

Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness

Controle glicêmico e terapia insulínica em sepse e doença crítica

Ricardo Garcia Branco¹, Robert Charles Tasker², Pedro Celiny Ramos Garcia³,
Jefferson Pedro Piva³, Lisandra Dias Xavier⁴

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura sobre a fisiopatologia de hiperglicemia e controle glicêmico em crianças e adultos com sepse e doença crítica.

Fontes de dados: Pesquisa não sistemática da literatura médica através da base de dados MEDLINE usando os termos hiperglicemia, controle glicêmico, terapia insulínica intensiva, sepse e terapia intensiva. Os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância, conforme a opinião dos autores.

Síntese dos dados: A hiperglicemia é freqüente em crianças com doenças críticas e está associada a desfecho negativo. Em adultos, não há um consenso sobre a eficácia e segurança do controle glicêmico. Descrevemos os possíveis mecanismos envolvidos em toxicidade da glicose e os efeitos benéficos do controle glicêmico. Estudos iniciais demonstraram que o uso de insulina para atingir controle glicêmico reduziu a morbimortalidade em terapia intensiva em adultos; no entanto, estudos recentes não confirmaram esses achados. É importante destacar que o controle glicêmico está evidentemente associado a aumento da incidência de hipoglicemia. A eficácia do controle glicêmico ainda não foi estudada em crianças criticamente doentes.

Conclusão: O controle glicêmico é uma nova opção terapêutica em terapia intensiva. Evidências conflitantes em adultos significam que, antes de aplicar esta abordagem em pediatria, é necessário avaliá-la em ensaio clínico.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S128-136: Hiperglicemia, controle glicêmico, nível de glicose, terapia insulínica, terapia intensiva, pediatria.

Introdução

O metabolismo de carboidratos é essencial para a sobrevivência. A escassez de carboidratos (por exemplo, hipoglicemia) é uma grave ameaça à homeostase e desencadeia a resposta ao estresse. Se for persistente, a hipoglicemia leva à disfunção celular irreversível, falência de órgãos/tecidos e, por fim, a óbito¹. Em crianças, a hipoglicemia está bem estabelecida como um risco clínico, sendo ativamente prevenida

Abstract

Objective: To review the literature about the pathophysiology of hyperglycemia and glycemic control in children and adults with sepsis and critical illness.

Sources: Non-systematic survey of the medical literature using MEDLINE and terms hyperglycemia, glycemic control, intensive insulin therapy, sepsis and intensive care. Articles were selected according to their relevance based on the authors' opinion.

Summary of the findings: Hyperglycemia is frequent in critically ill children and it is associated with worsened outcome. In adults, there is no consensus on the efficacy and safety of glycemic control. We describe the possible mechanisms involved in glucose toxicity and the beneficial effects of glycemic control. Initial studies showed that use of insulin to achieve glycemic control reduced morbidity and mortality in adult intensive care; however, recent studies have failed to confirm these findings. Importantly, it is evident that glycemic control is associated with increased incidence of hypoglycemia. The efficacy of glycemic control has not yet been studied in critically ill children.

Conclusion: Glycemic control is a novel therapeutic option in critical care. Conflicting evidence in adults means that before we apply this approach to pediatrics it will need to be assessed in clinical trial.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S128-136: Hyperglycemia, glycemic control, glucose level, insulin therapy, intensive care, pediatric.

em uma ampla gama de situações (por exemplo, em recém-nascidos, crianças com diabetes e crianças em jejum pré-operatório). Em contraste, a hiperglicemia desempenha um papel bem diferente, e seu efeito na doença aguda não está completamente compreendido. Até recentemente, exceto em diabéticos, a hiperglicemia raramente foi considerada clinicamente relevante em crianças. Entretanto, novos estudos em adultos e crianças aumentaram as preocupações referentes

1. MD. Department of Pediatrics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK.

2. MB BS, MD, FRCP. Department of Pediatrics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK.

3. MD, PhD. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.

4. MD. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

Como citar este artigo: Branco RG, Tasker RC, Garcia PC, Piva JP. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Supl):S128-136.

doi 10.2223/JPED.1710

a possíveis efeitos deletérios da hiperglicemia²⁻⁶. Sabe-se que as crianças com sepse apresentam um alto nível de glicose, e as evidências de hiperglicemia estão associadas com desfecho negativo⁵. Neste artigo, descrevemos os mecanismos subjacentes à hiperglicemia de estresse e seus possíveis efeitos fisiopatológicos. Também descrevemos e discutimos as atuais evidências para controle glicêmico em doença aguda em adultos e crianças com sepse.

Sepse, metabolismo da glicose e resposta ao estresse

Na sepse, a homeostase encontra-se ameaçada por microorganismos invasores. O corpo reage a esse desafio estabelecendo uma resposta complexa: primeiro, priorizando o fornecimento de energia a órgãos vitais; segundo, aumentando a aptidão do organismo em combater o micróbio invasor; e terceiro, estimulando o retorno à homeostase. Esta resposta foi descrita pela primeira vez por Hans Selye em 1936 como Síndrome de Adaptação Geral (SAG)^{7,8}. Diversos mediadores neuroendócrinos e inflamatórios estão envolvidos neste processo, e a hiperglicemia é uma característica importante das alterações agudas que ocorrem durante essa resposta. Na fase aguda da SAG, ou resposta ao estresse, a estimulação neuroendócrina resulta em altos níveis circulatórios de glucagon, hormônio do crescimento, catecolaminas e glicocorticóides. Essas alterações hormonais (também conhecidas como resposta contra-reguladora) e um aumento de citocinas inflamatórias, isto é, interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), são importantes fatores que levam à hiperglicemia. O mecanismo fisiopatológico compreende alterações no metabolismo de carboidratos (por exemplo, resistência periférica à insulina, glicogenólise hepática aumentada e gliconeogênese aumentada) que visam ao redirecionamento do fornecimento de energia a órgãos vitais (Figura 1)⁹.

