

# **Controle glicémico**

*Catarina Dourado*

*UCIP*

*HSA-Leiria*

## **Introdução:**

A hiperglicemia associada ao doente crítico (hiperglicemia de “stress” ou “diabetes de stress”) é a consequência de múltiplos factores nomeadamente o aumento dos níveis de cortisol, catecolaminas, glucagon, hormona do crescimento, gliconeogénese e glicogénólise. A resistência à insulina também pode ser um factor contribuinte, como tem vindo a ser demonstrado.

Previamente a hiperglicemia era considerada uma resposta adaptativa, essencial para a sobrevivência mas, por rotina, era um parâmetro pouco valorizado e muito menos estreitamente controlado nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs).

No entanto, evidências recentes associaram a hiperglicemia a uma evolução menos favorável levando os clínicos a um esforço crescente no sentido de corrigir e prevenir a hiperglicemia neste grupo de doentes.

## **Efeitos da hiperglicemia**

Existe alguma evidência observacional em várias populações diferentes de doentes críticos que associa a hiperglicemia a piores “outcomes”.

No entanto, isto não quer dizer que a hiperglicemia seja a causa desta evolução, uma vez que a mesma pode ser um mero marcador de gravidade da situação clínica.

## **Trauma**

Existem vários estudos publicados em que os doentes hiperglicémicos após trauma evidenciaram uma maior taxa de mortalidade, um maior

tempo de internamento hospitalar e na UCI e uma maior incidência de infecções nosocomiais.

A hiperglicémia também foi associada a piores resultados neurológicos e a um aumento da pressão intracraniana (PIC) em doentes com traumatismo crânioencefálico.

A associação entre hiperglicémia e eventos adversos em doentes de trauma existe independentemente da mesma se verificar na altura de admissão na UCI ou persistir durante o internamento.

Assim, um estudo prospectivo de 942 doentes de trauma admitidos em UCI concluiu que quer os doentes tivessem valores de glicémia elevados na admissão ( $>200\text{mg/dl}$ ), durante a sua permanência ou muito variáveis no decurso do seu internamento, tinham um aumento da taxa de mortalidade, um aumento da duração do tempo de ventilação mecânica e um aumento do tempo de internamento hospitalar e na UCI, quando comparados com doentes com padrões alternativos de controlo glicémico.

### **Médicos/Cirúrgicos**

Neste grupo heterogéneo de doentes a hiperglicémia apareceu sempre associada a maiores taxas de mortalidade.

Nomeadamente no subgrupo de doentes com enfarte agudo do miocárdio a hiperglicémia também aparece associada a desfechos menos favoráveis.

## Controlo glicémico

Neste contexto tornou-se consensual no seio da comunidade médica que seria desejável um controlo dos valores de glicémia nesta população heterogénea de doentes. No entanto persiste alguma controvérsia na definição do intervalo óptimo destes valores.

### Doentes cirúrgicos

Em 2001 **Greet Van Den Berghe** publicou um estudo prospectivo, randomizado e controlado com 1548 doentes cirúrgicos críticos intitulado “**Intensive Insulin Therapy in critically ill patients**”.

Neste estudo, estes doentes foram divididos em dois grupos um sujeito ao controlo intensivo dos valores de glicémia (80-110mg/dl) e outro definido como terapêutica convencional (valores de glicemia alvo de 180-200mg/dl), onde só era iniciada uma perfusão de insulina quando os valores ultrapassavam os 215mg/dl.

A maioria dos pacientes eram adultos do sexo masculino sujeitos a cirurgia cardíaca (63%) e com uma média de **APACHE II** (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) de 9.

Verificou-se então que o controlo estreito dos níveis de glicemia reduzia a mortalidade e a morbilidade, e que esse benefício era mais acentuado no subgrupo de doentes com internamento de duração superior a 3 dias, tornando-se ainda mais significativo se o internamentos fosse superior a 5 dias.

Para além disso, foi objectivada no grupo da insulinoterapia intensiva uma diminuição da incidência da polineuropatia associada aos

doentes críticos, dos casos de insuficiência renal aguda, das necessidades transfusionais e dos episódios de bacteriemia.

