

ALEXANDRE BARBOSA CÂMARA DE SOUZA

**Uso de *software* InsulinAPP para controle glicêmico de
pacientes não críticos com hiperglicemia hospitalar e sua
relação com desfechos clínicos**

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

Programa de Endocrinologia
Orientadora: Dra. Márcia Nery

**São Paulo
2022**

ALEXANDRE BARBOSA CÂMARA DE SOUZA

**Uso de *software* InsulinAPP para controle glicêmico de
pacientes não críticos com hiperglicemia hospitalar e sua
relação com desfechos clínicos**

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

Programa de Endocrinologia
Orientadora: Dra. Márcia Nery

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Câmara de Souza, Alexandre Barbosa
Uso de software InsulinAPP para controle
glicêmico de pacientes não críticos com
hiperglicemia hospitalar e sua relação com desfechos
clínicos / Alexandre Barbosa Câmara de Souza. -- São
Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Endocrinologia.
Orientadora: Márcia Nery.

Descritores: 1. Diabetes mellitus tipo 2
2. Pacientes internados 3. Hiperglicemia 4. Aplicações
de informática médica 5. Protocolo digital
6. Convulsoterapia 7. Segurança do paciente 8. Infecção
hospitalar

USP/FM/DBD-390/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A Deus, por guiar e iluminar os meus caminhos. Sempre tive muito mais a agradecer do que a pedir. Obrigada por permitir a realização dos meus maiores sonhos.

A minha esposa Lygia, pela parceria, paciência, compreensão, amor incondicional e, sobretudo, coragem em embarcar nesse sonho comigo.

Aos meus pais, Alexandre e Glória, por me darem “asas para voar” e buscarem a concretização dos meus sonhos e mesmo distantes, sempre se fizeram presentes transmitindo todo amor. Obrigada por possibilitarem que eu seguisse este caminho e por apoiarem todas as minhas escolhas.

Aos meus irmãos Mariana e Cláudio, pelo exemplo de dedicação. Tenho muito orgulho de vocês, que são minha fonte de inspiração. Obrigada pela amizade, lealdade e experiências compartilhadas. Agradeço por todo apoio e amor incondicional.

Aos meus avós, Marlene, Raimundo, Marisa e Adoasto (*in memoriam*) por todo exemplo, amor e cuidados dedicados a mim desde sempre.

Esta tese eu dedico a vocês.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr^a Marcia Nery, agradeço a confiança depositada ao longo de todos esses anos. Se hoje me sinto preparado para obter o título de doutor, foi por todas as oportunidades que a senhora me deu. Agradeço pelos ensinamentos e por permitir o desenvolvimento de cada trabalho sem criar barreiras, pelo contrário, sempre incentivando e orientando cada passo. Acima de tudo, agradeço por me ajudar a construir um pensamento crítico, por toda disponibilidade, paciência e por me motivar a seguir em frente mesmo diante de tantas adversidades. A senhora é um grande exemplo de dedicação e competência. Tenho muito orgulho de ser seu orientando! Obrigado por cobrar o melhor de mim e tornar esse sonho uma realidade. Gratidão!

Ao professor Dr. Carlos Serrano, por ter abraçado a ideia desde início, acreditado no nosso projeto e com muito empenho foi meu coorientador no doutorado. Nas dificuldades, apontava soluções. Nas dúvidas, trazia experiência.

Ao meu amigo Marcos Tadashi, pela paciência, pelo tempo e pelos ensinamentos compartilhados na jornada do desenvolvimento do InsulinAPP. Seu conhecimento acadêmico é notório e me estimulam a não me acomodar na busca constante do saber científico. Sem o seu suporte esse projeto não seria possível.

A toda unidade de diabetes, em especial ao grupo de hiperglicemia hospitalar, ao Dr. Simão Lottenberg, que acreditou no projeto logo em seu início e fez a ponte entre a endocrinologia e o Instituto do coração, proporcionando o este estudo; à Dra. Priscilla Cukier, que tem contribuído imensamente para a

implementação do InsulinAPP; a Dra. Ana Cláudia Latronico, uma inspiração para todos nós, jovens pesquisadores, e que deu todo o apoio desde a concepção do protocolo.

A toda Unidade de Aterosclerose de Incor, sobretudo na figura do Dr. Eduardo Lima, Dra. Cibelle Garzilo, Monique e Simone, por todo respeito, confiança e suporte.

A meus mestres da graduação, Prof. Josivan Lima, Profa. Adriana Nunes, Prof. André Sousa, pelo exemplo e estímulo intelectual e por serem espelhos para minha atuação acadêmica e profissional.

Meus respeitosos agradecimentos pela contribuição da banca do exame qualificação e pela participação dos membros da banca examinadora da defesa.

Meu agradecimento especial a cada paciente que gentilmente participou de todo o protocolo de pesquisa, comparecendo inúmeras vezes para avaliação e coleta de dados, sem os quais, seria impossível a realização desta tese.

Normatização

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

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas	ix
Lista de tabelas	xiv
Lista de figuras	xv
Resumo	xvi
Abstract	xviii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Definição de hiperglicemia hospitalar.....	2
1.2 Epidemiologia.....	3
1.3 Complicações relacionadas à hiperglicemia no paciente internado	4
1.4 Impacto clínico do controle glicêmico no paciente internado	5
1.5 Protocolos de controle glicêmico hospitalar	6
1.6 Uso da tecnologia no suporte à prescrição de insulino-terapia para o paciente internado.....	10
2. JUSTIFICATIVA.....	17
3. OBJETIVOS.....	19
3.1 Objetivo geral.....	20
3.2 Objetivos primários.....	20
3.3 Objetivos secundários.....	20
4. MÉTODOS.....	21
4.1 Delineamento do estudo.....	22
4.2 Aspectos éticos.....	22
4.3 Local.....	23
4.4 População do estudo.....	23

4.4.1 Critérios de inclusão.....	23
4.4.2 Critérios de exclusão.....	24
4.5 Cálculo do tamanho amostral.....	25
4.6 Dinâmica de inclusão de pacientes e seguimento.....	25
4.7 Coleta de dados clínicos.....	28
4.7.1 Caracterização do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	29
4.7.2 Parâmetros laboratoriais.....	29
4.7.3 Parâmetros descritivos do intraoperatório e pós-operatório imediato.....	31
4.8 Composição dos desfechos do estudo.....	32
4.9 Análise estatística.....	34
5. RESULTADOS.....	36
5.1 Seleção de pacientes.....	37
5.2 Descrição da amostra.....	38
5.3 Variáveis hospitalares prévias à intervenção (cirurgia e pós-operatório imediato em UTI) Resultados do protocolo no controle glicêmico.....	40
5.4 Resultados do protocolo no controle glicêmico.....	41
5.5 Desfechos.....	44
6. DISCUSSÃO.....	50
7. CONCLUSÃO.....	60
8. REFERÊNCIAS.....	62

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Associação Americana de Diabetes
aGLP1	Agonistas do receptor do peptídeo semelhante a glucagon 1
ANOVA	Análise de variância
AACE	Associação Americana dos Endocrinologistas Clínicos
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CABG	Do inglês “ <i>Coronary artery bypass graft</i> ”
CEC	Circulação extracorpórea
Coef.	Coeficiente
Cr	Creatinina
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
d	Dia
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DDTI	Dose diária total de insulina
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DP	Desvio padrão
DTD	Dose Total Diária
ECG	Eletrocardiograma

EDTA	Ácido etilenodiaminotetra-acético
eHealth	Saúde eletrônica
EV	Endovenosa
FA	Fibrilação atrial
FDA	Do inglês “ <i>Food and Drugs Administration</i> ”
FNT	Fator de necrose tumoral
gCONV	Grupo convencional
gAPP	Grupo InsulinAPP
GJ	Glicemia de jejum
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HbA1C	Hemoglobina glicada
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HH	Hiperglicemia hospitalar
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
HTML	Do inglês “ <i>Hypertext Markup Language</i> ”
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnível de ST
IAMSSST	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnível de ST
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalos de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICP	Intervenção coronária percutânea

iDPP4	Inibidores da dipeptidil peptidase 4
IL	Interleucina
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
InCor- HCFMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Ins	Insulina
IQ	Intervalo interquartil
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
iSGLT2	Inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2
ITT	Intenção de tratar
kg	Quilogramas
kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
L	Litro
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
mg/dL	Miligramas por decilitro
min	Minutos
mL	Mililitro
mm ³	Milímetro cúbico
n	Número de pessoas da amostra

NGSP	Do inglês " <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> "
NPH	Do inglês "Neutral protamine Hagedorn"
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Do inglês " <i>Odds Ratio</i> " ou razão de chances
p	Nível de significância p
PCR	Proteína C reativa
SADC	Sistema informatizado de apoio à decisão clínica
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SC	Subcutâneo
SNE	Sonda nasoenteral
SSI	Do inglês " <i>Sliding Scale Insulin</i> "
SUS	Sistema único de saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
UI	Unidades
UI/kg	Unidades por quilo
UI/mL	Unidades por mililitro
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VR	Valor de referência
vs	Versus
X ²	Qui-quadrado

SIMBOLOS

% porcentagem

± mais ou menos

< e ≤ menor e menor ou igual

> e ≥ maior e maior ou igual

= igual

Δ Delta (variação)

© Direitos autorais

TABELAS

Tabela 1 - Resumo das recomendações sobre os alvos glicêmicos das principais diretrizes para o tratamento da hiperglicemia no hospital.....	24
Tabela 2 - Critérios diagnósticos para o diabetes <i>mellitus</i>	38
Tabela 3 - Dados clínicos e demográficos da população antes da internação hospitalar.....	39
Tabela 4 - Caracterização do tratamento ambulatorial para controle glicêmico das pessoas com diagnóstico prévio de diabetes <i>mellitus</i>	39
Tabela 5 - Variáveis relacionados à admissão e tratamento hospitalar, prévias à intervenção.....	41
Tabela 6 - Variáveis relacionadas ao controle glicêmico e esquema prescrito de insulinoterapia de cada grupo estudado.....	43
Tabela 7 - Desfechos clínicos e relacionados ao gerenciamento hospitalar.....	45
Tabela 8 - Análise dos fatores de risco para desfecho primário composto (lesão renal aguda, arritmias atriais e infecção hospitalar) usando um modelo de regressão logística multivariado.....	49
Tabela 9 - Doses de insulina e a proporção entre seus componentes, e a frequência de hipoglicemia nos diferentes estudos.....	53

FIGURAS

- Figura 1** - Captura da tela do programa InsulinAPP mostrando os dados necessários para preenchimento da avaliação inicial do paciente.....12
- Figura 2** - Captura da tela do programa InsulinAPP mostrando as orientações geradas para manejo da hiperglicemia no paciente hospitalizado.....14
- Figura 3** - Organograma de decisão do software InsulinAPP para prescrição da insulino terapia inicial.....15
- Figura 4** - Diagrama exemplificando a randomização por cluster.....27
- Figura 5** - Organograma de fluxo da inclusão de pacientes no estudo.....37
- Figura 6** - Representação gráfica da média glicêmica diária após a admissão na enfermaria.....44
- Figura 7** - Representação gráfica da incidência do desfecho primário e de cada um de seus componentes.....46
- Figura 8** - Representação gráfica de variação dos parâmetros laboratoriais entre os grupos após admissão na enfermaria.....47
- Figura 9** - Curva de *Kaplan-Meier* para risco cumulativo de complicações hospitalares no grupo InsulinAPP e no grupo convencional.....48

RESUMO

Câmara-de-Souza AB. Uso de software InsulinAPP para controle glicêmico de pacientes não críticos com hiperglicemia hospitalar e sua relação com desfechos clínicos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: Pessoas com diabetes *mellitus* (DM) têm pior prognóstico durante hospitalização, com risco aumentado de eventos adversos como infecção e outras complicações hospitalares. A insulinoterapia, com objetivo de evitar a disglucemia, é eficaz em reduzir desfechos desfavoráveis; no entanto ainda é baixa a adesão às recomendações. Uma estratégia útil para melhorar a aderência é o suporte à assistência com a utilização da tecnologia. O InsulinAPP é uma ferramenta para auxílio à decisão médica na insulinização intra-hospitalar para pacientes não críticos e sugere a utilização das insulinas disponíveis no Sistema Único de Saúde. No entanto, apesar da melhora no perfil glicêmico, não há evidências do impacto clínico relacionado ao uso de ferramentas digitais em pacientes não críticos. Nosso objetivo foi avaliar se o controle glicêmico ajustado por meio deste algoritmo eletrônico é capaz de reduzir os desfechos clínicos: infecção hospitalar, insuficiência renal e/ou arritmias em pessoas com DM2 no pós-operatório de revascularização do miocárdio (CRM) após alta da unidade de terapia intensiva (UTI). **MÉTODOS:** Este ensaio clínico randomizado estudou pessoas com DM2 em pós-operatório de CRM no Instituto do Coração, após alta da UTI. A população foi randomizada para receber controle glicêmico utilizando protocolo eletrônico "InsulinAPP" (gAPP) (site: www.insulinapp.com.br) ou controle glicêmico convencional (gCONV) definido pela equipe assistente. O perfil das glicemias capilares (GC) foi avaliado, e o desfecho primário foi o composto de complicações pós-operatórias, incluindo infecção, arritmias atriais e insuficiência renal aguda. **RESULTADOS:** A população foi composta de 36 mulheres e 64 homens com idade média (\pm desvio padrão) de $64,1 \pm 9,1$ anos. A quantidade de insulina que cada um dos grupos recebeu foi semelhante, no entanto, a prescrição de dose fixa de insulina pré prandial em pacientes com dieta oral foi mais frequente no gAPP em relação ao gCONV (90,3% vs. 16,7%, respectivamente, $p < 0,001$), enquanto este teve maior prevalência da prescrição contendo somente o esquema de suplementação de insulina se glicemia capilar (GC) acima do alvo (58% vs. gAPP: 32%, $p = 0,003$). O gAPP teve GC média diária significativamente menor ($167,2 \pm 42,5$ vs. $188,6 \pm 54,3$ mg/dL; $p = 0,04$). O coeficiente médio de variação da GC foi maior no gCONV do que no gAPP (20 ± 11 % vs. 26 ± 12 %, $p = 0,02$). No gCONV a incidência do desfecho primário foi de 58%, enquanto no gAPP foi de 16% ($p = 0,001$). O grupo que recebeu tratamento guiado pelo aplicativo, quando comparado ao gCONV, também teve menor tempo de internação (respectivamente, $9,76 \pm 12,8$ vs. $18,6 \pm 17,7$ dias, $p = 0,001$) e custos hospitalares reduzidos (respectivamente, R\$ 13.318 ± 4.612 vs. 16.155 ± 9.690 , $p = 0,012$). **CONCLUSÃO:** A insulinoterapia guiada pelo protocolo digital InsulinAPP para pacientes não críticos foi mais eficaz que a conduta convencional para melhorar o perfil glicêmico e assim, reduzir desfechos clínicos desfavoráveis no pós-operatório de cirurgia cardíaca. A diminuição da

taxa de hiperglicemia também resultou em redução do tempo de internação e menor utilização de recursos.

Descritores: Diabetes *mellitus* tipo 2; Pacientes internados; Hiperglicemia; Aplicações de informática médica; Protocolo digital; Infecção; Segurança do paciente.

ABSTRACT

Câmara-de-Souza, AB. Digital insulin therapy protocol in the postoperative period of coronary artery bypass graft surgery during non-critical care: a prospective randomized study. [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2022.

INTRODUCTION: People with diabetes *mellitus* (DM) have a worse prognosis during hospitalization. Hyperglycemia is related to increased risk of unfavorable outcomes such as nosocomial infection, worse prognosis of acute myocardial infarction, impaired functional recovery after stroke, and increased risk of thrombotic events. An adequate insulin therapy is effective at reducing unfavorable outcomes; however, adherence to the recommendations is still low. A useful strategy to improve adherence is to support medical assistance with technology. InsulinAPP is an application to aid medical decisions regarding in-hospital insulin therapy, it is written in Portuguese, it is free, and it suggests the use of the insulins available in the public health system. Our objective was to evaluate whether glycemic control adjusted through this electronic algorithm, the InsulinAPP, in individuals with DM type 2 (DM2) in the postoperative period of myocardial revascularization after intensive care unit (ICU) discharge, can reduce clinical outcomes: nosocomial infection, acute kidney failure or arrhythmias.

METHOD: Prospective randomized trial was performed in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft at the *Instituto do Coração*, after the they were discharged from the ICU. The groups were randomized according to the glycemic control protocol: InsulinAPP group (gAPP) or conventional protocol group, defined by the assistant team (gCONV). Outcomes included differences in daily blood glucose (BG) and the primary endpoint was the composite of postoperative complications including infection, atrial arrhythmias, and acute renal failure.

RESULTS: The sample consisted of 36 women and 64 men with a mean age of 64.1 ± 9.1 years. Although the amount of insulin was similar in both groups, patients randomized to the InsulinAPP group received more fixed-doses pre-prandial insulin when on oral diet than gCONV (90,3% vs. 16,7%, respectively, $p < 0.001$), while in the conventional protocol group had a higher prevalence of prescriptions containing only the insulin supplementation regimen if blood glucose levels were above the target (58% vs. 32%, $p = 0.003$). The gAPP had a lower mean daily BG when compared to gCONV (167.2 ± 42.5 vs. 188.6 ± 54.3 mg/dL; $p = 0.04$), with a lower coefficient of glycemic variability ($20 \pm 11\%$ vs. $26 \pm 12\%$, $p = 0.02$). In the gCONV, the incidence of the primary outcome was 58%, while in the InsulinAPP group it was 16% ($p = 0.001$). The gAPP had a shorter hospital stay (respectively, 9.76 ± 12.8 vs. 18.6 ± 17.7 days, $p = 0.001$) and cost of hospitalization (respectively, BRL $13,318 \pm 4,612$ vs. BRL $16,155 \pm 9,690$, $p = 0.012$).

CONCLUSION: Our study indicates that the glucose control guided by the digital protocol InsulinAPP for hospitalized non-critical patients, was more effective than the conservative protocol to improve glycemic profile and reduce unfavorable clinical outcomes in the postoperative period of cardiac surgery. The decreased hyperglycemia rate also resulted in a significant shorter hospital stay, and lower resource expenditure, compared to gCONV.