Hiperglicemia em crianças com sepse e doença crítica

Historicamente, a hiperglicemia foi considerada uma resposta adaptativa ao estresse e pouco se sabia sobre sua incidência e associações clínicas em crianças com sepse e doença

crítica. Um problema foi a probabilidade de que nosso tratamento (por exemplo, administração exógena de catecolaminas, corticosteróides, dextrose intravenosa e nutrição) possa contribuir com ou ser uma causa adicional de hiperglicemia. Portanto, estudamos recentemente níveis de glicose em 57 crianças com choque séptico que não responderam à ressuscitação fluídica e constatamos que o nível de glicose estava muito alto (pico médio de glicose 214±98 mg/dL)⁵. O nível de pico médio de glicose não estava associado ao uso de corticosteróides, nutrição ou dextrose intravenosa. No geral, somente 7% das crianças tiveram todas as suas medições de glicose dentro dos limites normais (60 a 110 mg/dL), e 51% tiveram, no mínimo, uma medição de glicose acima de 178 mg/dL. Observamos que os não-sobreviventes tiveram nível de glicose maior durante sua doença quando comparados aos sobreviventes. Também houve uma associação entre o maior nível de glicose e mortalidade (Figura 2). Além disso, o efeito do nível de glicose sobre a mortalidade foi independente de idade, estado nutricional pré-mórbido e risco de mortalidade à admissão⁵. Esses resultados sugerem que a hiperglicemia pode afetar o desfecho de crianças com sepse e suscitam a questão sobre se essas crianças se beneficiariam de algum tipo de terapia, como a insulínica, para reduzir seu nível de glicose. Resultados semelhantes aos nossos também foram relatados por outros autores que estudaram crianças criticamente doentes^{3,4,10-12}. Srinivasan et al.⁴ estudaram 152 crianças que necessitavam de ventilação mecânica e suporte vasoativo e constataram uma prevalência de hiperglicemia de 86% (pico de glicose > 126 mg/dL). Também houve uma associação entre mortalidade e maior nível de glicose e duração de hiperglicemia. Wintergerst et al.¹⁰, em um estudo retrospectivo maior, avaliou o nível de glicose em 1.094 crianças e constatou que tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia estavam associadas a desfecho negativo. Além disso, a variação individual de glicose apresentou uma forte associação com mortalidade. A Tabela 1 descreve os principais estudos que avaliaram a associação entre nível glicêmico e mortalidade em crianças criticamente doentes. Estudos em outros grupos de crianças que necessitavam de terapia intensiva (por exemplo, lesão cerebral traumática¹³, queimaduras¹⁴, cirurgia cardíaca¹⁵ e enterocolite necrosante¹⁶)

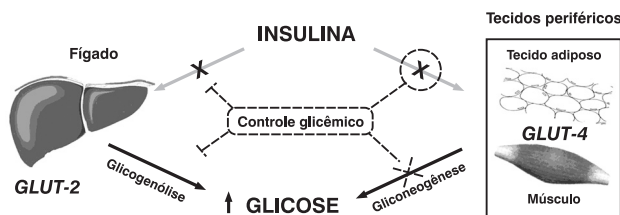


Figura 1 - Mecanismo de hiperglicemia induzida pelo estresse. As alterações que ocorrem durante o estresse (linhas escuras contínuas) causam resistência à insulina (X) no fígado (estimulando a glicogenólise) e em tecidos periféricos (reduzindo o consumo de glicose e estimulando a gliconeogênese). A terapia insulínica (linhas tracejadas) reverte a resistência periférica à insulina, mas não a hepática

também mostraram uma associação entre alto nível de glicose e desfecho negativo. Na bronquiolite, em que a mortalidade é baixa, alto nível de glicose está associado a marcadores de inflamação e gravidade da doença¹¹.

Mecanismo de toxicidade da glicose

Os mecanismos celulares subjacentes à associação entre hiperglicemia e desfecho negativo são pouco compreendidos. Entretanto, achados de estudos *in vitro*, quando aplicados às características clínicas de pacientes com hiperglicemia, e estudos de controle glicêmico suscitam hipóteses possíveis referentes à toxicidade da glicose em estresse agudo. Por exemplo, a membrana lipídica bimolecular da célula somente permite que a glicose entre através de uma das famílias de transportadores de glicose. O principal grupo transporta glicose por difusão facilitada e consiste de GLUT-1, 2, 3 e 4. Cada uma das proteínas GLUT apresenta especificidades de substrato, propriedades cinéticas e distribuição tecidual distintas que ditam seu papel funcional¹⁷. O GLUT-1 está amplamente expresso e presente em altas concentrações no cérebro, eritrócitos e células endoteliais. Ele fornece consumo de glicose basal – constante de Michaelis-Menten (Km) para glicose de 20 mmol/L – sob condições fisiológicas, e apresenta regulação descendente para reduzir o consumo sob condições hiperglicêmicas. O GLUT-2 é um transportador de baixa afinidade/alta capacidade (Km 42 mmol/L) presente nas células beta dos rins, intestino delgado, fígado e pâncreas. Funciona como um sensor de glicose nas células pancreáticas devido a sua eficiência como transportador de glicose. O GLUT-3 é um transportador de glicose de alta afinidade (Km 10 mmol/L) presente em neurônios. O GLUT-4 é um transportador de glicose de alta afinidade (Km 2-10 mmol/L) responsivo à insulina presente em músculos esqueléticos e cardíacos e em células adiposas¹⁷. No estresse, os mediadores inflamatórios regulam para cima a expressão de transportadores GLUT-1 e GLUT-3, aumentando, assim, o consumo de glicose em uma ampla variedade de células^{18,19}. Essas alterações podem superar a regulação descendente fisiológica normal de GLUT-1

