente são eficazes para se evitar os efeitos prejudiciais da hiperglicemia (58;91;96;108). Vogelzang e cols. demonstraram que valores de glicemia abaixo de 135mg/dl estão associados a melhor evolução clínica(108). Outros estudos observacionais corroboram valor de até 145mg/dl para limite máximo de glicemia segura(58). Van den Berghe e cols., por outro lado, afirmam que níveis de glicemia entre 110 a 150mg/dl conferem maior risco de óbito do que 80 a 110 mg/dl(30). Entretanto, as estratégias de análise utilizadas por estes autores são inadequadas para estabelecer este tipo de conclusão. Em uma delas, os níveis de glicemia média foram tratados como variável contínua em regressões logísticas em que os autores demonstram associação de valores de glicemia média com desfechos adversos. Tal análise pressupõe relação linear da glicemia com o risco de eventos adversos, o que provavelmente não é verdadeiro: a relação entre glicemia e mortalidade, por exemplo, deve ter a forma de curva “J”, em que níveis muito baixos de glicemia também são preditores independentes de mortalidade, assim como níveis elevados(92). Em outra análise, os autores comparam curvas de sobrevida de acordo com diferentes faixas de glicemia média, abaixo de 110mg/dl, entre 110 e 150mg/dl, e acima de 150mg/dl, e verificam mortalidade

significativamente menor no grupo com glicemias abaixo de 110 mg/dl do que entre os pacientes com glicemia entre 110 e 150 mg/dl ($p=0,026$). A grande limitação desta análise é que é bivariada, não tendo havido ajuste para variáveis de confusão.

Os resultados obtidos pela implementação de intervenções de complexidade moderada como protocolos de controle glicêmico em UTIs podem ser inferiores aos verificados em estudos randomizados. Fatores como o tipo de paciente e as condições estruturais e de recursos humanos de cada UTI possivelmente estão relacionados ao maior risco de controle glicêmico inadequado. Os glicosímetros portáteis comumente utilizados para mensurar as glicemias em UTIs apresentam baixa precisão(111;112). Hemogasômetros, como os utilizados no primeiro estudo randomizado de Van den Berghe e cols. (82), são bastante superiores, porém de custo mais elevado e não disponíveis na imensa maioria das UTIs(111). Sangue arterial é preferível ao obtido em dígito-punção, por fornecer resultados de glicemia mais confiáveis e trazer menos desconforto aos pacientes(111). Em contrapartida, sistemas arteriais fechados são necessários para coletas frequentes de amostras arteriais, caso contrário aumenta o risco de infecções e ocorre espoliação de sangue. Finalmente, é necessário treinamento e motivação da equipe de enfermagem, levando-se em conta o fato de que a implementação de protocolos de controle glicêmico aumenta a sobrecarga de trabalho sobre estes profissionais(105). De fato, provavelmente em consequência dos fatores mencionados, verifica-se que mesmo em estudos que avaliaram protocolos com o objetivo de manter a glicemia entre 80 e 110mg/dl a taxa de hipoglicemia e valores de glicemia média é amplamente variável (Tabela 2)(82;91;92;96).

Os critérios de elegibilidade deste estudo foram estabelecidos com a finalidade de se selecionar, dentre os pacientes admitidos em UTI, uma população de pacientes de maior gravidade e apresentando hiperglicemia. Pacientes rotineiramente internados em UTI, mas

com menor risco de óbito, por exemplo, casos de infarto do miocárdio ventilando espontaneamente e não apresentando SIRS, não eram incluídos. O objetivo final foi o de avaliar os diferentes protocolos em pacientes com a maior probabilidade de benefício com o controle glicêmico. A generalização dos resultados deste estudo para outros pacientes graves internados em UTI é facilitada, por ser justamente pacientes de características similares aos que participaram deste estudo os que apresentam indicação de controle glicêmico rigoroso.

Vários cuidados foram tomados para garantir a integridade dos resultados desse ensaio clínico randomizado. A realização da randomização utilizando site na Internet permitiu assegurar o sigilo da lista de alocação nesse estudo. Pesquisas demonstram empiricamente que a não manutenção do sigilo da lista de alocação dos pacientes é a maior causa de viés em ensaios clínicos randomizados(86;118). Outros itens que reduzem a ocorrência de vícios em estudos randomizados, como análise conforme o princípio de intenção de tratar e coleta de dados rigorosa, foram seguidos nesse estudo. A coleta de dados foi realizada por número reduzido de pesquisadores treinados e as fichas clínicas foram validadas por um dos investigadores (A.B.C.).

5.1 LIMITAÇÕES

Não houve mascaramento de pacientes, equipe de saúde e investigadores devido à inviabilidade de se ocultar os protocolos de ajuste de insulina, além da utilização de vias diferentes de administração (subcutânea e endovenosa). É improvável, no entanto, que o conhecimento da estratégia terapêutica alocada para cada paciente tenha influenciado nos

desfechos primários do estudo, média de glicemia mediana e incidência de hipoglicemia, que dependem de medidas objetivas de glicemia realizadas em glicosímetros.

Os dados relativos ao recrutamento de pacientes não foram registrados, não tendo sido apresentados no fluxograma do estudo (Fluxograma 1). A falta de registro deveu-se a escassez de recursos humanos, tornando-se pouco factível incluir esta atividade entre as demais tarefas dos investigadores. A ausência de dados sobre o processo de recrutamento não tem implicações sobre a validade interna desse estudo, mas somente sobre a capacidade de generalização dos resultados do projeto. No entanto, o recrutamento foi realizado por meio de rastreamento diário sistemático por pacientes elegíveis nas UTIs envolvidas e estima-se que aproximadamente 30% dos pacientes avaliados foram incluídos.

Não houve comitê independente para validação de eventos. No entanto, a principal variável utilizada nas análises eram medidas objetivas de glicemia à beira-leito, que eram obtidas pela equipe de enfermagem, não envolvida diretamente com a pesquisa.

As medidas de glicemia foram realizadas com glicosímetro portátil. Mais recentemente têm se demonstrado que os glicosímetros para uso à beira-leito apresentam baixa precisão(111-113). É possível que o controle glicêmico tivesse sido mais eficaz e com menos risco de hipoglicemia, tanto no protocolo A quanto no B, caso o controle houvesse sido realizado com hemo-gasômetros, mas é improvável que a superioridade do protocolo A em comparação ao B quanto ao risco de hipoglicemia fosse neutralizada. Adicionalmente, é preciso salientar que a grande maioria das UTIs usa glicosímetros portáteis, não dispondo de hemo-gasômetro dentro da unidade, de modo que os resultados desse estudo são mais facilmente aplicáveis à prática clínica.

6 CONCLUSÕES

O protocolo A de infusão de insulina com ajustes guiados por computador permite controle tão eficaz da glicemia quanto o protocolo B, protocolo padrão de controle glicêmico estrito proposto por Van den Berghe e cols.(82;92), mantendo a glicemia em níveis pós-prandiais normais (80-140 mg/dl), com menor risco de episódios de hipoglicemia. O protocolo C, com administração intermitente de insulina para valores de glicemia acima de 150 mg/dl, apresenta risco mínimo de hipoglicemia, no entanto o controle glicêmico é muito inferior ao dos protocolos de infusão endovenosa contínua de insulina.

REFERÊNCIAS

- (1) Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A. A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group. *Crit Care Med* 1995 Aug;23(8):1327-35.
- (2) Harrison DA, Brady AR, Rowan K. Case mix, outcome and length of stay for admissions to adult, general critical care units in England, Wales and Northern Ireland: the Intensive Care National Audit & Research Centre Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2004 Apr;8(2):R99-111.
- (3) Harrison DA, Brady AR, Rowan K. Case mix, outcome and length of stay for admissions to adult, general critical care units in England, Wales and Northern Ireland: the Intensive Care National Audit & Research Centre Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2004 Apr;8(2):R99-111.
- (4) Halpern NA, Pastores SM, Greenstein RJ. Critical care medicine in the United States 1985-2000: an analysis of bed numbers, use, and costs. *Crit Care Med* 2004 Jun;32(6):1254-9.
- (5) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000 Mar 4;355(9206):773-8.
- (6) McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001 Jan;17(1):107-24.
- (7) Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Mar;87(3):978-82.
- (8) Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002 Jul;18(3):509-28.
- (9) Hart BB, Stanford GG, Ziegler MG, Lake CR, Chernow B. Catecholamines: study of interspecies variation. *Crit Care Med* 1989 Nov;17(11):1203-22.
- (10) Clowes GH, Jr., Martin H, Walji S, Hirsch E, Gazitua R, Goodfellow R. Blood insulin responses to blood glucose levels in high output sepsis and septic shock. *Am J Surg* 1978 Apr;135(4):577-83.
- (11) Dahn MS, Jacobs LA, Smith S, Hans B, Lange MP, Mitchell RA, et al. The relationship of insulin production to glucose metabolism in severe sepsis. *Arch Surg* 1985 Feb;120(2):166-72.
- (12) Dahn MS, Lange MP, Mitchell RA, Lobdell K, Wilson RF. Insulin production following injury and sepsis. *J Trauma* 1987 Sep;27(9):1031-8.
- (13) Bessey PQ, Lowe KA. Early hormonal changes affect the catabolic response to trauma. *Ann Surg* 1993 Oct;218(4):476-89.

