

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS
UNIVERSIDADE CORPORATIVA MÃE DE DEUS
CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESPECIALIZAÇÃO EM ENFERMAGEM EM TERAPIA INTENSIVA

TAÍNA VOLKART

CONTROLE GLICÊMICO INTENSIVO: PUBLICAÇÕES E RECOMENDAÇÕES
APÓS O NICE-SUGAR

Porto Alegre

2012

Controle glicêmico intensivo: publicações e recomendações após o NICE-SUGAR

Taína Volkart¹

Carmen Maria Lazzari²

RESUMO

Introdução: A hiperglicemia ocorre com frequência nos doentes críticos por aumento da gliconeogênese e por resistência periférica à ação da insulina, sendo um fator de risco para evolução clínica favorável e aumento da mortalidade. O tratamento da hiperglicemia de estresse tem sido um dos assuntos mais estudados e controversos em medicina intensiva nos últimos anos. Vários estudos foram publicados sobre o controle glicêmico no ambiente de terapia intensiva, portanto, evidenciar a importância do controle glicêmico intensivo no paciente crítico, tem se tornado foco de grande importância nos ensaios clínicos mais recentes. Recentemente, a discussão se tornou ainda mais polêmica após a publicação dos resultados do estudo “NICE-SUGAR”. Os pesquisadores não conseguiram mostrar benefício significativo em manter normoglicêmicos os pacientes clínicos de Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), em comparação a manter seus níveis glicêmicos abaixo de 180mg/dl.

Objetivo: Foi definir o cenário atual sobre publicações que tratam do controle glicêmico em paciente crítico.

Método: Foi realizada uma revisão de literatura, buscando estudos que trataram sobre o controle estrito da glicemia a partir do estudo NICE-SUGAR, publicado por Finfer et al. (2009).

Resultados: Foram selecionados 7 estudos realizados em Unidades clínicas, cirúrgicas e mistas. Pacientes cirúrgicos, com lesão neurovascular e traumatismo craniano parecem se beneficiar do controle estrito da glicemia, enquanto outros estudos associam a prática a um maior risco de hipoglicemia, levando a maior incidência de morbidade e mortalidade dos pacientes.

Conclusão: Diferentes grupos de pacientes podem se beneficiar com o controle glicêmico intensivo através do uso de insulino-terapia contínua, alguns com controle estrito e outros não, porém todos os trabalhos mostram haver um aumento do risco de hipoglicemia, que leva a um aumento da morbimortalidade. Estudos devem ser realizados para definir os níveis seguros e benéficos a cada grupo de pacientes.

Descritores: Hiperglicemia. Cuidados críticos. Insulina. Unidade de terapia intensiva.

¹ Enfermeira no Centro Clínico Gaúcho, Graduada pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), cursando Especialização em Terapia Intensiva na Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

² Doutora em Ciências Cardiológicas e Cardiovasculares pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Mestre em Ciências Médicas (UFRGS), Especialista em Enfermagem em Terapia Intensiva, Professora no curso de graduação em Enfermagem e pós-graduação em Terapia Intensiva e Estomatoterapia na Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), Enfermeira Intensivista no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

INTRODUÇÃO

Na doença crítica, os hormônios do estresse ou anti-insulínicos estão aumentados e promovem o aparecimento da diabetes de estresse, que é uma constelação de resistência à insulina, intolerância à glicose e hiperglicemia. Conseqüentemente, os efeitos agudos da hiperglicemia, como exemplo a disfunção da fagocitose e da quimiotaxia, a hipercoagulabilidade e a vasoconstrição sistêmica, culminam numa propensão para a infecção, para a falência multi-orgânica e para o estado inflamatório lesivo (MAGALHÃES, 2010).

A hiperglicemia é uma reação natural do organismo ao estresse metabólico, devido às alterações hormonais. Além disso, os cuidados ao paciente crítico aumentam a resposta hiperglicêmica, com o uso de corticosteróides, agentes adrenérgicos e suporte nutricional rico em glicose. Apesar de ser uma resposta normal do organismo, a redução dos níveis de glicemia melhora a evolução e diminui o risco de complicações, especialmente infecciosas (NASRAWAY, 2006).

