

Artigo de Revisão Bibliográfica

A INSULINOTERAPIA INTENSIVA NOS DIFERENTES CONTEXTOS DE HIPERGLICEMIA EM ÂMBITO HOSPITALAR



Por

Francisco Guilherme Coelho de Magalhães

Orientador:

Dr Jorge Manuel Soares

Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto, Portugal

Ano Lectivo 2009/2010

ÍNDICE

Resumo e Palavras-chave	página 2
Introdução	página 3
Desenvolvimento	página 11
<u><i>Unidades coronárias – Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM)</i></u>	página 11
<u><i>Unidade de Neurologia – Acidente Vascular Cerebral (AVC)</i></u>	página 13
<u><i>Unidade Cirurgia Programada</i></u>	página 14
<u><i>Unidade de Cuidados Intensivos</i></u>	página 16
Discussão	página 22
Conclusão	página 25
Bibliografia	página 26

Resumo

A hiperglicemia aguda, característica do stress metabólico presente na doença crítica, aumenta a morbidade e a mortalidade intra-hospitalar sendo um predictor independente da mortalidade. Na doença crítica as hormonas do stress ou anti-insulínicas estão aumentadas e promovem o aparecimento da diabetes de stress, que é uma constelação de resistência à insulina, intolerância à glicose e hiperglicemia. Consequentemente, os efeitos agudos da hiperglicemia, como exemplo a disfunção da fagocitose e da quimiotaxia, a hipercoagulabilidade e a vasoconstrição sistémica, culminam numa propensão para a infecção, para a falência multi-orgânica e para estado inflamatório lesivo. A insulina sendo essencial na homeostasia da glicose foi utilizada nos primeiros estudos de insulino-terapia intensiva para controlo rigoroso dos níveis glicémicos e obtiveram-se resultados promissores capazes de reduzir os efeitos prejudiciais da hiperglicemia aguda. Consequentemente, muitas associações médico-cirúrgicas tornaram como consenso a introdução deste acto terapêutico de controlo rigoroso dos níveis glicémicos. Contudo estudos mais recentes para além de terem dificuldades de controlo da glicemia, apresentam resultados contraditórios aos primeiros estudos, como hipoglicemia e mesmo aumento da morbimortalidade nos pacientes sujeitos à insulino-terapia intensiva. São vários os mecanismos de protecção insulínica neste contexto, mas também há os efeitos adversos associados a esta terapia que podem ser ainda mais lesivos que a hiperglicemia, como é o caso da hipoglicemia e da hipocalcemia. Nesta revisão bibliográfica, conclui-se que são necessário mais estudos regidos por metodologias, protocolos e práticas clínicas o mais semelhantes possível para que não haja limitações na comparação entre os estudos, para além das limitações inerentes a cada estudo, de forma a obter corpo de evidência que permita chegar a uma consensualidade. Portanto na utilização da insulino-terapia intensiva deve-se ponderar se é aplicada de modo seguro num contexto clínico específico do paciente e cuidador.

Palavras chave: Hiperglicemia, Doente Crítico, Insulino-terapia Intensiva

INTRODUÇÃO

O doente crítico é todo aquele cuja doença ou estado clínico o coloca em risco possível ou eminente de morte. Este paciente crítico está presente em diferentes áreas dos cuidados hospitalares como nas unidades de cuidados intensivos, nas unidades de cirurgias programadas (de alto risco e agressão para o organismo como as cirurgias cardiotorácicas e de transplante de órgãos), nas unidades de acidentes vasculares cerebrais, nas unidades coronárias, entre outras. Com frequência apresenta estado hipermetabólico caracterizado pela elevação do consumo de energia, resistência celular à acção da insulina (mesmo que não seja diabético) e elevação da glicemia. Esta glicemia é definida como hiperglicemia quando as concentrações de glicose no sangue são superiores a 126mg/dL em jejum, ou a 200mg/dL medidas a qualquer momento. A hiperglicemia aguda presente no doente crítico vai ser abordada em particular nesta revisão bibliográfica.

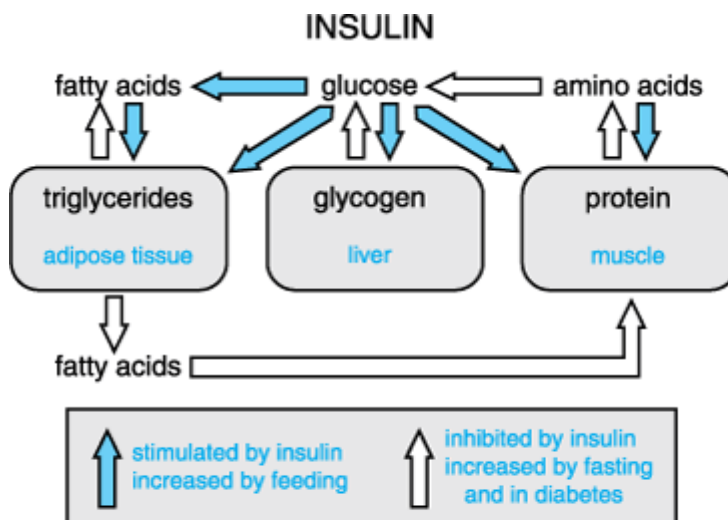
A homeostasia da glicose [Kawahito et al, 2009; Miranda-Ruiz et al, 2004] é mantida pela interacção finamente coordenada de 4 processos fisiológicos:

1. secreção da insulina
2. captação tecidual da glicose (glicólise, actividade da via pentose fosfato, actividade do ciclo do ácido tricarboxílico, síntese de glicogénio)
3. produção hepática da glicose (glicogenólise e gluconeogenese)
4. absorção intestinal

Consequentemente, o organismo mantém um fornecimento constante de glicose para as células, preferencialmente para o cérebro e outros tecidos.

Na homeostasia da glicose, a insulina é a principal hormona [Brunton et al, 2006]. Os tecidos mais importantes para a homeostasia da glicose pela insulina são o tecido hepático, o tecido muscular e o tecido adiposo (Figura 1). Apesar de ter outros efeitos regulatórios noutros tipos de células, a insulina tem como função primordial a captação, a utilização e armazenamento celular dos

nutrientes. Como hormona anabólica, actua estimulando a utilização e armazenamento intracelular dos carboidratos, dos aminoácidos e dos ácidos gordos.



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figura 1- Visão geral da acção da insulina

Por outro lado, inibe os processos catabólicos como a lipólise, a glicogenólise e a proteólise. As suas funções são todas mediadas pela ligação ao receptor insulínico presentes nas membranas celulares dos tecidos mencionados e noutras células como os neurónios e as células sanguíneas. Contudo, os seus efeitos podem ser antagonizados pelas hormonas anti-insulínicas, também conhecidas por hormonas do stress e contraregulatórias (com acção catabólica). Dentro destas temos o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e a hormona de crescimento [Miranda-Ruiz et al, 2004]. Quando ocorre stress grave no doente crítico, a resistência e a diminuição da secreção da insulina são respostas ao aumento destas hormonas induzidas pelo stress do sistema neuroendócrino. Além disso, detecta-se que o doente crítico está mais sujeito à hiperglicemia pela resistência à insulina, mesmo que não seja complicada pela diabetes. Dos primeiros a descrever esta hiperglicemia, Claude Bernard, referiu-se a esta como parte da resposta metabólica de adaptação ao stress, com a finalidade de manter a homeostasia. Esta constelação, já referida, de resistência à insulina, intolerância à glicose e hiperglicemia, é designada de diabetes de lesão ou diabetes de stress. Consequentemente a nível hepático há um aumento na produção da glicose pela gliconeogénese (apesar da

elevação da glicemia) e resistência à insulina. Noutros tecidos há aumento de processos catabólicos: nos adipócitos, a lipólise que conduz à dislipidemia com aumento de ácidos gordos livres no sangue; e no músculo esquelético o catabolismo proteico. Apesar de tudo, a captação da glicose no doente crítico está aumentada, sobretudo nos tecidos cujo transporte de glicose não é dependente de insulina, como o sistema nervoso, as células sanguíneas e outros. Além disso, perante a hiperglicemia há uma maior secreção de insulina que conduz a hiperinsulinemia compensatória.