- (14) Brierre S, Kumari R, Deboisblanc BP. The endocrine system during sepsis. *American Journal of the Medical Sciences* 2004;328(4):238-47.
- (15) Carlson GL. Insulin resistance and glucose-induced thermogenesis in critical illness. *Proc Nutr Soc* 2001 Aug;60(3):381-8.
- (16) Zauner A, Nimmerrichter P, Anderwald C, Bischof M, Schiefermeier M, Ratheiser K, et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism* 2007 Jan;56(1):1-5.
- (17) Carlson GL. Hunterian Lecture: Insulin resistance in human sepsis: implications for the nutritional and metabolic care of the critically ill surgical patient. *Ann R Coll Surg Engl* 2004 Mar;86(2):75-81.
- (18) Andreelli F, Jacquier D, Troy S. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006 Mar;9(2):124-30.
- (19) Aljada A, Ghanim H, Assian E, Dandona P. Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells. *Metabolism* 2002 Apr;51(4):487-91.
- (20) Gao Z, Zhang X, Zuberi A, Hwang D, Quon MJ, Lefevre M, et al. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2004 Aug;18(8):2024-34.
- (21) Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem* 2002 Dec 13;277(50):48115-21.
- (22) Chiasson JL, Shikama H, Chu DT, Exton JH. Inhibitory effect of epinephrine on insulin-stimulated glucose uptake by rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1981 Sep;68(3):706-13.
- (23) Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Sasson S, Young M, Krause U, et al. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochem J* 1997 Feb 1;321 (Pt 3):707-12.
- (24) Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006 Nov 2;355(18):1903-11.
- (25) Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004 May;30(5):748-56.
- (26) McMahon MM, Bistrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995 Mar;9(1):1-9.
- (27) Dhindsa S, Tripathy D, Mohanty P, Ghanim H, Syed T, Aljada A, et al. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor-kappaB in mononuclear cells. *Metabolism* 2004 Mar;53(3):330-4.

- (28) Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care* 2003 Oct;9(5):375-83.
- (29) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000 Apr 13;404(6779):787-90.
- (30) Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycaemic control. *Crit Care Med* 2003 Feb;31(2):359-66.
- (31) Rusavy Z, Sramek V, Lacigova S, Novak I, Tesinsky P, Macdonald IA. Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. *Critical Care* 2004;8(4):R213-R220.
- (32) Finney SJ. Insulin and metabolic substrates during human sepsis. *Critical Care* 2004;8(4):227-8.
- (33) Wolfe RR. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. *Eur J Clin Nutr* 1999 Apr;53 Suppl 1:S136-S142.
- (34) Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343(8890):155-8.
- (35) Brix-Christensen V, Andersen SK, Andersen R, Mengel A, Dyhr T, Andersen NT, et al. Acute hyperinsulinemia restrains endotoxin-induced systemic inflammatory response. *Anesthesiology* 2004;100(4):861-70.
- (36) Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Annals of Surgery* 2004;239(4):553-60.
- (37) Stefanidis A, Melidonis A, Tournis S, Zairis M, Handanis S, Olympios C, et al. Intensive insulin treatment reduces transient ischaemic episodes during acute coronary events in diabetic patients. *Acta Cardiol* 2002 Oct;57(5):357-64.
- (38) Stefanidis A, Melidonis A, Tournis S, Zairis M, Handanis S, Beldekos D, et al. Effect of intravenous insulin administration on left ventricular performance during non-ST-elevation acute coronary events in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology* 2003;91(10):1237-40.
- (39) Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jul;86(7):3257-65.
- (40) Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997 Apr 10;336(15):1066-71.
- (41) Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 1999 Nov 22;18(49):6853-66.

- (42) Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, Zhang Y, Jllmer T, Mannel D, et al. Role of NFkappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997 Sep 1;100(5):972-85.
- (43) Paterson RL, Galley HF, Dhillon JK, Webster NR. Increased nuclear factor kappa B activation in critically ill patients who die. *Crit Care Med* 2000 Apr;28(4):1047-51.
- (44) Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Mar;88(3):1082-8.
- (45) Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004 Sep;145(9):4084-93.
- (46) Jeschke MG, Einspanier R, Klein D, Jauch KW. Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med* 2002 Aug;8(8):443-50.
- (47) Wu XW, Thomas SJ, Herndon DN, Sanford AP, Wolf SE. Insulin decreases hepatic acute phase protein levels in severely burned children. *Surgery* 2004;135(2):196-202.
- (48) Heuer JG, Sharma GR, Zhang T, Ding C, Bailey DL, Stephens EJ, et al. Effects of hyperglycemia and insulin therapy on outcome in a hyperglycemic septic model of critical illness. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2006;60(4):865-72.
- (49) Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van EE, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006 Apr;55(4):1096-105.
- (50) Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. 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 Jan 26;293(4):437-46.
- (51) Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34(9):2208-14.
- (52) Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2005;58(5):921-4.
- (53) Bochicchio GV, Salzano L, Joshi M, Bochicchio K, Scalea TM. Admission preoperative glucose is predictive of morbidity and mortality in trauma patients who require immediate operative intervention. *American Surgeon* 2005;71(2):171-4.
- (54) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001 Oct;32(10):2426-32.

- (55) Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care* 2005;28(10):2367-71.
- (56) Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005;130(4):1144-50.
- (57) Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Annals of Thoracic Surgery* 2003;75(5):1392-9.
- (58) Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003 Oct 15;290(15):2041-7.
- (59) Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Academic Emergency Medicine* 2006;13(2):174-80.
- (60) Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocrine Journal* 2002;49(5):531-7.
- (61) Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003 Dec;78(12):1471-8.
- (62) Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004 May;56(5):1058-62.
- (63) Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, Lynch G, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke* 2004;35(8):1903-7.
- (64) McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery - An examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003;26(5):1518-24.
- (65) McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005;28(4):810-5.
- (66) Meijering S, Vogelzang M, Ligtenberg JJM, Nijsten MWN, Zijlstra JG, van der Horst ICC. A strong association between mean hyperglycemia and mortality in the medical ICU. *Intensive Care Medicine* 2003;29:S164.
- (67) Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005 Jul;59(1):80-3.

- (68) Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Mar;87(3):978-82.
- (69) Vogelzang M, Nijboer JM, van dH, I, Zijlstra F, ten Duis HJ, Nijsten MW. Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients. *J Trauma* 2006 Apr;60(4):873-7.
- (70) Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Medicine* 2006;34(3):617-23.
- (71) Wong VW, Ross DL, Park K, Boyages SC, Cheung NW. Hyperglycemia: still an important predictor of adverse outcomes following AMI in the reperfusion era. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;64(2):85-91.
- (72) Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission Hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2003;55(1):33-8.
- (73) Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, Kuhl D, Kitabchi AE. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest* 2005;128(5):3109-16.
- (74) Vriesendorp TM, DeVries JH, Hulscher JBF, Holleman F, Van Lanschot JJ, Hoekstra JBL. Early postoperative hyperglycaemia is not a risk factor for infectious complications and prolonged in-hospital stay in patients undergoing oesophagectomy: a retrospective analysis of a prospective trial. *Critical Care* 2004;8(6):R437-R442.
- (75) Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* 2005 Dec;33(12):2772-7.
- (76) Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2005 Dec;80(12):1558-67.
- (77) Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004 Aug;79(8):992-1000.
- (78) Collier B, Diaz J, Jr., Forbes R, Morris J, Jr., May A, Guy J, et al. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005 Sep;29(5):353-8.
- (79) Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 2003 Apr 15;138(8):644-50.
- (80) Harrell FE, Jr., Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep* 1985 Oct;69(10):1071-7.

- (81) Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, 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 Jul;26(1):57-65.
- (82) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
- (83) Shahian DM, Silverstein T, Lovett AF, Wolf RE, Normand SL. Comparison of clinical and administrative data sources for hospital coronary artery bypass graft surgery report cards. *Circulation* 2007 Mar 27;115(12):1518-27.
- (84) Bridgewater B, Grayson AD, Brooks N, Grotte G, Fabri BM, Au J, et al. Has the publication of cardiac surgery outcome data been associated with changes in practice in northwest England: an analysis of 25,730 patients undergoing CABG surgery under 30 surgeons over eight years. *Heart* 2007 Jun;93(6):744-8.
- (85) Yap CH, Reid C, Yui M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, et al. Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 Apr;29(4):441-6.
- (86) Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995 Feb 1;273(5):408-12.
- (87) Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005 Nov 2;294(17):2203-9.
- (88) Bellomo R, Egi M. Glycemic control in the intensive care unit: why we should wait for NICE-SUGAR. *Mayo Clin Proc* 2005 Dec;80(12):1546-8.
- (89) American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract* 2006 Jul;12(4):458-68.
- (90) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004 Apr;30(4):536-55.
- (91) Preiser JC. Intensive glycemic control in med-surg patients (European Glucontrol trial). 2007 Feb 19; 2007.
- (92) Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006 Feb 2;354(5):449-61.
- (93) Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study - A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29(4):765-70.

- (94) Farah R, Samokhvalov A, Zviebel F, Makhoul N. Insulin therapy of hyperglycemia in intensive care. *Isr Med Assoc J* 2007 Mar;9(3):140-2.
- (95) Hoedemaekers CW, Pickkers P, Netea MG, van Deuren M, van der Hoeven JG. Intensive insulin therapy does not alter the inflammatory response in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial [ISRCTN95608630]. *Critical Care* 2005;9(6):R790-R797.
- (96) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008 Jan 10;358(2):125-39.
- (97) Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991 Jul 3;266(1):93-8.
- (98) Devos P, Preiser JC. Current controversies around tight glucose control in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007 Mar;10(2):206-9.
- (99) Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE - SUGAR STUDY). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00220987?order=3> 2007
- (100) Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006 Mar;30(2):164-72.
- (101) Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006 Feb 14;113(6):e85-151.
- (102) Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000 Dec;36(7):2056-63.
- (103) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988 Aug 13;2(8607):349-60.
- (104) Le Gall Jr, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 Dec 22;270(24):2957-63.
- (105) Aragon D. Evaluation of nursing work effort and perceptions about blood glucose testing in tight glycemic control. *Am J Crit Care* 2006 Jul;15(4):370-7.
- (106) Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006 Feb;10(1):R19.