A insulina, sendo essencial na homeostasia da glicose, foi utilizada nos primeiros estudos para controle rigoroso dos níveis glicêmicos e obtiveram-se resultados promissores capazes de reduzir os efeitos prejudiciais da hiperglicemia aguda. Conseqüentemente, muitas associações médico-cirúrgicas tornaram como consenso a introdução deste ato terapêutico de controle rigoroso dos níveis glicêmicos.

Em 2001, Van den Berghe e colaboradores compararam, em um estudo prospectivo, em uma Unidade de Terapia Intensiva cirúrgica, 783 pacientes criticamente doentes que estavam recebendo tratamento convencional para hiperglicemia com 765 pacientes que receberam tratamento intensivo com insulina. Os pacientes tratados com controle estrito da glicemia (manter glicemia entre 80 e 110mg/dl) tiveram menor mortalidade e morbidade quando foram comparados com pacientes que receberam manejo convencional.

De acordo com Boff et al. (2009), a necessidade de controle glicêmico rigoroso através do uso de protocolos de insulina contínua é um marcador de gravidade e de pior prognóstico dos pacientes internados na UTI, refletindo também maior mortalidade em longo prazo. O controle glicêmico rigoroso, através do emprego de protocolos institucionais de insulina contínua, em pacientes criticamente doentes é adotado mundialmente e citado como recomendação em importantes

diretrizes. No entanto, estudos posteriores, realizados em populações mais heterogêneas (Hotel clínicas e clínico-cirúrgicas), não demonstraram o mesmo otimismo quanto à instituição desta terapêutica. Segundo Magalhães (2010), além de mostrarem dificuldades no controle da glicemia, apresentam resultados contraditórios aos primeiros estudos, como hipoglicemia e mesmo aumento da morbimortalidade nos pacientes sujeitos à insulinoterapia intensiva. São vários os mecanismos de proteção insulínica neste contexto, mas também há os efeitos adversos associados a esta terapia que podem ser ainda mais lesivos que a hiperglicemia.

O estudo NICE-SUGAR publicado por Finfer et al. (2009), envolveu 6.104 pacientes para avaliar o impacto de duas faixas de glicose no sangue: o controle intensivo (81 a 108mg/dl) e o controle convencional com uma meta de 180mg/dl, sobre a mortalidade por qualquer causa em 90 dias. A análise dos resultados revela que não houve diferenças entre os dois grupos em permanência na UTI ($p=0,84$), tempo de internação hospitalar ($p=0,86$), dias de ventilação mecânica ($p=0,56$) e utilização de técnicas de substituição renal ($p=0,39$). Por seu lado, a incidência de hipoglicemia grave (glicemia ≤ 40 mg/dl) foi encontrada em 206/3.016 pacientes (6,8%) no grupo de tratamento intensivo e, 15/3.014 (0,5%) no grupo de tratamento convencional ($p<0,001$). Finalmente, a mortalidade no grupo de tratamento intensivo, foi significativamente superior ao grupo de tratamento convencional (27,5 vs. 24,9%, $p=0,02$). Da mesma forma, não houve diferença na mortalidade entre pacientes criticamente doentes cirúrgicos e clínicos.

Uma recente metanálise publicada por Griesdale et al. (2009), incluindo os resultados do estudo NICE-SUGAR, concluiu que em uma UTI mista que utiliza o tratamento intensivo com insulina não reduz a mortalidade, enquanto que em uma UTI cirúrgica a estratégia pode ser útil. A análise dos resultados desta metanálise concluiu que o tratamento intensivo com insulina aumenta significativamente a incidência de hipoglicemia.

Finfer et al. (2009), afirmam que poucas são as intervenções que comprovadamente diminuem a mortalidade de pacientes graves, e os processos que aumentam a sobrevida destes são buscados obsessivamente por pesquisadores médicos.

O objetivo deste estudo foi definir o cenário atual sobre publicações que tratam do controle glicêmico em paciente crítico.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura, com busca de artigos publicados entre março de 2009 e julho de 2011, nas bases de dados SciELO, MEDLINE e LILACS.