Actualmente pouco se sabe da resistência à insulina e a sinalização do receptor desta hormona é extremamente complexa (Figura 2). Contudo, as citocinas pró-inflamatórias para além de afectarem indirectamente a homeostasia da glicose pela estimulação das hormonas contra-regulatórias, parecem alterar directamente a sinalização do receptor da insulina. A geração de SOCS-1 e SOCS-3 (supressores da sinalização das citocinas) poderá estar envolvida [Meshkani et al, 2009]. Na verdade, tem sido demonstrado que o aumento da SOCS-3 estimulada pela citocina IL-6 (interleucina-6) inibe a

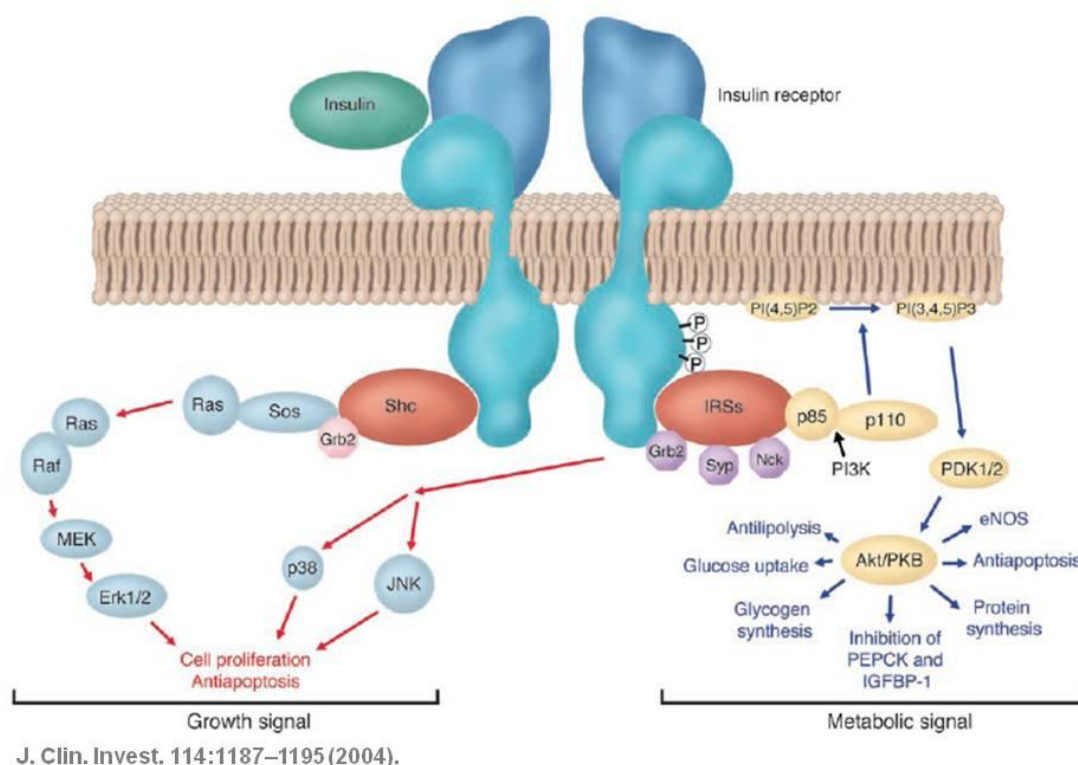


Figura 2- Cascata de eventos que ocorre após a ligação da insulina ao receptor

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

fosforilação da tirosina e o sinal de transdução do receptor da insulina. Acrescentar, os SOCS-1 e SOCS-3 degradam o substracto do receptor de insulina (IRS) IRS-1 e IRS-2. Estudos in vitro e em modelos animais demonstram que no fígado a fosforilação da tirosina pelo receptor insulínico, e os substratos IRS-1 e IRS-2 estão reduzidos. Adicionalmente, há uma diminuição da associação da cinase do fosfatidilinositol na posição 3 (PI3K) com o IRS-1 (Figura 2). Nos músculos esqueléticos, anormalidades similares foram observadas, mas o número de receptores de insulina e a abundância de IRS eram normais. Para compreender melhor este mecanismo, temos a diabetes tipo 2 e de certa forma a obesidade que também se caracterizam pela diminuição da captação de glicose e oxidação, gluconeogénese não suprimida e diminuição da síntese de glicogénio. Aqui, as consequências metabólicas da resistência à insulina são predominantemente mediadas pelas anormalidades ao longo da via de transdução da insulina do IRS-1 – PI3K (Figura 2). Contrariamente, uma via do PI3K interrompida não significa necessariamente que outras vias ou cascatas de transdução estejam igualmente bloqueadas ou sem resposta. Na verdade, a sinalização através da cascata de Ras/MAPK (proteína cinase activada por agentes mitogénios), por exemplo, via Erk1 e Erk2, pode manter sensibilidade normal (Figura 2). Consequentemente, a hiperinsulinemia compensatória pode exercer um potencial mitogénico em certos tipos de células, enquanto as acções metabólicas da via PI3K dependentes da insulina são suprimidas. Esta discrepância pode ocorrer no músculo liso vascular e em determinadas células endoteliais dos capilares em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade. A proliferação das células endoteliais capilares da retina resulta em microaneurismas e neovascularização. Proliferação excessiva do músculo liso arterial e aumento da matriz extracelular pode conduzir à aterosclerose. Assim, a hiperinsulinemia compensatória, devido à resistência metabólica à insulina, pode contribuir para algumas complicações da diabetes mellitus tipo 2 e obesidade através da estimulação extrema da mitogénese pela via MAPK sensível à insulina [Montagnani et al, 2001]. Mais estudos serão necessários para uma melhor compreensão da sinalização do receptor da insulina e da fisiopatologia da resistência à insulina.

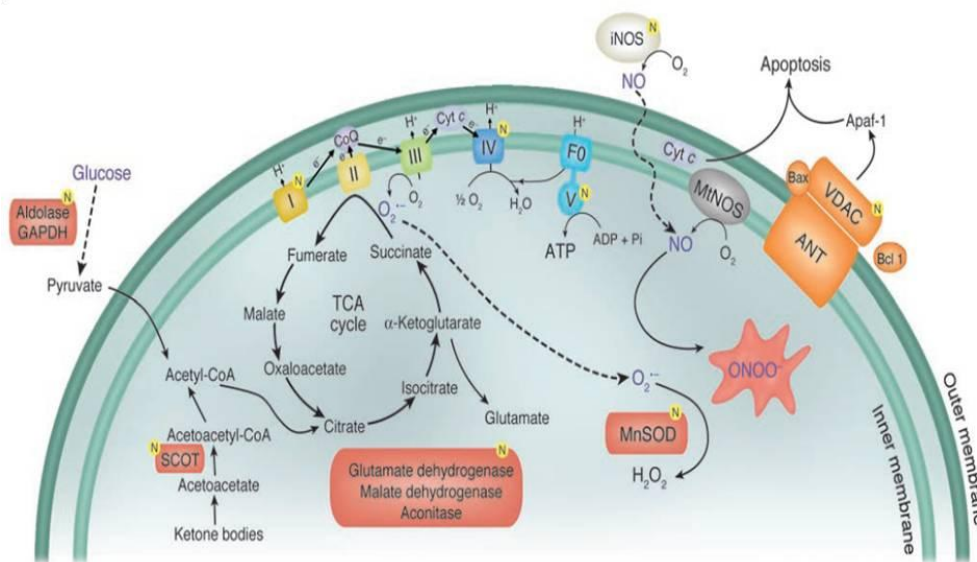
Por outro lado, a hiperglicemia aguda resultante do stress metabólica pela doença crítica, pode ainda resultar de: fármacos hiperglicemiantes como corticóides, β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio; e menor actividade física. A hiperglicemia aguda apresenta toxicidade que poderá ser mais tóxica no doente crítico do que em indivíduos saudáveis ou com diabetes mellitus. Para compreender este mecanismo há 2 possíveis explicações:

1. a sobrecarga de glicose celular
2. e os efeitos tóxicos da fosforilação oxidativa

No primeiro caso, verifica-se que há uma captação da glicose independente da insulina devido a três transportadores proteicos GLUT-1, GLUT-2 e GLUT-3. O GLUT-1 está praticamente em todo tipo de células e assegura o transporte basal de glicose para as células. O GLUT-2 permite a entrada da glicose directamente em equilíbrio com o nível da glicose extracelular e é encontrado nos hepatócitos, nas células tubulares renais, nas células β pancreáticas e na mucosa gastrointestinal. Nos neurónios o transportador predominante é o GLUT-3. Nas células normais a hiperglicemia diminui o GLUT-1, protegendo-as da sobrecarga de glicose. Contudo as citocinas, a angiotensina II, endotelina-1, a VEGF, o TGF- β e a hipoxia demonstram elevarem a expressão e a exposição membranar de GLUT-1 e GLUT-3 em diferentes tipos de células, como o endotélio, neurónios, astrócitos, células epiteliais alveolares e células do músculo liso vascular. Esta resposta ao stress pode ultrapassar o mecanismo normal de defesa celular contra a hiperglicemia. Portanto, principalmente na doença crítica, caracterizada pela circulação de altos níveis destes reguladores, todos os sistemas do organismo que captam glicose passivamente podem estar teoricamente sobre maior risco de toxicidade directa da glicose [Quinn et al 1998]. Em contraste, os músculos esquelético e cardíaco, que transportam glicose pelo transportador GLUT-4 dependente de insulina, podem estar relativamente protegidos destes efeitos tóxicos.