- (107) Shulman R, Finney SJ, O'sullivan C, Glynn PA, Greene R. Tight glycaemic control: a prospective observational study of a computerised decision-supported intensive insulin therapy protocol. *Crit Care* 2007 Jul 10;11(4):R75.
- (108) Vogelzang M, van der Horst I, Nijsten M.W. Hyperglycaemic index as a tool to assess glucose control: a retrospective study. *Crit Care* 2004 Jun;8(3):R122-R127.
- (109) McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, Hamielec C, Dhingra V, Rocker G, et al. Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intensive Care Med* 2004 May;30(5):798-803.
- (110) Mitchell I, Finfer S, Bellomo R, Hignett T. Management of blood glucose in the critically ill in Australia and New Zealand: a practice survey and inception cohort study. *Intensive Care Med* 2006 Jun;32(6):867-74.
- (111) Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005 Dec;33(12):2778-85.
- (112) Finkielman JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 2005 May;127(5):1749-51.
- (113) Pereira AJ, Cavalcanti AB, Correa TD, Almeida FP, Figueiredo E, Silva E. Reliability of arterial, capillary and venous point-of-care glucose measurements in the intensive care unit setting: evaluation of two glucometers. *Crit Care* 11[Suppl. 2], s56. 2007.
Ref Type: Abstract
- (114) <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00410852?order=1> . 2007. 10-5-2007.
Ref Type: Internet Communication
- (115) Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990 Jan 27;300(6719):230-5.
- (116) Vriesendorp TM, van Santen S, de Vries JH, de Jonge E, Rosendaal FR, Schultz MJ, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006 Jan;34(1):96-101.
- (117) Sylvain HF, Pokorny ME, English SM, Benson NH, Whitley TW, Ferenczy CJ, et al. Accuracy of fingerstick glucose values in shock patients. *Am J Crit Care* 1995 Jan;4(1):44-8.
- (118) Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998 Aug 22;352(9128):609-13.

APÊNDICE A – Protocolos A, B e C para Administração de Insulina

GRUPO A - PROTOCOLO PARA INFUSÃO DE INSULINA REGULAR ENDOVENOSA**FAIXA ALVO: 100mg/dL a 130 mg/dL**

- 1) DILUIÇÃO: 100U de insulina regular humana em 100mL de SF 0,9%; concentração: 1U/mL
- 2) FORMA DE ADMINISTRAÇÃO: Sempre em bombas de infusão, de forma contínua.
- 3) REALIZAÇÃO DAS GLICEMIAS CAPILARES:
 - As glicemias capilares serão realizadas através do glicosímetro portátil fornecido pela coordenação do estudo, utilizando-se material e técnica recomendados pelo fabricante
 - Serão realizadas conforme orientação contida na tabela abaixo.
 - Em pacientes com glicemias mantendo-se entre 81 e 130 mg/dL, QUE NÃO ESTÃO FAZENDO USO DE INSULINA, repetir glicemias a cada 4 horas.
 - Caso o paciente esteja recebendo doses altas de insulina (mais de 4 U/h), considere diminuir os intervalos entre as verificações de glicemia capilar.
 - Em pacientes com quadro de choque, ou que estiverem sob uso de drogas vasoconstrictoras em doses altas (p. ex.: noradrenalina em infusão > 0,05mcg/kgminuto ou dopamina em infusão > 5mcg/Kg/min) os resultados dos testes podem ser erroneamente baixos^{22,23}, recomendando-se realizar as mensurações em sangue arterial, de preferência mantendo acesso arterial (especialmente se mensurações simultâneas da glicose no sangue e arterial/venosa apresentarem diferença > 20mg/dL).
 - Recomenda-se ocasionalmente mensurar glicemia simultaneamente em sangue colhido por dígito-punção e sangue arterial ou venoso e anotar no formulário de insulino terapia. Caso haja diferença maior que 20mg/dL entre os resultados, recomenda-se realizar as glicemias em amostras de sangue arterial.
- 4) DOSES PARA INICIAR TERAPIA:
 - Glicemia capilar 131 - 160 mg/dL → 1,5U/h; repetir glicemia capilar em 1 hora
 - Glicemia capilar 161 - 200 mg/dL → 2U/h; repetir glicemia capilar em 1 hora
 - Glicemia capilar 201 – 300 mg/dL → bolus de 2U EV e infusão a 2U/h; repetir glicemia capilar em 1 hora
 - Glicemia capilar > 300 → bolus de 4U EV e infusão a 3 U/h; repetir glicemia capilar em 1 hora
- 5) AJUSTE DAS DOSES: conforme orientações contidas na tabela abaixo.
- 6) REINICIAR TERAPIA: Em pacientes que tiveram a infusão de insulina suspensa 4 horas ou mais (p. ex.: porque foi transportado para outro setor) reiniciar conforme orientações do item 4. Se menos do que 4 horas seguir a tabela abaixo.
- 7) OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:
 - **A SENSIBILIDADE À INSULINA TENDE A MELHORAR COM A RECUPERAÇÃO DO PACIENTE, PORTANTO OS REQUERIMENTOS DE INSULINA TENDEM A DIMINUIR.**
 - A dose máxima é de 50U/h.
 - De acordo com dados do Protocolo Leuven¹⁶, em média os pacientes costumam receber 6U/h nas primeiras horas, e 3U/h no segundo dia.
 - Manter o esquema enquanto estiver na UTI. Após a alta para enfermaria o tratamento com insulina endovenosa contínua deve ser interrompido. O tratamento fica a critério da equipe médica da enfermaria. Na prescrição de alta da UTI manter esquema de insulina subcutânea com objetivo menos estrito de manter a glicemia capilar < 200mg/dL, afim de evitar hipoglicemia (conforme esquema no ANEXO B).
 - Sempre que houver necessidade de interromper a dieta ou a infusão de glicose EV deve-se interromper a infusão de insulina. Nestes casos checar a glicemia capilar a cada 2 horas. Caso paciente seja previamente diabético ou mantenha níveis elevados de glicemia capilar nesses períodos, pode-se administrar insulina em doses baixas (0,5 a 1 U/h).
 - Lembrar de interromper a infusão de dieta ou glicose e a de insulina toda vez que o paciente precisar ser transportado (p. ex.: para realizar uma TC), e checar a glicemia capilar a cada 2 horas.
 - Quando o paciente for extubado ou estiver reassumindo a dieta oral e a infusão de dieta ou glicose for diminuída lembrar de diminuir ou suspender a infusão de insulina, e checar a glicemia a cada 2 horas.
 - As orientações contidas nesta seção e na tabela a seguir são diretrizes gerais, que serão aplicáveis à maioria das situações, mas que poderão necessitar adaptações para casos particulares

Em caso de dúvida contatar NOME DO INVESTIGADOR - TELEFONE

AJUSTES DA INFUSÃO DE INSULINA E REALIZAÇÃO DAS GLICEMIAS CAPILARES			
Glicemia	Varição da glicemia (mg/dl . Hora)	Ajuste	Próxima glicemia capilar
>300		Aumentar 3U/h – bolus 4U	Em 1 hora
201-300	Aumento ≥ 0	Aumentar 2U/h – bolus 2U	Em 1 hora
	Queda de 1 a 30	Aumentar 1 U/h	Em 1 hora
	Queda de 31 a 60	Manter	Em 1 hora
	Queda 61 a 100	Diminuir dose em 30%	Em 1 hora
	Queda > 100	Diminuir dose em 50%	Em 1 hora
161-200	Aumento > 40	Aumentar 1,5 U/h	Em 1 hora
	Aumento 11-40	Aumentar 1,2 U/h	Em 1 hora
	Prévia ± 10	Aumentar 1U/h	Em 1 hora
	Queda de 11 a 30	Manter	Em 1 hora
	Queda de 31 a 50	Diminuir dose em 20%	Em 1 hora
	Queda de 51 a 100	Diminuir dose em 30%	Em 1 hora
	Queda >100	Diminuir dose em 50%	Em 1 hora
146-160	Aumento > 40	Aumentar 1,5 U/h	Em 1 hora
	Aumento 20-40	Aumentar 1 U/h	Em 1 hora
	Aumento 0-20	Aumentar 0,6U/h	Em 1 hora
	Queda 1-10	Aumentar 0,4 U/h	Em 1 hora
	Queda 11-30	Manter	Em 1 hora
	Queda 31- 50	Diminuir dose em 30%	Em 1 hora
	Queda 51 - 100	Diminuir dose em 50%	Em 1 hora
	Queda > 100	Diminuir dose em 70%	Em 1 hora
131-145	Aumento > 40	Aumentar 1,5 U/h	Em 1 hora
	Aumento 25-40	Aumentar 1 U/h	Em 1 hora
	Aumento 10-25	Aumentar 0,6 U/h	Em 1 hora
	Aumento 0 - 10	Aumentar 0,3 U/h	Em 1 hora
	Queda 1-10	Manter	Em 2 horas
	Queda 11-25	Manter	Em 1 hora
	Queda 26 - 50	Diminuir dose em 30%	Em 1 hora
	Queda 51 - 100	Diminuir dose em 50%	Em 1 hora
101-130*	Aumento > 60	Aumentar 1 U/h	Em 1 hora
	Aumento 21- 60	Aumentar 0,6 U/h	Em 1 hora
	Aumento 11-20	Aumentar 0,3U/h	Em 2 horas
	Prévia - 5 a + 10	Manter	Em 2 horas
	Queda 6-20	Diminuir dose em 20%	Em 2 horas
	Queda 21 –30	Diminuir dose em 30%	Em 2 horas
	Queda 31 -50	Diminuir dose em 50%	Em 1 hora
	Queda > 50	Diminuir dose em 75%	Em 1 hora
81-100*	Aumento > 20	Aumentar 0,6 U/h	Em 1 hora
	Aumento 1-20	Manter	Em 2 horas
	Queda 0-15	Diminuir dose em 25%	Em 1 hora
	Queda 15-50	Diminuir dose em 50%	Em 1 hora
	Queda > 50	Diminuir dose em 75%	Em 1 hora
61-80	Aumento >0	Manter	Em 1 hora
	Queda de 1-80	Interromper infusão de insulina. Checar aporte de glicose.	Em 1 hora
	Queda > 80	Trate como descrito p/ glicemia 0 a 40	Em 30 minutos
41-60	Queda ≤ 80	Interromper infusão de insulina. Checar aporte de glicose. Infundir 15 mL de glicose a 50%	Em 1 hora
	Queda > 80	Trate como descrito p/ glicemia 0 a 40	Em 30 minutos
0 - 40	<ul style="list-style-type: none"> Interromper a infusão de insulina / checar aporte de glicose Infundir 30 mL de Glicose a 50% Comunicar o plantonista Preencher todos os campos do formulário de insulino terapia (inclusive sinais e sintomas) 		Em 30 minutos