A busca às bases de dados foi realizada utilizando os descritores hiperglicemia, cuidados críticos, insulina e unidade de terapia intensiva, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foi abordagem do controle glicêmico a partir do estudo NICE-SUGAR, publicado em 2009, que trata sobre o controle estrito da glicemia.

Foram encontrados 68 artigos, sendo que 38 foram eliminados por terem sido realizados pré NICE-SUGAR, 23 foram eliminados por não tratarem do objetivo proposto neste trabalho. Restaram 7 publicações, as quais foram utilizadas na realização do presente estudo.

RESULTADOS

Foram então selecionados 7 artigos, os quais são descritos resumidamente na tabela 1.

Boff et al. (2009), em um estudo retrospectivo, acompanharam 603 pacientes internados na UTI, num período de 12 meses, onde 102 (16,9%) receberam protocolo de insulina contínua visando controle glicêmico rigoroso (glicemia capilar < 150 mg/dl), enquanto que os demais pacientes (n =501; 81,3%) não necessitaram de tal controle. A necessidade de terapia insulínica apresentou risco relativo para morte de 1,56 [intervalo de confiança (IC) 95% 1,02-1,87], porém muito inferior ao risco relativo da internação na UTI por choque séptico, 4,77 (IC 95% 3,37-7,43), necessidade de suporte ventilatório, 1,68 (IC 95% 1,42-2,11) e necessidade de suporte dialítico, 8,76 (IC 95% 6,39-10,32).

Em resultado de um estudo envolvendo pacientes vítimas de trauma e queimaduras, Eakins (2009), concluiu que o controle rigoroso da glicose está associado com hipoglicemia, que tem sua própria morbidade, especialmente em pacientes com lesões cerebrais. Diversos estudos na população em geral de trauma parecem indicar que os protocolos de insulina destinados para os níveis de glicose

na faixa moderada (120-150 mg/dl), ao invés do intervalo rigoroso, podem oferecer benefícios de sobrevivência e menor morbidade secundária à hipoglicemia.

Tabela 1 – Resumo dos artigos selecionados

Autor/Ano	Abordagem	Resultado
VAN DEN BERGHE; MESOTTEN; VANHOREBEEK, 2009	Metanálise envolvendo 08 estudos em Hotel cirúrgicas, clínicas e mistas, tratando dos benefícios do controle glicêmico intensivo	A meta ideal de glicose em diferentes grupos de pacientes criticamente enfermos é desconhecida, não permitindo recomendações confiáveis.
GRIESDALE et al., 2009	Metanálise incluindo 26 estudos randomizados utilizando tratamento intensivo com insulina em pacientes criticamente enfermos	A terapia insulínica não oferece benefício global de mortalidade, somente entre os pacientes de UTI cirúrgica.
VAN DEN BERGHE et al., 2009	Metanálise incluindo 03 estudos randomizados e controlados, verificando a glicemia em UTI	Não há recomendações confiáveis para um alvo de glicose único ideal em UTI.
BOFF et al., 2009	Coorte prospectiva envolvendo 2 grupos: 102 pacientes que receberam terapia insulínica contínua para controle glicêmico e 501 pacientes que não receberam terapia insulínica	A necessidade de controle rigoroso glicêmico é marcador de gravidade e de pior prognóstico dos pacientes internados em UTI.
EAKINS, 2009	Metanálise envolvendo 15 estudos recentes na população de trauma, apoiando a correlação entre hiperglicemia e mortalidade aumentada	Controle rigoroso da glicose está associado com hipoglicemia, que tem sua própria morbidade. Níveis de glicose na faixa moderada parecem beneficiar esta população
ZHANG; HEMOND, 2009	Coorte com extração de dados clínicos de 16.135 pacientes adultos em estado crítico com medições de glicose no sangue	Hipótese de que tanto a hipoglicemia aguda quanto a hiperglicemia persistente aumentam a mortalidade dos pacientes na UTI.
KANJI et al., 2010	Avaliação de 2 coortes, cada uma envolvendo 50 pacientes internados na UTI com diagnóstico de lesão neurovascular ou traumatismo craniano	O protocolo de infusão intravenosa melhorou a segurança e a eficiência do controle glicêmico em pacientes críticos com lesão neurovascular ou traumatismo craniano.