na hiperglicemia, que expõe as células a um alto consumo de glicose e, muito provavelmente, à toxicidade da glicose. Diferentes distribuições de transportadores de glicose podem ser responsáveis pela diferença em anormalidades mitocondriais induzidas por hiperglicemia observadas em células hepáticas e esqueléticas²⁰.

Durante o metabolismo aeróbico normal da glicose, a cadeia respiratória mitocondrial produz pequenas quantidades de superóxido, que são posteriormente desintoxicados por manganês superóxido dismutase (MnSOD). Na hiperglicemia, a produção de superóxido encontra-se aumentada, o que, em associação com óxido nítrico (aumentado no estresse), forma peroxinitrito. Este último induz a nitração de complexos mitocondriais I e IV, MnSOD, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) e canal de ânion dependente de voltagem. Essas alterações acabarão tendo efeitos deletérios (por exemplo, cadeia de transferência de elétrons mitocondrial suprimida, desintoxicação de superóxido comprometida, liberação de glicose em vias tóxicas e apoptose aumentada) e sugerem que a hiperglicemia pode ser tóxica às células (Figura 3)^{20,21}. Sistemicamente, a hiperglicemia influencia diretamente a resposta ao estresse. Ela aumenta o nível de citocinas pró-inflamatórias precoces (TNF-alfa, IL-1, IL-6), compromete a quimiotaxia e fagocitose de neutrófilos e reduz a responsividade da microvasculatura^{20,22}.

Controle glicêmico em terapia intensiva em adultos: os estudos de Leuven

Em 2001, Van den Berghe et al. descreveram o uso de insulina para tratar hiperglicemia e normalizar o nível de glicemia (80-110 mg/dL) em um grande ensaio randomizado e controlado, o qual foi realizado em uma única unidade de terapia intensiva (UTI) cirúrgica⁶. Esse ensaio, conhecido como o estudo de Leuven, desafiou o conceito de que a hiperglicemia seja uma alteração adaptativa no estresse e que deveria ser tolerada na doença crítica. Nesse estudo, o controle glicêmico foi associado a uma redução relativa de 42% em mortalidade na UTI (8% de mortalidade no grupo controle e 4,6%

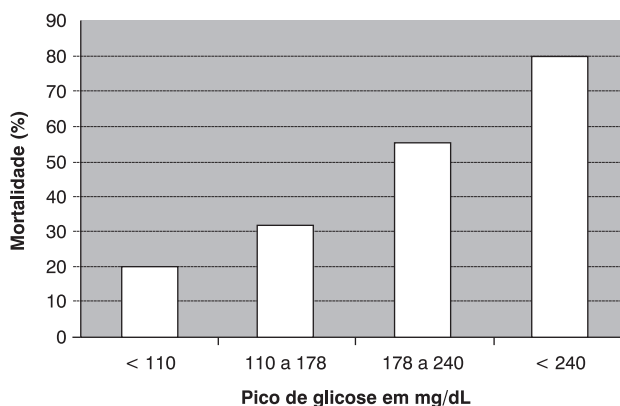


Figura 2 - Mortalidade conforme variação do pico de glicose em crianças com choque séptico⁵

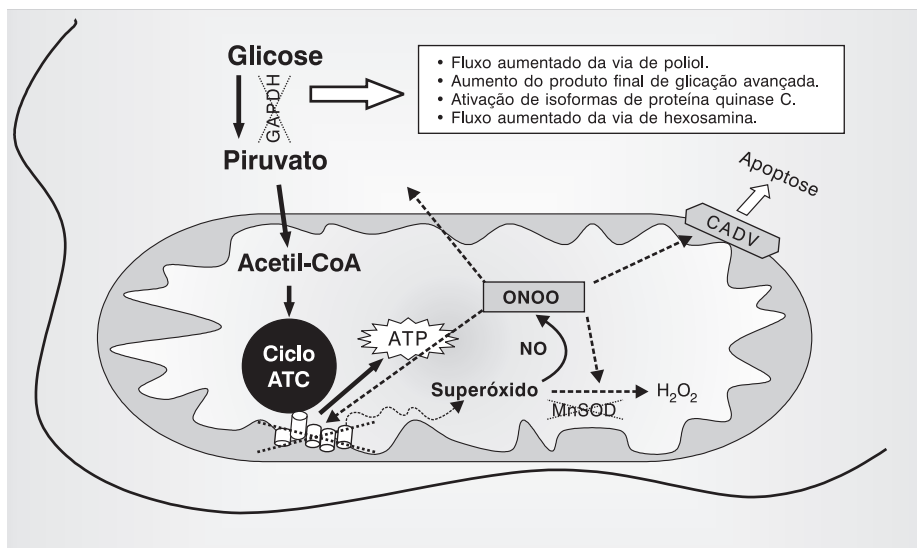
Tabela 1 - Resumo dos relatos sobre nível de glicose e desfecho em terapia intensiva pediátrica