*** Duas ou mais glicemias entre 81mg/dL a 130 mg/dL em pacientes que não estão recebendo insulina – manter sem insulina e glicemias a cada 4 horas.**

Em caso de dúvida contatar NOME DO INVESTIGADOR - TELEFONE

GRUPO B - PROTOCOLO PARA INFUSÃO DE INSULINA REGULAR ENDOVENOSA (Protocolo de Leuven¹⁶)

(Tradução do Suplemento para o artigo: van den Berghe, G et al. N Engl J Med 2001;345:1359-1367. Disponível na Internet: www.nejm.org)

FAIXA ALVO: 80mg/dL a 110 mg/dL

O estudo Insulina na Terapia Intensiva (Van den Berghe G et al. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367) revelou que a manutenção estrita da normoglicemia (80-110mg/dL ou 4,4,-6,1mmol/L) na vigência de enfermidades graves melhora a morbidade e a mortalidade. O controle da glicemia nestes níveis requer administração de insulina exógena em virtualmente todo o paciente de unidade de terapia intensiva (UTI). O requerimento de insulina na UTI não é uma situação estática, mas se modifica de acordo com, por exemplo, a reserva de produção de insulina e a sensibilidade do paciente antes e durante a doença crítica, aporte calórico na UTI (que normalmente é de 25 KCal/Kg/dia), a severidade da doença, a fase da doença (aguda vs. crônica), a presença ou não de infecções concomitantes, complicações, e da administração concomitante de drogas afetando a sensibilidade à insulina (administração de corticóides em altas doses, etc.). Estas considerações implicam que as seguintes diretrizes não são regras estritas, mas orientações, que precisam ser adaptadas à condição individual do paciente.

DIRETRIZES PARA TITULAÇÃO DA INSULINA NA UTI

1. Infusão de Insulina

Concentração e modo de administração: a insulina deve ser administrada por infusão endovenosa contínua através de veia central, em bomba de infusão apropriada. A concentração “standard” é de 100U de insulina regular em 100ml de NaCl 0,9% (Concentração de 1U/mL). As soluções preparadas não são estáveis após 24 horas.

2. Mensuração dos Níveis de Glicose Sérica

Os níveis de glicose em sangue total são mensurados em sangue arterial não diluído. Amostras não diluídas são obtidas pela remoção de ao menos 4 vezes o volume contido na linha arterial antes da amostra propriamente dita ser coletada. Será realizada mensuração da glicemia do sangue obtido por dígito-punção para os pacientes que não tem acesso arterial.

Após a admissão na UTI e até que a normoglicemia (80 a 110mg/dL) seja alcançada (geralmente em 12-24 horas), mensurações horárias ou a cada 2 horas da glicose sanguínea são recomendadas. Após atingir normoglicemia, mensurações a cada 4 horas são suficientes. Em caso de hipoglicemia ou quedas/aumentos abruptos da glicemia, controles mais frequentes do que a cada 4 horas são recomendados.

3. Esquema de Titulação

Início da infusão de insulina e estabilização inicial da glicemia

- Quando a glicemia excede 110mg/dL, a infusão de insulina é iniciada em dose de 2U/h.
- Se o nível de glicemia excede 220mg/dL a dose de início pode ser de 4U/h.
- Se a próxima glicemia é >140mg/dL, aumente a infusão de insulina em 2U/h.
- Se a próxima glicemia está entre 110 e 140mg/dL, aumente a infusão de insulina em 1U/h.
- Se a glicemia se aproxima de valores normais, ajuste com aumentos/diminuições de 0,1 – 0,5 U/h.
- Quando os níveis de glicemia estiverem em valores normais, mantenha a dose de insulina inalterada.

Ajustes da dose após estabilização inicial

- Se a glicemia cai abruptamente (mudança maior do que 50%) após um ajuste de dose, reduza a dose de insulina para a metade e cheque os níveis de glicose mais frequentemente.
- Se a glicemia está entre 60-80mg/dL, reduza a dose adequadamente (magnitude dependente dos níveis prévios de glicose) e cheque os níveis de glicose dentro de uma hora.
- Se a glicemia estiver entre 40-60mg/dL, suspenda a infusão de insulina, assegure aporte basal adequado de glicose e cheque a glicemia dentro de uma hora.
- Se a glicemia for <40mg/dL, suspenda a infusão de insulina, assegure aporte basal adequado de glicose, administre glicose em bolus endovenosos de 10g (20mL de glicose 50%) e cheque a glicemia dentro de uma hora.
- A sensibilidade à insulina melhora com o tempo em pacientes em UTI. Desta forma, em um paciente no qual normoglicemia estável foi obtida, o requerimento de insulina pode diminuir novamente em um estágio mais tardio. Se for o caso, e a glicemia passar a cair, ainda que dentro da faixa normal, esteja atento para a melhora da sensibilidade à insulina e reduza a dose em 20% e re-cheque as glicemias.
- Aumentos na temperatura corpórea são, invariavelmente, acompanhados de aumento no requerimento de insulina, particularmente se causados por infecção. Em contraposição, a demanda por insulina diminui

Em caso de dúvida contatar NOME DO INVESTIGADOR - TELEFONE

- A dose máxima de insulina foi arbitrariamente definida em 50U/h.
- Geralmente, obtém-se normoglicemia ($<110\text{mg/dL}$) dentro de 24 horas. Em média, a requisição de insulina é de 6 U/h durante as primeiras 6 horas (com aproximadamente 10% dos pacientes necessitando mais do que 20U/H) e de 3 U/h a partir do segundo dia de UTI.
- Após a alta da UTI, uma estratégia menos estrita deve, preferencialmente, ser adotada (glicemia $<200\text{mg/dL}$), visando evitar hipoglicemia em um ambiente de enfermaria, com menor grau de monitorização do paciente.

4. Considerações importantes a respeito de alterações no aporte calórico

Aporte adequado de glicose e calorias é essencial. A fim de evitar flutuação nos níveis de glicemia e necessidade excessivamente freqüente de reajustes da dose de insulina, administre soluções contendo glicose sempre por bomba de infusão.

Quando houver interrupções da alimentação enteral, a dose de insulina deve ser reduzida proporcionalmente, visando evitar hipoglicemia. Isto significa que, num paciente recebendo aporte nutricional inteiramente enteral, durante as horas em que a dieta for suspensa, a insulina deve ser virtualmente interrompida, apesar de que em alguns pacientes (incluindo aqueles que apresentavam diabetes requerendo insulina antes da admissão à UTI) uma dose de manutenção pode ser necessária (0,5 U/h).

Quando houver transporte do paciente para exame ou cirurgia, geralmente toda infusão endovenosa e alimentação costuma ser interrompida, e a infusão de insulina também deve ser interrompida. Cheque o nível de glicemia nestes períodos e assegure níveis adequados antes do transporte.

Sempre que um paciente é extubado e planeja-se reiniciar ingesta oral de alimentos, a dieta enteral ou parenteral é usualmente reduzida a fim de proporcionar retorno do apetite. Nestes pacientes é crucial reduzir a dose de insulina proporcionalmente (geralmente com interrupção temporária).

5. Considerações a respeito de drogas concomitantes

Glicocorticóides, particularmente em altas doses ($>90\text{mg/d}$ de hidrocortisona ou seu equivalente), agravam a resistência a insulina em pacientes de UTI. A dose de insulina para manter a normoglicemia sempre necessitará ser aumentada quando estas terapêuticas forem instituídas. Adicionalmente, com o objetivo de evitar indesejáveis flutuações no requerimento de insulina, a dose total de glicocorticóides deve, preferencialmente, ser administrada em infusão contínua.

6. Como proceder quando o paciente está pronto para receber alta para a enfermaria?

Se um paciente (previamente não insulino-dependente) está normoglicêmico com <2 U/h de insulina, a infusão de insulina pode ser descontinuada. O nível de glicemia de controle antes da alta deve ser $<200\text{mg/dL}$.

Se a insulina for necessária para manter a glicemia $<200\text{mg/dL}$, é provável que o paciente tivesse diabetes pré-existente e o seguimento com um endocrinologista deve ser planejado. O regime de insulina deve ser orientado em consenso com o médico assistente para garantir seguimento adequado na enfermaria.

Etiqueta

GRUPO C - PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA REGULAR SUBCUTÂNEA

1) FORMA DE ADMINISTRAÇÃO

- A insulina regular humana deve ser administrada pura através de injeção subcutânea.
- A injeção deve ser realizada com o paciente na posição deitada, na face anterolateral e posterolateral da cintura abdominal, alternando os lados direito e esquerdo.
- As injeções serão realizadas logo após a verificação das glicemias capilares.

2) REALIZAÇÃO DAS GLICEMIAS CAPILARES:

- As glicemias capilares serão realizadas através do glicosímetro portátil fornecido pela coordenação do estudo, utilizando-se material e técnica recomendados pelo fabricante
- As glicemias capilares deverão ser realizadas a cada 4 horas.
- A critério médico o intervalo poderá ser diminuído.
- Em pacientes com quadro de choque, ou que estiverem sob uso de drogas vasoconstrictoras em doses altas (p. ex.: noradrenalina em infusão > 10 mcg/minuto ou dopamina em infusão > 10mcg/Kg/min) os resultados dos testes podem ser erroneamente baixos^{22,23}, recomendando-se realizar as mensurações em sangue arterial, de preferência mantendo acesso arterial (especialmente se mensurações simultâneas da glicose no sangue e arterial/venosa apresentarem diferença > 20mg/dL).
- Pela manhã mensurar glicemia simultaneamente em sangue colhido por digitopunção e sangue arterial ou venoso e anotar no formulário de insulino terapia. Caso haja diferença > 20mg/dL entre os resultados, recomenda-se realizar as glicemias em amostras de sangue arterial.