UTI – Unidade de terapia intensiva

Fonte: dados da pesquisa.

Estudo de Van den Berghe, Mesotten e Vanhorebeek (2009), constatou que pacientes de UTI cirúrgica podem ter maior benefício com o tratamento intensivo de insulina em relação aos pacientes de uma UTI clínica. UTIs cirúrgicas usam rotineiramente linha venosa central e arterial que são capazes de monitorar e corrigir a glicose e o potássio com maior precisão. Isto pode não ser o caso em UTIs clínicas, em que os pacientes muitas vezes não dispõem de linhas arterial e venosa, e a medição de glicose é realizada via controle capilar, que têm se mostrado imprecisa e pode levar a erros de dosagem.

A hiperglicemia em pacientes cirúrgicos na UTI geralmente é desencadeada por uma cirurgia ou trauma, assim, o tempo entre o início da hiperglicemia e o início do controle glicêmico é geralmente curto. Em contraste, pacientes em UTIs clínicas muitas vezes têm sofrido de doenças crônicas antes da admissão e a hiperglicemia pode ter estado presente por um longo tempo nestes pacientes. Isto pode ter induzido mudanças adaptativas para proteger as células contra a glicose extracelular tão elevada que a redução aguda da glicose no sangue pode não ser benéfica (VAN DEN BERGHE; MESOTTEN; VANHOREBEEK, 2009).

Através da análise de estudos publicados sobre o controle glicêmico intensivo, obtêm-se a informação de que a diminuição da glicose sanguínea tem o potencial de prevenir lesões aos sistemas vitais e, assim, melhorando o prognóstico dos pacientes criticamente enfermos. No entanto, há também um risco associado ao nível ideal, e o modo para se chegar a esse nível deve ser definido. As evidências atualmente disponíveis não permitem recomendações confiantes para uma orientação geral. A administração venosa de insulina exige uma vasta experiência, pois qualquer benefício obtido com a mesma pode ser perdido pela hipoglicemia, flutuações dos níveis de glicose, hipocalemia e outros riscos desconhecidos (VAN DEN BERGHE et al., 2009)

Na metanálise de Griesdale et al. (2009), foram incluídos 26 estudos envolvendo um total de 13.567 pacientes. Entre os 26 estudos que relataram a mortalidade, o risco relativo (RR) de morte com tratamento intensivo com insulina em comparação com a terapia convencional foi de 0,93 (IC 95% 0,83-1,04). Entre os 14 ensaios que relataram hipoglicemia, o RR combinado com o tratamento intensivo com insulina foi de 6,0 (IC 95% 4,5-8,0). O ambiente da UTI foi um fator contribuinte, com pacientes em UTIs cirúrgicas que parecem beneficiar-se de tratamento intensivo com insulina (RR 0,63, IC 95% 0,44-0,91), enquanto que pacientes em UTI

com outras configurações, não (UTI clínica: RR 1,0, IC 95% 0,78-1,28; UTI mista: RR 0,99, IC 95% 0,86-1,12). Houve um risco 6 vezes maior de hipoglicemia grave entre pacientes que receberam tratamento intensivo com insulina em relação ao tratamento controle.

Não se pode excluir a possibilidade de que alguns pacientes podem se beneficiar do tratamento intensivo com insulina, com o uso de diferentes protocolos, método de medição de glicose no sangue e a influência de estratégias nutricionais, embora as características desses pacientes ainda precisem ser claramente definidas (GRIESDALE et al., 2009).