O segundo caso [Aulak et al, 2004], a toxicidade da glicose pode ser devida ao aumento da geração e à diminuição dos sistemas de protecção das ROS (espécies reactivas de oxigénio) produzidas pela activação da glicólise e fosforilação oxidativa. A glicose no citosol é sujeita a glicólise, e o seu metabólito piruvato é transformado em acetil-CoA, após o qual, na presença de

O₂, a fosforilação oxidativa gera ATP. Durante a formação de ATP pelos complexos I a V da cadeia respiratória mitocondrial (Figura 3), uma pequena



J. Clin. Invest. 114:1187–1195 (2004).

Figura 3- Mitocôndria: stress oxidativo induzido pela glicólise intra-celular

quantidade de superóxidos é produzida. Normalmente, 2 a 5% do oxigênio utilizado na mitocôndria é convertido em superóxidos, que posteriormente são removidos pela superóxido dismutase dependente de manganês (MnSOD). Quanto mais glicose entra na célula e mais piruvato é utilizado para a fosforilação oxidativa, mais superóxidos são formados. Os superóxidos interagem com o óxido nítrico (NO) para formar peroxinitrito, que nitrogena as proteínas, como os complexos mitocondriais I e IV, MnSOD, gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (GAPDH) e canais de ânions dependentes de voltagem (VDAC). Durante a doença crítica mais peroxinitrito pode ser gerado devido à activação de iNOS (sintetase do óxido nítrico indutível) induzida pelas citocinas e hipóxia/reperfusão associada à produção de superóxido. Desta forma, quando as células em condições de doença crítica estão sobrecarregadas de glicose, há uma maior produção de superóxido e peroxinitrito. Além disso, Brownlee [Brownlee, 2001] e outros [Frost et al, 2004], observaram que a nitrogenação dos complexos mitocondriais, da MnSOD, GAPDH e VDAC resulta (respectivamente): na supressão da actividade da cadeia de transferência de electrões mitocondrial; na inibição da desintoxicação do

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

superóxido; no desvio da glicose para vias tóxicas -as vias do poli-ol e hexosamina- ou na indução da glicação avançada dos metabólitos; e no aumento da apoptose. Este conjunto de mecanismos de toxicidade da hiperglicemia conduzem [Turina et al, 2005]: a disfunção na produção de NO endotelial; a diminuição da vasodilatação; a disfunção da quimiotaxia e fagocitose; a um aumento da expressão de moléculas de adesão nos leucócitos e endotélio; a diminuição da função do complemento; e a um aumento de citocinas pró-inflamatórias. Como resultado, o doente crítico tende para um estado inflamatório exacerbado, uma maior vulnerabilidade infecciosa e uma falência multi-orgânica (Figura 3).

A hiperglicemia no doente crítico internado, foi encarada durante vários anos como uma resposta adaptativa ao stress (com ou sem diagnóstico de diabetes melitus) e ao contrário da hipoglicemia não produzia malefícios. Contudo, evidências de associação da hiperglicemia com pior prognóstico surgiram no final da segunda metade do século passado. Entre os primeiro estudos realizados neste contexto, os mais referidos e de maior importância são o de Krinsley [Krinsley et al, 2003] e o de Umpierrez [Umpierrez et al, 2002]. Umpierrez, numa revisão retrospectiva de 2030 admissões hospitalares

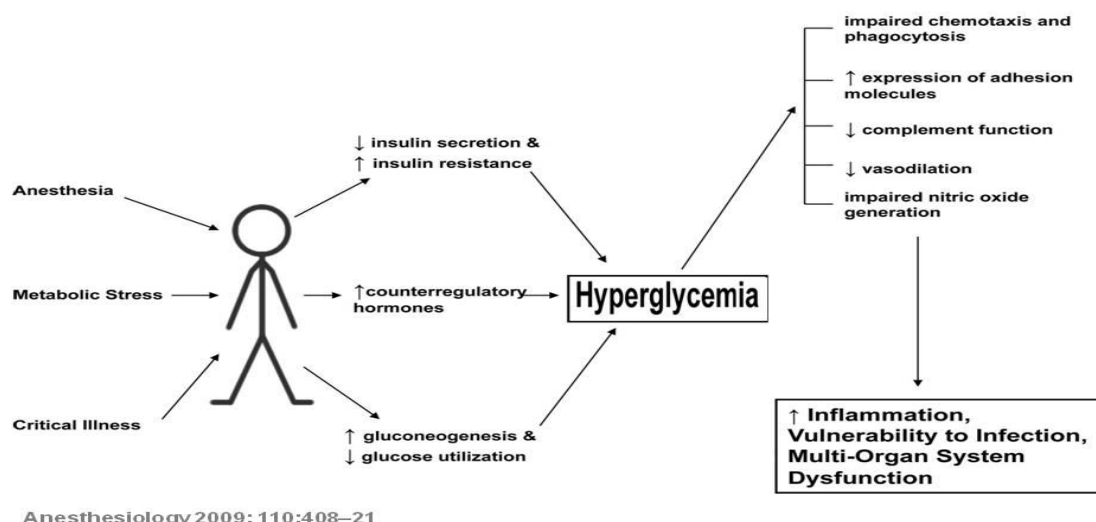


Figura 4 – Patofisiologia da Hiperglicemia: A anestesia, a doença crítica e o stress metabólico conduzem a um desequilíbrio metabólica, que resulta na hiperglicemia. A hiperglicemia está associada à inflamação, vulnerabilidade à infecção e à falência orgânica.

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

consecutivas, descobriu que dos 38% dos 1886 pacientes com glicemia registada no processo clínico tinham hiperglicemia. Entre estes 718 pacientes, só 495 tinham diabetes diagnosticada. Por curiosidade, os 223 pacientes sem diabetes diagnosticada tiveram maior probabilidade de internamento na unidade de cuidados intensivos, de maior tempo de internamento e menor número de alta hospitalar. Krinsley descobriu uma associação entre a glicemia e taxas de mortalidade hospitalar em 1826 pacientes admitidos numa unidade de cuidados intensivos médico-cirúrgica. Nos que morreram a glicemia média era de 172mg/dL e 137,9mg/dL nos sobreviventes. A taxa de mortalidade aumentava progressivamente com o aumento da glicemia, para um intervalo de glicemia entre 80 a 99 mg/dL a taxa foi de 9,6% e de 42,5% para valores de glicemia superiores a 300 mg/dL. Além disso, a diferença da média da glicemia entre os sobreviventes e os não sobreviventes dos doentes não diabéticos ter sido maior do que a dos diabéticos. Conclui assim que a hiperglicemia é um factor de risco independente de mortalidade hospitalar. De facto, estudos mais recentes [Corstjens et al, 2006] comprovam que a hiperglicemia de stress é um predictor independente prognóstico que actua como um marcador de morbilidade e mortalidade durante a doença crítica. Além disso, entre os pacientes com enfarte agudo de miocárdio [Devos et al, 2006], a hiperglicemia associa-se a risco aumentado de insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogénico e mortalidade hospitalar. Por outro lado, nos pacientes com acidentes cerebrovasculares, a hiperglicemia permite prever uma pobre recuperação funcional e risco aumentado de morte, de tal forma que a hiperglicemia não controlada está associada a pior prognóstico associado a maior taxa de mortalidade, aumento do tempo de internamento, aumento da infecção nosocomial. No traumatismo craneoencefálico grave a hiperglicemia está associada a mau control da hemodinâmica intracranial, mau prognóstico funcional, maior número de dias de internamento hospitalar e maior mortalidade [Oddo et al, 2008].