Autor (ano) [Delineamento]	População (n, case-mix)	Incidência de hiperglicemia	Associações de desfecho	Comentários
Branco et al. (2005) ⁵ [coorte prospectiva]	Resistente à dopamina Choque séptico (n = 57)	> 110 mg/dL: 93% > 178 mg/dL: 51%	Pico de nível de glicose (durante toda a permanência na UTIP) foi um fator independente associado com mortalidade. Glicose > 178 mg/dL teve risco relativo de morte de 2,59.	Coorte pequena de alta mortalidade. Poucas medições de glicose/paciente
Srinivasan et al. (2004) ⁴ [Coorte retrospectiva]	Crianças que necessitavam de ventilação mecânica e suporte vasoativo (n = 152)	> 110 mg/dL: 93% > 126 mg/dL: 86%	Pico de nível de glicose (em 24 e 48 h) foi um fator independente associado com mortalidade. Glicose > 150 mg/dL teve razão de chances de óbito de 2,96.	Retrospectivo – potencial viés de seleção
Wintergerst et al. (2006) ¹⁰ [Coorte retrospectiva]	Todas as crianças admitidas na UTI (médica e cirúrgica) (n = 1.094)	> 110 mg/dL: 86,7% > 150 mg/dL: 61% > 200 mg/dL: 35,2%	Pico de glicose e glicose no maior quintil estiveram associadas com maior mortalidade. Hipoglicemia e variabilidade de glicose também estiveram associadas com maior mortalidade.	Retrospectivo – potencial viés de seleção
Faustino et al. (2005) ³ [Coorte retrospectiva]	Todas as crianças admitidas na UTI (n = 942)	> 120 mg/dL: 75% > 150 mg/dL: 50,1% > 200 mg/dL: 26,3%	Pico de glicose em 24 h em 10 dias esteve associado com maior mortalidade. Glicose de 150 mg/dL nas primeiras 24 h teve risco relativo de óbito de 2,5; e em 10 dias, risco relativo de óbito de 4,13.	Retrospectivo – potencial viés de seleção. Nenhum ajuste de risco
Van Waardenburg (2006) ¹² [Coorte prospectiva]	Crianças com SM e CSM (CSM = 10, SM = 6)	Em SM: > 110 mg/dL: 42,2%* > 140 mg/dL: 13,6%* > 200 mg/dL: 0* Em CSM: > 110 mg/dL: 57%* > 140 mg/dL: 23,3%* > 200 mg/dL: 3,1%*	Hiperglicemia correlacionada com gravidade da doença (r = 0,833) (usando índice de estabilidade fisiológica). Crianças com CSM tiveram hiperglicemia hipoinsulinêmica.	Coorte pequena. População muito específica

CSM = choque séptico meningocócico; SM = sepse meningocócica; UTI = unidade de terapia intensiva; UTIP = unidade de terapia intensiva pediátrica.
* Expresso como porcentagem do número total de medições de glicose.
Crianças com diabetes foram excluídas de todos os estudos.

no grupo insulina). Também reduziu os episódios de infecção da corrente sanguínea (46%), insuficiência renal aguda (41%), transfusão de hemácias (50%) e polineuropatia em doença crítica (44%). Esse estudo despertou um interesse renovado em controle glicêmico em UTI para adultos. Entretanto, houve diversas preocupações sobre suas possíveis limitações.

Primeiro, o estudo envolveu predominantemente pacientes que haviam sido submetidos a cirurgia cardíaca. Segundo, o protocolo nutricional utilizado na UTI envolveu grandes quantidades de glicose intravenosa e nutrição parenteral/ enteral precoce, o que não reflete a prática na maioria das UTI. Terceiro, o controle glicêmico resultou em uma maior incidência de hipoglicemia (0,8% nos controles e 5,1% no grupo



Acetil-Coa = acetil coenzima A; ATC = ácido tricarboxílico; ATP = trifosfato de adenosina; CADV = canal de ânion dependente de voltagem; GAPDH = gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase; H₂O₂ = peróxido de hidrogênio; MnSOD = manganês superóxido dismutase; NO = óxido nítrico; ONOO = peroxinitrito.

Fisiopatologia detalhada de toxicidade da glicose

Uma via comum para lesão celular induzida por hiperglicemia é a formação de acúmulo intracelular de espécies reativas de oxigênio (ERO). Altos níveis de glicose aumentam a diferença potencial eletroquímica gerada pelo gradiente de próton na cadeia respiratória mitocondrial, levando a uma vida prolongada de intermediários do transporte de elétrons geradores de superóxidos, induzindo o acúmulo de ERO. Uma vez que as ERO se acumulam, quatro mecanismos podem induzir lesão celular:

(1) Fluxo aumentado da via de polioli: a hiperglicemia resulta em aumento na conversão enzimática de glicose ao sorbitol poliálcool, com redução concomitante em fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH) e glutatona, melhorando a sensibilidade celular ao estresse oxidativo. A superprodução de superóxido induzida por hiperglicemia inibe significativamente a glicose-6-fosfato desidrogenase, inibindo a via da pentose fosfato, que é necessária para fornecer equivalentes de redução ao sistema de defesa antioxidante.