3) DOSES

- A dose de insulina regular, em cada administração, deverá ser determinada de acordo com a glicemia capilar obtida imediatamente antes.
- Determinação das doses:
 - Glicemia de 0 a 150mg/dL – não administrar insulina regular
 - Glicemia entre 151mg/dL e 200mg/dL – administrar 4U de insulina regular
 - Glicemia entre 201 e 250mg/dL – administrar 6U de insulina regular
 - Glicemia entre 251 e 300mg/dL – administrar 8 U de insulina regular
 - Glicemia acima de 301mg/dL – administrar 10U de insulina regular
- As doses e a forma de administração (subcutânea ou EV) poderão ser modificadas a critério do médico intensivista. Isto poderá ser feito, por exemplo, nos casos de pacientes que apresentarem episódios de hipoglicemia com o esquema acima, ou então hiperglicemia acentuada, não controlada com o esquema acima.

4) HIPOGLICEMIA

- Em caso de glicemia < 80mg/dL associada a sinais, sintomas (p. ex.: piora do nível de consciência):
 - Infundir 60 mL de Glicose a 50% em bolus
 - Comunicar o plantonista
 - Recheckar a glicemia em 30 minutos
 - Preencher todos os campos do formulário de insulino terapia (inclusive sinais e sintomas)
- Em todos os casos de glicemia < 60 mg/dL:
 - Infundir 60 mL de Glicose a 50% em bolus
 - Comunicar o plantonista
 - Recheckar a glicemia em 30 minutos
 - Preencher todos os campos do formulário de insulino terapia (inclusive sinais e sintomas)
- Em casos de glicemias entre 61mg/dL e 79 mg/dL:
 - Infundir 30mL de Glicose a 50% em bolus
 - Recheckar a glicemia em 30 minutos

Em caso de dúvida contatar NOME DO INVESTIGADOR - TELEFONE

APÊNDICE B – Ficha Clínica

ESTUDO RANDOMIZADO, ABERTO, DE FASE II, PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE DOIS PROTOCOLOS PARA INFUSÃO DE INSULINA ENDOVENOSA E UM PROTOCOLO DE INFUSÃO DE INSULINA SUBCUTÂNEA, EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS

FICHA CLÍNICA

INICIAIS DO PACIENTE:

Nº DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nº centro

Nº paciente

**Favor não enviar esta página para o Centro de Pesquisa Clínica Albert Einstein –
Manter localmente no arquivo do paciente**

VERSO

INFORMAÇÕES PARA CONTATO

Identificação do paciente:

Nº do centro

Nº Paciente

Iniciais do paciente:

1º 2º última

Arquive as informações para contato no arquivo do paciente e não envie para o Centro de Pesquisa Clínica Albert Einstein

Data da Visita:

Dia

Mês

Ano

Nome do Paciente (utilize letra de forma, legível)

Primeiro Nome

Segundo Nome

Último Sobrenome

Rua/Av,

Nº,

Complemento.

CEP

Cidade

Estado

Telefone Residencial

Telefone Celular

Telefone Comercial

E-mail

Número do prontuário

Médico do Paciente (caso o paciente faça acompanhamento regular com algum clínico)

Nome/Sobrenome

Instituição

Endereço Comercial

E-mail

Telefone

CEP

Cidade

Estado

Familiar ou amigo do paciente (familiar próximo ou amigo **mais jovem** e que **não** vive com o paciente)

Relação

Nome

Endereço (Rua, Nº, Apt)

CEP

Cidade

Estado

E-mail

Telefone residencial

Celular

Por favor não envie este formulário para o Centro Coordenador do Projeto – mantenha no arquivo do paciente

VERSO**FICHA CLÍNICA**
INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO**I. INSTRUÇÕES GERAIS**

- A. Escreva com letra de forma, legível, utilizando caneta esferográfica preta.
- B. Após obter o número de identificação do paciente por meio do Sistema de Randomização via internet, transcreva este número, bem como o número do centro e as iniciais do paciente no local apropriado na capa da Ficha Clínica.
- C. Preenchimento das iniciais do paciente: escreva a inicial do primeiro nome, nome do meio e após o último nome. Caso não tenha nome do meio escreva um travessão no espaço do meio. As iniciais devem ser escritas da mesma forma em todas as páginas da Ficha Clínica.
- D. Sempre que preencher a Ficha Clínica confira as iniciais do paciente e número de identificação para preencher a Ficha Clínica do paciente correto.
- E. Preencha todos os campos da Ficha Clínica, a menos que esteja indicado que não é de preenchimento obrigatório.

II. DEFINIÇÃO DO DIA 0

- A. O dia da randomização deve ser considerado como o dia 0.
- B. A contagem de dias deve ter como referência o dia 0 (e não o dia da admissão).

III. CORREÇÕES

- A. Nunca apague dados já escritos na Ficha Clínica.
- B. Da mesma forma, nunca utilize fluido corretor (Ex.: Liquid Paper[®]).
- C. Nunca rasure ou faça correções sobre as entradas.
- D. Para corrigir faça uma linha horizontal sobre a entrada incorreta (mantendo a legibilidade do valor original) e escreva a resposta correta próximo ao campo original (se for dado alfanumérico) ou assinale “X” no campo correto. Você deve então datar e rubricar próximo à correção.

IV. ENVIO DA FICHA CLÍNICA

- A. Ao completar a Ficha Clínica as páginas originais deverão ser entregues ao Centro Coordenador do Estudo e as cópias ficarão retidas com o investigador.

RANDOMIZAÇÃO – Visita 1 (Pág 1 de 3)**FC 1****Identificação do paciente:**

Nº do centro

Nº Paciente

Iniciais do paciente:

1º 2º última

A. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (1, 2 e 3 devem estar presentes)

	Não	Sim	
1. Paciente clínico admitido em UTI	☐	☐	
E			
2. Glicemia (capilar, venosa ou arterial) $\geq 150\text{mg/dL}$ em pelo menos um episódio	☐	☐	
E			
3. Presença de ao menos um dos seguintes critérios:	☐	☐	↓
A. Paciente em ventilação mecânica (p/ um processo agudo), com previsão de persistir em VM por mais do que 24 horas	☐	☐	Não Sim
B. Politraumatizado	☐	☐	
C. Grande queimado	☐	☐	
D. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, caracterizada por ao menos 3 dos seguintes:	☐	☐	↓
○ Temp. $\geq 38^\circ\text{C}$ ou $\leq 36^\circ\text{C}$ (temp. central; ou $\geq 37,5^\circ\text{C}$ se temp. axilar ou oral). A hipotermia deve ser confirmada por aferição de temperatura central.	☐	☐	Não Sim
○ FC $\geq 90\text{bpm}$. Se o paciente apresenta condição médica ou tomando medicação que impeçam a taquicardia, precisam preencher apenas 2 critérios, excluindo a FC)	☐	☐	
○ Freq. respiratória ≥ 20 ventilações/min ou $\text{PaCO}_2 \leq 32\text{mmHg}$, ou estar em VM para processo agudo	☐	☐	
○ Leucócitos ≥ 12.000 céls./mm ³ , ≤ 4.000 céls./mm ³ , ou 10% de formas imaturas	☐	☐	

B. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO – (a resposta deve ser NÃO para critérios 1 a 6)

	Não	Sim
1. Pacientes com menos de 21 anos	☐	☐
2. Pacientes cirúrgicos (cirurgia realizada a menos de 24 horas antes da admissão do paciente à UTI)	☐	☐
3. Pacientes com cetoacidose diabética	☐	☐
4. Pacientes com estado hiperosmolar não-cetótico	☐	☐
5. Pacientes com diagnóstico estabelecido de morte cerebral	☐	☐
6. Pacientes moribundos cuja morte é julgada iminente	☐	☐

VERSO**CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA O ESTUDO**

- para todas as questões assinale o campo “sim” ou “não”.
- os critérios de inclusão 1,2 e 3 devem estar presentes e todos os critérios de exclusão (1 a 6) devem estar checados em “não”. para que um paciente possa ser incluído.

RANDOMIZAÇÃO – Visita 1 (Pág 2 de 3)**FC 2**

Identificação do paciente:

Nº do centro

Nº Paciente

Iniciais do paciente:

1º 2º última

PARTE A: AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE**Antes de realizar a randomização via web verifique os itens abaixo:**

- ☐ Este paciente preenche todos os critérios de inclusão (SIM para Critérios de Inclusão 1-4) e nenhum de exclusão (NÃO para Critérios de Exclusão 1-6)?
- ☐ O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido?

O paciente deve preencher os critérios de elegibilidade e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deve ter sido obtido para que possa ser randomizado.

PARTE B: ALOCAÇÃO DO TRATAMENTO

Por favor, acesse o Sistema de Randomização via web (www.einstein.br/cpc) para realizar a randomização.

1. Data da randomização: Hora:

Dia Mês Ano Horário de 24hs

O Sistema de Randomização fornecerá os seguintes dados:

2. Número de Identificação do Paciente: **Registre este número no cabeçalho de todas as Fichas Clínicas deste paciente.**

3. Número de Tratamento: **Registre abaixo o Número de Tratamento fornecido pelo Sistema de Randomização:**

☐ Grupo A

4. Grupo (Protocolo para Administração de Insulina): Registre ao lado o grupo para o qual o paciente foi alocado:

☐ Grupo B☐ Grupo C

Inicie o Protocolo para Administração de Insulina alocado para este paciente – mantenha uma cópia do Protocolo para Administração de Insulina na prancheta do paciente.