Como a insulina é primordial no controlo da homeostasia da glicose, o objectivo desta revisão bibliográfica é o de abordar vários estudos da insulino terapia intensiva no controlo da hiperglicemia nos diferentes contextos intra-hospitalares, referindo os benefícios e os malefícios desta opção terapêutica em meio hospitalar.

DESENVOLVIMENTO

A terapêutica de controlo glicémico no doente crítico é uma intervenção consensual e desejável. Contudo, o intervalo de glicemia ideal é controverso. Numerosos ensaios clínicos compararam os diferentes tipos de intervalos de glicemia em diversas populações de doentes críticos. Só alguns vão ser discutidos e em diferentes secções, não deixando de estar interligados. Nestes estudos, a terapêutica utilizada foi a insulina, hormona que para além de ter um efeito de controlo glicémico tem outras funções, e efeitos adversos, em particular a hipoglicemia (cujos efeitos são mais devastantes que a hiperglicemia). Estas funções e efeitos adversos podem ser alvo de muitos estudos, pelo que serão posteriormente abordados dentro do estritamente necessário para a compreensão do objectivo proposto a ser desenvolvido.

Unidades coronárias – Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM)

Os primeiros ensaios clínicos de avaliação do controlo metabólico induzido pela insulina foram realizados utilizando infusões de potássio-insulina-glicose (GIK) e na área dos cuidados intensivos coronários. Um desses estudos é o ensaio clínico Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) [Malmberg e al, 1995]. Neste estudo, 620 pacientes com EAM e hiperglicemia (com ou sem história de diabetes) foram colocados aleatoriamente em 2 grupos: um grupo que recebia infusão intravenosa de insulina durante 24 horas e depois múltiplas doses subcutâneas de insulina por 3 ou mais meses; e outro grupo de controlo que teria apenas a terapia standard. Todos os doentes foram prospectivamente seguidos por marcações de 3 a 12 meses após a randomização (antes da qual eram colocados em 4 grupos de acordo com os factores de risco e esquema de insulino-terapia prévia). Entretanto, o estudo evidenciou que ao fim de um ano a diferença da mortalidade entre grupos era de 28%, sendo a mortalidade do grupo de intervenção 18,6% e a do grupo de controlo 26,1%. Os pacientes sem tratamento prévio de insulina e com risco relativo baixo foram os que beneficiaram mais. Além disso, a longo prazo a mortalidade geral nos doentes diabéticos foi mais baixa no grupo de intervenção. Em conclusão, o estudo

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

demonstrou que o tratamento insulínico melhorou o prognóstico a longo prazo com uma tendência para influenciar favoravelmente todas as causas de morte cardiovascular. Consequentemente, estes estudos tiveram extrema importância na clínica. Em 2000, a American College of Cardiology e a American Heart Association publicaram nas suas guidelines como recomendação de classe I o controlo rigoroso da glicose no tratamento de diabéticos com síndrome coronário agudo. Entretanto, surgiram em continuidade outros estudos cujos resultados não são concordantes. Um deles foi o DIGAMI II [Malmberg et al, 2005] realizado pelos mesmos investigadores. Os resultados contrariam o conceito que a introdução da insulino terapia a longo prazo em diabéticos do tipo 2 após EAM apresenta melhores resultados em comparação com a terapêutica convencional, tendo controlos glicémicos iguais. Por outro lado, opõe-se à ideia que o tratamento diminui o número de casos não fatais de recidiva de EAM e de AVC pós-EAM. Contudo, o estudo apresenta diversas limitações, sendo uma delas o número de pacientes incluídos ter ficado abaixo do pretendido. Outros dos estudos, são dois ensaios que foram convergidos em um, o CREATE-ECLA [Mehta et al, 2005]. Este foi coordenado pela McMaster University no Canadá, e decorreu em vários países da Europa, América do Norte e do Sul e Ásia e envolveu 20201 doentes com EAM. Os resultados da infusão de GIK não mostraram diferença significativa em termos de morte, choque cardiogénico ou reenfarte aos 30 dias quando comparada com a terapêutica habitual. Pelo contrário, houve mais hipercaliémia, hipoglicémia e flebites e apenas uma pequena, mas não significativa tendência, para menos isquémia recorrente no grupo da insulino terapia. Estes resultados parecem sugerir que o mais importante nestes pacientes é o de fornecer todas as terapêuticas comprovadas em termos de protecção secundária, revascularização adequada e controlar a hiperglicemia da forma mais optimizada possível. Em acordo com estes estudos, o Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart [Bartnik et al, 2004] conclui que as alterações do metabolismo da glicemia em doentes coronários com diabetes conhecida ou recentemente diagnosticada é comum e esta associação entre a hiperglicemia e a doença coronária possui um risco particularmente elevado de morbimortalidade. Finalizando, perante esta evidência este estudo, tal como outros, estabelece a hiperglicemia na admissão hospitalar após síndrome

coronário agudo (SCA) como um preditor independente de mau prognóstico nos pacientes com ou sem história prévia de diabetes. A evidência incontornável destes estudos obriga a um controlo glicémico nos doentes admitidos nas unidades de cuidados intensivos coronários por SCA.

Unidade de Neurologia – Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Na área do AVC a maioria dos estudos são observacionais, mas na primeira década do século XXI foram realizados alguns estudos in vivo com insulino-terapia. Um dos estudo observacionais [Capes et al, 2001], consiste numa meta-análise de 26 estudos publicados entre 1996 e 2000 e chegou à conclusão de que pacientes sem história prévia de diabetes cuja glicemia seria superior a 110mg/dL teriam um risco três vezes maior de pior recuperação funcional em contraste com aqueles com glicemias inferiores. Outros estudos demonstram que a presença de hiperglicemia está associada a pior prognóstico pós-AVC, incluindo mesmo os pacientes com tratamento trombolítico [Alvarez-Sabín et al, 2001]. Os estudos em causa apontam para a necessidade de terapêutica capaz de controlo glicémicos. Consequentemente, surge de entre os poucos estudos o Glucose Insulin Stroke Trial do Reino Unido (GIST-UK) [Gray e tal, 2007], que é o primeiro estudo clínico a larga escala. Contudo, tal como em estudos referidos anteriormente, apresenta problemas metodológicos. Similarmente, ao estudo DIGAMI 2 apresenta resultados similares nos dois grupos de intervenção e de controlo, mas há 3 pontos a referir de interesse. Em primeiro, a maioria dos pacientes admitidos apresentava apenas pequenos ou moderados aumentos da glicemia com necessidade mínima de insulina, pelo que a insulino-terapia intensiva nos doentes com AVC requererá maiores cuidados para reduzir o risco da hipoglicemia. Em segundo, houve uma diminuição significativa da pressão arterial além da alcançada pela terapêutica clássica anti-hipertensora. Em último, a redução da glicemia no grupo de intervenção pela insulino-terapia foi baixa e no grupo de controlo a glicemia baixava espontaneamente após a administração protocolada de uma solução salina. Desta forma, uma vez que se manteve incerto o efeito da insulino-terapia intensiva nos doentes com hiperglicemia moderada a severa, seguiram-se alguns ensaios clínicos concordantes. No entanto, há outros estudos mais recentes que evidenciam

benefícios como o THIS [Bruno et al, 2007] e o GRASP [Johnston et al, 2009]. Estes dois estudos demonstram segurança e viabilidade de controlo glicémico com insulina na população de pacientes com AVC, e apontam para potenciais benefícios num estrito grupo de pacientes hiperglicémicos com enfarte cerebral agudo moderado a severo, mas apresentam limitações. O único consenso que existe nos vários trabalhos é a de que serão necessários novos estudos nesta área específica e que as guidelines de 2007 da American Heart Association/American Stroke Association apresentam falta de evidência para orientação clínica do enfarte agudo cerebral no contexto da hiperglicemia [Adams et al, 2007].