Verificou-se no entanto neste mesmo grupo um maior número de episódios de hipoglicemia grave (glicemia <40 mg/dl).

Algumas das críticas apontadas a este estudo foram a elevada taxa de mortalidade do grupo controlo (anormalmente alta para este subgrupo de doentes) e o facto de em ambos os subgrupos ter sido administrada à maioria dos doentes alimentação parentérica em associação à alimentação entérica no segundo dia de admissão com o objectivo de atingir os objectivos calóricos definidos (prática pouco usual)

Variadíssimos estudos se seguiram na tentativa de reprodução destes resultados.

### **Doentes médicos**

Colocou-se então a questão: A insulino-terapia intensiva também estaria associada a um melhor prognóstico em doentes médicos?

Com este objectivo, mais uma vez **Greet Van Den Berghe** e colaboradores em Fevereiro de 2006 publicaram um estudo prospectivo, randomizado e controlado intitulado **“Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU”**. Neste estudo foram admitidos 1200 pacientes médicos com necessidade de internamento prevista superior a 3 dias. De forma semelhante também estes doentes foram divididos em 2 grupos, um dos quais foi sujeito a insulino-terapia intensiva (glicémias alvo entre 80-110mg/dl) e o outro sujeito a terapêutica convencional (glicémias 180-200mg/dl; insulino-terapia se glicémias > 215mg/dl).

Neste estudo, no entanto, não foi objectivada, de forma significativa, uma redução quer na mortalidade hospitalar quer na mortalidade na UCI, quando considerada a totalidade dos doentes (n=1200) sujeitos a insulino-terapia intensiva. Verificou-se sim, uma redução da mortalidade

hospitalar e na UCI, no subgrupo de doentes com internamento superior a 3 dias

Existindo uma diminuição significativa da mortalidade (52,55 vs 43,0%; $p=0,009$ ) nos pacientes com mais de 5 dias de insulino-terapia intensiva.

No subgrupo de pacientes cujo tempo de internamento foi inferior a 3 dias verificou-se, no entanto, um aumento da mortalidade hospitalar.

O tempo de internamento hospitalar e na UCI, o tempo de ventilação mecânica e os episódios de insuficiência renal aguda foram significativamente reduzidos no grupo da insulino-terapia intensiva.

Contudo, os episódios de hipoglicémia também foram mais comuns neste grupo.

À semelhança do estudo em doentes cirúrgicos, também neste estudo, quando necessário, foi adicionada alimentação parentérica à alimentação entérica em curso. Não sendo esta uma prática comum nas UCIs, persistiu sempre a dúvida sobre se estes resultados seriam generalizáveis num contexto de abordagem nutricional convencional.

### **Populações mistas**

Múltiplos estudos randomizados tendo como alvo uma população diversificada, (como a existente na maioria das UCIs polivalentes) foram efectuados com o objectivo de avaliar os resultados da insulino-terapia intensiva.

### **O “NICE-SUGAR trial”**

**“Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation”**

Trata-se de um estudo multicêntrico, publicado em 2009, envolvendo 6104 doentes médicos e cirúrgicos, que de forma randomizada foram divididos em dois grupos: um sujeito a controlo estreito dos níveis de glicémia (81-108 mg/dl) e outro grupo denominado convencional cujo objectivo foi manter os valores de glicémia inferiores a 180mg/dl. Neste contexto, a perfusão de insulina era reduzida e posteriormente suspensa se os níveis de glicemia diminuíssem abaixo dos 144 mg/dl.

Neste estudo, verificou-se uma mortalidade significativamente mais elevada aos 90 dias no grupo sujeito a insulino-terapia intensiva. Objectivou-se ainda neste grupo uma maior incidência dos episódios de hipoglicémia grave (valores de glicémia inferiores a 40 mg/dl).

Além disso, quando analisada a subpopulação de 2232 doentes cirúrgicos que receberam insulino-terapia intensiva foi verificada também uma maior mortalidade em relação ao grupo de controlo convencional.