DADOS DE ADMISSÃO

1. Data de nascimento: 2. Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

Dia Mês Ano

3. Raça: ☐ Branca ☐ Preta ☐ Amarela ☐ Parda ☐ Indígena

4. Peso: , Kg 5. Altura: , m

6. Data da admissão hospitalar:

7. Data da admissão à UTI: Hora:

Dia Mês Ano Horário de 24hs

8. Diagnóstico principal:

CID

9. Doenças atuais associadas:

10. História de Diabetes Melito?

☐ Não☐ Sim

Assinale apenas 1
dos tratamentos →

☐ tto com insulina (com ou sem hipoglicemiante oral)☐ tto com hipoglicemiante oral☐ apenas dieta

VERSO**DOENÇAS ATUAIS ASSOCIADAS**

- utilize o número necessário de campos (não é necessário preencher todos).

RANDOMIZAÇÃO – Visita 1 (Pág 3 de 3)**FC 3****Identificação do paciente:**

Nº do centro

Nº Paciente

Iniciais do paciente:

1º 2º última

DADOS PARA O APACHE II (complete com os piores valores observados nas primeiras 24 hs após a admissão à UTI).

Temperatura (°C): , Pressão arterial média (mmHg): Freq cardíaca (bpm):

Freq. respiratória (mm): Se FIO₂ ≥ 50%: ☐ FIO₂ (%):

PaO₂ (mmHg): , Glasgow: PaCO₂ (mmHg): ,

pH (arterial): , Se Gaso Art não disponível: HCO₃⁻ (mmol/L): , Na (mmol/L):

K (mmol/L): , Creatinina (mg/dL): , → se alterada ☐ aguda ☐ crônica

Ht(%): Leucócitos (x10³/mm³): ,

INSUFICIÊNCIA ORGÂNICA CRÔNICA OU IMUNODEFICIÊNCIA (possível marcar mais de uma opção):

- ☐ Doença gastrointestinal – cirrose (comprovada por biópsia); hipertensão portal documentada ou HDA progressiva por varizes; episódios progressivos de insuficiência hepática, encefalopatia., coma
- ☐ Doença renal – diálise crônica (peritoneal e/ou hemodiálise)
- ☐ Doença cardiovascular – sintomas cardiovasculares aos mínimos esforços ou em repouso (NYHA classe IV)
- ☐ Doença respiratória – doença pulmonar obstrutiva, restritiva ou vascular causando restrições aos menores movimentos; hipoxemia ou hiperapnia crônica; hipertensão pulmonar severa (> 40mmHg); policitemia secundária
- ☐ Imunodeficiência -
- ☐ Imunossupressão por QT, RT ou corticóides em altas doses
 - ☐ leucose aguda ou cron. agudizada
 - ☐ Neoplasia sem metástase comprovada ou documentada
 - ☐ Presença de tumor sólido com metástases
 - ☐ linfoma
 - ☐ mieloma múltiplo
 - ☐ transplante de órgãos
 - ☐ AIDS com manifestações clínicas

CATEGORIA DIAGNÓSTICA (marcar somente uma opção):**CLÍNICO****Respiratório**

- ☐ Asma/alergia
- ☐ DPOC
- ☐ Edema pulmonar ã-cardiogênico
- ☐ Pós-parada respiratória
- ☐ Aspiração/intoxicação exógena
- ☐ Embolia pulmonar
- ☐ Infecção pulmonar
- ☐ Neoplasia pulmonar

Cardiovascular

- ☐ Hipertensão arterial
- ☐ Arritmia cardíaca
- ☐ Insuf. Cardíaca congestiva
- ☐ Choque hemorrágico/hipovolemia
- ☐ Doença coronariana
- ☐ Seps
- ☐ Pós-parada cardíaca
- ☐ Choque cardiogênico
- ☐ Aneurisma dissecante torácico/abdominal

Trauma

- ☐ Politraumatismo
- ☐ Trauma de crânio (isolado)

Neurológico

- ☐ Crises convulsivas
- ☐ Hemorragia IC, SD ou AS

Diversas

- ☐ Uso de drogas
- ☐ Cetoacidose diabética
- ☐ Sangramento digestivo

PÓS-OPERATÓRIO (Admitido diretamente do Centro Cirúrgico)

- ☐ Cirurgia de urgência (marcada com <24hs de antecedência)
- ☐ Cirurgia eletiva (marcada com >24hs de antecedência)

Respiratório

- ☐ Cirurgia torácica por neoplasia
- ☐ Insuficiência respiratória após cirurgia

Cardiovascular

- ☐
- ☐ Admissão por doença cardiovascular crônica
- ☐ Cirurgia vascular periférica
- ☐ Cirurgia cardíaca valvar
- ☐ Choque hemorrágico

Trauma

- ☐ Politrauma
- ☐ Trauma de crânio isolado

Neurológico

- ☐ Craniotomia por hemorragia IC, SD, SA
- ☐ Laminectomia ou outra cirurgia de medula
- ☐ Craniotomia por neoplasia

Diversas

- ☐ Cirurgia GI por sangramento digestivo
- ☐ Cirurgia GI por neoplasia
- ☐ Cirurgia GI por perfuração/obstrução
- ☐ Cirurgia renal por neoplasia
- ☐ Transplante renal

Se nenhum diagnóstico anterior assinale:☐ Clínico ☐ Cirúrgico**E assinale o principal sistema acometido:**

- ☐ Respiratório ☐ Cardiovascular
- ☐ Neurológico ☐ Gastrointestinal
- ☐ Metabólico/renal

VERSO**INSTRUÇÕES PARA PREENCHER DADOS PARA O APACHE II**

- preencha logo que o paciente tiver completado 24 horas de internação em UTI
- insira o pior valor observado nas primeiras 24 horas de internação na UTI.
- São classificados como Pós-operatória apenas os pacientes que vierem diretamente do centro cirúrgico, os demais devem ser classificados como clínicos.

EVOLUÇÃO NA UTI – Visita 2

FC 4
Identificação do paciente:

Nº do centro

Nº Paciente
Iniciais do paciente:

1º 2º última
DADOS PARA O SOFA
DIA 0 – DIA DA RANDOMIZAÇÃO (nos campos abaixo, se houver mais de um valor, anotar o pior)

 Relação PaO₂/FIO₂ :

Recebe Suporte Ventilatório:

☐ Não

☐ Sim

 Plaquetas (x 10³/mm³):

Bilirrubina (mg/dL):

 ,

Glasgow Coma Scale:

Cardiovascular (assinale o pior):

☐ 0 . Sem hipotensão e sem vasconstrictores

☐ 3. Dopamina > 5 ou epinefrina ≤ 0,1 ou norepinefrina ≤ 0,1

☐ 1. PAM < 70 mmHg

☐ 4. Dopamina > 15 ou epinefrina > 0,1 ou norepinefrina > 0,1

☐ 2. Dopamina ≤ 5 ou dobutamina (qualquer dose)

Creatinina (mg/dL):

 ,

Débito urinário (nas primeiras 24 horas – em mL):

DIA 5 – 5 DIAS APÓS RANDOMIZAÇÃO (nos campos abaixo, se houver mais de um valor, anotar o pior)

 Relação PaO₂/FIO₂ :

Recebe Suporte Ventilatório:

☐ Não

☐ Sim

 Plaquetas (x 10³/mm³):

Bilirrubina (mg/dL):

 ,

Glasgow Coma Scale:

Cardiovascular (assinale o pior):

☐ 0 . Sem hipotensão e sem vasconstrictores

☐ 3. Dopamina > 5 ou epinefrina ≤ 0,1 ou norepinefrina ≤ 0,1

☐ 1. PAM < 70 mmHg

☐ 4. Dopamina > 15 ou epinefrina > 0,1 ou norepinefrina > 0,1

☐ 2. Dopamina ≤ 5 ou dobutamina (qualquer dose)

Creatinina (mg/dL):

 ,

Débito urinário (nas primeiras 24 horas – em mL):

DADOS LABORATORIAIS (Preencher no dia da alta da UTI)

 Plaquetas - menor contagem de plaquetas durante a internação em UTI (x 10³/mm³):

Creatinina - maior valor durante a internação em UTI (mg/dL):

 ,

Uréia - maior valor durante a internação em UTI (mg/dL):

 ,

Bilirrubina total - maior valor durante a internação em UTI (mg/dL):

 ,
ALTA DA UTI

Data da alta da UTI:

Dia
Mês
Ano

Condição da alta da UTI:

☐ Para enfermaria

☐ Para unidade semi-intensiva

☐ Para o domicílio

☐ Óbito → complete o CRF 7

☐ Para outro hospital ou instituição

 Pessoa que completa a
ficha clínica:

Nome
Assinatura

Dia

Mês

Ano

VERSO

TABELA SOFA DE DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS^a

Escore SOFA	1	2	3	4
Ventilação PaO ₂ /FIO ₂	<400	<300	<200	<100 com suporte ventilatório
Coagulação Plaquetas x 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Hepático Bilirrubina mg/dL	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular Hipotensão ^b	PAM <70mmHg	Dopamina ≤ 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5 ou epinefrina ≤ 0,1 ou norepinefrina ≤ 0,1	Dopamina >15 ou epinefrina >0,1 ou norepinefrina > 0,1
Neurológico GCS	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina, mg/dL ou produção de urina	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou < 500mL/dia	>5,0 ou <200mL/dia

^a Adaptado de Vincent et al. 1996. ^b Doses em microgramas/Kg/min; agentes adrenérgicos administrados por pelo menos 1 hora.

- considerar sempre o valor ou alteração clínica mais anormal observado no período.
- Para pacientes sedados preencher com o último valor disponível antes de ser sedado.
- **Solicitar gasometria, plaquetas, bilirrubina total e creatinina nos dias da randomização (dia 0) e dia 5.**

ALTA DA UTI

- Nos campos para causa do óbito na UTI utilize o número necessário de campos (não é necessário preencher todos).
- caso o paciente seja transferido para outra UTI, os dados de Alta da UTI e Alta hospitalar deverão ser preenchidos através de consulta ao prontuário do hospital para o qual o paciente foi transferido.