(2) Aumento da formação de produto final de glicação avançada (AGE): a glicose, embora seja um dos açúcares redutores menos reativos, pode reagir com um grupo amino livre para formar um aduto comumente referido como base de Schiff, cuja formação é relativamente rápida e altamente reversível. Entretanto, as bases de Schiff podem ser rearranjadas originando um produto de Amadori (em uma reação que é muito mais rápida do que a reação reversa). Portanto, o produto de glicação de Amadori tende a se acumular em proteínas, iniciando os processos de glicação avançada. A AGE surge da auto-oxidação de glicose em glioxal, decomposição do produto de Amadori em 3-deoxiglicossone e fragmentação de gliceraldeído-3-fosfato e fosfato de dihidroxiacetona em metilglioxal. Glioxal, metilglioxal e 3-deoxiglicossone são dicarbonílicos reativos intracelulares que reagem com aminogrupos de proteínas intracelulares e extracelulares para formar AGE. A produção de precursores de AGE intracelular interfere com a integridade das células-alvo ao modificar a função proteica ou induzindo a produção mediada por receptores de ERO, que mostrou causar alterações na expressão do gene.

(3) Ativação de isoformas de proteína quinase C (PKC): a hiperglicemia resulta em aumento da conversão enzimática de glicose em sorbitol, que é metabolizada em frutose por sorbitol desidrogenase, aumentando a razão NADH/NAD⁺. Isso resulta em triose fosfatos oxidados com síntese *de novo* de diacilglicerol (DAG). O conteúdo aumentado de DAG ativa a PKC.

(4) Fluxo aumentado da via de hexosamina: sob condições metabólicas comuns, 2-5% da glicose que entra nas células são direcionadas para a via de hexosamina. Durante a hiperglicemia, no entanto, o aumento da disponibilidade de nutrientes desvia o excesso de glicose da via de hexosamina. O produto final desta via, UDP-N-acetilglicosamina, é o substrato para a glicosilação de fatores de transcrição intracelular, afetando a expressão de muitos genes. Esta via tem sido associada à disfunção endotelial e microvascular.

Figura 3 - Mecanismos de toxicidade da glicose. Adaptado de Rolo & Palmeira²¹ e van der Berghe²⁰

insulina), e a hipoglicemia esteve associada a um risco maior de óbito (razão de chances = 3,2). Finalmente, a mortalidade no grupo controle foi maior do que a esperada pela gravidade da doença do grupo. Egi et al.²³ estudaram essa questão em uma amostra pareada de uma UTI australiana e constataram que a incidência de sepse e mortalidade em sua coorte (2,2% de mortalidade) foi significativamente menor do que a relatada no estudo de Leuven (8% de mortalidade no grupo controle e 4,6% no grupo insulina). Esses autores, portanto, sugeriram cuidado ao aplicar controle glicêmico a outros hospitais ou países onde o tipo de pacientes e de comorbidade pode ser diferente.

Em 2006, Van den Berghe et al. relataram um segundo grande ensaio controlado e randomizado de controle glicêmico, desta vez em uma UTI médica². Esse ensaio, o estudo médico de Leuven, demonstrou que, ao passo que o controle glicêmico não reduziu a mortalidade global (40% no grupo controle e 37,3%, $p = 0,33$), reduziu a morbidade (isto é, reduziu a incidência de comprometimento renal, encurtou a duração da ventilação mecânica, permanência na UTI e internação hospitalar). Em pacientes que permaneceram na UTI por mais de 3 dias, a mortalidade foi reduzida de 38,1% no grupo controle para 31,3% no grupo de tratamento ($p = 0,05$). A redução de morbidade foi mais evidente na análise

por subgrupos. A incidência de infecção na corrente sanguínea, no entanto, não foi reduzida. Em comum com o estudo cirúrgico, houve limitações e preocupações referentes ao protocolo nutricional, à mortalidade no grupo controle e à incidência de hipoglicemia. O estudo médico também suscitou preocupações adicionais em relação à segurança. Primeiro, em pacientes que permaneceram na UTI por menos de 3 dias, o controle glicêmico esteve associado a um aumento de mortalidade (18,8% no grupo controle e 26,8% no grupo insulina, $p = 0,05$). Este aumento precoce da mortalidade no grupo glicêmico sugere que a hiperglicemia é temporariamente bem tolerada, e talvez seja benéfica para a sobrevivência. Segundo, a hipoglicemia foi um fator de risco independente para óbito, e o controle glicêmico aumentou a incidência de 3,1% no grupo controle para 18,7% no grupo insulina. A hipoglicemia esteve particularmente evidente em pacientes com sepse, com uma incidência global de 11,4% (2,9% no grupo controle e 19,6% no grupo insulina). Se a associação entre a hipoglicemia e a mortalidade mais alta reflete uma conseqüência de hipoglicemia ou um risco maior de mortalidade nesses pacientes ainda é tema de discussão. Contudo, a hipoglicemia deveria ser evitada, e o controle glicêmico não deveria ser implementado sem extrema vigilância de níveis de glicose.

Efeitos fisiológicos do controle glicêmico em adultos

Os estudos de Leuven foram acompanhados por uma série de estudos que tinham por objetivo avaliar o mecanismo subjacente ao benefício do controle glicêmico. A maioria deles foi realizado utilizando grupos de pacientes dos estudos originais de Leuven. A primeira questão suscitada foi se o benefício constituía uma conseqüência da melhora no controle glicêmico, ou um resultado direto da infusão de insulina. Uma análise retrospectiva²⁴ e estudos em modelos animais²⁵ sugerem que o controle glicêmico é responsável pela maior parte do benefício. Entretanto, é provável que ambos os fatores – controle glicêmico e terapia insulínica – desempenhem papéis fisiológicos importantes, e o benefício clínico somente pode ser visto quando as duas intervenções são utilizadas.