Descriptors: Diabetes *Mellitus* type 2. Inpatients. Hyperglycemia. Medical informatics applications. Digital protocol. Infection. Patient safety.

1 INTRODUÇÃO

1.1. Definição de hiperglicemia hospitalar

Pacientes com diabetes mellitus (DM) são mais propensos a doenças que levam a hospitalização, principalmente coronariopatas, afecções cerebrovasculares, vasculares periféricas e infecções (1–3). Por outro lado, essas enfermidades, bem como cirurgias, procedimentos invasivos, medicações como corticosteroides, além de diversas outras situações comuns no ambiente hospitalar podem potencializar o estresse metabólico, e conseqüentemente, aumento de hormônios contrarreguladores e citocinas inflamatórias, que têm efeito deletério na sensibilidade à insulina (4,5), e, portanto, predisõem a aumento da glicose sérica, que pode ocorrer em pacientes previamente diabéticos ou não (6). Por este motivo, hiperglicemia hospitalar deve ser definida como elevação glicêmica acima de 140 mg/dL e pode ocorrer nas seguintes situações (7):

a) Pessoas que já tinham o diagnóstico de diabetes *mellitus* e durante internação evoluem com descompensação metabólica.

b) Pessoas com DM recém-diagnosticado: não sabiam ter DM e recebem o diagnóstico no momento da hospitalização.

c) Pessoas com hiperglicemia relacionada à internação: indivíduos com glicemia normal, que evoluem com hiperglicemia durante a internação associada ao estresse da doença.

Para distinguir os pacientes que tiveram hiperglicemia associada ao estresse daqueles com DM tipo 2 (DM2) prévio até então não diagnosticado utiliza-se a aferição da hemoglobina glicada (HbA1c) no momento da internação,

caso não tenha sido medida nos três meses anteriores (8). Como a HbA1c reflete a média glicêmica dos últimos 90 dias, a hiperglicemia aguda não resulta em aumento deste parâmetro (9). Sendo assim, uma HbA1c elevada (valor igual ou maior a 6,5%) significa que o paciente deveria estar hiperglicêmico anteriormente e o diagnóstico de DM prévio pode ser presumido (10). Pessoas com medidas de HbA1c entre 5,7 e 6,4% são consideradas de risco de DM e devem ser orientadas quanto a modificações de estilo de vida(9,11).

1.2. Epidemiologia

A prevalência da hiperglicêmica hospitalar (HH) é variável conforme a gravidade da população avaliada, mas na maior parte dos estudos é estimada entre 22 e 46% dos pacientes admitidos em hospitais gerais (12–15). Entre pessoas internadas para tratamento de síndromes coronarianas agudas e cirurgias cardíacas até 70 a 80% têm DM ou evoluem com hiperglicemia hospitalar (16–19).

Em concordância com os dados internacionais, um estudo epidemiológico realizado nas enfermarias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo mostrou que a prevalência de HH foi de 30%(20); e nas pessoas com doença ateroscleróticas a prevalência foi ainda maior, pois no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) detectamos que 50% tinham DM ou evoluíram com hiperglicemia relacionada à internação (21).

1.3. Complicações relacionadas à hiperglicemia no paciente internado

A hiperglicemia interage de maneira complexa com as enfermidades relacionadas à hospitalização e morbididades prévias, contribuindo para desregulação das respostas imunes, que predispõem à superprodução de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-6, IL-1 β e ligante 10 de quimiocina CXCL10), as quais são responsáveis pelo dano tecidual sistêmico, que pode levar à insuficiência de múltiplos órgãos (22–25).

Por isso, o não reconhecimento e, em consequência, o não tratamento da HH aumentam em até seis vezes o risco de infecção hospitalar, pior evolução do infarto agudo do miocárdio (IAM), prejuízo na recuperação funcional após acidente vascular encefálico (AVE), risco elevado de eventos trombóticos, entre outros desfechos clínicos desfavoráveis e o impacto negativo é ainda maior no grupo sem DM prévio (26–30).

O impacto da hiperglicemia nos desfechos clínicos desfavoráveis é proporcional à descompensação glicêmica (31,32); nos pacientes cirúrgicos o risco de infecções pós-operatórias graves (sepse, pneumonia e infecção da ferida) aumentou 5,7 vezes quando a glicemia no primeiro dia do pós-operatório foi superior a 220 mg/dL (33).

Assim, é consenso que, independentemente do motivo da internação, a presença desta condição está relacionada com aumento geral das complicações hospitalares, falência de múltiplos órgãos, permanência hospitalar prolongada, risco de readmissão, aumento dos custos da internação e morte (4,34–36).

1.4. Impacto clínico do controle glicêmico no paciente internado

Apesar da relação entre hiperglicemia com risco de infecção e outros desfechos desfavoráveis no paciente internado já ter sido estabelecida há mais de um século (37–39), as considerações de segurança vigentes até os anos 2000 sugeriam que a hospitalização não era o momento de aperfeiçoar o controle glicêmico, e por muitos anos as principais recomendações envolviam apenas evitar a hipoglicemia hospitalar e as emergências metabólicas agudas (40,41).

No entanto, nas últimas duas décadas a importância do controle glicêmico foi claramente demonstrada em pacientes internados: esta mudança no pensamento derivou de estudos no pós-operatório de cirurgia cardíaca, que evidenciaram que o controle da hiperglicemia era capaz de reduzir as complicações hospitalares (42,43)

O marco desta revolução foi o *Leuven Trial*, estudo no qual *Van den Berghe et al.* demonstraram que um regime intensivo de insulina intravenosa com objetivo de atingir uma faixa de glicemia entre 80 e 110 mg/dL reduziu a mortalidade em 40% em pacientes críticos com cirurgia recente, quando comparado a uma abordagem conservadora, que visava um alvo glicêmico de 180 a 215 mg/dL (44). No entanto, outros estudos randomizados publicados até 2009, como *Glucontrol* (45) e *VISEP (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Sepsis)* (46), não conseguiram reproduzir os dados do estudo de *Leuven*, falhando em demonstrar os benefícios do controle glicêmico intensivo.

Somente após os resultados do estudo *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Surviving Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR)*

publicados em 2009 (47), foi reconsiderada a faixa-alvo ideal para redução da glicose em doenças críticas. Este estudo avaliou uma meta “intermediária” de glicemia entre 140 e 180 mg/dL, comparando-a com a faixa alvo de controle intensivo (81 a 108 mg/dL), e mostrou que a intensificação do controle não resultou em benefícios clínicos: os pacientes deste grupo tiveram mortalidade discretamente maior (27,5% vs. 25%), sem vantagem significativa em comparação com o grupo com alvo “intermediário” (47).

Com base nesses resultados, as sociedades internacionais sugerem que a terapia com insulina deve ser iniciada para o tratamento de hiperglicemia persistente maior que 180 mg/dL para a maioria de pacientes hospitalizados, sendo permitido avaliar metas mais restritas no contexto do pós-operatório de cirurgia cardíaca; esse alvo deriva do estudo clínico *GLUCO-CABG*, que avaliou pacientes submetidos à CRM e mostrou que a insulinoterapia para atingir uma faixa-alvo entre 100 e 140 mg/dL, resultou na redução de 20% nas complicações perioperatórias em comparação ao grupo conservador (48).

No que se refere ao controle glicêmico dos pacientes não críticos, apesar de não haver estudos clínicos randomizados desenhados para avaliar redução de mortalidade(49), os trabalhos têm demonstrado que o tratamento adequado é capaz de reduzir os desfechos desfavoráveis: o estudo *Rabbit 2 surgery* avaliou pacientes em pós-operatório e demonstrou que a insulinoterapia basal-*bolus*, com meta pré-prandial menor que 140 mg/dL, reduziu 10% o valor médio das glicemias capilares em relação ao esquema de escala móvel e foi capaz de diminuir o tempo de hospitalização, além do desfecho composto de insuficiência renal e/ou infecção hospitalar (50). Diversos outros estudos analisando doentes não críticos têm respaldado que o tratamento da hiperglicemia está associado à

melhora da resposta inflamatória, e a terapia com insulina é a abordagem recomendada para o manejo de pacientes hospitalizados com DM ou HH (51–53).

1.5. Protocolos de controle glicêmico hospitalar

A maior parte das atuais diretrizes hospitalares recomenda que o tratamento deva ser iniciado em situações de glicemia acima de 180 mg/dL. Mas os alvos glicêmicos não são homogêneos, na Tabela 1 descrevemos as recomendações das principais sociedades (Tabela 1).

Tabela 1 - Resumo das recomendações sobre os alvos glicêmicos das principais diretrizes para o tratamento da hiperglicemia no hospital

DIRETRIZ	ALVOS GLICÊMICOS
SBD (54)	Meta glicêmica entre 140 e 180 mg/dL para a maioria dos pacientes críticos e não críticos.
ADA (12) / AACE)(55)	a) Meta de glicemia pré-refeição < 140 mg/dL e glicemia aleatória < 180 mg/dL. b) Um alvo mais baixo (110 a 140 mg/dL) pode ser apropriado para indivíduos sem risco significativo de hipoglicemia. c) Para pacientes com doença terminal e/ou com expectativa de vida limitada ou com alto risco de hipoglicemia: é sugerido glicemia menor que 180 a 200 mg/dL. d) Ajustar a terapia quando glicose < 100 mg/dL, a fim de evitar hipoglicemia.
Endocrine Society (56)	Faixa alvo de glicemia entre 100 e 180 mg/dL.
JBDSIC (57)	a) Alvo para maioria das situações entre 108 e 180 mg/dL. b) Intervalo aceitável entre 72 e 216 mg/dL.
CCS (58)	a) Iniciar insulino terapia se glicemia \geq 150 mg/dL com objetivo de manter glicose < 150 mg/dL para a maioria dos pacientes críticos. b) Evitar glicemia maior que 180 mg/dL e menor que 100 mg/dL.
ACP (59)	Glicemia entre 140 e 200 mg/dL.

SBD, Sociedade Brasileira de Diabetes; ADA, American Diabetes Association; AACE, American Association of Clinical Endocrinology; JBDSIC, Joint British Diabetes Society for Inpatient Care; CCS, Critical Care Society; ACP, American College of Physicians

De forma geral, para atingir as metas propostas com segurança, a maior parte das diretrizes advoga a administração de insulina como a estratégia ideal: infusão intravenosa contínua para pacientes criticamente doentes (60–62) e subcutânea para os não críticos (63–65).

Nos pacientes não críticos recebendo aporte nutricional por via oral, administra-se preferencialmente o esquema subcutâneo basal-*bolus*, para o qual a dose diária total de insulina (DDTI) é calculada com base no peso corporal, utilizando-se, na maior parte das situações, a razão de 0,3 a 0,5 unidades/kg/dia (53,66,67), podendo ser reduzida se DM bem controlado com uso de antidiabéticos não insulínicos, naqueles com insuficiência renal crônica (IRC), nos indivíduos magros e nos idosos; por outro lado, doses maiores podem ser utilizadas em determinadas situações, como para pessoas com obesidade, resistência à insulina, naqueles com HbA1c elevada (>9%)(9) e durante corticoterapia(12,68–70).

A insulinização no esquema basal-*bolus* é o tratamento mais recomendado para controle da hiperglicemia no paciente internado. Este esquema compreende a utilização dos três componentes insulínicos necessários para atingir as metas glicêmicas (54,71):

a) Insulina basal (50% da dose calculada): necessária para impedir a gliconeogênese e a cetogênese, no período entre as refeições. Utiliza insulinas análogas (Glargina U300(72), Degludeca(73) e Glargina U100(74), com aplicação a cada 24 horas; Detemir, com aplicação a cada 12 horas(75)); ou Insulina humana Protamina Neutra *Hagedorn* (NPH), com uma a três aplicações diárias(76).

b) Insulina prandial (50% da dose calculada): necessária para metabolizar adequadamente os carboidratos ingeridos nas refeições principais. As insulinas para cobertura prandial são administradas antes das refeições, utilizando os análogos rápidos (Asparte, Glulisina ou Lispro (77,78)) e ultrarrápidos (Asparte rápida(79)), assim como a insulina humana Regular (80,81).

c) Insulina suplementar: regime incluído com o objetivo de corrigir eventuais incursões glicêmicas fora do alvo estabelecido. Caso o paciente esteja recebendo aporte nutricional, este componente é associado à cobertura prandial, com adição ou redução das doses das mesmas insulinas (82).

O regime de insulina suplementar não deve ser confundido com a insulina utilizada em escala móvel [*Sliding Scale Insulin (SSI)*], uma vez que ela apenas modifica uma quantidade de insulina determinada para aquela refeição e obedece à sensibilidade à insulina para determinado paciente (83). Todas as sociedades médicas recomendam claramente em suas diretrizes abolir o esquema SSI por ser uma prática de sucesso terapêutico limitado (84,85).

Além disso, prescrição de insulina utilizando escala móvel propicia maior variabilidade glicêmica, justificada pela cobertura inadequada das excursões glicêmicas prandiais, acarretando hiperglicemia, além da superposição das administrações de insulina, que levam ao aumento dos seus depósitos nos locais de aplicação, e por este motivo, mais episódios de hipoglicemia (86).

Outros esquemas de insulinoterapia também são descritos, podendo ser instituídos como terapia de primeira linha:

a) Insulina prandial (sem insulina basal): sugerida para pacientes que não fazem uso prévio de insulina e apresentam hiperglicemia leve a moderada (inferior a 200 mg/dL) (17).

b) Insulina basal sem componente fixo pré prandial (esquema basal-*plus*): prescrição de insulina basal (50% da dose total diária de insulina) e insulina de correção. Esse regime é utilizado principalmente em situações de jejum ou quando a aceitação alimentar é reduzida (74,87).

No entanto, apesar das evidências e das recomendações da maior parte das sociedades médicas, o controle glicêmico de pacientes internados tem sido insatisfatório (2); uma pesquisa com 44 hospitais norte-americanos mostrou que 40 a 50% dos pacientes não receberam prescrição de acordo com as diretrizes de consenso (88). Um estudo multicêntrico brasileiro observou a falta de protocolos padronizados na maioria dos hospitais, e quase 75% dos pacientes com HH ou DM prévio não receberam terapia adequada com insulina durante a hospitalização (2). Alguns dos principais motivos para a não adesão aos protocolos atuais são a falta de conhecimento aprofundado sobre as complicações, pouca formação multidisciplinar sobre hiperglicemia intra-hospitalar, medo da hipoglicemia e, adicionalmente, complexidade do tratamento (89,90).

Por isso são necessárias soluções para padronizar o manejo da disglucemia (hipoglicemia e hiperglicemia) do paciente internado, visando reduzir a complexidade, facilitar a adesão às recomendações das diretrizes e reduzir as variações inadequadas no atendimento (91–93).

1.6. Uso da tecnologia no suporte à prescrição de insulino-terapia para o paciente internado

Uma estratégia útil para dar suporte à assistência é a utilização de aplicativos de saúde (94,95). No entanto, para o controle glicêmico em pacientes

hospitalizados, a maior parte dos protocolos digitais é voltada para pacientes críticos (52,96–99) , e aqueles que são desenhados para pacientes não críticos, apesar de eficazes e seguros para o manejo da HH (63,100–105), não possuem versão em língua portuguesa, e nem contemplam as insulinas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

Em 2015, desenvolvemos na Universidade de São Paulo (USP), um aplicativo para suporte à decisão médica na insulinização intra-hospitalar, denominado de InsulinAPP. Esta ferramenta foi criada para auxiliar o manejo da HH instituindo padronização e simplificação da prescrição médica de insulinas. Foi idealizado e desenvolvido de acordo com recomendações das diretrizes para manejo da HH, e tem o propósito de reduzir as dificuldades e erros nos cálculos das doses de insulina pela equipe médica (106) .

O aplicativo encontra-se em língua portuguesa, é gratuito, e sugere a utilização das insulinas disponíveis no SUS. O programa foi desenvolvido inicialmente como um aplicativo *Hypertext Markup Language* (HTML) que pode ser facilmente acessado através de uma rede usando uma estação de trabalho, celular com tecnologia avançada ou computador portátil. As doses de insulina sugeridas pelo aplicativo são baseadas em cálculos extraídos das informações e recomendações dos consensos e revisões clínicas modificadas para as características locais, sendo adaptado o uso de insulinas humanas (disponíveis no SUS) e aplicação de insulina NPH três vezes ao dia (106).

As principais funções da ferramenta InsulinAPP são:

- a) Identificação de HH independente do diagnóstico prévio de DM.
- b) Padronização de prescrições, monitoração e tratamento da HH.
- c) Orientação de condutas para evitar e tratar hipoglicemia.

Para a avaliação inicial do aplicativo InsulinAPP para pacientes não-críticos são necessários dados de glicemia capilar inicial; creatinina sérica; idade; peso e altura; gênero (masculino ou feminino); diagnóstico prévio de DM (se conhecido ou não), dieta (jejum ou oral) e avaliação dos fatores de risco para variabilidade glicêmica, como uso de altas doses de corticosteroides, hepatopatia grave, pancreatite e piora do quadro clínico (Figura 1) (106).

Avaliação Inicial

Protocolo válido somente para pacientes em dieta oral ou jejum.

Dados do paciente

Idade (anos)

Gênero

Masculino Feminino

Altura (cm)

A altura é medida em centímetros e não pode ser menor que 80cm

Peso (kg)

IMC kg/m²

Última Glicemia Capilar (mg/dL)

Creatinina Sérica (mg/dL)

Status glicêmico do paciente

Diabetes mellitus já conhecido?

Sim Não

Fatores de Risco para Variabilidade Glicêmica

Uso de altas doses de corticosteroide

Sim Não

Equivalente > 7,5mg de prednisona

Hepatopatia grave

Sim Não

Pancreatite

Sim Não

Piora do status clínico

Sim Não

Figura 1. Captura da tela do programa InsulinAPP mostrando os dados necessários para preenchimento da avaliação inicial do paciente

O algoritmo do InsulinAPP foi desenhado para controle glicêmico com meta entre 100 e 140 mg/dL, e o regime de insulinização inicial (Figura 2) para HH varia de acordo com a situação glicêmica e tratamento ambulatorial, glicemia capilar na admissão e com o suporte nutricional a ser utilizado na internação (Figura 3):

a) Em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes, mas glicemia entre 140-250 mg/dL: apenas dose de correção é sugerida, até confirmação da hiperglicemia;

b) Pacientes com utilização ambulatorial de dose diária total de insulina (TDID) superior a 0,2 unidades/kg/dia ou a GC inicial superior a 250 mg/dL: o regime de insulinoterapia inicial é o basal-*bolus* (se paciente com dieta oral) ou basal-*plus* (se paciente em jejum ou baixa aceitação alimentar). A dose padronizada de 0,2 unidades/kg/dia de insulina basal com NPH três vezes ao dia (antes do café da manhã, antes do almoço e às 22 horas) e, em pacientes com dieta oral, 0,2 unidades/kg/dia de insulina regular (divididas igualmente antes das três refeições principais) associado ao protocolo para correção de hiperglicemia (se glicemia maior que 140 mg/dL).

c) Se DM2 prévio, mas sem necessidade de insulinoterapia ou TDID menor que 0,2 unidades/kg/dia e GC menor que 250 mg/dL: a prescrição inicial é realizada com insulina prandial (0,2 unidades/kg/dia) e correção para pacientes em jejum ou com baixa adesão à dieta (106).