Dois grupos de 50 pacientes internados na UTI com o diagnóstico de lesão neurovascular ou traumatismo craniano participaram do estudo de Kanji et al. (2010), no qual os pacientes do grupo intervenção receberam insulina através de um protocolo de infusão intravenosa buscando níveis de glicose no sangue de 126-162mg/dl, enquanto que no grupo convencional os valores variaram entre 72-216mg/dl. O tempo médio de infusão intravenosa de insulina para atingir a meta foi menor no grupo de intervenção que no grupo convencional [5,0 h (0,5-20,5 h) vs 12,9 h (1,3-90,3 h), $P < 0,001$]. A prevalência de hipoglicemia leve (≤ 72 mg/dl) e moderada (≤ 54 mg/dl) foi significativamente menor nos pacientes da coorte de intervenção do que em pacientes da coorte convencional. A hipoglicemia grave não diferiu significativamente entre os grupos, com uma só leitura (≤ 36 mg/dl) em cada coorte. Não foram observadas consequências clínicas de qualquer episódio de hipoglicemia. Para este grupo de pesquisadores, o protocolo de infusão intravenosa de insulina melhorou a segurança e a eficácia do controle glicêmico em pacientes de UTI, com lesão neurovascular ou traumatismo craniano.

Em um estudo realizado na UTI do Beth Israel Deaconess Medical Center em Boston, dados clínicos de 16.135 pacientes adultos criticamente doentes, com medições de glicose no sangue, foram extraídos. As principais descobertas foram: 1) mortalidade de pacientes não-diabéticos que sofreram de hiperglicemia persistente durante cuidados intensivos elevou-se com a glicemia aumentada, 2) concentração de glicose no sangue dentro do mínimo de 80-110 mg/dl correspondeu ao maior percentual de sobrevivência entre os pacientes que receberam insulina, e 3) eventos agudos de hipoglicemia durante a administração de insulina por via intravenosa foram associados com má evolução do paciente em termos de mortalidade intra-hospitalar (ZHANG; HEMOND, 2009).

DISCUSSÃO

Vários estudos tratam do uso de insulino terapia contínua em pacientes críticos, no entanto, alguns confirmam resultados benéficos e outros associam a prática com maior incidência de morbidade e mortalidade nesses pacientes.

O estudo realizado por Van den Berghe et al. (2001), na cidade de Leuven, em uma unidade de tratamento intensivo, encontrou resultados benéficos com o uso de infusão contínua de insulina e glicose em pacientes, na sua maioria, cirúrgicos. Estudos posteriores não observaram tantos benefícios na aplicação desta prática, não defendendo a aplicação universal da mesma nas unidades de terapia intensiva. Acredita-se que além de controlar a hiperglicemia, há necessidade de se evitar os riscos da hipoglicemia, evento potencialmente grave nessa população.

Em nosso estudo fizemos uma análise dos resultados de publicações que tratam sobre o controle estrito da glicemia após os resultados do NICE-SUGAR, o qual Finfer et al. (2009) sugerem que o controle agressivo da glicemia em uma população de UTI geral leva a resultados piores quando comparados ao controle convencional.

Uma posterior metanálise de Griesdale et al. (2009), incluindo os resultados do estudo NICE-SUGAR, concluiu que uma UTI mista de tratamento intensivo com insulina não pode reduzir a mortalidade, enquanto que em UTI exclusivamente cirúrgicas houve uma menor mortalidade nos pacientes alocados para controle glicêmico intensivo.

Van den Berghe, Mesotten e Vanhorebeek (2009), concluíram em sua metanálise que além de não haver um alvo único a ser atingido, diferentes grupos devem ter metas diferentes pelas suas características. Também tratam do suposto benefício do controle glicêmico em UTI cirúrgicas, onde esses pacientes atingiram as metas glicêmicas sanguíneas entre 80-110mg/dl apresentando mortalidade reduzida, enquanto que pacientes de UTI clínicas e mistas muitas vezes não as atingiram.

Em posterior estudo de Van den Berghe et al. (2009), os pesquisadores acreditam que o melhor a fazer seria manter os níveis de glicose no sangue o mais próximo possível do normal sem evocar flutuações inaceitáveis, hipoglicemia e hipocalemia.

Kanji et al. (2010), nos mostram que em pacientes com lesão neurovascular ou traumatismo craniano o uso de protocolos para o controle glicêmico se mostrou eficaz, aumentando a segurança e eficiência do mesmo e atingindo metas de glicose no sangue em tempo mais rápido. No entanto, se aplicarmos o controle glicêmico de forma inadequada, estaremos expondo os pacientes ao risco da hipoglicemia. E, hipoglicemia em pacientes de trauma, conforme Eakins (2009), eleva a morbidade.