Experimentalmente, o controle glicêmico utilizando insulina apresenta efeitos antiinflamatórios. A insulina suprime vias reguladas pelo fator nuclear kappa beta (NF- κ B), inibindo a produção de TNF-alfa, fator inibitório da migração de macrófagos e geração de superóxido²⁶. Em pacientes, o controle glicêmico reduziu a proteína C reativa e a TNF-alfa²⁷. Clinicamente, a dislipidemia é freqüente em terapia intensiva em adultos, e as alterações em triglicerídeos e o aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL) estão associados à gravidade da doença. O uso de insulina para atingir o controle glicêmico reverte a hipertrigliceridemia e aumenta os níveis de HDL²⁸. O controle glicêmico também previne a disfunção endotelial²⁹ e reduz a resistência à insulina em tecidos periféricos, mas não no fígado^{28,30,31} (Figura 1).

Controle glicêmico em terapia intensiva em adultos: estudos confirmatórios

Até então, somente alguns estudos conseguiram reproduzir os achados dos estudos de Leuven. O primeiro foi um

pequeno ensaio randomizado e controlado (61 pacientes) com ênfase na normoglicemia (80-120 mg/dL) em uma UTI geral cirúrgica³². A normoglicemia reduziu os níveis de glicose (179 mg/dL no grupo controle e 125 mg/dL no grupo de estudo) e diminuiu a incidência de infecção nosocomial. Entretanto, a incidência de hipoglicemia (< 60 mg/dL) foi aumentada (32 *versus* 7,4%). Krinsley et al.³³ relatou um grande ensaio ($n = 1.600$) comparando uma coorte prospectiva tratada com insulina (com o objetivo de manter a glicose abaixo de 140 mg/dL) com uma coorte retrospectiva em que somente os níveis de glicose acima de 200 mg/dL foram tratados. A coorte prospectiva apresentou níveis médios de glicose menores, menor mortalidade hospitalar (14,8 *versus* 20,9%), reduziu a permanência na UTI e a necessidade de transfusão de hemácias, quando comparada com a coorte histórica. O número de medições de glicose hipoglicêmica (glicose abaixo de 40 mg/dL) foi mantido nos dois períodos (0,34 *versus* 0,35%). Por fim, Bilotta et al.³⁴ estudaram uma pequena coorte ($n = 78$) de pacientes em uma UTI neurocirúrgica com hemorragia subaracnóide. Os autores encontraram redução na taxa de infecção no grupo controle glicêmico (27 *versus* 42% no grupo controle), mas nenhuma alteração em outros desfechos (isto é, incidência de vasoespasma, mortalidade e desfecho neurológico após 6 meses).

Em contraste com esses estudos confirmatórios, dois estudos planejados como grandes ensaios randomizados e controlados para avaliar o efeito do controle glicêmico em adultos foram interrompidos prematuramente. Em 2005, um estudo alemão com intervenções combinadas, que visava avaliar a eficácia da substituição extracorpórea e terapia insulínica na sepse grave (VISEP)³⁵, foi interrompido devido a preocupações com a hipoglicemia. O braço controle glicêmico do estudo apresentou um excesso de hipoglicemia (12,1% no controle glicêmico e 2,1% no grupo controle). A mortalidade não foi significativamente diferente entre os grupos ($n = 488$; mortalidade de 29,5% no controle glicêmico e 32,8% no grupo controle). O estudo Glucontrol foi um ensaio europeu multicêntrico, randomizado e controlado comparando controle glicêmico em dois níveis diferentes, 80 a 110 mg/dL (grupo controle glicêmico) e 140 a 180 mg/dL (grupo controle). O estudo planejou recrutar 3.500 pacientes para detectar uma redução de 4% na mortalidade³⁶. Entretanto, o estudo foi interrompido após o recrutamento de apenas 1.082 pacientes, pois o controle glicêmico almejado não foi atingido (a glicemia foi de 118 mg/dL no grupo controle glicêmico, e porque a incidência de hipoglicemia foi excessiva (8,6% no controle glicêmico e 2,4% no grupo controle)³⁷. A mortalidade não foi significativamente diferente entre os dois grupos (16,9% no controle glicêmico e 15,2% no grupo controle)^{38,39}. Outro grande ensaio controlado e randomizado em terapia intensiva em adultos está atualmente em progresso. O estudo *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE-SUGAR) planeja recrutar 6.100 pacientes na Austrália e no Canadá⁴⁰. Também compara dois níveis de controle glicêmico, 81 a 108 mg/dL e 144

a 180 mg/dL. Até então, os pesquisadores recrutaram mais de 3.000 pacientes.

Controvérsias em controle glicêmico em UTI para adultos

A inconsistência entre o benefício do controle glicêmico observado nos estudos de Leuven e a interrupção precoce de dois grandes ensaios (VISEP e Glucontrol) em função de hipoglicemia incentivou um debate em andamento sobre o controle glicêmico. Para alguns investigadores, os resultados do estudo Glucontrol sugerem que não há diferença entre almejar níveis de glicose de 80 a 110 mg/dL e de 140 a 180 mg/dL, e que o risco de atingir o alvo menor supera de longe quaisquer benefícios em potencial^{38,41}. Esta sugestão é, no entanto, discutida por outros que acreditam que o nível de glicose no grupo intervenção do estudo Glucontrol (118 mg/dL) foi alto demais, e somente aproximadamente 25% dos pacientes teriam glicose média abaixo do alvo de 110 mg/dL. O resultado "negativo" do ensaio, portanto, somente enfatiza a eles a importância de atingir a normoglicemia^{37,38}.