Unidade de Cirurgia Programada

Apesar da maioria da literatura acerca da insulino terapia intensiva ser sobre a população da Unidade de Cuidados Intensivos, a segurança e a eficácia desta terapêutica têm sido avaliadas no peri- e no intra-operatório, principalmente em unidades de cirurgia cardíaca e obstétrica. Os estudos iniciais da insulina no intra-operatório das cirurgias cardíacas, não conseguiram identificar o limiar do controlo glicémico como meta a alcançar [Rao et al, 2002]. O interesse da insulino terapia intensiva no intra-operatório nos doentes submetidos a cirurgia cardíaca, surge reforçado nos resultados do estudo, já referido, DIGAMI. Um dos estudos de referência, é o de Furnary [Furnary et al, 1999] que teve resultados semelhantes a um anterior [Zerr et al, 1997]. No estudo de Furnary, os resultados da administração de insulina protocolada em pacientes diabéticos após a cirurgia cardíaca, revelaram uma diminuição de 66% da infecção profunda da ferida cirúrgica esternal. No mesmo ano, uma análise retrospectiva concluiu que a hiperglicemia pós-operatória seria de facto um predictor de complicações infecciosas em pacientes sujeitos a cirurgia cardíaca [Golden et al, 1999]. Mais tarde Furnary [Furnary et al, 2003], analisou a informação do Portland Diabetic Project e publica estudo retrospectivo e prospectivo da insulino terapia intensiva (com as alterações dos valores glicémicos alvo e a expansão do protocolo com a inclusão intraoperatória no decorrer do estudo original) versus a insulina subcutânea em pacientes diabéticos sujeitos a revascularização cirúrgica do miocárdio. Revelou uma diminuição de 57% da mortalidade. Apesar desta redução da mortalidade, o

estudo apresenta limitações. Primeiro, não foi randomizado tendo resultado em grupos de estudo heterogêneos. Por outro, houve alterações do protocolo durante o período de estudo. Em último, pelo potencial viés temporal devido à longevidade do estudo. Outro grupo de investigação na mesma época [Lazar et al, 2004], realizou um estudo prospectivo e randomizado da GIK iniciada a nível intra-operatório com glicemias alvo de 125 a 200 mg/dL em comparação com a terapêutica standard (glicemia alvo inferior a 250 mg/dL) em diabéticos sujeitos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Evidenciou vantagens na sobrevivência, diminuição do tempo de internamento e diminuição da infecção da ferida cirúrgica, mas também apresenta limitações. Mais recentemente, diversos estudos retrospectivos voltam a fornecer mais evidência nos resultados do efeito da hiperglicemia intra-operatória [Gandhi et al, 2005; Doesnt et al, 2005]. Destes investigadores destaco a investigação de Gandhi, que posteriormente teve resultados contraditórios à maioria da evidência dos estudos cardiocirúrgicos [Gandhi et al, 2007], pois neste último estudo além de não ter observado diferenças no número de eventos entre o grupo de intervenção insulínica e o de controlo, o primeiro grupo apresentou maior tendência para mortalidade e para incidência de AVC. Apesar das diversas limitações deste estudo, de facto a obtenção de um controlo glicémico durante e de certa forma depois da cirurgia cardíaca é difícil, devido ao stress, à anestesia, à cardioplegia e ao suporte ionotrópico. Realmente há estudos em neurocirurgia que revelam que o uso frequente de certos fármacos como a dexametasona (que é sabido aumentar ainda mais a glicemia) poderão dificultar ainda mais o controlo glicémico nos pacientes cirúrgicos [Pasternak et al, 2004; Lukins et al, 2005].

No que diz respeito à informação da insulino-terapia intensiva no contexto cirúrgico da Obstetrícia esta centra-se nas pacientes com diabetes gestacional e pré-gestacional. Há muito tempo que se sabe [West et al, 1977] que o objectivo nestes casos específicos, é o de evitar a hiperglicemia materna intrapartum para prevenir a hiperglicemia fetal e subsequente hipoglicemia neonatal. A American College of Obstetricians and Gynecologists actualmente recomenda valores de glicemia inferiores a 110 mg/dL, pois os estudos são concordantes nos resultados, sendo evidente que a insulino-terapia diminui a incidência da hipoglicemia neonatal [ACOG, Number 60, March 2005]. Contudo, um dos

estudo mais recentes deve ter especial referência [Kline et al, 2007], apesar de não contrariar a tendência do corpo da evidência. Perante os resultados do estudo temos de tirar várias conclusões. Uma das conclusões é a de que o controlo glicémico durante o trabalho de parto e o parto não será tão importante como outros estudos defendem. Serão necessários novos estudos que analisem o controlo glicémico a longo prazo durante a gestação e neonatal. Adicionalmente, uma vez que o menor controlo glicémico no estudo não terá apresentado malefícios, a possível alteração dos valores glicémicos recomendados poderá diminuir a incidência da hipoglicemia materna durante este período. Por último concluem, tal como outros estudos [Metzger et al, 2008], que o controlo glicémico a longo-prazo durante a gestação será ideal, pois é bastante provável que o hiperinsulinismo a longo-prazo no feto contribuirá mais para as consequências negativas da hipoglicemia neonatal.

Unidade de Cuidados Intensivos

A vasta maioria dos estudos em insulino-terapia intensiva tem sido realizada principalmente nos doentes críticos das Unidades de Cuidados Intensivos cirúrgicas e médicas. Na realidade, o estudo em insulino-terapia intensiva com maior referência e impacto neste contexto terapêutico de controlo glicémico intra-hospitalar foi realizado numa Unidade de Cuidados Intensivos cirúrgica em Leuven, Bélgica. Este estudo realizado por Van den Berghe e colaboradores em 2001 [Van den Berghe et al, 2001], consistiu num ensaio de controlo randomizado, monocêntrico em 1548 pacientes admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos cirúrgica sob ventilação mecânica. Estes foram randomizados para receber ou insulino-terapia intensiva (sendo a insulina administrada para manter a glicemia num intervalo constante de 80-110mg/dL) ou insulino-terapia convencional (iniciando a insulina apenas quando a glicemia ultrapassava os 215mg/dL, para depois corrigir para o intervalo glicémico de 180-200mg/dL). Em 60% dos casos a razão para a admissão na unidade era de origem cardíaca, sendo os outros por múltiplos traumas, cirurgia abdominal, queimaduras ou condições neurológicas. As taxas de morbilidade e mortalidade foram significativamente mais baixas no grupo de controlo glicémico intensivo. A taxa de mortalidade no grupo de intervenção foi de 4,6% contra os 8% da terapêutica standard. A mortalidade no grupo de intervenção

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

baixou tanto na Unidade de Cuidados Intensivos como nas enfermarias para onde os doentes eram transferidos (com uma redução do risco absoluto aproximadamente 3,4%). Adicionalmente, e comparativamente com o grupo da terapêutica convencional, o grupo de intervenção teve menos 46% de incidência de sépsis, menos 41% de necessidade de diálise, menos 50% de transfusões sanguíneas e menos 44% de polineuropatia. Todas as diferenças foram estatisticamente significativas. Dentro do grupo de intervenção, os pacientes com estadia superior a 5 dias na unidade tiveram maiores benefícios que os internados por menos tempo. A incidência da hipoglicemia (glicemia inferior ou igual a 40mg/dL) foi 5,1% no grupo de controlo intensivo e 0,8% no convencional, sem qualquer evidência de deterioração neurológica ou convulsões. Uma subanálise dos pacientes cardíacos deste estudo foi realizada nos 4 anos após a admissão na unidade. Este estudo demonstrou que ao fim de 4 anos haveria benefícios a longo prazo da insulinoterapia intensiva (mas, há a acrescentar, com menor qualidade de vida). Contudo, é de referir que o estudo de Leuven apresenta limitações por não ter sido um ensaio oculto. A também limitações pelo facto de a maioria dos pacientes cardíacos ter recebido glucose intravenosa à admissão na unidade e um aporte não quantificado, mas relevante de calorias por nutrição parenteral, que é sabido causar hiperglicemia e resistência insulínica. Notavelmente, o rácio de enfermeiro por doente neste estudo foi de 1:1, maior que a maioria das unidades de cuidados intensivos, que terá permitido um elevado nível de intervenção e de cuidados de saúde, limitando provavelmente a incidência e a magnitude da hipoglicemia. Além disso, a mortalidade dos pacientes da cirurgia cardíaca no grupo de controlo foi bastante alta. Perante estas limitações, não é claro se os resultados deste estudo são extrapoláveis a outras unidades de cuidado intensivo cirúrgica, ou a outras unidades. Krinsley em 2004 [Krinsley, 2004], analisou os resultados de 800 pacientes consecutivos admitidos numa unidade de cuidados intensivos médico-cirúrgicos imediatamente após a introdução de um protocolo de controlo glicémico rigoroso como o de 800 doentes consecutivos admitidos antes da aplicação do protocolo. O protocolo foi concebido para manter a glicemia abaixo de 140mg/dL com frequentes análises da glicemia, insulina subcutânea e insulina inta-venosa se a glicemia excedesse os 200mg/dL em duas análises. Os resultados foram: glicemia

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

média de 152,3mg/dL antes do protocolo e 130,7 depois (redução de 14,2%); mortalidade intra-hospitalar 20,9% antes do protocolo e 14,8% depois (redução de 29,3%); estadia média na unidade de 1,9 dias versus 1,6; incidência de insuficiência renal de 12 pacientes para 3; e necessidade de transfusão sanguínea de 25,2% para 20,5% (redução de 18,7%). Apesar de o estudo não ser randomizado, sugere que as descobertas do primeiro estudo de Leuven podem ser reprodutíveis.