Os resultados de coorte realizada por Zhang e Hemond (2009), em UTI mista também indicam que a hipoglicemia está associada com maior risco para óbito hospitalar para todos os pacientes. Há probabilidades do risco de morte aumentar ainda mais para os pacientes que experimentam hipoglicemia grave, ou seja, <40 mg/dl.

Boff et al. (2009), em sua coorte prospectiva demonstraram que a necessidade de controle glicêmico rigoroso através do uso de protocolos de insulina contínua é um marcador de gravidade e de pior prognóstico dos pacientes internados na UTI, refletindo uma maior mortalidade em longo prazo.

Zhang e Hemond (2009) confirmam com sua coorte que tanto hiperglicemia persistente quanto hipoglicemia aguda aumentam a mortalidade de pacientes críticos.

CONCLUSÃO

Foram avaliados estudos de metanálise e coorte publicados a partir do estudo NICE-SUGAR e observamos resultados diversos. Alguns pesquisadores acreditam que tipos específicos de pacientes podem se beneficiar com o uso de insulino terapia para controle glicêmico intensivo, porém todos eles tratam do risco de hipoglicemia aumentado com esta prática, o que poderia levar a um aumento da mortalidade.

Devemos levar em consideração as diferentes configurações de unidades de terapia intensiva com tratamento de diferentes grupos de pacientes, uso de variados tipos de medicações, suporte nutricional e outros. Percebemos que nível algum especificado pode ser recomendado para todos os pacientes em estado crítico, em todas as circunstâncias.

Mais pesquisas são necessárias para identificar o nível alvo ideal de glicose no sangue em diferentes populações de pacientes e, melhorar as ferramentas para a implementação na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- BOFF, Márcia Inês; HETZEL, Márcio Pereira; DALLEGRAVE, Daniele Munaretto; et al. Perfil e prognóstico a longo prazo dos pacientes que recebem terapia insulínica em unidades de terapia intensiva clínico-cirúrgica: estudo de coorte. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2009;21(4):398-403.
- EAKINS, James. Blood Glucose Control in the Trauma Patient. **J Diabetes Sci Technol**. 2009;3(6):1373-6.
- FINFER, Simon; CHITTOCK, Dean; SU, Steve Yu-Shuo; et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients-The NICE-SUGAR Study Investigators. **N Engl J Med**. 2009;360(13):1283–97.
- GRIESDALE, Donald EG; DE SOUZA, Russel J; VAN DAM, Rob M; et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. **CMAJ**. 2009;180(8):821–7.
- KANJI, Salmaan; JONES, Erika; GODDARD, Rob; et al. Efficiency and Safety of a Standardized Protocol for Intravenous Insulin Therapy in ICU Patients with Neurovascular or Head Injury. **Neurocrit Care**. 2010;12(1):43-9.
- MAGALHÃES, Francisco Guilherme Coelho de. **A insulino terapia intensiva nos diferentes contextos de hiperglicemia em âmbito hospitalar**. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Portugal, 2010.
- NASRAWAY, Stanley A Jr. Hyperglycemia during critical illness. **J Parenter Enteral Nutr**. 2006;30(3):254-8.
- VAN DEN BERGHE, Greet; MESOTTEN, Dieter; VANHOREBEEK, Ilse. Intensive insulin therapy in the intensive care unit. **CMAJ**. 2009;180(8):799-800.
- VAN DEN BERGHE, Greet; SCHETZ, Miet; VLASSELAERS, Dirk; et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients: NICE-SUGAR or Leuven Blood Glucose Target? **J Clin Endocrinol Metab**. 2009;94(9):3163-70.
- VAN DEN BERGHE, Greet; WOUTERS, Pieter; WEEKERS, Frank; et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. **N Engl J Med**. 2001;345(19):1359-67.
- ZHANG, Ying; HEMOND, Michael. Uncovering the Predictive Value of Minimum Blood Glucose Through Statistical Analysis of a Large Clinical Dataset. **AMIA Annu Symp Proc**. 2009;2009:725-9.