Prescrição da Avaliação Inicial

Dieta Oral Jejum

Data da última prescrição: 12/10/2022 16:42:37

Categoria Atual: 10

REGISTRE A CATEGORIA EM PRONTUÁRIO
Será fundamental para o ajuste das doses

Suspender todas as medicações antidiabéticas, exceto insulina.

Monitorização até a alta
(Reavaliar se paciente iniciar jejum)

- Glicemia capilar antes das refeições (café, almoço e jantar) e às 22 horas

Insulinoterapia
(Reavaliar se paciente iniciar jejum)

- Insulina NPH, 6 UI, SC, antes do café, almoço e às 22 horas.
- Insulina Regular, antes do café, almoço e jantar, SC, conforme tabela de glicemia capilar:

ATENÇÃO: NÃO usar esta tabela: para corrigir glicemia às 22 horas OU caso o paciente entrar em jejum

Menor que 70: Protocolo de Hipoglicemia
70 - 100: 5 UI
101 - 140: 6 UI
141 - 180: 7 UI
181 - 220: 8 UI
221 - 260: 9 UI
261 - 300: 10 UI
301 - 340: 11 UI
341 - 380: 12 UI
381 - 420: 13 UI
421 - 460: 14 UI
461 - 500: 15 UI
Maior que 500: Notificar ao médico

- Insulina Regular, às 22 horas, SC, conforme tabela de glicemia capilar:

Menor que 100: Oferecer Lanche
261 a 350: 2 UI
Maior que 350: 4 UI

Figura 2. Captura da tela do programa InsulinAPP mostrando as orientações geradas para manejo da hiperglicemia no paciente hospitalizado

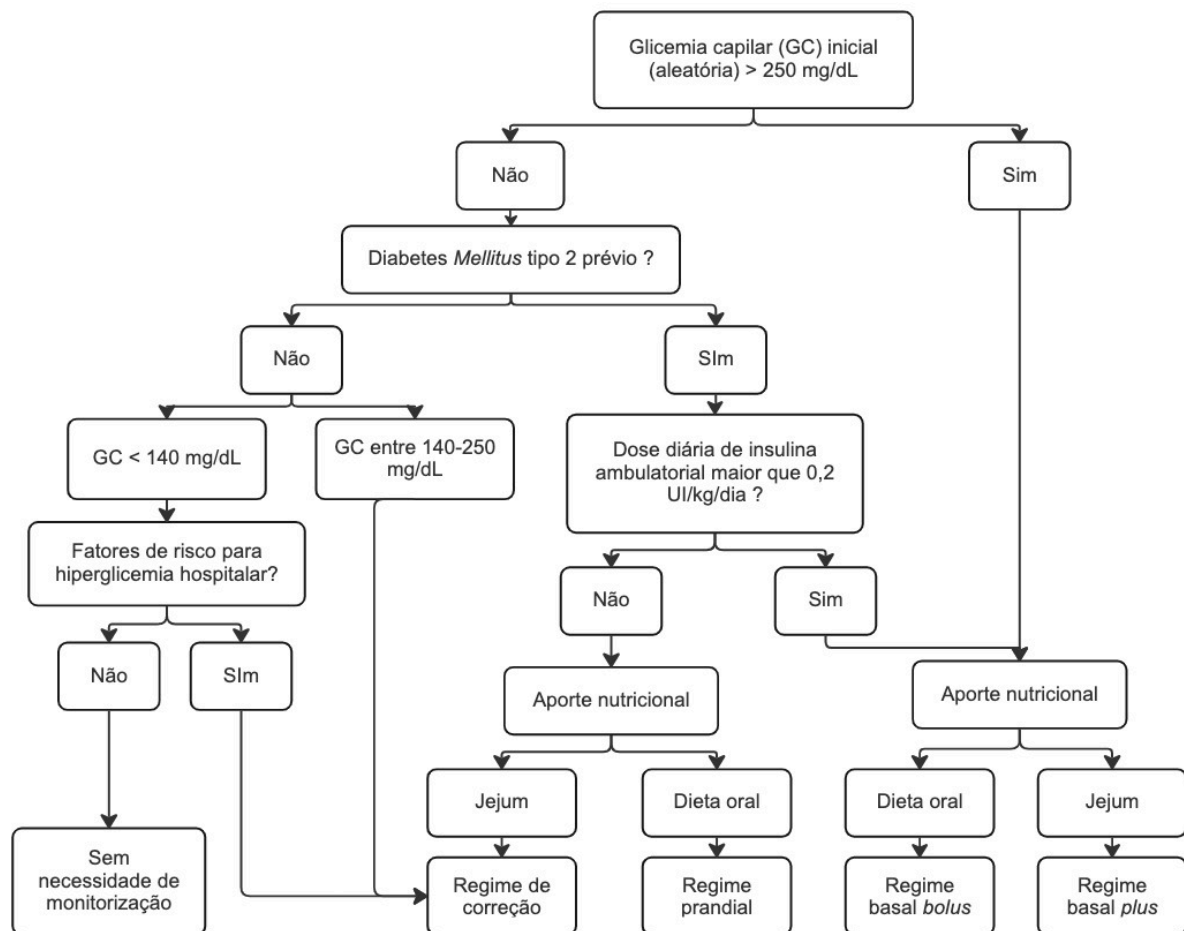


Figura 3. Organograma de decisão do software InsulinAPP para prescrição da insulinoterapia inicial

Após reavaliação entre 24 e 48 horas, se a média glicêmica for maior que 180 mg/dL a ferramenta irá sugerir ajustes nas doses, e caso o paciente não esteja recebendo insulina basal, o protocolo recomenda iniciar o esquema basal-*bolus* para paciente em dieta oral ou basal-*plus* para paciente em jejum (106).

O *software* também inclui no seu protocolo orientações sobre monitorização da glicemia capilar (GC) antes de cada refeição e na hora de dormir (ou a cada 6 horas se o paciente estiver em jejum) usando um glicosímetro. É sugerido também suspender os antidiabéticos orais. O sistema também fornece detalhadamente instruções de segurança para controle de valores extremos de glicemia: hipoglicemia (glicemia capilar menor que 70

mg/dL) e hiperglicemia maior que 250 mg/dL, sendo recomendada a individualização do protocolo com equipe especializada nestas situações(106).

Em um estudo piloto realizado com pacientes não críticos internados no instituto central do complexo hospitalar do HCFMUSP observamos que o controle glicêmico obtido com a utilização do InsulinAPP resultou em redução de 16% na média glicêmica, sem aumento de hipoglicemias (107).

Jones et al avaliaram a qualidade e usabilidade utilizando a padronização COSMIN (*Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments*), que é um instrumento próprio para validação de aplicações digitais, e demonstraram que o InsulinAPP é ferramenta versátil, amigável e de fácil compreensão para suporte ao médico na insulinação de pacientes hospitalizados com hiperglicemia.

Nesta avaliação o impacto na glicemia da prescrição sugerido pelo InsulinAPP foi comparado com o manejo da HH realizada por endocrinologistas, concluindo-se que não houve diferença entre o número de hipoglicemias, glicemias dentro da meta e episódios de hiperglicemias entre os grupos. É importante ressaltar que os pacientes que receberam prescrição conforme sugestão do InsulinAPP apresentaram redução significativa entre a glicemia inicial e a final, o que não ocorreu no grupo que atendeu às recomendações dos especialistas (108). Estes resultados reforçam ainda mais a qualidade do instrumento, uma vez que neste estudo o InsulinAPP foi comparado com o especialista, mostrando mais uma vez sua eficácia.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Apesar dos instrumentos digitais no ambiente hospitalar se mostrarem eficazes e seguros para o manejo da HH (94), assim como os protocolos tradicionais, a maior parte das evidências do impacto nos desfechos clínicos estão embasadas em dados retrospectivos (71,109). Os ensaios clínicos randomizados para análise de protocolos de insulino-terapia hospitalar para pacientes não críticos ainda são escassos, pois, em geral, as intervenções são realizadas durante internação em unidades de terapia intensiva (44,110–112) e/ou foram implementados no perioperatório e pós-operatório imediato (18,50,113,114).

Este estudo prospectivo e randomizado foi idealizado para avaliar se a otimização do controle glicêmico sugerido pela ferramenta digital InsulinAPP, tem impacto significativo em diminuir desfechos clínicos desfavoráveis relacionados à hiperglicemia hospitalar.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS**3.1 Objetivo geral**

Analisar se a melhora do controle glicêmico, ajustado por meio de algoritmo eletrônico, o aplicativo InsulinAPP, em pessoas com DM2 no pós-operatório de revascularização miocárdica, instituído fora do contexto crítico (após a alta da UTI), é capaz de:

3.2 Objetivos primários

Reduzir o composto de complicações clínicas relacionadas a hiperglicemia hospitalar:

- a) Piora aguda da função renal; e/ou
- b) Infecção hospitalar; e/ou
- c) Arritmia atrial com alta resposta ventricular

3.3 Objetivos secundários

- a) Reduzir tempo de internação;
- b) Diminuir custos da internação;
- c) Evitar a reinternação hospitalar relacionada a complicações cirúrgicas.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de intervenção/experimental com avaliação dos grupos randomizados para:

a) Grupo com prescrição da insulinoterapia conforme o protocolo “InsulinAPP” (gAPP) (disponível em formato de aplicativo para celular e no site: www.insulinapp.com.br).

b) Grupo de controle glicêmico convencional (gCONV): tratamento habitual definido e prescrito pela equipe médica assistente (residente e cardiologista), exceto o uso do aplicativo InsulinAPP.

4.2 Aspectos éticos

O protocolo foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aprovado sob parecer 2.476.251 e CAAE 82183417.3.0000.0068.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os participantes.

4.3 Local

O presente estudo foi realizado nas enfermarias das unidades de Aterosclerose e Coronária do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todos os pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico de

revascularização miocárdica no Centro Cirúrgico do InCor-HCFMUSP e realizaram pós-operatório imediato na UTI do mesmo serviço.

Para controlar o efeito dos cuidados de enfermagem nos resultados do estudo, restringimos a inscrição a pacientes internados nas unidades da Aterosclerose e Coronária do hospital, onde os pacientes eram atendidos por uma única população de enfermeiros treinados nos cuidados de pós-operatório cardíaco.

4.4 População do estudo

Foram incluídos prospectivamente no estudo durante o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021, os pacientes com DM2 em pós-operatório de revascularização miocárdica, tanto aqueles internados para cirurgia eletiva como aqueles que realizaram cirurgias de urgência, após alta médica da UTI.

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis para o estudo indivíduos com as seguintes características:

- a) Homens ou mulheres adultos.
- b) Diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2: diagnóstico documentado em prontuário médico, de acordo com as recomendações da ADA (*American Diabetes Association*)(10) (Tabela 2); pacientes que tenham referido diagnóstico e estivessem recebendo insulino terapia ou qualquer combinação de agentes antidiabéticos; ou diagnóstico realizado na admissão (Hba1c coletada na internação maior que 6,4%) (10).

Tabela 2 - Critérios diagnósticos para o diabetes *Mellitus*

PARÂMETRO	VALOR DE REFERTÊCIA
HbA1c (%)*	Maior ou igual a 6,5%.
Glicemia de jejum (mg/dL)* de pelo menos 8 horas	Maior ou igual a 126 mg/dL
Teste oral de tolerância à glicose (mg/dL)*	Maior ou igual a 200 mg/dL
Glicemia casual (mg/dL)	Em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica, qualquer glicemia maior ou igual a 200 mg/dL

*na ausência de hiperglicemia inequívoca, os critérios assinalados devem ser repetidos para confirmação.

4.4.2 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo os indivíduos que apresentaram ao menos uma das seguintes situações:

- a) Programação de alta hospitalar em menos de 48 horas (tempo insuficiente para avaliar os efeitos do controle glicêmico).
- b) Incidência do desfecho primário antes do segundo dia de início do protocolo para o qual foi randomizado.
- c) Glicemia de admissão maior que 250 mg/dL com evidência laboratorial de cetoacidose diabética (bicarbonato sérico menor que 18 mEq/L e cetonas séricas ou urinárias positivas)(115).
- d) Hiperglicemia de estresse: aumento da concentração de glicose no sangue (maior que 140 mg/dL), mas sem histórico conhecido de DM (116). , Um levantamento piloto sobre o perfil dos internados na unidade mostrou que após a alta da UTI, somente 5% daqueles que apresentavam hiperglicemia na enfermaria não eram diabéticos; entendemos que a pequena quantidade de

peças com estas características iria aumentar a heterogeneidade da amostra e por isso optamos por não os incluir.

4.5 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do poder foi realizado com base no estudo *RABBIT 2 Surgery*, que mostrou uma redução de dois terços na incidência do desfecho composto em pacientes cirúrgicos gerais, incluindo infecção da ferida, pneumonia, bacteremia, insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda no grupo usando insulino terapia em esquema basal-*bolus* (8,6% vs. 24,3% no grupo de insulino terapia em escala móvel, $p = 0,003$) (50). Especificamente no pós-operatório de cirurgias cardíacas, estudos prévios demonstraram que a taxa de morbidade é 30 a 50% em pacientes diabéticos (61,114,117–119), dado corroborado por estudo piloto realizado nas enfermarias do InCor-HCFMUSP, onde a maior parte dos pacientes diabéticos não tem seguimento conjunto com a equipe da endocrinologia e o controle glicêmico é baseada no esquema de escala móvel (20).

Dessa forma, inferindo-se uma incidência de desfechos negativos relacionados à hiperglicemia em 50% dos pacientes do grupo controle e 20% do grupo intervenção, estimou-se a randomização de 100 pacientes, com alocação na razão 1:1, aceitando erro tipo 1 menor que 0,05, para estabelecer poder de 90%.

4.6 Dinâmica de inclusão de pacientes e seguimento

Os pacientes em pós-operatório de revascularização miocárdica foram selecionados de forma consecutiva dentre os que eram admitidos nas

enfermarias do InCor-HCFMUSP após alta da UTI. Quando o paciente era elegível para o estudo, o protocolo era explicado ao paciente ou seu responsável e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido era preenchido e assinado.

A entrada no grupo da prescrição conforme o aplicativo ou controle convencional (cuidados habituais que o médico teria com quaisquer outros pacientes) foi definida conforme a randomização do time dos médicos residentes (randomização em *cluster*) (103). Sequencialmente todos os pacientes que eram admitidos na enfermaria durante a permanência do determinado time, que pela escala oficial é de permanência no serviço durante dois meses, deveriam ser tratados conforme o protocolo randomizado por sorteio para aquela turma de médicos residentes (aplicativo ou convencional).

Ao trocar a turma de médicos residentes os pacientes mantinham-se recebendo o mesmo protocolo em uso, e a novo time era randomizado por sorteio para prescrever algum dos protocolos naqueles pacientes que fossem internados subsequentemente, até que fossem incluídos todos os pacientes necessários em cada braço do estudo.

O diagrama apresentado na Figura 4 exemplifica o modo que os pacientes foram selecionados para cada grupo.

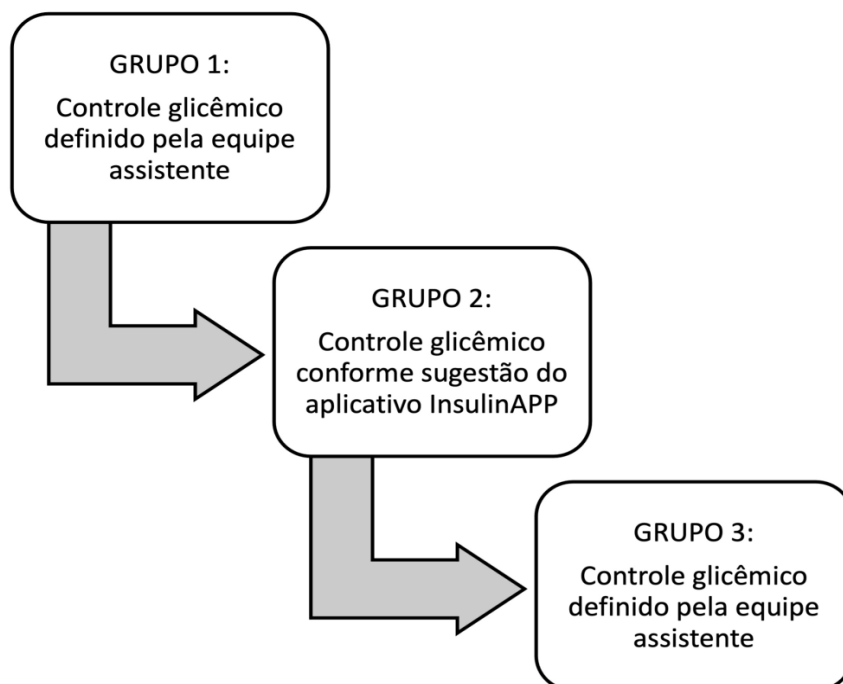


Figura 4. Diagrama exemplificando a randomização por *cluster*

Os times de residentes que foram randomizados para prescrever o protocolo de hiperglicemia hospitalar guiado pelo InsulinAPP, recebiam orientação sobre o uso da ferramenta no início de seus rodízios. O treinamento consistia numa sessão com duração entre 10 e 15 minutos para orientação sobre a forma de utilização do *software*. Objetivamente era informado que os pacientes deveriam ter seus dados inseridos no instrumento (Figura 1) pelo médico que realizou sua admissão, incluindo as informações de: glicemia capilar inicial; creatinina sérica; idade; peso e altura; gênero, avaliação dos fatores de risco para variabilidade glicêmica, situação glicêmica prévia, tratamento ambulatorial, além da avaliação do suporte e aceitação alimentar. Caso a equipe de médicos assistentes julgasse que a aceitação alimentar do paciente era baixa, a recomendação seria utilizar o protocolo de jejum para evitar hipoglicemia, uma vez que desta forma o algoritmo não incluía dose fixa de insulina alimentar. O

pesquisador responsável forneceu suporte quando houve alguma dúvida no preenchimento.