Consequentemente, a American College of Endocrinology e a American Diabetes Association em 2004, com a participação proeminente de organizações de cardiologia, anestesiologia e cuidados intensivos, estabeleceram uma declaração de consenso que suportava o controlo glicémico por intermédio da insulino-terapia intensiva de todos os pacientes hospitalares.

Em contraposição à implementação deste regime, surgiram posteriormente meta-análises e revisões sistemáticas que chegaram a resultados contraditórios relativamente à eficácia deste tratamento. Dentro desses estudos encontram-se, os já referidos, estudos do DIGAMI 2 e o CREATE-ECLA, que obtiveram benefícios nulos, apesar das limitações (como incapacidade de manter controlo glicémico rigoroso e até em alguns casos glicemias maiores no grupo de intervenção). Além destes, surgiram vários estudos com o objectivo de avaliar o possível risco da hipoglicemia. Alguns deles são o German Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP) e o European GLUCONTROL trial. O primeiro, VISEP [Brunkhorst et al, 2005], foi precocemente interrompido pelas altas taxas de hipoglicemia depois da inclusão de menos 500 pacientes. A suspensão precoce deste estudo multicêntrico limitou o tamanho da amostra e conduziu a dados com poder menor ao pretendido. Portanto, é necessária precaução na interpretação dos resultados de uma diferença 3-4% da mortalidade maior no grupo de intervenção. Já o segundo estudo, GLUCONTROL [Preiser et al, 2009], também foi interrompido prematuramente por ineficiência do controlo glicémico associado a efeitos hipoglicémicos prejudiciais. Entretanto, em 2006 Van den Berghe e colaboradores [Van den Berghe et al, 2006 NEJM] realizam um novo estudo semelhante ao anterior. Este foi realizado numa unidade de cuidados

intensivos médicos e produziu resultados diferentes do primeiro estudo deste grupo de investigação. Neste ensaio clínico, a taxa de mortalidade intra-hospitalar entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa, mas mostrou efeitos semelhantes de protecção na população alvo em termos de morbilidade (tempo de internamento, ventilação mecânica e diálise) nos pacientes com estadia superior a 3 dias. Nos pacientes do grupo de intervenção do estudo que permaneceram menos de 3 dias na unidade houve uma tendência para um aumento da taxa de mortalidade. Os dados dos dois estudos foram depois analisados [Van den Berghe et al, 2006 Diabetes] pelo grupo de investigação. Os resultados obtidos foram que a insulino-terapia intensiva reduziu a mortalidade e a morbilidade nos doentes do grupo de intervenção intensiva que permaneceram por mais tempo internados. Perante resultados tão divergentes surge o estudo de referência mais recente, realizado para tentar responder à necessidade de evidência. Surge assim o NICE-SUGAR The NICE-SUGAR Investigators Intensive versus Conventional Glucose

Control in Critically Ill Patients. [The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009], um estudo multi-cêntrico que incluiu 6104 pacientes e comparou resultados em pacientes críticos a receber insulino-terapia intensiva (81-108mg/dL) ou controle glicémico convencional (alvo terapêutico de 180mg/dL). Deve-se salientar, que houve um aumento significativo da mortalidade (2,6%) por causas cardiovasculares no grupo de intervenção em comparação com o grupo de controlo. Além disso, não houve diferença significativa na morbilidade entre os dois grupos em termos de diálise e de números de dias de ventilação mecânica. Estes resultados contrastam com o primeiro estudo de Leuven. Em comparação com o estudo de Leuven, o NICE-SUGAR foi muito maior, estando envolvidos 41 centros de diversos países e foi especificamente concebido para detectar um risco absoluto semelhante ao do primeiro estudo. Continha uma população heterogénea de pacientes médico-cirúrgicos, e de cuidadores médicos, enfermeiros e outros. A acrescentar, as infusões de insulina eram administradas quer por veia central, quer por veia periférica. Além disso, uma variedade de medidores de glicemia foi utilizada para controlar os valores glicémicos (avaliação arterial e capilar). Em contraste com o estudo de Leuven,

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

os pacientes neste estudo não receberam inicialmente infusão de dextrose, nem receberam nutrição entérica combinada com parentérica para alcançar uma meta-calórica. Este estudo relatou um aumento significativo de 2,6% de mortalidade no grupo da insulino terapia intensiva. Daqui pode-se induzir que mesmo que não houvesse aumento da morbidade com valores glicémicos mais rigorosos, não houve o efeito protector que o estudo de Leuven apresentou inicialmente. Estes resultados divergentes podem ser explicados por 4 possíveis diferenças entre os estudos. Uma das diferenças ocorre entre os dois grupos de controlo. O estudo de Van den Berghe tinha como intervalo glicémico alvo 180-215mg/dL, sendo o do NICE-SUGAR 140-180mg/dL. Realmente, alguns autores [Moghissi et al, 2009] defendem que actualmente é consensual que os intervalos usados no estudo Leuven são prejudiciais, e os intervalos no estudo NICE-SUGAR são mais próximos dos níveis glicémicos fisiológicos e podem ser ideais na doença crítica. Consequentemente, é difícil demonstrar a verdadeira diferença da mortalidade entre os 2 grupos de control. Uma segunda diferença é a taxa de sucesso no atingimento do objectivo glicémico pretendido nos dois grupos de intervenção mais intensiva. Enquanto que no NICE-SUGAR foi inferior a 50% para um intervalo de 81-108mg/dL, no de Van den Berghe foi de 70% para um intervalo de 80-110mg/dL. Esta falha metodológica espelha os outros estudos em que o intervalo glicémico pretendido com a aplicação da insulino terapia intensiva foi difícil de alcançar e que terá resultado num aumento da mortalidade. Em terceiro, em respeito à nutrição ocorreram também diferenças. Os pacientes do estudo de Leuven alcançaram as metas calóricas através de uma nutrição entérica e parentérica combinada, associada a uma insulino terapia intensiva. Isto produziu uma média de mais de 220kcal/dia não proteicas que o estudo do NICE-SUGAR. Desta forma, no estudo de Leuven há uma possível prevenção secundária do efeito fisiológico do catabolismo induzido pela fome, como também dos possíveis riscos de hipoglicemia da insulino terapia [Debaveye e tal, 2006]. Por último, existem diferenças importantes na condução do estudo, como a glicose foi medida, e como a insulina foi administrada. Salientando e sendo um estudo unicêntrico, os pacientes de Leuven receberam todos insulina por bomba de infusão por veia central administrada por um a dois enfermeiros por cada doente; que permitiu uma redução da hipoglicemia e o aumento da segurança