ALTA HOSPITALAR E SEGUIMENTO DE 90 DIAS – Visitas 3 e 4 FC 5

Identificação do paciente:

--	--	--

Nº do centro

--	--	--	--

Nº Paciente

Iniciais do paciente:

--	--	--

1º 2º última

ALTA HOSPITALAR

Internação hospitalar maior do que 60 dias? ☐ Não ☐ Sim → Se sim, complete o seguimento hospitalar aos 60 dias

Data da alta hospitalar (ou data do preenchimento se internação > 60 dias) :

--	--

Dia

--	--

Mês

--	--	--	--

Ano

Condição da alta hospitalar:

☐ Para o domicílio☐ Para outro hospital ou instituição☐ Óbito → complete o CRF 7

SEGUIMENTO DE 90 DIAS (A contar da data da randomização)

Data da evolução:

--	--

Dia

--	--

Mês

--	--	--	--

Ano

Condição aos 90 dias:

☐ Não necessita de assistência de terceiros e voltou a trabalhar (ou retomou plenamente atividades usuais no caso de pessoas que não trabalhavam antes da internação)

☐ Não necessita de assistência de terceiros, porém não voltou a trabalhar (ou não retomou plenamente atividades usuais no caso de pessoas que não trabalhavam antes da internação).

☐ Necessita de assistência de terceiros para cuidados pessoais.

☐ Óbito → complete o CRF 7

Pessoa que completa a
ficha clínica:

Nome

Assinatura

--	--

Dia

--	--

Mês

--	--	--	--

Ano

VERSO

ALTA HOSPITALAR

- Se o período de internação hospitalar for mais longo do que 60 dias preencha a evolução hospitalar aos 60 dias.
- Caso o paciente receba alta da UTI, mas durante sua evolução em outras unidades do hospital seja transferido para outro hospital, as informações da ficha clínica do item alta hospitalar deverão ser resgatadas através de consulta ao prontuário do hospital para o qual o paciente foi transferido.

SEGUIMENTO DE 90 DIAS (A CONTAR DA DATA DA RANDOMIZAÇÃO)

- O seguimento de 90 dias deve ser realizado 90 dias ou mais após a data da randomização.
- Se o paciente teve alta hospitalar o seguimento pode ser realizado por contato telefônico

EVENTOS ADVERSOS GRAVES**FC 6**

Identificação do paciente:

N° do centro

N° Paciente

Iniciais do paciente:

1° 2° última

EVENTOS ADVERSOSOcorreram episódios de glicemia <60mg/dL? ☐ Não ☐ Sim

Se sim indique data e hora:

Dia

Mês

Ano

Horário de 24hs

Apresentou algum episódio de hipoglicemia associado a:

Crises convulsivas? ☐ Não ☐ SimSeqüela neurológica? ☐ Não ☐ SimSurgimento de coma? ☐ Não ☐ SimOutra situação que representa risco de vida? ☐ Não ☐ Sim**EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS**

Evento adverso

Data de início e resolução

Desfecho

Seriedade

Causalidade

- ☐ Persistiu
☐ Recuperou
☐ Óbito

(código)

☐ Não☐ Sim

Complete a FC 7

Evento adverso

Data de início e resolução

Desfecho

Seriedade

Causalidade

- ☐ Persistiu
☐ Recuperou
☐ Óbito

(código)

☐ Não☐ Sim

Complete a FC 7

Evento adverso

Data de início e resolução

Desfecho

Seriedade

Causalidade

- ☐ Persistiu
☐ Recuperou
☐ Óbito

(código)

☐ Não☐ Sim

Complete a FC 7

Pessoa que completa a
ficha clínica:

Nome

Assinatura

Dia

Mês

Ano

VERSO

EVENTOS ADVERSOS

- Caso ocorram episódios de hipoglicemia ou alguma das condições que caracterizam hipoglicemia grave assinalar “sim” no campo do item apropriado logo após a ocorrência. Ao final da internação em UTI, checar em “não” para os eventos que não tenham ocorrido.

EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS

Para este estudo e para fins de relato ao CEP, deve ser utilizada como definição de evento adverso sério todas as ocorrências médicas que estejam relacionadas à hipoglicemia, hiperglicemia, utilização da insulina ou realização dos controles de glicemia (através de dígito-punção ou coleta de sangue arterial/venoso) e que se enquadrem em pelo menos um dos itens descritos abaixo.

- Seriedade – códigos (motivo pelo qual o evento adverso foi considerado sério):
 1. resultou em óbito
 2. representou risco de vida
 3. resultou em prolongamento da hospitalização pré-existente
 4. resultou em incapacitação significativa ou persistente
 5. resultou em mal-formação congênita ou anomalia congênita
 6. resultou em algum outro evento médico que foi considerado significativo

ENVIO DAS FICHAS CLÍNICAS - FCs

Enviar fotocópias das Fichas Clínicas de Eventos Adversos (FCs 6) em 24 horas por FAX (3747-0302)

ÓBITO**FC 7****Identificação do paciente:***Nº do centro**Nº Paciente***Iniciais do paciente:***1º 2º última***DATA DO ÓBITO:***Dia**Mês**Ano*

Hora:

*Horário de 24hs***ÓBITO – CAUSA****DOENÇA****CID**CAUSA - Doença ou estado
mórbido que causou o óbitoANTECEDENTES –
Estados mórbidos que
produziram a causa acima
mencionada, registrando em
último lugar a causa baseOUTRAS DOENÇAS –
Estados mórbidos que
contribuíram para o óbito,
mas não entram na cadeia
acima.**ÓBITO – CATEGORIA:**

- ☐ Disfunção de múltiplos órgãos com foco séptico definido
- ☐ Disfunção de múltiplos órgãos sem foco séptico definido
- ☐ Morte Cardiovascular
- ☐ Insuficiência respiratória
- ☐ Outra

DOCUMENTOS FONTE:

Por favor indique os documentos fonte que serão enviados ao Centro Coordenador :

- ☐ Declaração de óbito
- ☐ Relato de autópsia
- ☐ Evoluções hospitalares
- ☐ Outros documentos: _____
- ☐ Resumo de alta hospitalar
- _____

Pessoa que completa a
ficha clínica:**Nome****Assinatura***Dia**Mês**Ano*

VERSO**ÓBITO**

- Envie cópias dos documentos fonte que indicam a causa do óbito.

FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO DE PARÂMETROS CLÍNICOS

1.1 NOME: _____

92

[illegible][illegible]

FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO DE PARÂMETROS CLÍNICOS

1.3 NOME: _____

93

	35° dia	36° dia	37° dia	38° dia	39° dia	40° dia	41° dia	42° dia	43° dia	44° dia	45° dia	46° dia	47° dia	48° dia	49° dia	50° dia	51° dia	52° dia
Data	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Vent Mecânica																		
Transfusão de hemácias (n° de unidades)																		
Método Dialítico																		
Dopa (> 1 hora)																		
Nora (> 1 hora)																		
Antibiótico																		
Nutrição enteral																		
Nutr. parenteral																		
Jejum (todo o período)																		

	53° dia	54° dia	55° dia	56° dia	57° dia	58° dia	59° dia	60° dia
Data	/	/	/	/	/	/	/	/
Vent Mecânica								
Transfusão de hemácias (n° de unidades)								
Método Dialítico								
Dopa (> 1 hora)								
Nora (> 1 hora)								
Antibiótico								
Nutrição enteral								
Nutr. parenteral								
Jejum (todo o período)								

Preencher os campos com S para sim e N para não.

No campo Transfusão de hemácias anotar o n° de unidades transfundidas

Os dados deste formulário devem ser coletados durante a internação em UTI – não é necessário coletar dados sobre a evolução hospitalar.

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : () M ☒ () F ☒
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: () M ☒ () F ☒
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Estudo Randomizado, Aberto, de Fase II, para Avaliação da Eficácia e Segurança de Dois Protocolos para Infusão de Insulina Endovenosa e um Protocolo de Infusão de Insulina Subcutânea, em Pacientes Criticamente Enfermos

PESQUISADOR: Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti

CARGO/FUNÇÃO: Médico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 95.135

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Epidemiologia / FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	☒	RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☒
RISCO BAIXO	☒	RISCO MAIOR	☒		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 11 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**1. Justificativa e os objetivos da pesquisa**

Todas as pessoas para manterem as funções de seu organismo necessitam de energia. A principal fonte de energia é a glicose (açúcar). Depois que comemos, os alimentos são digeridos e o açúcar (glicose) passa para o sangue e, para que ele possa entrar nas células (lugar onde o açúcar se transformará em energia), é necessária a ação de uma substância produzida em nosso corpo, chamada insulina. Para que o açúcar seja transformado em energia, depois de estar dentro da célula, é necessária a ação de outras substâncias.

Quando a pessoa encontra-se muito doente, ocorrem alterações neste processo. A quantidade de insulina produzida pelo organismo não é suficiente, o que faz com que a quantidade de açúcar no sangue fique muito alta (situação esta chamada de hiperglicemia), já que o açúcar não consegue entrar na célula sem a ajuda da insulina. Isto acontece mesmo nas pessoas internadas em UTI que nunca tiveram diabetes.

Pesquisas científicas têm mostrado que quando as pessoas ficam com quantidades altas de açúcar no sangue elas podem ter vários problemas, como dificuldade em fechar ferimentos e maior chance de desenvolver infecções.

Normalmente os pacientes que apresentam açúcar elevado no sangue, quando estão internados em uma Unidade de Terapia Intensiva, são medicados com insulina, porém somente quando os valores ficam muito altos. Ou seja, o controle dos níveis de açúcar no sangue (glicose) não é rigoroso. Algumas vezes ao dia (geralmente a cada quatro horas) uma pequena picada é dada na ponta de um dedo e uma gota de sangue é coletada. A quantidade de açúcar no sangue é medida nesta gota. Conforme o nível de açúcar medido, uma injeção de insulina é feita na camada de gordura abaixo da pele, geralmente na barriga.