Uma segunda controvérsia refere-se ao subgrupo que pode se beneficiar do controle glicêmico. Há diferenças claras entre os estudos de Leuven médico e cirúrgico. Ao passo que o estudo médico não preveniu mortes², o estudo cirúrgico mostrou uma notável redução relativa de mortalidade de 44%⁶. Além disso, evidências obtidas em estudos observacionais em UTI cirúrgica estão mais disponíveis do que em UTI médica^{32,42}. Entretanto, os mecanismos adjacentes propostos para a ação do controle glicêmico não oferecem um motivo para explicar a diferença entre pacientes médico e cirúrgicos. Também parece que os diabéticos não necessariamente se beneficiam do controle glicêmico na doença crítica, sejam médicos ou cirúrgicos^{37,43}.

A opinião consensual é de que o controle glicêmico aumenta a incidência de hipoglicemia, que a hipoglicemia é mais freqüente em pacientes com mais doenças graves (especialmente sepse) e que a hipoglicemia está associada a um maior risco de morte^{37,44}. Contudo, a mortalidade associada à hipoglicemia induzida por insulina não é tão alta quanto com hipoglicemia espontânea. A hipoglicemia induzida por insulina pode, portanto, somente identificar pacientes com alto risco de óbito, e não representa um fator de risco independente^{37,44}. Entretanto, mesmo que a hipoglicemia tenha um efeito negativo sobre o desfecho, ainda há um debate sobre se os benefícios do controle glicêmico podem superar quaisquer riscos associados à hipoglicemia.

Por fim, o tempo correto do controle glicêmico também é controverso. Diversos estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a hiperglicemia a curto prazo protege miócitos cardíacos e neurônios⁴⁵⁻⁴⁷. Essa observação experimental está em concordância com a mortalidade reduzida em pacientes do grupo controle com permanência na UTI menor do que 3 dias no estudo médico do Leuven², e com o aumento de mortalidade do controle glicêmico intra-operatório em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca⁴⁸. Entretanto, uma análise

post hoc do estudo de Leuven mostrou que a redução de mortalidade pode, na verdade, refletir um viés de seleção; mais pacientes do grupo controle tiveram o tratamento suspenso nos primeiros 3 dias⁴³. Ainda não se sabe se a hiperglicemia a curto prazo é protetora, ou se o controle glicêmico é efetivo em curtos períodos de tempo.

Controle glicêmico em terapia intensiva pediátrica

Apesar das evidências de uma associação entre hiperglicemia e desfecho negativo em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), o controle glicêmico não foi avaliado em crianças criticamente doentes. Há diversas razões para que isso seja assim. Primeiro, as controvérsias na literatura em adultos referentes à eficácia do controle glicêmico suscita preocupações em extrapolar esta terapia a crianças. Segundo, o aumento de hipoglicemia associado ao controle glicêmico é alarmante. Terceiro, o grande número de crianças necessário para avaliar esta terapia dificulta a organização, financiamento e realização de um estudo.

Independente dessas controvérsias, o controle glicêmico é utilizado em muitas UTI de adultos. Algumas unidades, especialmente cirurgia e queimaduras, iniciaram a relatar bons resultados com o controle glicêmico. É, portanto, importante discutir se a efetividade do controle glicêmico em todas as crianças criticamente doentes antes da UTIP segue a prática em adultos e se a terapia deve ser adotada sem avaliação formal. Tal avaliação é necessária porque, em primeiro lugar, a fisiologia da doença crítica em crianças difere significativamente da fisiologia em adultos. Por exemplo, em crianças com choque séptico, a disfunção cardíaca é freqüente e contribui significativamente com o óbito⁴⁹. Em adultos com choque séptico, a vasoplegia é uma principal característica associada à mortalidade⁵⁰. Segundo, a resposta ao estresse em crianças pode diferir da encontrada em adultos. A hiperglicemia de estresse em crianças com choque meningocócico está associada a baixos níveis de insulina, em contraste com a resistência periférica à insulina com níveis normais/altos encontrados em adultos¹². Na hiperglicemia hipoinsulinêmica, a administração de insulina (para reduzir nível de glicose) pode causar uma queda acentuada de glicose e aumento do risco de hipoglicemia. Terceiro, a maioria das patologias encontradas em UTIP não estão presentes em UTI de adultos (por exemplo, bronquiolite, enterocolite necrosante, doenças cardíaca congênita) e vice-versa (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral). Quarto, a regulação metabólica e a demanda em crianças é muito diferente da de adultos. As crianças têm órgãos/tecidos em desenvolvimento com necessidades diferentes quando comparadas a adultos completamente desenvolvidos. Por fim, a saúde pré-mórbida é muito diferente em crianças. Os adultos são constantemente expostos a alterações induzidas por estresse (por exemplo, estresse psicológico, lesões prévias), e a carga alostática⁵¹ adquirida dessas experiências pode modular sua resposta aguda à doença crítica.