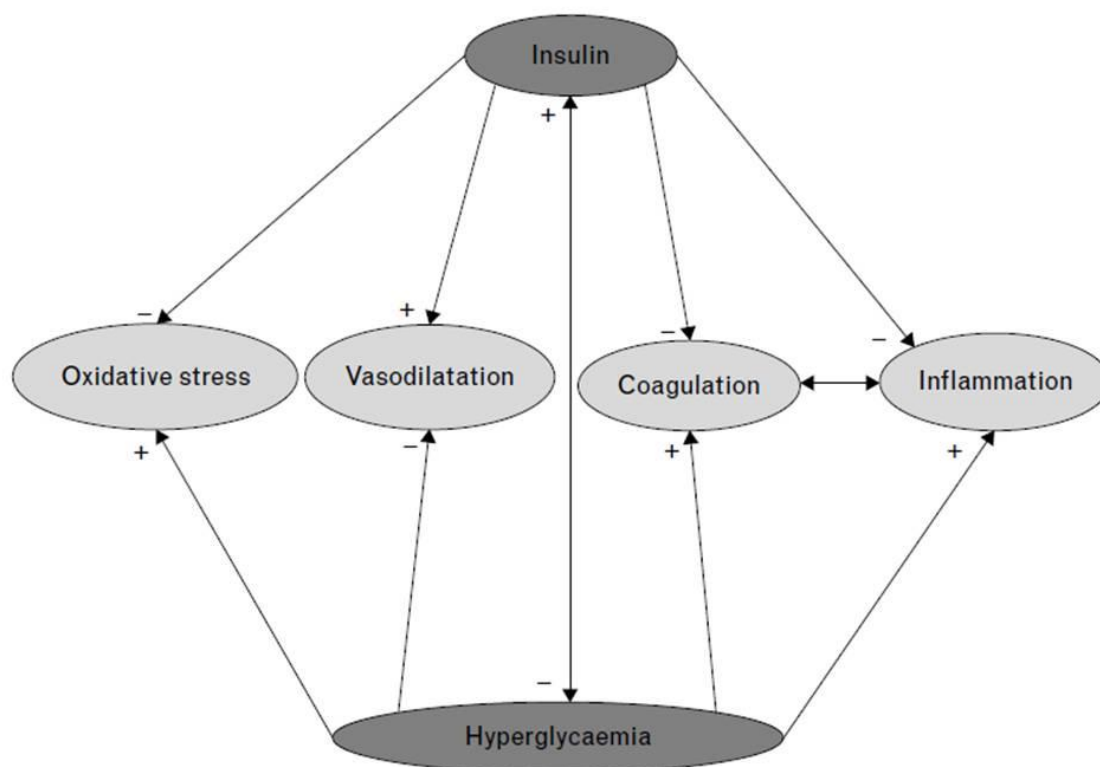
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

durante o estudo. Além disso, todas as medições de glicemia foram obtidas pelas análises da gasimetria arterial; que permitiam também avaliar a caliémia (sendo um dos efeitos adversos da insulina, as mudanças significativas, até letais, dos níveis de potássio intra e extra-celular). No que diz respeito ao estudo NICE-SUGAR, uma vez que foi realizado em múltiplos centros de diferentes países, usaram-se uma variedade de medidores da glicemia (arteriais e capilares), sendo que alguns não são tão precisos como a gasimetria arterial e não permitem a avaliação da caliémia. A avaliação do potássio é essencial para evitar um dos efeitos adversos ou mesmo letais da insulina, que é a arritmia induzida pela hipocaliémia [Van den Berghe et al, 2008]. Esta incapacidade de medição rigorosa da glicemia e da caliémia poderá ter contribuído para o aumento da mortalidade cardíaca no NICE-SUGAR. Em conclusão desta comparação, apesar de o estudo NICE-SUGAR apresentar um maior poder analítico e resultados contrários ao estudo de Van den Berghe, não se pode avaliar este com septicismo. Por um lado, é um estudo que é prova de um conceito que futuramente, e após novos estudos bem controlados, poderá trazer diversos benefícios neste contexto hospitalar. Por outro lado, porque é difícil de chegar a uma conclusão perante a diversidade e as diferenças quer na metodologia, quer nas limitações de todos os estudos.

DISCUSSÃO

Apesar dos efeitos prejudiciais da insulina, principalmente a hipoglicemia e a hipocaliemia e que podem ser potenciados por diversos actos terapêuticos, a insulina possui diversos efeitos benéficos ao reverter em parte alguns processos da fisiopatologia do stress hiperglicémico e apresentar efeitos protectores para o doente crítico. Actualmente sabe-se que a infusão é capaz de reverter a resistência insulínica no músculo esquelético, aumentando a captação celular de glicose, agindo sobre o mRNA do transportador GLUT-4 e da enzima hexoquinase [Mesotten et al, 2003]. Consequentemente, como se pode deduzir, há uma prevenção da disfunção mitocondrial com a diminuição da glicemia, protegendo as células mais afectadas (as imunes, as endoteliais e as células do sistema nervoso periférico). Um dos outros efeitos da insulina [Mesotten et al, 2003] neste contexto clínico, é a melhoria da dislipidemia, que se caracteriza por níveis circulantes elevados de triglicéridos, baixos de HDL e LDL no geral (mas há uma tendência para o aumento do LDL proaterogénico). A insulina parece reverter a situação e aumentar mas não normalizar os níveis de HDL e LDL. Este mesmo efeito anabólico da insulina parece reverter o estado catabólico da doença crítica, caracterizado por perda de massa corporal, mesmo com nutrição entérica e parentérica adequada [Ellger et al, 2005]. A ligação da insulina ao receptor suprime a proteólise e activa a síntese, através das vias de transdução PI3K e MAPK. Além deste efeito, apresenta uma acção anti-inflamatória [Devos et al, 2006] que poderá ser explicada pela supressão da via da transcrição do factor nuclear κ -B, que regula a produção de citocinas inflamatórias como TNF- α , factor de inibição de migração dos macrófagos e geração de superóxidos. Outros efeitos da insulina são a prevenção da disfunção endotelial e da hipercoagulabilidade [Devos et al, 2006], presentes em diferentes contextos do stress hiperglicémico. Consequentemente, devido à disfunção do endotélio vascular, aumento dos níveis circulantes dos factores de coagulação, activação elevada das plaquetas, e inibição do sistema fibrinolítico, há um aumento do risco de falência multi-orgânica. A insulina parece reverter esta situação pela activação endotelial e pela reposição do equilíbrio entre a fibrinólise e a coagulação. Tudo indica que haverá uma inibição da activação endotelial pela geração da eNOS

(sintetase do óxido nítrico endotelial) independente de Ca²⁺ nas células endoteliais, com aumento do NO endotelial e há também um aumento da produção de prostaciclina, que pelas suas propriedades vasodilatadoras revertem a vasoconstrição, o estado inflamatório endotelial e a produção de iNOS. Além disso, parece haver uma diminuição dos factores de adesão como ICAM-I e E-selectina que estão aumentados devido ao efeito pró-inflamatório da hiperglicemia e que acentuam a vasoconstrição. Para finalizar [Devos et al, 2006], a insulina apresenta efeitos anti-apoptóticos que ainda se encontram por explicar, mas ao que parece há envolvimento das vias de transdução da insulina [Jonassen et al, 2000; Gao et al, 2002]. Como resumo, na Figura 5 estão presentes os efeitos benéficos da insulina versus os efeitos prejudiciais da hiperglicemia.



Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2006, 9:131–139

Figura 5- Interação dos efeitos entre Insulina versus Hiperglicemia

Contudo, com base no que foi exposto, pode-se afirmar que ainda não há consenso relativamente há insulino-terapia, pois o corpo de evidência neste contexto apresenta diversas falhas. Uma delas é o de não haver estudos prospectivos direccionados para as diferenças dos efeitos insulínicos entre os

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

doentes diabéticos e não diabéticos, e entre os diabéticos do tipo 1 e 2. Outro dos pontos, é o custo e a eficácia desta terapêutica porque alguns demonstram benefícios no tempo de permanência no hospital e na redução de tratamento adicional como transfusões ou diálise. Contudo, outros referem, que para além dos malefícios agudos da insulino-terapia, os benefícios em alguns doentes são obtidos a custo de uma posterior degradação da qualidade de vida, o que põe em causa o custo-eficácia deste tratamento. Por outro lado há pouca ou nenhuma evidência direccionada para a avaliação qualitativa do tratamento, uma vez que está em causa a saúde de pessoas e os adicionais cuidados que muitas vezes acarretam mais custos, pelo facto de não se ter em conta a melhoria e a garantia de uma maior qualidade de vida para os restantes anos de esperança de vida de cada doente. Finalizando, outros dos pontos em falha, já referidos atrás, são as diferenças nos protocolos hospitalares, no modo de análise da glicemia, e nas diferenças que existem na prática dos cuidados entre os diferentes profissionais de saúde que deveriam ser uniformizados de forma consensual para que os resultados quantitativos e qualitativos de vários centros hospitalares possam ser comparados e estudados para se progredir cientificamente para melhores resultados clínicos neste contexto de doença crítica.

Apesar de tudo, as actuais recomendações da American Diabetes Association e da American Association of Endocrinologists [Moghissi et al, 2009] baseam-se nos seguintes pontos para o controlo de glicemia:

1. iniciar a infusão de insulina quando a glicemia for superior a 180mg/dL;
2. o nível óptimo de glicemia deve ser de 140–180mg/dL;
3. a insulina intravenosa em perfusão contínua é o método de eleição para controlar a glicemia;
4. é necessária a realização e a implementação de protocolos de control glicémico em unidades de cuidados intensivos.
5. a monitorização da glicemia é essencial para minimizar o risco de hipoglicemia e otimizar o perfil glicémico.