Por outro lado, os pacientes que foram admitidos pelo time de residentes randomizados para o controle habitual, recebiam prescrição definida conforme a experiência da equipe, em conjunto com os médicos assistentes da enfermagem.

Todos os pacientes tiveram prescrição de controle glicêmico com uso de insulina NPH e insulina Regular, que são padronizadas no InCor, e são as disponíveis nos hospitais da rede pública do Sistema Único de Saúde (SUS).

No InCor-HCFMUSP todas as glicemias capilares foram aferidas por glicosímetro *Accu-Check Active*® (Roche), que tem limite de detecção de 10 mg/dL a 600 mg/dL e cumpre os requisitos da norma ISO 15197(120). O momento da aferição da GC é padronizado para ocorrer às: 06 horas, 11 horas, 17 horas e 22 horas. Naqueles com dieta oral liberada estes horários são coincidentes com o pré café, pré almoço e pré jantar, respectivamente.

4.7 Coleta de dados clínicos

No momento da inclusão no estudo, foram coletadas as seguintes informações em prontuário:

- a) Dados demográficos: idade, gênero, raça referida.
- b) Histórico do paciente: cardiopatia de base, doenças associadas, uso de medicamentos.

Foi realizada também a verificação do peso (kg) e da altura (cm) para cálculo do índice de massa corporal (kg/m^2).

4.7.1 Caracterização do DM2

O diagnóstico de DM 2 foi realizado de duas formas:

- a) História conhecida de DM2 tratado apenas com dieta ou sob qualquer combinação de agentes antidiabéticos.
- b) Diagnóstico realizado na admissão, utilizando o critério de Hba1c maior que 6,4%.

Entre os pacientes com história conhecida de DM2, foi avaliado o tratamento ambulatorial para o controle glicêmico, tanto o uso de antidiabéticos não insulínicos, tais como Metformina, Pioglitazona, sulfonilureias, glinidas, inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2 (iSGLT2), inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) e/ou agonistas do receptor do peptídeo semelhante a glucagon 1 (aGLP1), assim como a utilização de insulina (tipos e doses prescritas).

Para complementar a avaliação da situação glicêmica de base, também se verificou a média das glicemias capilares do dia da alta da UTI até o momento da randomização na enfermaria. Esta medida foi definida como “glicemias pré randomização”.

4.7.2 Parâmetros laboratoriais

Exames laboratoriais eram solicitados conforme indicação clínica pela equipe assistente. Todos os exames foram coletados e analisados pelo Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP. Foram registrados:

- a) Glicose: utilizada alíquota de 3 mL de sangue venoso coletado em tubo sem anticoagulante. Metodologia teste ultravioleta enzimático com hexoquinase. O valor de referência (VR) para o método é entre 70 e 99 mg/dL.

b) Hemoglobina Glicada: utilizado 3 a 5 mL de sangue venoso colhido em frasco contendo anticoagulante ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA), mantido em temperatura ambiente. Método de cromatografia líquida de alta performance por troca iônica (HPLC, *Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, USA*): *Variant II Turbo*. Método certificado pela *National Glycohemoglobin Standardization Program*. O intervalo de referência para o método é entre 4,7 e 5,6%.

c) Hemograma: coleta de 3 a 5 mL de sangue venoso em tubo com EDTA por método automatizado. Os seguintes itens foram avaliados no exame: hemoglobina (VR de 13,3 - 16,5 g/dL para homens e 11,7 - 14,9 g/dL para mulheres) e leucócitos (VR de 3.650 - 8.120 glóbulos brancos /mm³ para homens e 3.470 - 8.290 glóbulos brancos /mm³ para mulheres);

d) Proteína C-reativa (PCR): a determinação quantitativa da PCR foi realizada em amostra de soro por teste imunoturbidimétrico. O valor de referência é inferior a 8 mg/L.

e) Creatinina: dosagem realizada em 3 mL de sangue venoso coletado em tubo sem anticoagulante. Ensaio colorimétrico cinético baseado no método Jaffé. O valor de referência do método para a população adulta é de menor que 1,2 mg/dL em homens e inferior a 1,1 mg/dL em mulheres. A partir do valor da creatinina sérica, foi estimada a taxa de filtração glomerular (TFGe) utilizando a fórmula desenvolvida pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* denominada CKD-EPI (121). Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa disponibilizado na página eletrônica da Sociedade Brasileira de Nefrologia. (<http://arquivos.sbn.org.br/equacoes/link/RFG.htm>).

f) Ureia: dosagem realizada em 3 mL de sangue venoso coletado em tubo sem anticoagulante por método cinético ultravioleta, por extração de urease. VR: 10-50 mg/dL.

4.7.3 Parâmetros descritivos do intraoperatório e pós-operatório imediato

As variáveis relacionadas à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) foram coletadas para avaliar o balanceamento entre os grupos. Os dados analisados foram:

- a) Duração da CRM em minutos (min).
- b) Uso de circulação extracorpórea (CEC).
- c) Tempo de CEC (min).
- d) Tempo de anoxia durante a CEC (min).
- e) Número de anastomoses (pontes), seja utilizando a artéria torácica interna (mamária) e/ou safena.

As condições clínicas, nas quais os pacientes se encontravam durante o período de pós-operatório imediato na UTI, também foram registradas, sendo os seguintes parâmetros utilizados para descrever a amostra e avaliar o pareamento entre os grupos, em número de dias:

- a) Sob assistência ventilatória mecânica,
- b) Em uso de insulina regular endovenosa em bomba de infusão contínua.
- c) Em uso de antibiótico, drogas vasoativas (noradrenalina, adrenalina e/ou dobutamina), corticoides, antiarrítmicos e nutrição parenteral.
- d) Diálise.

Além disso, o último exame sérico coletado na UTI com valor de creatinina, hemoglobina, leucócitos e PCR foi contabilizado.

4.8 Composição dos desfechos do estudo

O desfecho primário foi definido como qualquer ocorrência de infecção hospitalar, piora da função renal e/ou arritmia atrial de alta resposta ventricular. Os eventos clínicos foram contabilizados do segundo dia em diante, a partir da data de randomização até 30 dias da alta hospitalar em que tenha sido realizada a CRM (o primeiro dia após a randomização foi excluído porque era esperada que a intervenção teria pouco efeito no controle da glicemia, e, portanto, pequeno impacto nos desfechos clínicos).

Os eventos do desfecho composto primário foram definidos da seguinte maneira:

a) Infecção hospitalar: necessidade de novo uso de antibioticoterapia (exceto profilático) (33,123).

b) Piora da função renal: aumento de 50% da creatinina ou $\geq 0,3$ mg/dL em relação ao valor da alta da unidade de terapia intensiva (124).

c) Arritmia atrial sintomática de alta resposta ventricular: nova fibrilação/*flutter* atrial requerendo tratamento e diagnosticada por parâmetros eletrocardiográficos associados a sintomas de palpitação, embolia ou baixo fluxo (18,115,118).

O desfecho secundário considerado foi: ocorrência individual de infecção hospitalar, piora da função renal e arritmia atrial de alta resposta ventricular. E mensurou-se também:

a) Tempo de internação: período total da internação relacionada a cirurgia cardíaca e as readmissões que ocorreram em até no intervalo de 30 dias da alta hospitalar (125–127).

b) Custos da internação: soma dos gastos governamentais com internações hospitalares, em reais, declarados nos documentos de “Autorização de Internação Hospitalar” (AIH) (128).

c) Taxa de reinternação hospitalar: qualquer nova hospitalização no mesmo instituto até 30 dias após a alta hospitalar da internação em que foi realizada a inclusão do paciente no estudo (4,34,129,130).

Adicionalmente, após a randomização os seguintes parâmetros laboratoriais foram seguidos para análise de variabilidade:

a) Creatinina sérica (delta Cr): variação definida por maior valor de Cr – Cr inicial.

b) Hemoglobina (delta Hb): variação definida por menor valor de Hb – Hb inicial.

c) Proteína C-reativa (delta PCR): variação definida por maior valor de PCR – PCR inicial.

d) Glóbulos brancos (delta Leucócitos): variação definida por maior valor de leucócitos – leucócitos iniciais.

e) Relação ureia-creatinina e relação hematócrito-hemoglobina: análises realizadas para avaliar parâmetros indiretos de desidratação (122,123).

Além disso, a partir dos valores registrados de GC, foram analisados os seguintes critérios de eficácia e segurança do controle glicêmico:

a) Média glicêmica diária: média das glicemias capilares aferidas durante 24 horas (123).

b) Hipoglicemia: percentual de pacientes com algum episódio de hipoglicemia e/ou hipoglicemia grave (menor que 70 mg/dL e menor que 40 mg/dL, respectivamente) (124).

c) Coeficiente de variabilidade: razão do desvio padrão da glicemia pela média da glicemia (125).

d) Hiperglicemia significativa: prevalência de pacientes com glicemia acima de 180 mg/dL após o primeiro dia da randomização (56).

f) Glicemias no alvo: razão entre glicemias com valores entre 100-180 mg/dL e o total de glicemias realizadas (126).

As medidas de GC foram consideradas a partir das primeiras 24 horas de inclusão no protocolo até o desfecho primário. Caso durante a internação o paciente não apresentasse nenhum dos eventos considerados no desfecho composto, as glicemias foram analisadas até a alta hospitalar:

Após a inclusão em ambos os braços do protocolo, além dos dados relacionados aos desfechos primários e secundários, também foram registradas as medicações em uso que poderiam influenciar o controle glicêmico, como antidiabéticos não insulínicos e utilização de glicocorticoide.

O banco de dados digital do prontuário eletrônico foi utilizado para verificar todas as medicações prescritivas durante o seguimento, incluindo antibióticos, antiarrítmicos e administrações de insulina. Além das leituras de glicose, dados laboratoriais e clínicos.

4.9 Análise estatística

Todos os dados do estudo foram analisados de acordo com o princípio da intenção de tratar, em vez do tratamento recebido.

O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliação do tipo de distribuição das variáveis contínuas. Nos casos em que se rejeitou inicialmente a hipótese nula de normalidade da amostra foi realizada a transformação logarítmica dos

dados a fim de avaliar sua normalização, e então realizado novamente realizado o teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*. Para as variáveis com distribuição normal, os dados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP), já aquelas com outro tipo de distribuição foram expressas como mediana [intervalo interquartil (IQ)].

Para comparação entre duas variáveis quantitativas, utilizou-se o teste t de *Student* não pareado quando apresentassem uma distribuição normal e o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* quando apresentassem outro tipo de distribuição. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens, e comparadas pelo teste do Qui-quadrado (X^2).

Análises multivariadas de risco proporcional foram utilizadas para identificação de preditores independentes para o desfecho primário combinado, ajustados pelas covariáveis. Nessa análise, variáveis associadas ao desfecho primário ou mortalidade geral com significância estatística marginal ($p < 0,20$) em análise univariada foram incluídas no modelo final. Variáveis candidatas incluíam dados demográficos, clínicos, cirúrgicos e laboratoriais. Foi utilizado o método backward stepwise com critério de $p < 0,05$ para permanência no modelo final.

Para tais análises e construção dos gráficos, foi utilizado o *software Stata* 15.1 (*College Station, Texas, EUA*) para *Macintosh*. Considerou-se um p-valor bicaudal menor que 0,05 como estatisticamente significativo em toda a análise.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Seleção de pacientes

No período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021, selecionamos 113 pacientes submetidos à CRM no Instituto do Coração do HCFMUSP conforme os critérios de inclusão e exclusão. Dentre eles, dois foram excluídos por programação de alta em menos de 48 horas após a admissão na enfermaria, sete saíram do estudo por piora da função renal e/ou início de antibioticoterapia no primeiro dia após a inclusão no protocolo e quatro recusaram-se a participar do estudo (Figura 5).

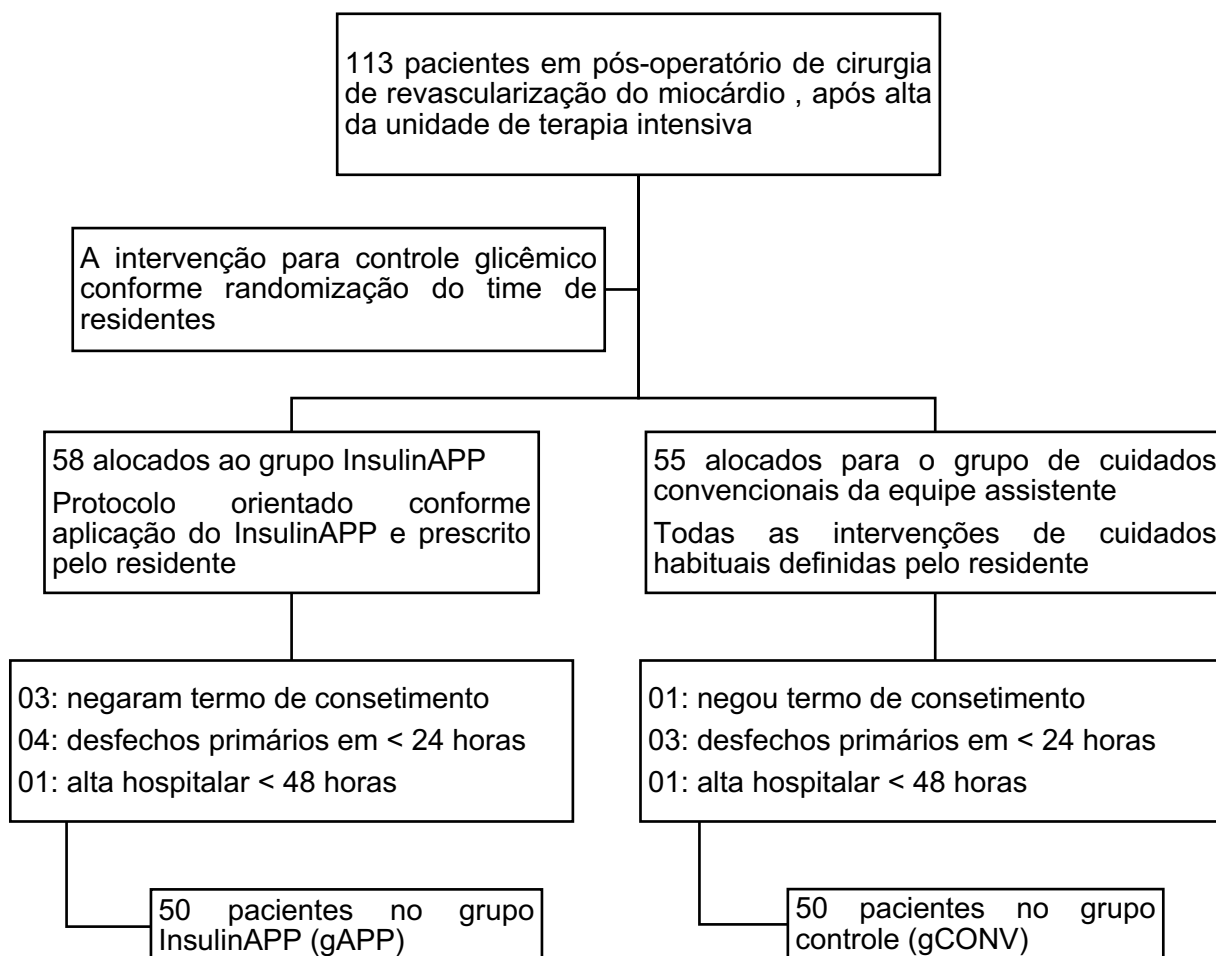


Figura 5. Organograma de fluxo da inclusão de pacientes no estudo

5.2 Descrição da amostra

A população foi composta de 36 mulheres e 64 homens, a maioria branca (83%), com idade de $64,1 \pm 9,1$ anos, sem diferença significativa entre os grupos em relação em relação às variáveis demográficas (Tabela 3).

Com relação às características iniciais, a população foi composta de grande parte de pessoas com DM conhecido (91%) e tempo médio de diagnóstico de $11,9 \pm 7,64$ anos. No pré-operatório apresentavam HbA1c 7,35% (6,5-8,6%), média de glicemia de jejum 167 ± 72 mg/dL, creatinina 1,04 (0,89-1,27) mg/dL e média da TFGe de $69,5 \pm 21,4$ mL/min, sem diferença entre os grupos (Tabela 3). A prevalência do uso de anti-hipertensivos, estatinas, antiagregantes plaquetários e tabagismo atual e prévio também foi similar em ambos os grupos.

Tabela 3 - Dados clínicos e demográficos da população antes da internação hospitalar

	TOTAL (N=100)	CONVENC IONAL	INSULIN- APP	p
Número de pacientes	100	50	50	NS
Idade (anos), média \pm DP	$64,2 \pm 9,1$	$64,4 \pm 9,9$	$63,9 \pm 8,3$	0,979*
Gênero (masculino/feminino), n	65/36	30/20	34/16	0,405
Raça referida (branca/ preta e parda/outras), n	82/15/2	41/7/2	42/8/0	0,148
Peso (kg), média \pm DP	$77,6 \pm 14,9$	$79,2 \pm 15,6$	$76,1 \pm 14,2$	0,29
IMC (kg/m²), média \pm DP	$28,6 \pm 4,9$	$29,4 \pm 5,2$	$27,8 \pm 4,6$	0,132*
HbA1c (%), mediana (IQ)	7,4 (6,5- 8,6)	7,2 (6,5- 8,6)	7,5 (6,4-8,5)	0,57
GJ (mg/dL), média \pm DP	$166,7 \pm$ $72,2$	$160,2 \pm$ $78,1$	$173,1 \pm 66,2$	0,184*
Cr (mg/dL), mediana (IQ)	1,04 (0,89- 1,27)	1,06 (0,90- 1,34)	1,02 (0,89- 1,19)	0,39

* teste t de Student após transformação logarítmica das médias. Cr, creatinina; DP, desvio padrão; GJ, glicemia de jejum; HbA1c, hemoglobina glicada; IQ, intervalo interquartil; IMC, índice de massa corpórea, kg, quilogramas; m, metro; n, número de pacientes

O tratamento medicamentoso ambulatorial para o controle glicêmico era realizado preferencialmente com Metformina (90,1%), seguida de sulfonilureias (46,2%) e insulina (27,5%). Não houve diferença entre os grupos quanto ao uso prévio de cada um dos antidiabéticos analisados isoladamente. Nenhum paciente estava utilizando aGLP1 para tratamento ambulatorial no momento da randomização (Tabela 4).