### **O “VISEP trial”**

#### **“Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis”**

Estudo multicêntrico conduzido em doentes médicos e cirúrgicos com sépsis grave. Este estudo visou comparar o controlo estreito da glicemia (valores de glicemia de 80-110mg/dl) com a terapêutica convencional (níveis de glicemia inferiores a 180-200mg/dl) e dois métodos de ressuscitação com fluidos.

Neste contexto, o “braço” dos doentes sujeitos a insulino-terapia intensiva foi suspenso após a inclusão de 488 pacientes, uma vez que foi verificado um aumento do número de episódios de hipoglicémia e de eventos adversos.

Quando analisada a mortalidade aos 28 dias, a morbidade ou a falência de órgãos, não foi objectivada qualquer diferença entre os dois grupos.

Verificou-se sim, um aumento da mortalidade aos 90 dias no grupo submetido a insulino-terapia intensiva, embora sem significado estatístico.

### **O “Glucocontrol trial”**

Trata-se de um estudo multicêntrico em que foram seleccionados de forma randomizada 1101 doentes críticos (médicos e cirúrgicos) sujeitos a controlo estreito da glicemia (80-110mg/dl) ou a terapêutica convencional (glicemias alvo entre 140 e 180 mg/dl)

Este estudo também foi interrompido de forma precoce devido à elevada frequência dos episódios de hipoglicémia no grupo da insulino-terapia intensiva. Não foi verificada diferença na mortalidade na UCI, embora no grupo da insulino-terapia intensiva tenha sido observada uma tendência para o aumento da mortalidade hospitalar e aos 28 dias.

### **Meta-análises**

Foram efectuadas múltiplas meta-análises com o intuito de consolidar todos os dados resultantes dos variadíssimos estudos randomizados.

Um deles, publicado em 2009, englobou cerca de 15 estudos (incluindo o “NICE-SUGAR trial”) comparando um controlo estreito da glicemia (definido como glicemia alvo <150mg/dl) e um controlo mais liberal numa população de doentes críticos médicos e cirúrgicos. Quando comparados os dois grupos não foi observada qualquer diferença na mortalidade.

## **Discussão/Conclusão**

Em populações mistas de doentes críticos médicos e cirúrgicos a insulino-terapia intensiva com valores entre 80-110mg/dl parece estar associada a um aumento de incidência dos episódios de hipoglicémia grave.

Sendo a hipoglicémia o efeito adverso mais comum, não é de negligenciar uma vez que para além de poder condicionar convulsões, lesão cerebral, arritmias entre outros, existem evidências que mostram que por si só a hipoglicémia é um factor de risco independente para morte.

Em contraste, nos estudos de Van Den Berghe a mortalidade nos doentes que tiveram um episódio de hipoglicémia não foi causa de morte precoce. No entanto, a evidência recente parece indicar que esta é uma situação ameaçadora de vida

Assim parece sensato nos doentes críticos que os valores alvo de glicémia sejam menos ambiciosos, nomeadamente inferiores a 140-180mg/dl. Estes valores minimizam o risco de hipoglicémia iatrogénica. Valores mais liberais designadamente superiores a 180-200mg/dl parecem já estar associados a evoluções clínicas menos favoráveis.

## **Bibliografia**

*Bochicchio, Gv, Sung, J, Joshi, M.* "Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005;58:921

*Brunkhorst, FM, Engel, C, Bloos, F.* "Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Eng J Med* 2008; 358:125.

*Finfer, S, Chittock, DR, Su, Sy.* "Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J Med* 2009;360:1283.

*Griesdale, DE, de Souza, RJ, Van Dam, RM* "Intensive Insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821

*Jeremitsky, E, Omert, LA, Dunham, CM.* "The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury". *J Trauma* 2005; 58:47.

*Preiser, JC, Devos, P.* "Steps for the implementation and validation of tight glucose control. *Intensive Care Med* 2007, 33:570.

*Renee D Stapleton, MD, Daren K Heyland, MD.* "Glycemic control and intensive insulin therapy in critical illness" [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

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

*Van Den Berghe, G, Wouters, P, Weekers, F.* "Intensive Insulin therapy in the critically ill patients. *N Eng J Med* 2001;345:1359