Recentemente, avaliamos a viabilidade e fisiologia do controle glicêmico em UTIP em Porto Alegre (RS) e em Cambridge, Reino Unido. Em nossa experiência, é difícil atingir normoglicemia, e o uso de insulina não está isento de riscos^{52,53}. Os principais fatores associados ao controle glicêmico deficiente e hipoglicemia são crianças com disfunção hepática e choque séptico, atraso no esvaziamento gástrico, uso de catecolamina e hidrocortisona e alteração na alimentação enteral ou infusão intravenosa de glicose.

Conclusão

O controle glicêmico é uma interessante opção terapêutica em terapia intensiva. Estudos preliminares mostraram benefícios significativos usando esta estratégia em adultos, mas são necessários mais estudos para avaliar se esses resultados podem ser extrapolados para todos os cuidados intensivos em adultos. Em crianças, há evidências de uma associação entre hiperglicemia e desfecho negativo em UTIP. Entretanto, a eficácia do controle glicêmico ainda não foi estudada. Portanto, o controle glicêmico deveria ser restrito a ensaios clínicos. Aguardamos os resultados de estudos sendo atualmente realizados em crianças e adultos, que nos ajudarão a melhor compreender essa terapia.

Referências

1. Cryer PE. Hypoglycemia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Oxford: Oxford; 1997.
2. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449-61.
3. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005;146:30-4.
4. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:329-36.
5. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:470-2.
6. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
7. Selye H. The stress of life. New York: McGraw-Hill; 1956.
8. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 1936;138:32.
9. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15:533-51.
10. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006;118:173-9.
11. Branco RG, Tasker RC. Glycemic level in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med*. In press 2007.
12. van Waardenburg DA, Jansen TC, Vos GD, Buurman WA. Hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: the relation between plasma levels of insulin and inflammatory mediators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3916-21.
13. Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, Downey EC. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003;55:1035-8.
14. Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001;51:540-4.
15. Yates AR, Dyke PC 2nd, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, et al. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:351-5.
16. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2004;39:898-901; discussion 898-901.
17. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341:248-57.
18. Pekala P, Marlow M, Heuvelman D, Connolly D. Regulation of hexose transport in aortic endothelial cells by vascular permeability factor and tumor necrosis factor-alpha, but not by insulin. *J Biol Chem*. 1990;265:18051-4.
19. Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol*. 2001;167:7001-8.
20. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004;114:1187-95.
21. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;212:167-78.
22. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004;30:748-56.
23. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P, et al. Intensive insulin therapy in postoperative intensive care unit patients: a decision analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:407-13.
24. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 2003;31:359-66.
25. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes*. 2006;55:1096-105.
26. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med*. 2005;33:1624-33.
27. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1082-8.
28. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:219-26.

29. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest.* 2005;115:2277-86.
30. Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC, et al. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5516-23.
31. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet.* 2005;365:53-9.
32. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract.* 2004;10 Suppl 2:46-52.
33. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:992-1000.
34. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19:156-60.
35. Brunkhorst F, Kuhnt E, Engel C. 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.
36. National Institute of Health. Glucontrol study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601>. Acesso: 20/07/2007.
37. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. *Chest.* 2007;132:268-78.
38. Huff C. Glucontrol trial: target of 80-110 mg/dL misses mark. Hypoglycemia a cause for concern. *Pharmacy Practice News.* 2007;34. http://www.gha.org/pha/health/diabetes/Meetings/062007/a4_glucontrolarticle.doc. Acesso: 25/07/2007.
39. Preiser J. Intensive glycemic control in med-surg patients (European Glucontrol trial). In: Program and abstracts of the Society of Critical Care Medicine 36th Critical Care Congress; 2007 February 17-21. Orlando, Florida; 2007.
40. National Institute of Health. Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR STUDY). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00220987>. Acesso: 22/07/2007.
41. Shorr AF. Building the evidence base for clinical decision making in the ICU. *Medscape;* 2007. <http://www.medscape.com/viewarticle/555169>. Acesso: 25/07/2007.
42. Reed CC, Stewart RM, Sherman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N, et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Coll Surg.* 2007;204:1048-54.
43. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes.* 2006;55:3151-9.
44. Mechanick JI, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Hypoglycemia in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:193-6.
45. Kelleher JA, Chan PH, Chan TY, Gregory GA. Modification of hypoxia-induced injury in cultured rat astrocytes by high levels of glucose. *Stroke.* 1993;24:855-63.
46. Malliopoulou V, Xinaris C, Mourouzis I, Cokkinos AD, Katsilambros N, Pantos C, et al. High glucose protects embryonic cardiac cells against simulated ischemia. *Mol Cell Biochem.* 2006;284:87-93.
47. Shi H, Liu KJ. Effects of glucose concentration on redox status in rat primary cortical neurons under hypoxia. *Neurosci Lett.* 2006;410:57-61.
48. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:233-43.
49. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics.* 1998;102:e19.
50. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med.* 1987;15:923-9.
51. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998;338:171-9.
52. Garcia PC, Xavier LP, Branco RG, Piva JP, Alquati T, Baldasso E, et al. Implementation of glycaemic control in a PICU in South America. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8 Suppl 3:A293.
53. Branco RG, Tasker RC. Insulin infusion prevents HDL suppression associated with multiple organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8 Suppl 3:A253.

Correspondência:

Ricardo Garcia Branco
Department of Paediatrics, Box 116
University of Cambridge, School of Clinical Medicine
Addenbrookes Hospital
CB2 2QQ – Hills Road, Cambridge – United Kingdom
E-mail: brancori@terra.com.br