Tabela 4 - Caracterização do tratamento ambulatorial para controle glicêmico das pessoas com diagnóstico prévio de diabetes *mellitus*

	TOTAL (N=100)	CONVEN- CIONAL (n=50)	INSULIN- APP(n=50)	p
Tempo de DM (anos), média ± DP	11,86 ± 7,64	11,36 ± 7,16	12,35 ± 8,12	0,761*
Diagnóstico de DM pré internação, n (%)	91 (91%)	45 (90%)	46 (92%)	0,727
Tratamento ambulatorial do diabetes				
Sem diagnóstico prévio / Somente dieta, n(%)	10 (10%)	5 (10%)	5 (10%)	-
AD não insulínicos, n(%)	65 (65%)	34 (68%)	31 (62%)	-
Somente insulina, n(%)	21 (21%)	7 (14%)	14 (28%)	-
Insulina + antidiabéticos não insulínicos, n(%)	4 (4%)	4 (8%)	0 (0%)	-
Medicações utilizadas para tratamento do diabetes				
Metformina, n (%)	82 (82%)	39 (78%)	43 (86 %)	0,276
Sulfonilureia, n (%)	42 (46,15%)	18 (36%)	24 (48 %)	0,244
Pioglitazona, n (%)	5 (5%)	2 (4%)	3 (6%)	0,644
iDPP4, n (%)	8(8 %)	2 (4%)	6 (3%)	0,148
iSGLT2, n (%)	7 (7 %)	2 (4%)	5 (10%)	0,25
Insulinoterapia, n (%)	25 (27,47%)	11 (24,44%)	14 (30,43%)	0,522
Dose total (UI/kg/d), média ± DP	0,71 ± 0,68	0,77 ± 0,34	0,66 ± 0,68	0,632
Protocolos de insulinoterapia ambulatorial				
Ins. NPH e Regular, n (%)	16 (64%)	6 (54,5%)	10 (71,4%)	0,383
Somente ins. NPH, n (%)	9 (36%)	5 (45,45%)	4 (28,57%)	

* teste t de Student após transformação logarítmica das médias. AD, antidiabéticos; d, dia; DM, diabetes mellitus; DP, desvio padrão; iDPP4, Inibidores da dipeptidil peptidase 4; ins, Insulina; iSGLT2, inibidores do cotransportador Sódio-Glicose 2; kg, quilogramas; n, número de pacientes; NPH, protamina neutra de Hagedorn; UI, unidades.

5.3 Variáveis hospitalares prévias à intervenção (cirurgia e pós-operatório imediato em UTI)

Trinta e seis pacientes internaram de maneira não eletiva. O tempo cirúrgico médio foi de 370 ± 112 minutos com confecção de $3,24 \pm 0,86$ pontes; a maioria realizou o procedimento com uso de circulação extracorpórea (80%), permanecendo com CEC por $100 \pm 31,5$ minutos (tempo médio de anoxia de $81,2 \pm 31,2$ minutos). Todas as revascularizações utilizaram a artéria mamária interna e 9% dos pacientes foram submetidos a enxerto de artéria mamária interna bilateral na CRM. O enxerto de veia safena foi utilizado em 90% dos procedimentos (92% no grupo controle e 88% no grupo APP).

Após a CRM, a mediana de tempo na UTI foi 4 (4-6) dias e todos os pacientes receberam infusão endovenosa de insulina por pelo menos 24 horas para manter os níveis séricos de glicose entre 140 e 180 mg/dL. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto às variáveis relacionadas à técnica operatória ou eventos clínicos durante a permanência na UTI, incluindo parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos (Tabela 5).

Tabela 5 - Variáveis relacionados à admissão e tratamento hospitalar, prévias à intervenção

	TOTAL (N=100)	CONVEN CIONAL (N=50)	INSULIN- APP(N=50)	p
Internação de urgência, n (%)	36 (36%)	19 (38%)	17 (34%)	0,793
Tempo cirúrgico (min), média ± DP	370 ± 112	383 ± 84	356 ± 134	0,24
Uso de CEC, n (%)	80 (80%)	41 (82%)	39 (78%)	0,617
Tempo CEC (min), média ± DP	100 ± 31	101 ± 38	99 ± 22	0,995*
Anoxia (min), média ± DP	81 ± 31	83 ± 38	80 ± 23	0,835*
Número de pontes, mediana (IQ)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	0,82
Tempo de UTI (dias), mediana (IQ)	4 (4-6)	5 (4-6)	4 (3-5)	0,21

* teste t de *Student* após transformação logarítmica das médias; CEC, Circulação extracorpórea; DP, desvio padrão; IQ, intervalo interquartil; n, número de pacientes; UTI, unidade de terapia intensiva

5.4 Resultados do protocolo no controle glicêmico

O controle glicêmico hospitalar após a randomização é apresentado na Tabela 6.

Dentre os pacientes randomizados para o gAPP, a equipe médica prescreveu insulina nutricional para 28 dos 31 pacientes com boa aceitação alimentar, (90,3% daqueles com dieta oral) enquanto no gCONV isso ocorreu em apenas 5 dos 30 pacientes (16,7%) ($p=0,001$). Três daqueles no gAPP evoluíram com hiperglicemia e ainda que tivessem boa aceitação alimentar não tiveram a prescrição do componente nutricional, isto é, a dose fixa de insulina Regular. No restante dos 47 pacientes (94%) a adesão ao tratamento guiado por aplicativo digital foi adequada. Por outro lado, a maioria (54%) dos pacientes do gCONV recebeu apenas insulina suplementar (sem insulina basal ou nutricional) enquanto no gAPP isso ocorreu em 34% (17 pacientes) com a justificativa de baixa aceitação alimentar ($p=0,044$) (tabela 6).

Embora a dose diária total de insulina não tenha sido diferente, após o segundo dia de intervenção o gAPP teve GC média diária significativamente menor que a do gCONV ($167,2 \pm 42,5$ vs. $188,6 \pm 54,3$ mg/dL; $p=0,04$), assim como a porcentagens de leituras de glicose dentro do intervalo alvo entre 100 e 180 mg/dL [gAPP: 60% vs. CONV gCONV: 46%, sem diferença estatisticamente significativa, $p = 0,161$]. O coeficiente médio de variação da GC foi maior no gCONV do que no gAPP ($26,45 \pm 12,25$ vs. $20,21 \pm 11,01\%$, $p=0,02$), assim como o percentual de pacientes que, após o segundo dia da intervenção, apresentaram alguma leitura de GC superior a 180 mg/dL (74,8% vs. 51,3%, respectivamente, $p=0,01$). A prevalência de pacientes com hipoglicemia também foi mais alta no gCONV em relação ao gAPP (16% vs. 4%, respectivamente, $P=0,046$). Não houve registro de hipoglicemias graves no seguimento (tabela 6).

A média glicêmica diária da evolução é representada na figura 6 e foi significativamente menor no gAPP.

Tabela 6 - Variáveis relacionadas ao controle glicêmico e esquema prescrito de insulino terapia de cada grupo estudado

	TOTAL (N=100)	CONVENC IONAL (n=50)	INSULIN APP (n=50)	p
Número de glicemias capilares, média ± DP	9,3 ± 5,6	10,2 ± 5,8	8,4 ± 5,4	0,28
Glicemia pré randomização (mg/dL), média ± DP	171 ± 51	170 ± 52	172 ± 50	0,839
Prescrição inicial				
Apenas esquema de correção, n (%)	44 (44%)	27 (54%)	17 (34%)	0,001
Regime prandial, n (%)	18 (18%)	2 (4%)	16 (32%)	
Basal- <i>plus</i> , n (%)	23 (23%)	18 (36%)	5 (10%)	
Basal- <i>bolus</i> , n (%)	15 (15%)	3 (6%)	12 (24%)	
Dose total diária de insulina (unidade/dia), média ± DP	25,8 ± 23,9	23,5 ± 25,4	28,1 ± 22,3	0,207
Relação de ins. por peso corporal (UI/kg/dia), média ± DP	0,34 ± 0,32	0,31 ± 0,33	0,38 ± 0,31	0,25
Dose de ins. NPH (UI /dia), média ± DP	24,8 ± 10,4	27,0 ± 12,2	22,1 ± 7,1	0,16
Dose de Ins. Regular (UI/dia), média ± DP	16,4 ± 17,4	12,1 ± 16,6	20,6 ± 17,3	0,002
Glicemia capilar (mg/dL), média ± DP	177,9 ± 49,7	188,7 ± 54,4	167,2 ± 42,5	0,04
Coef. de Variabilidade glicêmica (%), média ± DP	23,3 ± 12,0	26,4 ± 12,2	20,2 ± 11,0	0,02
Proporção de dias com média de GC na meta (100 a 180 mg/dL), n (%)	53 (53%)	23 (46%)	30 (60%)	0,161
Porcentagens de leituras de glicose >180 mg/dL, média ± DP	63,1 ± 44,1	74,8 ± 39,1	51,3 ± 46,0	0,01
Taxa de hipoglicemia (< 70 mg/dL), n (%)	10 (10%)	8 (16%)	2 (4%)	0,046
Baixa aceitação alimentar ou jejum, n (%)	39 (39%)	20 (40%)	19 (38%)	0,838
Uso de insulina prandial em pacientes com ingesta oral, n (%)	33/61 (54,1%)	5/30 (16,7%)	28/31 (90,3%)	0,001
Somente ins. suplementar (correção), n (%)	44 (44%)	27 (54%)	17 (34%)	0,044
Prescrição Ins. basal, n (%)	38 (38%)	21 (42%)	17 (34%)	0,758

Na avaliação do parâmetro "glicemia pré randomização" foi considerada o dia da alta na UTI até o momento da randomização. AD, antidiabéticos; coef. coeficiente; d, dia; DM, diabetes mellitus; DP, desvio padrão; ins, Insulina; GC, glicemia capilar; kg, quilogramas; n, número de pacientes; NPH, Protamina Neutra de Hagedorn; UI, unidades de insulina

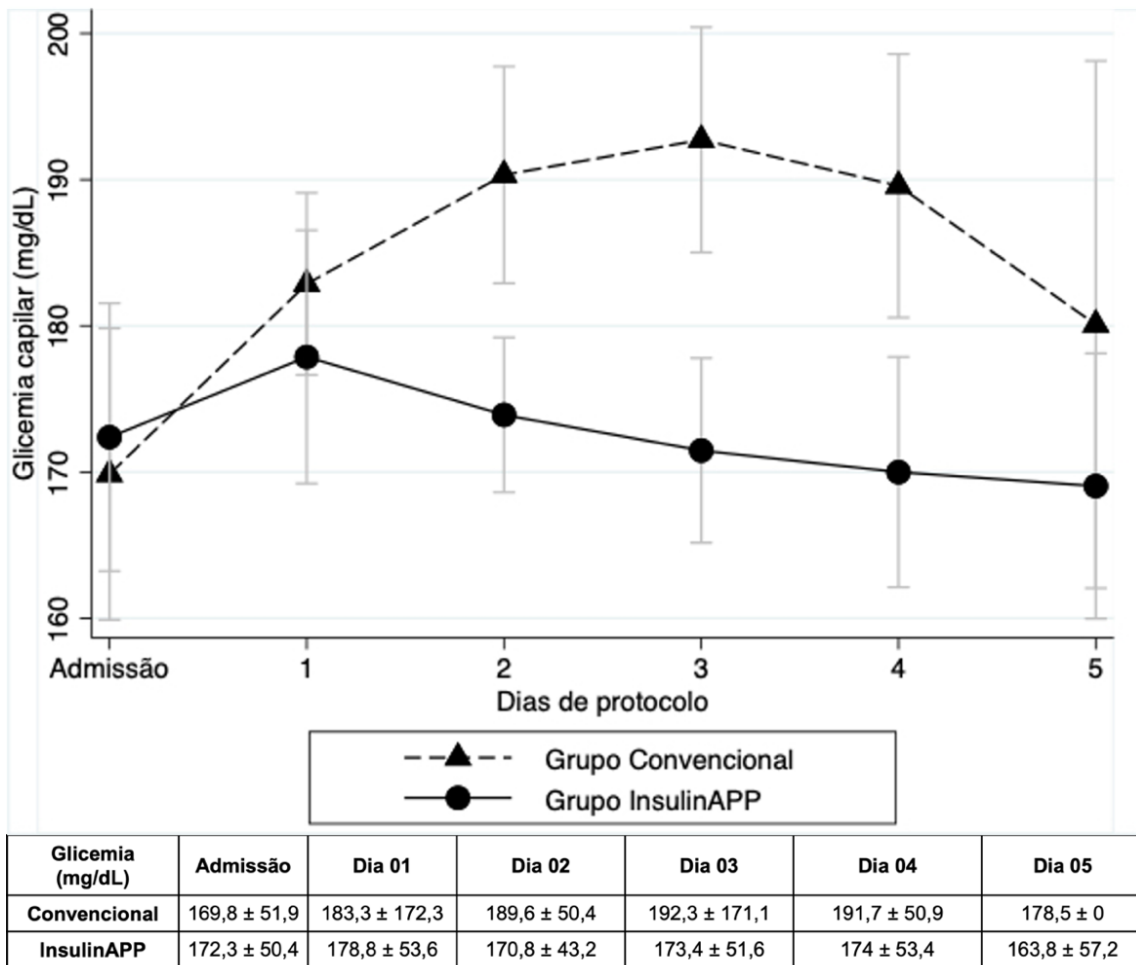


Figura 6. Representação gráfica da média glicêmica diária após a admissão na enfermaria

5.5 Desfechos

A incidência do desfecho primário, ou seja, o composto de insuficiência renal, arritmia e/ou infecção foi de 56% (28 pacientes) no gCONV e 16% (8 pacientes) no gAPP (p=0,001) (Tabela 7).

Tabela 7 - Desfechos clínicos e relacionados ao gerenciamento hospitalar

	TOTAL (N=100)	CONVENCIONAL (N=50)	INSULIN- APP(N=50)	p
Desfecho composto primário, n (%)	37 (37%)	29 (58%)	8 (16%)	<0,001
Tempo de internação após início do protocolo (dias), média ± DP	14,2 ± 16,0	18,6 ± 17,7	9,8 ± 12,8	<0,001*
Custo (R\$), média ± DP	14736,58 ± 7683,22	16155,02 ± 9689,65	13318,14 ± 4612,3	0,012*
Reinternação, n (%)	14 (14%)	9 (18%)	5 (10%)	0,249

*teste t de *Student* após transformação logarítmica das médias. Desfecho composto primário: lesão renal aguda, arritmias atriais e infecção hospitalar. DP, desvio padrão; n, número de pacientes

A infecção hospitalar foi o “primeiro evento” mais frequente do desfecho primário (8% no APP vs. 28% no GC, $p=0,009$). Considerando todo o período de internação, 32% dos indivíduos do gCONV chegaram a duplicar a concentração sérica da creatinina, enquanto 10% evoluíram desta forma no gAPP ($p=0,01$).

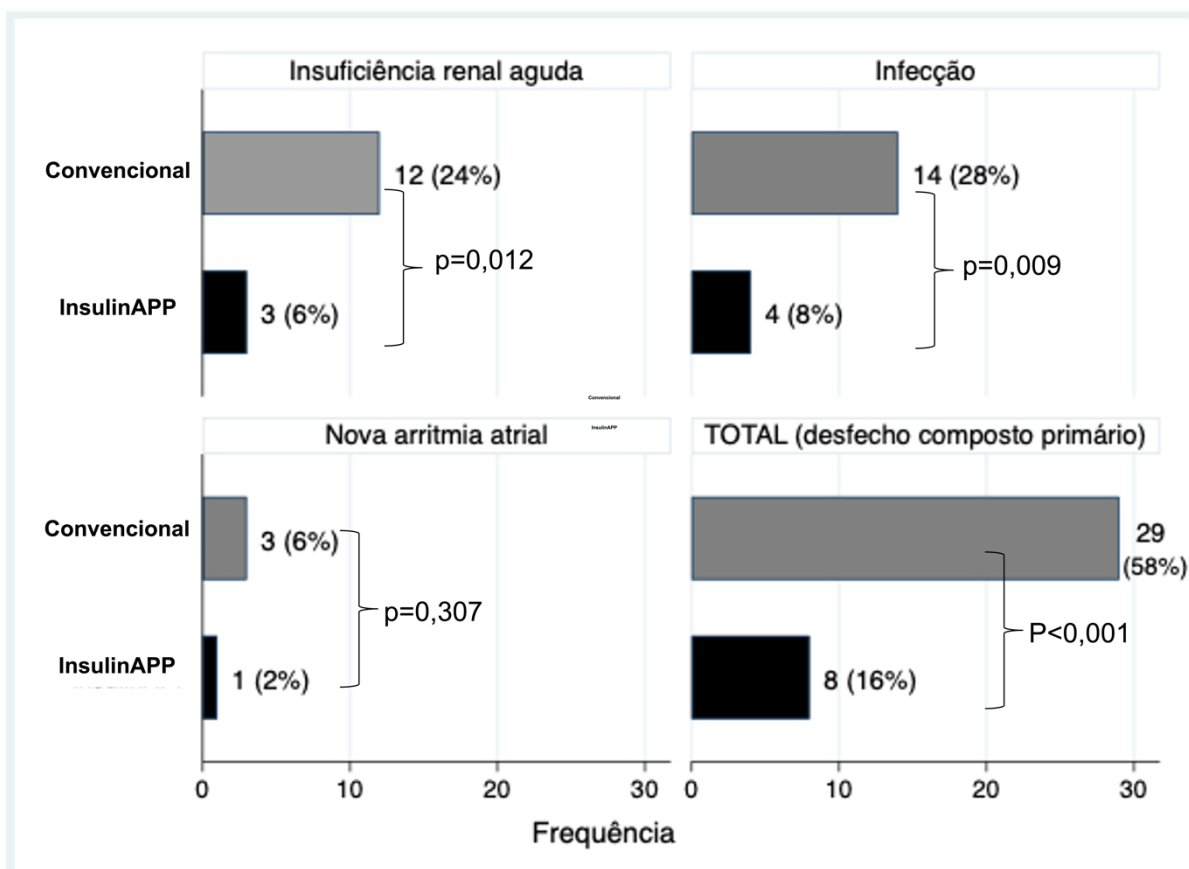


Figura 7. Representação gráfica da incidência do desfecho primário e de cada um de seus componentes

Os parâmetros laboratoriais analisados: proteína C-reativa, contagem de leucócitos e creatinina sérica foram significativamente mais elevados no gCONV do que no gAPP (Figura 8). A variação na concentração de hemoglobina não foi significativamente diferente entre os grupos. Também não houve diferença na variação da relação ureia-creatinina (gCONV: $-3,1 \pm 11,97$ vs. gAPP: $-1,58 \pm 9,61$, $p=0,485$) e relação hematócrito-hemoglobina [gCONV: $-0,01 (-0,08-0,06)$ vs. gAPP: $-0,01 (-0,1-0,04)$, $p=0,387$] durante o seguimento.