O objetivo deste estudo é avaliar diferentes esquemas de administração de insulina para pacientes internados em UTI, especialmente quanto à capacidade de manter os níveis de açúcar no sangue normais e avaliar o risco de reduções do açúcar do sangue a níveis abaixo do normal. Para isto os participantes desta pesquisa serão distribuídos em três grupos por meio de sorteio. Cada grupo será tratado com um esquema diferente de administração de insulina. Haverá dois grupos que receberão insulina de forma contínua infundida em veia (infusão endovenosa) e um grupo que receberá insulina injetada na gordura abaixo da pele (injeção subcutânea) a cada quatro horas. Este último esquema é o utilizado atualmente para a maioria dos pacientes na UTI. O ajuste da administração da insulina para todos os grupos (todos os participantes) será guiado conforme o nível de açúcar medido no sangue. Estas medidas serão mais frequentes nos grupos que receberem insulina na veia (endovenosa).

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais**COMO SERÁ O ESTUDO?**

Os pacientes que aceitarem participar deste estudo serão separados em três grupos através de sorteio, com a finalidade de comparar a evolução dos pacientes. As chances de ser incluído em cada um dos três grupos é a mesma.

O primeiro grupo receberá insulina diretamente na veia de forma contínua, para manter os níveis de açúcar no sangue parecidos com os de uma pessoa sadia (entre 100mg/dL e 130 mg/dL). A intervalos de horas variados (intervalo de uma a quatro horas), terão o valor de açúcar no sangue da ponta do dedo medido. A verificação freqüente do açúcar no sangue serve para administrar a dose correta de insulina, evitando tanto que o açúcar fique alto como muito baixo. O açúcar muito baixo também é ruim, podendo causar alguns problemas que serão explicados adiante.

O segundo grupo também receberá insulina diretamente na veia, entretanto o objetivo deste esquema é manter o açúcar em níveis ainda mais rigorosos (entre 80mg/dL e 110mg/dL). A verificação de açúcar no sangue da ponta do dedo será realizada de forma similar ao esquema do grupo anterior.

O terceiro grupo será tratado como são normalmente tratados os pacientes internados em UTI, ou seja, os pacientes que forem sorteados para este grupo receberão insulina somente quando a quantidade de glicose no sangue for muito alta (maior do que 200 mg/dL), através de injeção na camada de gordura abaixo da pele (subcutânea). Estes pacientes terão seu sangue da ponta do dedo coletado a cada quatro horas. A verificação do açúcar também serve para acertar a dose da insulina que deve ser injetada. A diferença é que como o controle é menos rigoroso o exame da gota de sangue da ponta do dedo pode ser realizado menos vezes (de 4 em 4 horas).

Conforme os resultados deste estudo poderemos estabelecer:

- A eficácia dos esquemas de controle do açúcar do sangue em manter os níveis bem controlados
- A segurança – ou seja, a frequência de episódios de açúcar baixo no sangue
- E a praticidade do uso dos diferentes esquemas de controle do açúcar do sangue.

COLETAS DE SANGUE

Durante o dia, para controle da quantidade de açúcar no sangue, será obtido sangue da ponta dos dedos através de pequenos furos feitos com agulha bem fina. Este sangue será colocado em um aparelho manual que medirá a quantidade de açúcar no sangue.

Caso o paciente esteja com a pressão muito baixa e precise de medicações para aumentar e manter a pressão, não será obtido sangue das pontas dos dedos, pois os valores de açúcar neste local podem apresentar valores errados. Quando isso ocorrer será deixado uma artéria (um tipo de veia) sempre puncionada para pegar o sangue para o exame.

O QUE EU TENHO QUE FAZER?

O senhor(a) deve estar disposto a se submeter a todos os exames e procedimentos relevantes ao estudo. Antes de qualquer procedimento relacionado com o estudo o senhor(a) será comunicado.

3. Desconfortos e riscos esperados

EFEITOS COLATERAIS DO REMÉDIO EM ESTUDO

Todos os medicamentos têm potencial de causar efeitos colaterais ou outras reações. O(a) senhor(a) pode ter alguns ou nenhum efeito durante o estudo. Pode haver riscos envolvidos nesses tratamentos que não foram identificados até o momento. Contudo, o(a) senhor(a) será informado sobre qualquer nova descoberta sobre este remédio que possa ou não modificar seu desejo de continuar participando deste estudo. Durante o estudo o(a) senhor(a) será monitorado quanto à ocorrência de possíveis efeitos colaterais.

O principal efeito colateral relacionado com a utilização da insulina é a quantidade de açúcar no sangue ficar muito baixa (este problema é a hipoglicemia). Quando a quantidade de açúcar no sangue fica muito baixa o paciente pode apresentar ansiedade, nervosismo, tremores, suor, batimento rápido do coração, fome, irritabilidade, vontade de vomitar, dor no peito, palidez, alteração no ritmo do batimento do coração, dor de cabeça, alterações na visão, formigamento, fraqueza, confusão mental, perda da memória, mudança do comportamento, paralisia de um lado do corpo, perda da capacidade de falar, convulsão (contração violenta e involuntária dos músculos) e coma.

Outros efeitos colaterais que já foram encontrados com a insulina são raros e um deles é alergia (hipersensibilidade) no local onde foi aplicada a injeção (no caso em que a injeção aplicada na camada de gordura abaixo da pele). Este problema ocorre com o uso de insulina bovina ou suína. Neste estudo utilizaremos apenas insulina humana, para a qual há risco mínimo de ocorrer alergia. A alergia pode acontecer logo após a aplicação da injeção ou algum tempo depois e se manifesta através de coceira, pequenas bolhas (pápulas), vermelhidão, endurecimento ou caroços na ou embaixo da pele, ou dor mais forte do que o normal no local da injeção, que também podem ser ao redor do local de injeção. Reações alérgicas graves são muito raras, e estão acompanhadas de vermelhidão por todo o corpo, inchaço na pele e mucosa (angioedema), respiração difícil (broncoespasmo), queda da pressão arterial e colapso circulatório (choque). Raras vezes a insulina pode causar inchaço generalizado, principalmente após tratamento intensificado.

DESCONFORTO DEVIDO AOS PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

O procedimento do estudo que pode envolver desconforto são os pequenos furos que precisam ser feitos na ponta dos dedos, utilizando agulha bem fina, para obtenção de sangue para verificar a quantidade de açúcar. Pode ser que as pontas dos dedos apresentem pequenos pontos roxos e fiquem doloridos por causa das repetidas picadas.

RISCO PARA O FETO

A insulina pode ser utilizada tanto durante a gravidez quanto durante o período de amamentação sem haver riscos de prejudicar o bebê, já que, a insulina é normalmente produzida no organismo.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Não existem benefícios clínicos garantidos com a sua participação neste estudo. É possível que os pacientes do grupo de controle intensivo do açúcar com insulina tenham uma menor chance de desenvolverem infecções, apresentem fechamento de feridas mais rápido, melhor evolução na UTI e maior chance de sobrevida. Contudo, não há certeza disso. Os resultados deste estudo podem, no futuro, nos ajudar a tratar melhor outras pessoas que internem na Unidade de Terapia Intensiva.

Não haverá custos para o(a) senhor(a) decorrentes dos procedimentos ou do remédio fornecido neste estudo.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Pacientes internados em unidades de terapia intensiva usualmente são submetidos a controle do açúcar no sangue, geralmente 3 a 6 vezes ao dia, e recebem insulina regular, geralmente com o objetivo de evitar níveis extremamente elevados de açúcar no sangue. O controle realizado usualmente não é suficiente para manter os níveis de açúcar próximos ao normal. É possível que esta forma de controle possa estar relacionada a pior evolução dos pacientes. Entretanto, a forma usual de controlar o açúcar no sangue em pacientes internados em UTI é provavelmente mais confortável por envolver menos picadas nas pontas dos dedos e provavelmente está associado a menor chance de que o açúcar no sangue fique muito baixo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O(a) senhor(a) será informado(a) quanto ao surgimento de qualquer informação sobre o tratamento do estudo que possa afetar sua decisão de continuar participando.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O(a) senhor(a) tem liberdade para escolher se quer ou não participar deste estudo. Caso deseje, converse com seus familiares ou com amigos antes de decidir. Se aceitar participar do estudo converse com o médico responsável ou um membro da equipe de pesquisa e todas as providências serão tomadas.

Por favor, esclareça todas as suas dúvidas, para ter certeza que tenha entendido tudo o que acontecerá se o(a) senhor(a) aceitar em participar. Guarde sua cópia deste documento com todas as assinaturas.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo. Desta forma as informações coletadas sobre o senhor(a) permanecerão confidenciais.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Os pacientes envolvidos neste estudo não estarão internados no HCFMUSP. Outrossim, serão pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva das seguintes instituições:

- Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP
- Hospital Estadual Mário Covas, Santo André, SP
- Hospital Sanatorinhos Itapevi, Itapevi, SP

As instituições participantes se responsabilizam por prestar assistência aos pacientes por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Em relação a qualquer possível dano direto ou indiretamente causado por este estudo clínico, os pesquisadores assumem a responsabilidade por tais danos, desde que:

- Fique determinado que o dano causado está relacionado com os procedimentos deste estudo;
- Todas as pessoas e instituições envolvidas tenham seguido as exigências do estudo;
- A equipe médica tenha agido de acordo com a prática científica e técnicas e conhecimentos atualmente aceitos.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti

Fone: (11) 9882-9343 ou (11) 5083-5464

Endereço: Rua Bagé, 230, ap 161B, Vila Mariana, São Paulo, SP, CEP 04012-140

E-mail: alexbiasi@einstein.br

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)