CONCLUSÃO

O termo insulinoterapia intensiva actualmente, é mais abrangente e refere-se à prática de baixar a glicemia nos doentes internados por diversas causas que apresentam um quadro clínico crítico em associação com hiperglicemia. O problema não se trata de investigar se a insulinoterapia deverá ser usada em todos os doentes. É necessário investigar como prevenir a toxicidade celular causada pelos níveis de glicose que são superiores aos níveis anteriores ao estado crítico e mórbido do paciente e quais as janelas de oportunidade para alcançar essa prevenção. Serão necessárias mais meta-análises de investigação e melhores estudos randomizados focados na intervenção para responder a esta questão. Infelizmente, a evidência não permite recomendações capazes de fornecer confiança para uma guideline mais abrangente, porque ainda mantêm-se, em parte, desconhecidos os níveis de glicose ideais nas diferentes populações de doentes críticos. Desta forma, os clínicos devem considerar os seguintes critérios: o nível de evidência de estudos individuais, particularmente se o potencial benefício é realista, se o poder do estudo é suficiente para detectar o efeito, se a metodologia e o procedimento são adequados para o controlo da glicemia, se os objectivos pretendidos foram alcançados e se o nível de comparação do controlo glicémico foi relevante. Se estes critérios forem satisfatórios, os clínicos devem tentar avaliar o quão comparáveis são os pacientes dos estudos com os seus pacientes. Actualmente, a evidência é mais forte para adultos e crianças nas unidades de cuidado intensivo cirúrgicas e para os casos referenciados da cirurgia obstétrica. Para o doente da unidade coronária, a evidência é também forte, mas é necessário um maior corpo de evidência. No paciente considerado elegível para o controlo glicémico intensivo (como é o caso do doente com AVC), o clínico deve ponderar se a intervenção pode ser aplicada de modo seguro no contexto clínico específico.

BIBLIOGRAFIA

- ACOG Committee on Practice Bulletins: ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. number 60, march 2005. pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105:675–85
- ACE–ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Diabetes Care* 29, 1955–1962 (2006).
- Alvarez-Sabín J, Molina CA, Ribó M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, Santamarina E, Rubiera M. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke*. 2004 Nov;35(11):2493-8. Epub 2004 Oct 7.
- American College of Endocrinology. Position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10:77–82
- Aulak KS, Koeck T, Crabb JW, Stuehr DJ. Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Jan;286(1):H30-8.
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-1890.
- Bellomo R, Egi M. Glycemic control in the intensive care unit: why we should wait for NICE-SUGAR. *Mayo Clin Proc*. 2005 Dec;80(12):1546-8.
- Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001. 414:813–820.

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

- Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C, et al. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 2005; 33 (Suppl 1):19.
- Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, Kissela BM, Williams LS. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke*. 2008 Feb;39(2):384-9. Epub 2007 Dec 20.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KI, eds Goodman & Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. 11^a. Ed. New York: McGraw-Hill; 2006: Capítulo 60 – Insulin, Oral hypoglycemic Agents, and the Pharmacology of the Endocrine Pancreas.
- Debaveye Y, Van den Berghe G. Risks and benefits of nutritional support during critical illness. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:513-38.
- Devos P, Chioléro R, Van den Berghe G, Preiser JC. Glucose, insulin and myocardial ischaemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006 Mar;9(2):131-9.
- Doenst T, Wijeysondera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, Borger MA. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Oct;130(4):1144.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001 Oct;32(10):2426-32.
- Corstjens AM, van der Horst IC, Zijlstra JG, Groeneveld AB, Zijlstra F, Tulleken JE, Ligtenberg JJ. Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? *Crit Care*. 2006;10(3):216
- Ellger B, Debaveye Y, Van den Berghe G. Endocrine interventions in the ICU. *Eur J Intern Med*. 2005 Apr;16(2):71-82.
- Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Etten E, Herijgers P, Mathieu C, Berghe G. Survival benefits of intensive insulin therapy

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes*. 2006;55:1096–1105

- 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. *Ann Thorac Surg*. 1999 Feb;67(2):352-60; discussion 360-2.

- Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 May;125(5):1007-21.

- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*. 2005 Jul;80(7):862-6.

- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, Johnson MG, Williams AR, Cutshall SM, Mundy LM, Rizza RA, McMahon MM. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Feb 20;146(4):233-43.

- Gao F, Gao E, Yue TL, Ohlstein EH, Lopez BL, Christopher TA, Ma XL. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation*. 2002 Mar 26;105(12):1497-502.

- Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL: Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1408–14

- Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia:

the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol.* 2007 May;6(5):397-406.

- Jonassen AK, Brar BK, Mjøs OD, Sack MN, Latchman DS, Yellon DM. Insulin administered at reoxygenation exerts a cardioprotective effect in myocytes by a possible anti-apoptotic mechanism. *J Mol Cell Cardiol.* 2000 May;32(5):757-64.

- Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR; GRASP Investigators. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. *Stroke.* 2009 Dec;40(12):3804-9. Epub 2009 Oct 15.

- Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol.* 2009 Sep 7;15(33):4137-42.

- Kline GA, Edwards A. Antepartum and intra-partum insulin management of type 1 and type 2 diabetic women: Impact on clinically significant neonatal hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Aug;77(2):223-30. Epub 2006 Nov 28.

- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003 Dec;78(12):1471-8.

- Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2004 Aug;79(8):992-1000.

- Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS: Tight glycaemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004; 109:1497–502

- Lukins MB, Manninen PH. Hyperglycemia in patients administered dexamethasone for craniotomy. *Anesth Analg.* 2005 Apr;100(4):1129-33.

- Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous

insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Jul;26(1):57-65.

- Malmberg K., Ryden L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005; 26:650-61.

- Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293:437-46.

- Meshkani R, Adeli K . Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clin Biochem.* 2009 Sep;42(13-14):1331-46. Epub 2009 Jun 6.

- Mesotten D, Van den Berghe G. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs.* 2003;63(7):625-36.

- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. (HAPO Study Cooperative Research Group) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):1991-2002.

- Miranda-Ruiz R., Castañón-González J.A. Hiperglucemia en pacientes graves y en estado crítico. Implicaciones clínicas para su tratamiento. *Cir Ciruj* 2004; 72: 517-524

- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Endo Pract* 2009; 15:353– 369.

- Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, Koh GY, Goalstone ML, Mundhekar AN, Johansen M, Kucik DF, Quon MJ, Draznin B. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2002 Jan 18;277(3):1794-9. Epub 2001 Nov 13.

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

- Oddo M, Schmidt JM, Mayer SA, Chioléro RL. Glucose control after severe brain injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Mar;11(2):134-9.
- Pasternak JJ, McGregor DG, Lanier WL. Effect of single-dose dexamethasone on blood glucose concentration in patients undergoing craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004 Apr;16(2):122-5.
- Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, Iapichino G, Leverve X, Nitenberg G, Singer P, Wernerman J, Joannidis M, Stecher A, Chioléro R. 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*. 2009 Oct;35(10):1738-48. Epub 2009 Jul 28.
- Quinn LA, McCumbee WD. Regulation of glucose transport by angiotensin II and glucose in cultured vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol*. 1998 Oct;177(1):94-102.
- Rao V, Christakis GT, Weisel RD, Ivanov J, Borger MA, Cohen G: The insulin cardioplegia trial: Myocardial protection for urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:928–35
- Frost MT, Wang Q, Moncada S, Singer M. Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex I in activated macrophages. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Feb;288(2):R394-400. Epub 2004 Oct 14.
- The NICE-SUGAR Investigators Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. The NICE-SUGAR Study Investigators. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297.
- Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med*. 2005 Jul;33(7):1624-33.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):978-82.

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–2136.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449–461.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55:3151–3159.
- Van den Berghe G, Mesotten D, Vanhorebeek I. Intensive insulin therapy in the intensive care unit. *CMAJ* APRIL 14, 2009: 180(8)
- West TE, Lowy C. Control of blood glucose during labour in diabetic women with combined glucose and low-dose insulin infusion. *Br Med J.* 1977 May 14;1(6071):1252-4.
- 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* 1997; 63:356–61