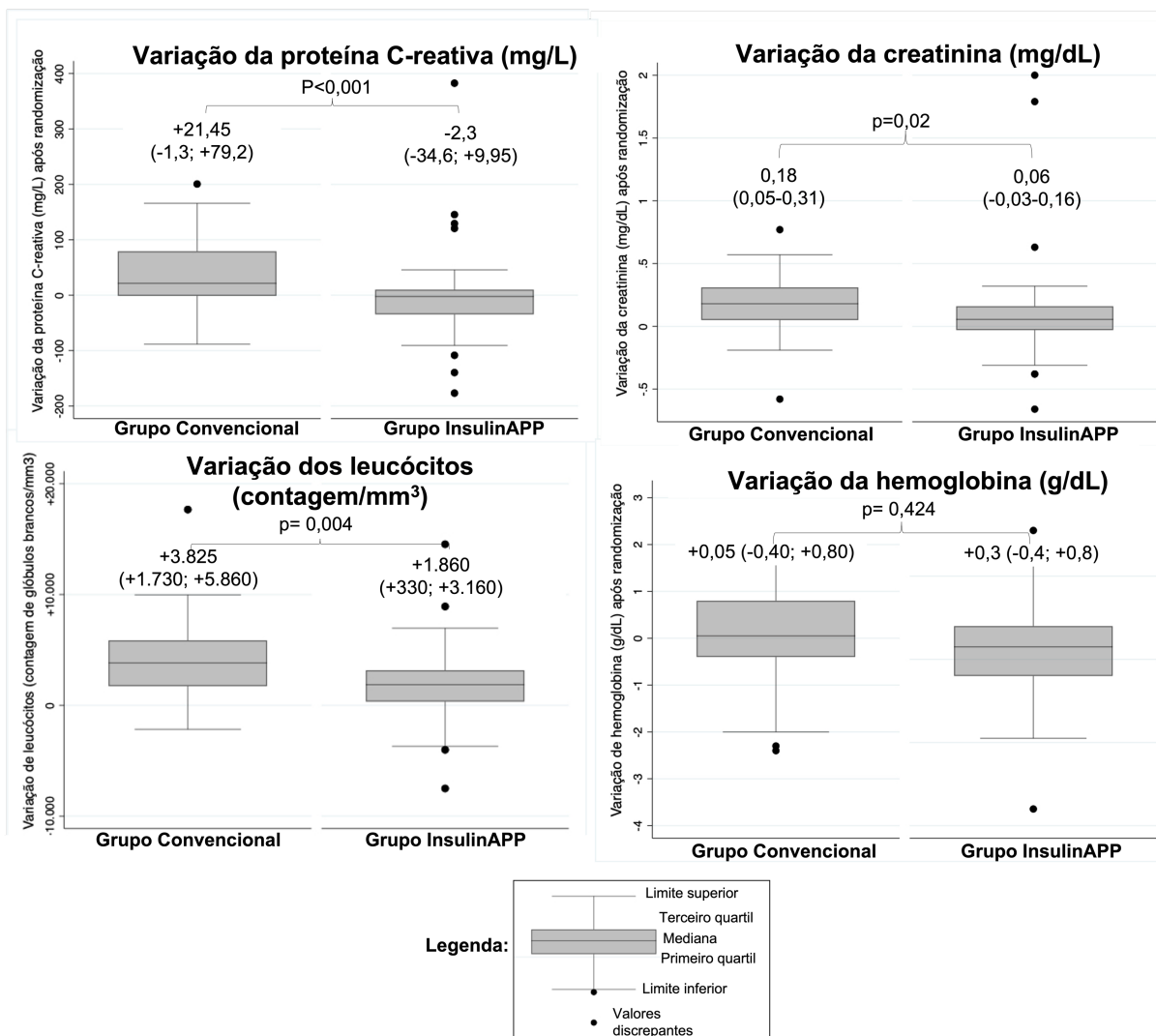


Figura 8. Representação gráfica de variação dos parâmetros laboratoriais entre os grupos após admissão na enfermaria

O primeiro desfecho ocorreu no gCONV após a mediana de 5 (4-10) dias, enquanto no grupo APP foi de 7 (4-18) dias, sem diferença significativa (p=0,740). No entanto, a curva de *Kaplan-Meier* para risco cumulativo de complicações hospitalares mostrou maior chance de eventos num mesmo intervalo de tempo em pacientes do gCONV em comparação com o gAPP, com risco relativo de 2,17 (IC 95%: 1,28 a 3,66) (Figura 9).

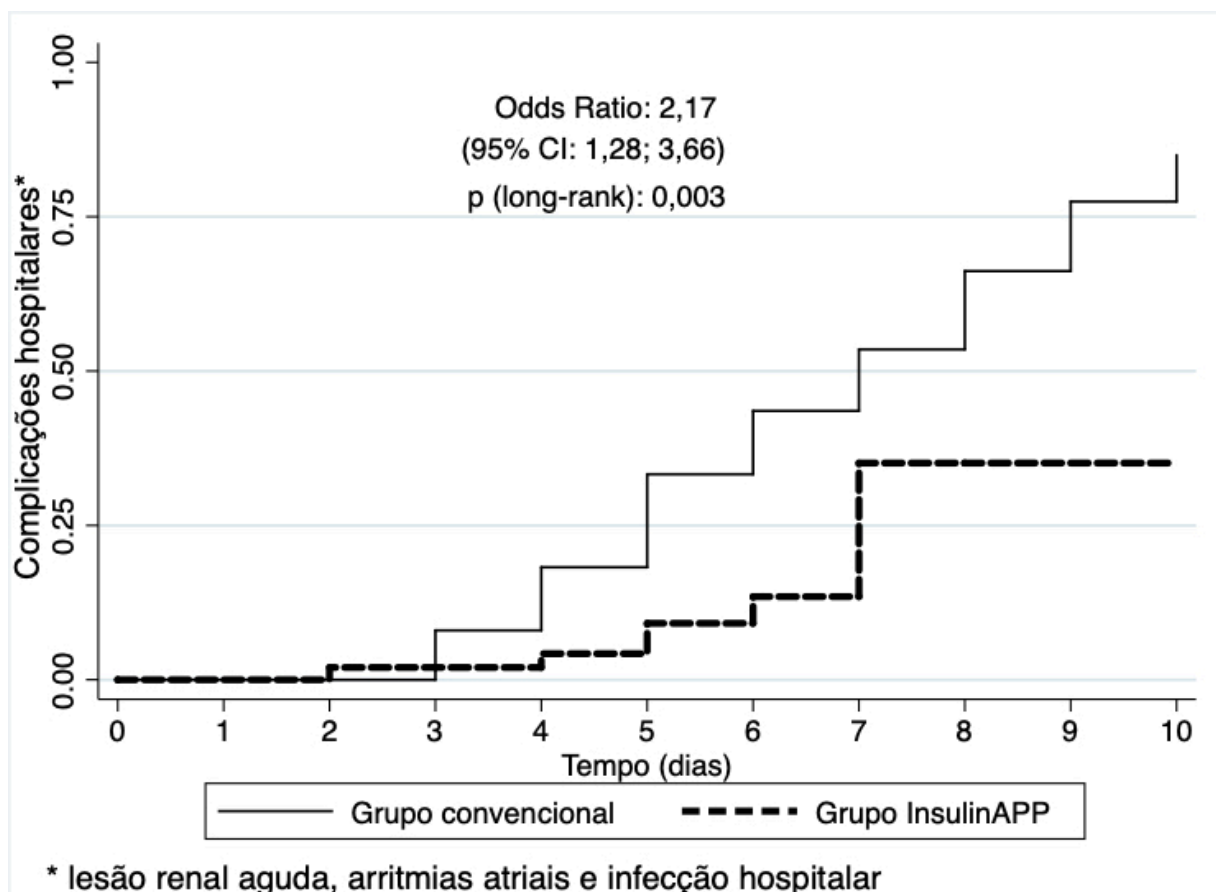


Figura 9. Curva de *Kaplan-Meier* para risco cumulativo de complicações hospitalares no grupo InsulinAPP e no grupo convencional

Além disso, o gAPP teve redução do tempo de internação ($9,76 \pm 12,84$ dias vs. $18,58 \pm 17,66$ dias =0,001) e menores custos hospitalares (R\$ $13.318,14 \pm 4.612,3$ vs. $16.155,02 \pm 9.689,65$, $p=0,012$) quando comparado ao gCONV. A taxa de reinternação foi maior no gCONV, mas a diferença não foi significativa (Tabela 7). Nenhum óbito foi relatado após a randomização até a alta hospitalar, inclusive em outras readmissões em até 30 dias do procedimento.

Com base nos resultados do teste do qui-quadrado, oito fatores de risco identificados na análise univariada foram posteriormente avaliados por regressão logística multivariada utilizando um modelo condicional direto (Tabela 7). Esta identificou dois parâmetros como marcadores independentes para

ocorrência das complicações do desfecho composto primário: ocorrência de média glicêmica diária maior que 180 mg/dL [OR: 9,9 (95% IC: 21,01-96,39, P=0,048)]; sexo feminino [OR 0,129; IC 1,45 – 41,57; p=0,017] (Tabela 8).

O uso de circulação extracorpórea foi maior nos indivíduos que apresentaram desfecho primário: OR: 8,84 (95% IC: 0,91-85,8, p = 0,06), e o fator: “insulina nutricional se hiperglicemia hospitalar e ingestão oral” teve tendência a proteção para ocorrência do desfecho primário: OR: 0,124 (95% IC: 0,011-1,139, p = 0,091); mas as diferenças não atingiram significância estatística (Tabela 8).

Tabela 8 - Análise dos fatores de risco para desfecho primário composto (lesão renal aguda, arritmias atriais e infecção hospitalar) usando um modelo de regressão logística multivariado

	ANÁLISE UNIVARIADA		ANÁLISE MULTIVARIADA	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Média glicêmica diária maior que 180 mg/dL	4,8 (1,6-13,9)	<0,001	9,9(1,02 - 96,39)	0,048
Circulação extracorpórea	4,2 (1,1-15,4)	0,031	8,84(0,91 - 85,81)	0,06
Gênero feminino	5,1 (2,1-12,4)	<0,001	7,75(1,45 - 41,57)	0,017
HbA1c > 8% na admissão	2,4 (1,0-5,6)	0,049	2,4 (0,4 - 15,0)	0,335
Cirurgia não eletiva	2,31 (0,99-5,33)	0,051	1,92(0,36 - 10,41)	0,448
Grupo InsulinAPP	0,13 (0,03-0,35)	<0,001	0,5(0,04 - 5,6)	0,571
Insulina basal	0,43 (0,27-1,2)	0,18	0,46(0,07 - 3,21)	0,436
Insulina nutricional	0,11 (0,03-4,67)	<0,001	0,12(0,01 - 1,39)	0,091

HbA1c, hemoglobina glicada; OR: *odds ratio*; 95% IC: 95% intervalo de confiança;

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Demonstramos que o uso da ferramenta digital InsulinAPP desenhada para auxiliar o médico na prescrição do protocolo de insulinoterapia intra-hospitalar para doentes não críticos, em comparação com os cuidados habituais, foi associado à melhora da segurança e eficácia do controle glicêmico, assim como na redução de desfechos clínicos desfavoráveis: infecção, IRA e novas arritmias atriais.

Embora as doses de insulina tenham sido semelhantes entre os grupos, o protocolo guiado pelo InsulinAPP utilizou mais insulina prandial e houve menor uso de “insulina de correção isoladamente”, confirmando novamente (124) que o uso de insulina prandial associado a correção de eventuais erros do percurso glicêmico é claramente melhor do que o uso apenas de insulina reativa à hiperglicemia, com menor média glicêmica, redução do coeficiente de variação de glicose, menor proporção de pacientes com hiperglicemia significativa e hipoglicemia. Recente publicação que analisou o impacto do uso do InsulinAPP em pacientes clínicos encontrou dados de eficácia semelhantes, e observou 71% das medidas de GC entre 70 e 180 mg/dL após o uso da ferramenta(125).

O impacto glicêmico do presente estudo se assemelha aos resultados encontrados por *Umpierrez et al* no *RABBIT 2 Trial* (126), *Rabbit 2 Surgery* (50) e no *basal plus trial* (74), que demonstraram que tanto regime basal-bolus como o basal-plus tiveram maior sucesso terapêutico no controle glicêmico do que o regime de escala móvel (SSI). É importante ressaltar que estes estudos utilizaram análogos de insulina, enquanto o nosso utilizou insulinas humanas; no entanto isto não parece interferir na eficácia do tratamento da hiperglicemia, uma

vez que também *Umpierrez et al* já compararam o regime basal-*bolus* com as insulinas análogas Detemir/Asparte (78) e Glargina/Glulisina (77) vs. NPH e Regular e não relataram diferença quanto à redução das médias glicêmicas.

Outro dado que chama atenção em nosso estudo é a segurança da ferramenta digital em relação ao risco de hipoglicemia, com incidência durante o estudo em apenas 4% dos pacientes com prescrição guiada pelo software (vs. 16% no gCONV). Este índice é similar às taxas de hipoglicemia observadas no *RABBIT 2 Trial* (126), no qual 3% dos pacientes apresentaram hipoglicemia no grupo basal-*bolus* e no *Basal Plus Trial* (74), no qual 5% de pacientes apresentaram hipoglicemia no grupo basal-*plus* e 8% no grupo basal *bolus*; deve-se ressaltar que ambos utilizaram análogos de insulina enquanto nosso estudo utilizou insulinas humanas.

No entanto, os resultados de segurança dos estudos que compararam diretamente análogos de insulina glargina/glulisina com as insulinas humanas NPH e Regular são controversos (77,127). *Bueno et al* relataram incidência de hipoglicemia e de hipoglicemias graves em 38% e 25% respectivamente no grupo insulinas humanas, enquanto 8% dos pacientes em uso de análogos tiveram hipoglicemia grave (77). No *Premixed Trial*, os pacientes que utilizaram insulinas humanas tiveram índices inadmissíveis de hipoglicemia (64,1%), tendo sido encerrado precocemente (127).

É possível, entretanto, que estes achados estejam relacionados principalmente à dose de insulina mais alta no grupo NPH-Regular e desproporção entre o componente basal e prandial. Na Tabela 9 apresentamos as doses de insulina e a proporção entre seus componentes, e a frequência de hipoglicemia nos diferentes estudos, e é possível observar que naqueles em que

as doses obedeceram às premissas da literatura (128,129), com prescrição entre 0,3 e 0,5 unidades/kg/dia e proporção de insulina basal entre 40 e 60% da dose total, ocorreram taxas mais baixas de hipoglicemia. Baseado nesses conceitos o InsulinAPP utiliza rigorosamente metade da dose de insulina basal quando necessária.

Tabela 9 - Doses de insulina e a proporção entre seus componentes, e a frequência de hipoglicemia nos diferentes estudos

	Dose (UI/kg/dia)		Proporção de basal		Hipoglicemia (%)	
	Aná- logo	Huma- na	Aná- logo	Huma- na	Aná- logo	Huma- na
Glargine U300 Hospital Trial (130)	0,43	-	0,66	-	8,7	-
RABBIT Surgery (50)	0,51	-	0,48	-	11,5	-
Basal Plus Trial (74)	0,34	-	0,65	-	8	-
BUENO et al(77)	0,76	0,76	0,41	0,55	35	38
DEAN trial (78)	0,62	0,45	0,52	0,47	32,8	25,4
Premixed Trial (127)	0,5	0,7	0,56	0,70	64,1	24,1
Presente estudo (InsulinAPP)	-	0,38	-	0,52	-	4

NOTA: Basal plus trial: para a tabela foi considerado o grupo de insulinoterapia basal bolus.

Outro fator importante pode ter contribuído para a baixa taxa de hipoglicemias observada em nosso estudo: habitualmente, nos estudos citados, a prescrição de insulinas humanas recomenda duas doses de insulina NPH, sendo dois terços pela manhã e um terço antes do jantar (77,78). No protocolo InsulinAPP, a insulina NPH é administrada em doses iguais três vezes ao dia com o objetivo de evitar grandes elevações das concentrações de insulina, tornando esse esquema mais próximo do necessário para o componente basal da insulinoterapia (21). Confirmando nossa experiência, Schroeder et al também

demonstraram que o regime basal-*bolus* utilizando NPH associada a insulina Regular três vezes por dia é seguro e superior ao SSI (131) .

Nosso estudo mostrou claramente que a prescrição adequada de insulina no gAPP foi capaz de evitar a piora das glicemias após a alta da UTI conforme observado na Figura 6. Os estudos que resultaram em controle adequado, utilizando insulino terapia correta e evitando a SSI, não permitindo o desenvolvimento de hiperglicemia, podem inibir o surgimento de um estado inflamatório caracterizado por elevação de citocinas pró-inflamatórias e aumento de marcadores de estresse oxidativo. Além disso, a insulina previne a ativação da fosfatidilinositol 3-quinase com redução de lesão tecidual (132,133). Nosso estudo mostrou que marcadores inflamatórios como PCR e número de leucócitos foram significativamente maiores no grupo com maior hiperglicemia (gCONV).

Uma questão a ser discutida é se outros eventos além da hiperglicemia poderiam ter contribuído para a diferença na frequência das complicações estudadas: pudemos observar pela avaliação de relação ureia/creatinina, relação hematócrito / hemoglobina e que não houve nenhuma evidência de que eventos como desidratação, anemia, entre outros, contribuíssem para a incidência de complicações como piora da função renal .

Outros fatores sabidamente relacionados à maior incidência de eventos desfavoráveis como idade avançada, índice de massa corporal , doenças associadas não foram diferentes entre os grupos; na análise univariada confirmamos que fatores de risco conhecidos como média glicêmica, hemoglobina glicada superior a 8%, gênero feminino, uso de circulação extracorpórea são de fato relacionados a complicações no pós operatório de

CRM Essa análise mostrou também que o uso de InsulinAPP foi protetor para os eventos.

Mais ainda, na análise multivariada, o principal fator de risco associado à incidência dos desfechos desfavoráveis durante internação foi a ocorrência de picos de hiperglicemia, inclusive suplantando a importância da média glicêmica, o que reforça ainda mais a necessidade de aderência aos protocolos, que foi de 94% no grupo randomizado para o InsulinAPP .

Outra importante questão a ser analisada é a utilização de aplicativo para orientar a utilização de insulina. O InsulinAPP é intuitivo, necessita apenas de preenchimento adequado dos dados solicitados e recomenda doses de insulina sem que o prescritor tenha conhecimento ou habilidades para suplantiar as dificuldades da insulino terapia intensiva(108). É importante assinalar que essa ferramenta é recomendada para o controle glicêmico de pela terceira diretriz da sociedade brasileira de cardiologia para avaliação perioperatória cardiovascular(134).

A grande adesão ao uso de insulina reforça a discussão a propósito da utilização de aplicativos para orientar a utilização de insulina. O uso da tecnologia para aperfeiçoar a implementação de protocolos é uma estratégia com eficácia demonstrada por numerosos estudos, que analisaram diversos sistemas de intervenção computadorizados para ajustes da insulino terapia. (94,102,135). Ratificando esta tendência, aplicativos médicos comerciais foram identificados para o suporte na prescrição de insulina em ambiente hospitalar (94), No entanto, a maior parte se destina a pacientes críticos, ou tem recomendações de prescrições baseadas em análogos de insulina. O InsulinAPP é o único sistema que utiliza insulinas humanas para pacientes não críticos disponível em lojas de

aplicativos móveis. Além disso, até a data de submissão deste manuscrito, não havíamos identificado outro estudo prospectivo que demonstrasse que uma ferramenta digital para controle de hiperglicemia hospitalar em pacientes não críticos havia melhorado os parâmetros glicêmicos, reduzindo a frequência das complicações hospitalares.

O benefício induzido pela melhora glicêmica na redução de infecção de ferida pós-operatória, pneumonia, bacteremia no gAPP é proporcionalmente semelhante ao estudo *Rabbit 2 surgery*, que mostrou que no grupo basal-bolus três vezes menos pacientes tiveram complicações clínicas em pós operatório (8,6% vs. 24,3% no grupo de insulino terapia em escala móvel) (50); No entanto, devemos chamar atenção para que, apesar do impacto glicêmico ter sido próximo ao do nosso estudo, em termos absolutos o impacto clínico de nossa intervenção foi maior (gAPP: 16% vs. gCONV: 58%), o que provavelmente está relacionado ao fato de que nosso estudo avaliou pessoas em pós operário de CRM, que sabidamente está associada a maior morbidade que cirurgias gerais, justificando a maior prevalência de complicações hospitalares (19,136).

A CRM é um procedimento de alto risco para extensa desregulação metabólica, principalmente quando associada à circulação extracorpórea com cardioplegia, que foi realizada em 80% de nossa amostra. Deve-se assinalar que lesão e inflamação relacionadas à circulação extracorpórea levam à resistência à insulina e conseqüente hiperglicemia(137,138).

Além disso, a utilização de altas concentrações de glicose para de cardioplegia (em torno de 60 a 100 gramas) dificulta a manutenção da normoglicemia (139–141) e pode resultar em piores desfechos, como maiores taxas de infecções da ferida operatória (142).

Apesar da alta incidência de complicações clínicas observadas nesta população, a taxa de eventos desfavoráveis no gCONV foi equivalente à de outros estudos com pacientes diabéticos submetidos à CRM. *Cardona et al* relataram uma incidência de complicações perioperatórias em 52% dos indivíduos com diabetes no grupo de tratamento conservador (119). Além disso, *Moutakiallah et al.* descreveram em sua amostra uma incidência de infecção de 26,8% (139), comparável ao do nosso gCONV (28%). *Adalsteinsson et al* observaram que no pós-operatório de cirurgia cardíaca, houve 14% de insuficiência renal aguda (143); em nosso estudo essa complicação ocorreu em 15%. Além disso, nossa taxa de readmissão hospitalar de pacientes pós-cirurgia de revascularização miocárdica dentro de 30 dias da alta foi igual ao do *Medicare* no estado de Nova York (144).

Estes dados justificam o fato de que intervenções para controle glicêmico em pacientes submetidos à CRM que evoluem com hiperglicemia, geralmente demonstram maior impacto clínico do que em outros contextos (19,145). No entanto, a maior parte das evidências são derivadas das intervenções realizadas em pacientes críticos, para os quais *Van den Berghe et al* demonstraram redução de mortalidade com tratamento intensivo. No mesmo ambiente, *Furnary et al* mostraram que mesmo uma intervenção convencional (redução na glicemia média de 214 mg/dL para 177 mg/dL), foi capaz de reduzir as infecções da ferida esternal (44) e taxa de mortalidade ajustada em 50%(146).

O melhor controle glicêmico no gAPP também foi associado a redução de custo e tempo de internação hospitalar. O impacto benéfico na diminuição da permanência e dos custos hospitalares já foi demonstrado no estudo norte-americano GLUCO-CABG (119). A diferença de custos entre o gAPP vs. gCONV

foi de R\$ 2836,00, com uma economia de 21% enquanto a do estudo GLUCO-CABG foi de 7% (70). A utilização da ferramenta, caso realizada nas mais de 10 mil cirurgias de revascularização realizadas todos os anos em pessoas com DM2, representaria uma economia de cerca de 30 milhões de reais.

Nosso estudo apresenta várias limitações, inclusive à inerente ao fato de refletir a atuação em um único centro acadêmico de cardiologia. Nossa amostra teve uma porcentagem relativamente baixa de pacientes sem diagnóstico conhecido de diabetes em comparação com outros estudos, potencialmente, mas não necessariamente, limitando a generalização. Este estudo teve poder estatístico limitado para detectar hipoglicemia grave, em parte porque havia uma baixa incidência de hipoglicemia, mas também devido ao monitoramento glicêmico ser realizado apenas antes das refeições e às 22 horas, com a possibilidade de os sintomas de hipoglicemia serem subestimados e/ou não avaliados ativamente.

Uma vez que os critérios de inclusão não contemplavam pacientes sem diabetes com hiperglicemia de estresse, os resultados não são necessariamente aplicáveis a essa população, embora a literatura sugira que, em geral, o benefício clínico é ainda maior nesse grupo que nas pessoas que conheciam o diagnóstico de diabetes.

O treinamento de 10 a 15 minutos oferecido para os residentes que foram randomizados para usar o aplicativo não foi capaz de avaliar se havia diferenças entre as equipes quanto à avaliação da importância do controle glicêmico hospitalar ou dos métodos necessários para sua obtenção. Consideramos que o uso da ferramenta em si pode ter aumentado o conhecimento e habilidades dos médicos prescritores no cuidado de pessoas com hiperglicemia, mas isso não

afetou a coleta de dados, uma vez que os residentes treinados para o InsulinAPP não prescreveram para pessoas no gCONV.

Dentre os autores desta tese, Dra. Márcia Nery idealizou o InsulinAPP, e Alexandre Barbosa Câmara de Souza participou do desenvolvimento do instrumento; a ferramenta é distribuída gratuitamente e não há interesse econômico envolvido.

Outra observação relevante é que apesar de termos levado em conta a variabilidade glicêmica, esta é geralmente calculada a partir da monitorização diária com sete aferições ou obtida com a monitorização contínua da glicemia e, portanto, com número de medidas muito maior que o nosso. Desta forma, não é possível comparar nossos dados com estudos que utilizaram parâmetros derivados de monitoração intensiva.

Nosso estudo, assim como vários outros, foi profundamente prejudicado pela pandemia COVID19 pois durante esse período o número de cirurgias teve que ser reduzido drasticamente exigindo maior tempo de randomização.

7 CONCLUSÃO

Em resumo, nosso estudo indica que o controle glicêmico guiado pelo protocolo digital InsulinAPP foi mais eficaz que o tratamento convencional para melhorar o perfil glicêmico e reduzir desfechos clínicos desfavoráveis, em hospitalizados não críticos no pós-operatório de cirurgia cardíaca egressos da UTI. A diminuição da taxa de hiperglicemia também resultou em uma redução significativa no tempo de internação e menor utilização de recursos em comparação ao grupo de tratamento conservador.

Podemos afirmar com segurança que ele deveria ser utilizado como norma para o cuidado de todas as pessoas com hiperglicemia em qualquer unidade de internação do HCFMUSP assim como usado livremente em qualquer unidade hospitalar que assim o desejar.

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB. The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: Time for change. Vol. 88, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2003. p. 2430–7.
2. Moreira ED, Silveira PCB, Neves RCS, Souza C, Nunes ZO, Almeida MDCC. Glycemic control and diabetes management in hospitalized patients in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1).
3. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(3):978–82.
4. Spanakis EK, Umpierrez GE, Siddiqui T, Zhan M, Snitker S, Fink JC, et al. Association of Glucose Concentrations at Hospital Discharge With Readmissions and Mortality: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 abr 11;104(9):3679–91.
5. Cook CB, Castro JC, Schmidt RE, Gauthier SM, Whitaker MD, Roust LR, et al. Diabetes care in hospitalized noncritically ill patients: More evidence for clinical inertia and negative therapeutic momentum. *J Hosp Med*. 2007 jul;2(4):203–11.
6. Umpierrez GE, Kosiborod M. Inpatient dysglycemia and clinical outcomes: association or causation? *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):427–9.

7. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 mar 1;9(3):174–88.
8. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An endocrine society clinical practice guideline. Vol. 97, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012. p. 16–38.
9. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014 nov 1;37(11):2934–9.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2022 jan 1;45(Suppl 1):S17–38.
11. Moghissi ES. Addressing hyperglycemia from hospital admission to discharge. *Curr Med Res Opin.* 2010 mar;26(3):589–98.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 jan 1 [citado 2022 maio 14];45(Suppl 1):S244–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964884/>
13. Swanson C, Potter D, Kongable G, Cook C. Update on inpatient glycemic control in hospitals in the United States. *Endocr Pract* [Internet]. 2011 nov 1 [citado 2022 maio 23];17(6):853–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550947/>

14. Dhatariya K, Corsino L, Umpierrez GE. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitalized Patients. *Endotext* [Internet]. 2020 dez 30 [citado 2022 out 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>
15. Leite SA, Locatelli SB, Niece SP, Oliveira AR, Tockus D, Tosin T. Impact of hyperglycemia on morbidity and mortality, length of hospitalization and rates of re-hospitalization in a general hospital setting in Brazil. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2010 [citado 2022 out 16];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20663179/>
16. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* [Internet]. 1997 [citado 2022 jan 8];314(7093):1512–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9169397/>
17. Moore J, Dungan K. Glycemic Variability and Glycemic Control in the Acutely Ill Cardiac Patient. Vol. 8, *Heart Failure Clinics*. 2012. p. 523–38.
18. Tsai LL, Jensen HA, Thourani VH. Intensive Glycemic Control in Cardiac Surgery. *Curr Diab Rep*. 2016 abr 1;16(4):1–9.
19. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4338–44.
20. Toyoshima MTK, Admoni SN, Lottenberg SA, Cukier P, Suemi Harima Letaif L, Bomeny de Paulo R, et al. Controle glicêmico hospitalar no

- HCFMUSP: importância de um protocolo institucional unificado. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 set;58(5):204–5.
21. Câmara de Souza AB, Toyoshima MT. Digital Insulin Therapy Protocol in the Postoperative Period of Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Prospective Randomized Study. *Diabetes* [Internet]. 2021 jun 1 [citado 2022 abr 23];70(Supplement_1). Available from: https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/Supplement_1/196-OR/139739/196-OR-Digital-Insulin-Therapy-Protocol-in-the
 22. Mendes TB, Câmara-de-Souza AB, Halpern B. Hospital management of hyperglycemia in the context of COVID-19: evidence-based clinical considerations. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2022 dez 4 [citado 2022 abr 4];14(1):37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35246230/>
 23. Liu S ping, Zhang Q, Wang W, Zhang M, Liu C, Xiao X, et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 set 1;167.
 24. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006 abr;61(4):284–9.
 25. Lepper PM, Ott S, Nüesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: Prospective cohort study. *BMJ* (Online). 2012 jun 16;344(7861).

26. Kafakim SB, Alaedinim K, Qorbanim A, Asadianm L, Haddadi K. Hyperglycemia: A Predictor of Death in Severe Head Injury Patients. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2016 set 26 [citado 2021 dez 19];9:43–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27695379/>
27. Reyes-Umpierrez D, Davis G, Cardona S, Pasquel FJ, Peng L, Jacobs S, et al. Inflammation and oxidative stress in cardiac surgery patients treated to intensive versus conservative glucose targets. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017 jan 1;102(1):309–15.
28. Rayyan-Assi H, Feldman B, Leventer-Roberts M, Akviv A, Raz I. The relationship between inpatient hyperglycaemia and mortality is modified by baseline glycaemic status. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 set 1;37(6).
29. MacIntyre EJ, Majumdar SR, Gamble JM, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Eurich DT. Stress hyperglycemia and newly diagnosed diabetes in 2124 patients hospitalized with pneumonia. *American Journal of Medicine*. 2012 out;125(10).
30. di Luzio R, Dusi R, Mazzotti A, Petroni ML, Marchesini G, Bianchi G. Stress Hyperglycemia and Complications Following Traumatic Injuries in Individuals With/Without Diabetes: The Case of Orthopedic Surgery. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2020 [citado 2022 jan 8];13:9–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32021347>
31. 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* [Internet]. 2005 abr [citado 2022 maio 10];28(4):810–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15793178/>

32. Jiang L, Cheng M. Impact of diabetes mellitus on outcomes of patients with sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 dez 1;14(1).
33. Pomposelli JJ, Baxter JK, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Armour Forse R, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 1998 [citado 2022 maio 5];22(2):77–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9527963/>
34. Dungan KM. The effect of diabetes on hospital readmissions. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1045–52.
35. Phillips VL, Byrd AL, Adeel S, Peng L, Smiley DD, Umpierrez GE. A Comparison of Inpatient Cost Per Day in General Surgery Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal-Bolus versus Sliding Scale Insulin Regimens. *Pharmacoecon Open* [Internet]. 2017 jun 1 [citado 2022 abr 23];1(2):109–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28660256/>
36. Momesso DP, Costa Filho RC, Costa JLF, Saddy F, Mesquita A, Calomeni M, et al. Impact of an inpatient multidisciplinary glucose control management program. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 out 1 [citado 2022 maio 11];62(5):514–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30462804/>
37. Lichty JA, Pittsburg PA. The Acute Infections in Diabetes Mellitus. *Transactions of the American Climatological and Clinical Association* [Internet]. 1915 [citado 2022 out 6];31:83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2306917/>

38. MARTIN SP, McKINNEY GR, GREEN R, BECKER C. The influence of glucose, fructose, and insulin on the metabolism of leukocytes of healthy and diabetic subjects. *J Clin Invest* [Internet]. 1953 nov 1 [citado 2022 out 6];32(11):1171–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13108980/>
39. Bagdade JD, Nielson KL, Bulger RJ. Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients. *Am J Med Sci*. 1972;263(6):451–6.
40. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1997;157(5):545–52.
41. Stagnaro-Green A, Barton MK, Linekin PL, Corkery E, deBeer K, Roman SH. Mortality in hospitalized patients with hypoglycemia and severe hyperglycemia. *Mt Sinai J Med* [Internet]. 1995 nov 1 [citado 2022 out 6];62(6):422–6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8692155>
42. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Annals of Thoracic Surgery*. 1999;67(2):352–60.
43. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1997 fev [citado 2022 maio 9];63(2):356–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9033300/>

44. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2001 nov 8 [citado 2022 jan 23];345(19):1359–67. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa011300>
45. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2009 out [citado 2022 out 6];35(10):1738–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636533/>
46. 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* [Internet]. 2008 jan 10 [citado 2022 out 6];358(2):125–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184958/>
47. S F, DR C, SY S, D B, D F, V D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 mar 26 [citado 2022 maio 6];360(13):1283–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318384/>
48. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCOCABG trial. *Diabetes Care*. 2015 set 1;38(9):1665–72.
49. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients

- in non-critical care setting: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 jan;97(1):16–38.
50. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011 fev;34(2):256–61.
51. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. FASTTRACK intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005 abr;26(7):650–61.
52. Montanier N, Bernard L, Lambert C, Pereira B, Desbiez F, Terral D, et al. Prospective evaluation of a dynamic insulin infusion algorithm for non critically-ill diabetic patients: A before-after study. *PLoS One*. 2019 jan 1;14(1).
53. Migdal AL, Idrees T, Umpierrez GE. Selecting Insulin Regimens for the Management of Non-ICU Patients With Type 2 Diabetes. *J Endocr Soc* [Internet]. 2021 out 1 [citado 2022 abr 23];5(10):bvab134. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34485800>
54. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. O paciente hospitalizado. Em: DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES . 2019°–2020° ed Clannad; 2019. p. 437–65.
55. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control.

- Diabetes Care [Internet]. 2009 jun [citado 2022 maio 14];32(6):1119–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19429873/>
56. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2022 jul 14 [citado 2022 out 7];107(8):2101–28. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/107/8/2101/6605637>
57. Sampson M, Jones C, Allan B, Benbow S, Castro E, Dashora U, et al. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care: clinical guidelines and improving inpatient diabetes care. Diabet Med [Internet]. 2018 ago 1 [citado 2022 out 7];35(8):988–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152584/>
58. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. Crit Care Med. 2012 dez;40(12):3251–76.
59. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2011 [citado 2022 out 7];154(4):260–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320941/>
60. Marvin MR, Inzucchi SE, Besterman BJ. Computerization of the Yale insulin infusion protocol and potential insights into causes of hypoglycemia with intravenous insulin. Diabetes Technol Ther. 2013 mar 1;15(3):246–52.

61. Furnary AP, Wu YX, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: The Portland Diabetic Project. *Em: Endocrine Practice. Endocrine Practice*; 2004. p. 21–33.
62. Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucomander: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care [Internet]*. 2005 out [citado 2022 maio 14];28(10):2418–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16186273/>
63. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE. Subcutaneous insulin order sets and protocols: Effective design and implementation strategies. *J Hosp Med*. 2008 set;3(SUPPL 5).
64. Martínez-Brocca MA, Morales C, Rodríguez-Ortega P, González-Aguilera B, Montes C, Colomo N, et al. Implementation of subcutaneous insulin protocol for non-critically ill hospitalized patients in andalusian tertiary care hospitals. *Endocrinologia y Nutricion*. 2015 fev 1;62(2):64–71.
65. Schnipper JL, Ndumele CD, Liang CL, Pendergrass ML. Effects of a subcutaneous insulin protocol, clinical education, and computerized order set on the quality of inpatient management of hyperglycemia: results of a clinical trial. *J Hosp Med [Internet]*. 2009 [citado 2022 maio 6];4(1):16–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19140191/>
66. Braithwaite SS. Inpatient insulin therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [Internet]*. 2008 abr [citado 2022 abr 23];15(2):159–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316952/>

67. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An endocrine society clinical practice guideline. Vol. 97, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. p. 16–38.
68. Kapłan C, Kalemba A, Krok M, Krzych Ł. Effect of Treatment and Nutrition on Glycemic Variability in Critically Ill Patients. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 abr 13 [citado 2022 maio 14];19(8):4717. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35457586>
69. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013 fev;13(1):114–20.
70. Faludi AA, Izar MC de O, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertoluci MC, et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2017 dez 1 [citado 2022 maio 14];109(6 Suppl 1):i–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489927/>
71. Gracia-Ramos AE, Carretero-Gómez J, Mendez CE, Carrasco-Sánchez FJ. Evidence-based therapeutics for hyperglycemia in hospitalized noncritically ill patients. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(1):43–53.
72. Aberer F, Lichtenegger KM, Smajic E, Donsa K, Malle O, Samonigg J, et al. GlucoTab-guided insulin therapy using insulin glargine U300 enables

- glycaemic control with low risk of hypoglycaemia in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019 mar 1;21(3):584–91.
73. Galindo RJ, Pasquel FJ, Vellanki P, Alicic R, Lam DW, Fayfman M, et al. Degludec hospital trial: A randomized controlled trial comparing insulin degludec U100 and glargine U100 for the inpatient management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2022 jan 1;24(1):42–9.
74. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: Basal plus trial. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2169–74.
75. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin Therapy in Hospitalized Patients. *Am J Ther.* 2020 jan 1;27(1):E71–8.
76. Pires AC, Chacra AR. Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: past and present. *Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet].* 2008 mar [citado 2022 maio 14];52(2):268–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18438537/>
77. Bueno E, Benitez A, Ruffinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, et al. Basal-Bolus Regimen With Insulin Analogues Versus Human Insulin in Medical Patients with type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial in Latin America. *Endocr Pract [Internet].* 2015 jul 1 [citado 2022 maio 14];21(7):807–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26121460/>
78. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart Versus

- neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(2):564–9.
79. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 jul 1 [citado 2022 out 16];40(7):951–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483786/>
80. Alwan D, Chipps E, Yen PY, Dungan K. Evaluation of the timing and coordination of prandial insulin administration in the hospital. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017 set 1 [citado 2022 abr 23];131:18–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668719/>
81. Dungan KM, Sagrilla C, Abdel-Rasoul M, Osei K. Prandial insulin dosing using the carbohydrate counting technique in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 nov;36(11):3476–82.
82. Harbin M, Dossa A, de Lemos J, Drummond I, Paty B, Taylor B. Evaluation of Protocol-Guided Scheduled Basal-Nutritional-Correction Insulin Over Standard Care for Vascular Surgery Patients. *Can J Diabetes*. 2015 jun 1;39(3):210–5.
83. Roberts GW, Aguilar-Loza N, Esterman A, Burt MG, Stranks SN. Basal-bolus insulin versus sliding-scale insulin for inpatient glycaemic control: A clinical practice comparison. *Medical Journal of Australia*. 2012 mar 5;196(4):266–9.
84. Migdal AL, Fortin-Leung C, Pasquel F, Wang H, Peng L, Umpierrez GE. Inpatient Glycemic Control With Sliding Scale Insulin in Noncritical Patients

- With Type 2 Diabetes: Who Can Slide? *J Hosp Med*. 2021 ago 1;16(8):462–8.
85. Newsom R, Patty C, Camarena E, Sawyer R, McFarland R, Gray T, et al. Safely Converting an Entire Academic Medical Center From Sliding Scale to Basal Bolus Insulin via Implementation of the eGlycemic Management System. *J Diabetes Sci Technol*. 2018 jan 1;12(1):53–9.
86. Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med [Internet]*. 2007 jul [citado 2022 out 7];120(7):563–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602924/>
87. Schroeder EB, Neugebauer R, Reynolds K, Schmittziel JA, Loes L, Dyer W, et al. Association of Cardiovascular Outcomes and Mortality with Sustained Long-Acting Insulin only vs Long-Acting plus Short-Acting Insulin Treatment. *JAMA Netw Open*. 2021 set 24;4(9).
88. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care [Internet]*. 2007 fev [citado 2022 out 6];30(2):367–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17259511/>
89. Aloji JA, Mulla C, Ullal J, Lieb DC. Improvement in inpatient glycemic care: pathways to quality. *Curr Diab Rep [Internet]*. 2015 abr 1 [citado 2022 ago 13];15(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25715828/>
90. Ham P. Glycemic control in the hospital: What to do when experts disagree. *Am Fam Physician*. 2010;81(9):1078–80.
91. Sheen YJ, Huang CC, Huang SC, Lin CH, Lee I te, H-H Sheu W. Electronic dashboard-based remote glycemic management program reduces length

- of stay and readmission rate among hospitalized adults. *J Diabetes Investig.* 2021 set 1;12(9):1697–707.
92. Rushakoff RJ, Sullivan MM, MacMaster HW, Shah AD, Rajkomar A, Glidden D v., et al. Association between a virtual glucose management service and glycemic control in hospitalized adult patients: An observational study. *Ann Intern Med.* 2017 maio 2;166(9):621–7.
93. Roumeliotis N, Sniderman J, Adams-Webber T, Addo N, Anand V, Rochon P, et al. Effect of Electronic Prescribing Strategies on Medication Error and Harm in Hospital: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2019 out 1;34(10):2210–23.
94. Jones JML, Feitosa ACR, Hita MC, Fonseca EM, Pato RB, Toyoshima MTK. Medical software applications for in-hospital insulin therapy: A systematic review. *Digit Health [Internet].* 2020 [citado 2022 abr 23];6. Available from: [/pmc/articles/PMC8162202/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162202/)
95. Gianchandani R, Umpierrez GE. Inpatient Use of Computer-Guided Insulin Devices Moving into the Non-Intensive Care Unit Setting. *Diabetes Technol Ther.* 2015 out 1;17(10):673–5.
96. Cordingley JJ, Vlasselaers D, Dormand NC, Wouters PJ, Squire SD, Chassin LJ, et al. Intensive insulin therapy: Enhanced Model Predictive Control algorithm versus standard care. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):123–8.
97. Higgs M, Fernandez R. The effect of insulin therapy algorithms on blood glucose levels in patients following cardiac surgery: A systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2015;13(5):205–43.

98. Steil GM, Deiss D, Shih J, Buckingham B, Weinzimer S, Agus MSD. Intensive Care Unit Insulin Delivery Algorithms: Why So Many? How to Choose? [Internet]. Vol. 3, Journal of Diabetes Science and Technology. 2009. Available from: www.journalofdst.org
99. Yamashita K, Yatabe T. Intraoperative glycemic control procedures and the use of an artificial pancreas. *World J Gastroenterol*. 2009;15(33):4126–31.
100. Blagev DP, Hirshberg EL, Sward K, Thompson BT, Brower R, Truwit J, et al. The evolution of eProtocols that enable reproducible clinical research and care methods. *J Clin Monit Comput* [Internet]. 2012 ago [citado 2022 maio 6];26(4):305–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22491960/>
101. Golden SH, Maruthur N, Mathioudakis N, Spanakis E, Rubin D, Zilbermint M, et al. The Case for Diabetes Population Health Improvement: Evidence-Based Programming for Population Outcomes in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017 jul 1;17(7).
102. Morris AH, Stagg B, Lanspa M, Orme J, Clemmer TP, Weaver LK, et al. Enabling a learning healthcare system with automated computer protocols that produce replicable and personalized clinician actions. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2021 jun 1;28(6):1330–44.
103. Schnipper JL, Liang CL, Ndumele CD, Pendergrass ML. Effects of a computerized order set on the inpatient management of hyperglycemia: A cluster-randomized controlled trial. *Endocrine Practice*. 2010 mar;16(2):209–18.
104. Spat S, Donsa K, Beck P, Höll B, Mader JK, Schaupp L, et al. A Mobile Computerized Decision Support System to Prevent Hypoglycemia in

- Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 jan 1;11(1):20–8.
105. Mader JK, Neubauer KM, Schaupp L, Augustin T, Beck P, Spat S, et al. Efficacy, usability and sequence of operations of a workflow-integrated algorithm for basal-bolus insulin therapy in hospitalized type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):137–46.
106. Toyoshima MTK, de Souza ABC, Admoni SN, Cukier P, Lottenberg SA, Latronico AC, et al. New digital tool to facilitate subcutaneous insulin therapy orders: An inpatient insulin dose calculator. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 dez 21;7(1).
107. Câmara de Souza AB, Toyoshima MTK, Souza FS de, Seraphim CE, Carvalho JR de, Cukier PK, et al. InsulinAPP – Aplicativo para auxílio do controle glicêmico em pacientes não críticos: Avaliação de eficácia dessa nova ferramenta nas enfermarias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP-SP. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* . 2016;60(Supplement 4):6.
108. Jones JML, Feitosa ACR. Estudo de validação de aplicativo para insulinização de pacientes com diabetes hospitalizados: insulinapp [Internet] [Dissertação de Mestrado]. [Salvador-BA]: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2020 [citado 2022 maio 5]. Available from: <https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/6121>
109. Cook CB, Castro JC, Schmidt RE, Gauthier SM, Whitaker MD, Roust LR, et al. Diabetes care in hospitalized noncritically ill patients: More evidence for clinical inertia and negative therapeutic momentum. *J Hosp Med*. 2007 jul;2(4):203–11.

110. Bagshaw SM, Hoste EAJ, Jacka MJ. Best evidence in critical care medicine. Intensive vs conventional blood glucose control in critically ill patients. *Can J Anaesth* [Internet]. 2010 fev [citado 2022 maio 6];57(2):172–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20043219>
111. van den Berghe G, Bouillon R, Mesotten D. Glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 jul 2 [citado 2022 maio 6];361(1):89; author reply 91-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571290>
112. Gunst J, de Bruyn A, van den Berghe G. Glucose control in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2019 abr 1 [citado 2022 maio 14];32(2):156. Available from: </pmc/articles/PMC6774765/>
113. Chan RPC, Galas FRBG, Hajjar LA, Bello CN, Piccioni MA, Auler JOC. Intensive perioperative glucose control does not improve outcomes of patients submitted to open-heart surgery: A randomized controlled trial. *Clinics*. 2009;64(1):51–60.
114. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff H v., Williams BA, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(7):862–6.
115. Kalscheuer H, Serfling G, Schmid S, Lehnert H. Diabetic emergencies: Hypoglycemia, ketoacidotic and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. *Internist*. 2017 out 1;58(10):1020–8.
116. Fabbri A, Marchesini G, Benazzi B, Morelli A, Montesi D, Bini C, et al. Stress Hyperglycemia and Mortality in Subjects With Diabetes and Sepsis. *Crit Care Explor*. 2020 jul;2(7):e0152.

117. Gerbaud E, Bouchard de La Poterie A, Baudinet T, Montaudon M, Beauvieux MC, Lemaître AI, et al. Glycaemic Variability and Hyperglycaemia as Prognostic Markers of Major Cardiovascular Events in Diabetic Patients Hospitalised in Cardiology Intensive Care Unit for Acute Heart Failure. *J Clin Med* [Internet]. 2022 mar 11 [citado 2022 maio 14];11(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35329874>
118. 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 maio 1;75(5):1392–9.
119. Cardona S, Pasquel FJ, Fayfman M, Peng L, Jacobs S, Vellanki P, et al. Hospitalization costs and clinical outcomes in CABG patients treated with intensive insulin therapy. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2017 abr 1 [citado 2022 out 1];31(4):742–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161384/>
120. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C. System Accuracy Evaluation of 43 Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2012 [citado 2022 maio 14];6(5):1060. Available from: </pmc/articles/PMC3570840/>
121. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 maio 5;150(9):604–12.
122. Shirreffs SM. Markers of hydration status. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:S6–9.

123. Baron S, Courbebaisse M, Lepicard EM, Friedlander G. Assessment of hydration status in a large population. *British Journal of Nutrition*. 2015 jan 14;113(1):147–58.
124. Nau KC, Lorenzetti RC, Cucuzzella M, Devine T, Kline J. Glycemic control in hospitalized patients not in intensive care: Beyond sliding-scale insulin. *Am Fam Physician*. 2010;81(9):1130–5.
125. Toyoshima MTK, Brandes PHR, Lauterbach G da P, Moraes JRA, Paiva EF de, Umpierrez GE, et al. InsulinAPP application protocol for the inpatient management of type 2 diabetes on a hospitalist-managed ward: a retrospective study. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 jun 27 [citado 2022 out 16];66(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35758838/>
126. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care*. 2007 set;30(9):2181–6.
127. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M, et al. Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 dez 1 [citado 2022 out 11];38(12):2211–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26459273/>
128. Seisa MO, Saadi S, Nayfeh T, Muthusamy K, Shah SH, Firwana M, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Management of Hyperglycemia in Adults Hospitalized for

- Noncritical Illness or Undergoing Elective Surgical Procedures. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022 ago 1;107(8):2139–47.
129. Dhatariya K, James J, Kong MF, Berrington R. Diabetes at the front door. A guideline for dealing with glucose related emergencies at the time of acute hospital admission from the Joint British Diabetes Society (JBDS) for Inpatient Care Group*. *Diabetic Medicine [Internet]*. 2020 set 1 [citado 2022 out 7];37(9):1578–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dme.14304>
130. Pasquel FJ, Lansang MC, Khowaja A, Urrutia MA, Cardona S, Albury B, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Glargine U300 and Glargine U100 for the Inpatient Management of Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes: Glargine U300 Hospital Trial. *Diabetes Care [Internet]*. 2020 jun 1 [citado 2022 out 11];43(6):1242–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273271/>
131. Schroeder JE, Liebergall M, Raz I, Egleston R, ben Sussan G, Peyser A, et al. Benefits of a simple glycaemic protocol in an orthopaedic surgery ward: a randomized prospective study. *Diabetes Metab Res Rev [Internet]*. 2012 jan [citado 2022 out 11];28(1):71–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21584922/>
132. Bouzakri K, Roques M, Debard C, Berbe V, Rieusset J, Laville M, et al. WY-14643 and 9-cis-retinoic acid induce IRS-2/PI 3-kinase signalling pathway and increase glucose transport in human skeletal muscle cells: Differential effect in myotubes from healthy subjects and Type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2004;47(7):1314–23.

133. Taouis M, Dagou C, Ster C, Durand G, Pinault M, Delarue J. N-3 Polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(3 45-3).
134. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornari LS, et al. 3rd guideline for perioperative cardiovascular evaluation of the Brazilian society of cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2017 set 1;109(3):1–104.
135. Sheldon D, Ateya M, Jensen A, Arnold P, Bellomo T, Gianchandani R. Improving Hospital Glucometrics, Workflow, and Outcomes with a Computerized Intravenous Insulin Dose Calculator Built into the Electronic Health Record. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;15(2):271–8.
136. Tang HW, Chen K, Hou JF, Huang XH, Liu S, Ma HP, et al. Outcomes of cardiac surgery in senior aged patients with ventricular dysfunction: analysis of a large national database. *J Geriatr Cardiol [Internet].* 2021 jan 28 [citado 2022 set 30];18(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33613654>
137. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Ryan TJ, Isom OW, Bennett E, et al. Predictors of Readmission for Complications of Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA.* 2003 ago 13;290(6):773–80.
138. Santos KAQ, Berto B, Sousa AG, da Costa FAA. Prognosis and complications of diabetic patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016 jan 1;31(1):7–14.
139. Moutakiallah Y, Benzaghmout K, Aithoussa M, Atmani N, Amahzoune B, Hatim A, et al. Coronary surgery under cardiopulmonary bypass in patients with diabetes. *Pan Afr Med J.* 2014;17:199.

140. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(4):1144.
141. Rogers MP, Cousin-Peterson E, Barry TM, Baker MS, Kuo PC, Janjua HM. Elements of the care environment influence coronary artery bypass surgery readmission. *Surg Open Sci [Internet].* 2022 jan 1 [citado 2022 set 30];7:12–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34778738>
142. Lazar HL. Glycemic Control during Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *ISRN Cardiol [Internet].* 2012 nov 14 [citado 2022 set 30];2012:1–14. Available from: </pmc/articles/PMC3504366/>
143. Aðalsteinsson JA, Axelsson TA, Helgason D, Árnadóttir LÓ, Jóhannesdóttir H, Geirsson A, et al. [Early outcome in diabetic patients following coronary artery bypass grafting]. *Laeknabladid [Internet].* 2014 out 1 [citado 2022 set 30];100(10):507–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25310039/>
144. Hannan EL, Zhong Y, Lahey SJ, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. *JACC Cardiovasc Interv [Internet].* 2011 maio [citado 2022 set 30];4(5):569–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596331/>
145. Shanks AM, Woodrum DT, Kumar SS, Campbell DA, Kheterpal S. Intraoperative hyperglycemia is independently associated with infectious complications after non-cardiac surgery. *BMC Anesthesiol.* 2018 jul 19;18(1).

146. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu YX, Zerr KJ, Bookin SO, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003 maio 1;125(5):1007–21.

