

Terapia Insulínica nos Doentes Críticos

*Macius Pontes Cerqueira - TSA-SBA**

Introdução

Durante alguns anos, a abordagem de pacientes críticos baseava-se essencialmente em suporte hemodinâmico e ventilatório adequados e no emprego de antibióticos. Não se conhecia, até então, nenhum fármaco ou terapêutica que, isolados, pudessem causar impacto na sobrevida destes pacientes, principalmente naqueles com sepse.

Mais recentemente, a estratégia de controle glicêmico rígido, com insulino-terapia endovenosa, e o emprego da drotrecogina alfa em pacientes com sepse têm demonstrado redução de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI). Mesmo assim, esta permanece superior a 20% nestas unidades, e proporcionalmente é onde se destina grande parte dos recursos de um hospital^{1,2}.

Bases para a insulino-terapia nos doentes críticos

A hiperglicemia aguda é comum nos doentes críticos com ou sem diagnóstico de diabetes melito (DM). O seu conceito tem sido descrito como níveis glicêmicos agudamente elevados à níveis superiores a 200mg.dL⁻¹, porém tais níveis têm sido questionados, e não se conhece muito bem a sua real incidência em UTI. Em alguns trabalhos, a prevalência de DM em UTI é de 20% a 30%, e a de hiperglicemia aguda, 70% a 80%².

Por muito tempo, a hiperglicemia aguda foi encarada como uma resposta adaptativa ao estresse, mesmo em indivíduos não diabéticos, e que ao contrário da hipoglicemia, não produzia malefícios.

* Membro da CE-TSA 2006/2007

Instrutor do CET Hosp São Rafael-BA

Membro do Serviço de Anestesiologia e de Terapia Intensiva do Hosp São Rafael-BA

Convencionalmente, a hiperglicemia só era tratada se os níveis glicêmicos ultrapassassem $\sim 200\text{mg.dL}^{-1}$ ($>11\text{mmol.L}^{-1}$).

Níveis glicêmicos elevados estão associados ao aumento de morbi-mortalidades após queimaduras, cirurgia, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e traumatismo craniano (TCE). A hiperglicemia está relacionada ao aumento da área de infarto tanto no IAM como no AVC.¹

Dra. Greet Van den Berghe e colaboradores² demonstraram em um estudo prospectivo e randomizado, incluindo 1548 pacientes críticos (diabéticos e não diabéticos) de UTI cirúrgica, que o controle intensivo dos níveis glicêmicos (alvo de $80\text{-}110\text{mg.dL}^{-1}$) com insulino-terapia endovenosa contínua, reduziu dramaticamente a mortalidade e morbidade quando comparada à terapia conservadora (início da insulina endovenosa quando glicemia $> 215\text{mg.dL}^{-1}$, com o objetivo de manter $180\text{-}200\text{mg.dL}^{-1}$). O controle glicêmico intensivo reduziu a mortalidade intra-hospitalar em 34% e reduziu de modo contundente, morbidades que interferem no prognóstico de doentes críticos, como infecções hematológicas e sepse, insuficiência renal aguda e emprego de terapia de substituição renal, hemotransfusões, tempo de ventilação mecânica e de internação em UTI.

Os resultados encontrados neste estudo, apesar ter sido realizado em um único centro e de terem sido estudados apenas doentes cirúrgicos, a maioria no pós-operatório de cirurgia cardíaca (63%), serviram de suporte para implementação desta terapêutica em populações de doentes críticos mais heterogêneas.

Posteriormente, o grupo da Dra. Van den Berghe³, ao analisarem aqueles dados, através de regressão logística multivariada, revelaram que a dose diária de insulina e os níveis glicêmicos médios foram preditores independentes de mortalidade. Nesta análise, o controle glicêmico mostrou-se ser o principal responsável pelos efeitos benéficos observados e não, a dose diária infundida de insulina. De fato, doses elevadas de insulina foram associadas à piores resultados.

Krinsley⁴ avaliou o controle glicêmico intensivo (glicemia alvo $<140\text{mg.dL}^{-1}$), numa população mista de paciente críticos (clínicos e cirúrgicos) e encontrou uma redução significativa na incidência de disfunção de órgãos, no tempo de permanência na UTI e da mortalidade.

Recentemente, o grupo da Dra. Van den Berghe publicou um novo estudo controlado que avaliou os benefícios do controle glicêmico em pacientes clínicos de UTI⁶. Neste, a insulino-terapia contínua (glicemia alvo $80\text{-}110\text{mg.dL}^{-1}$) reduziu a morbidade, o tempo de permanência em UTI e de internação hospitalar, entretanto, não houve redução de mortalidade, nos 1200 pacientes randomizados. Quando analisado o subgrupo de pacientes com tempo de permanência na UTI superior a 3 dias, observou-se uma redução da mortalidade (de 52,5% para 43% $p<0,01$), porém este subgrupo não pôde ser identificado no momento da admissão na UTI.

Baseando-se em tais evidências, o controle glicêmico intensivo tem sido implementado no âmbito da terapia intensiva, principalmente naqueles pacientes de pós-operatório, em fase aguda do IAM e nos diabéticos em situações de estresse com instabilidade hemodinâmica^{1,2}. Em 2004, foi publicado o *Surviving Sepsis Campaign* com diretrizes para o tratamento da sepse, onde recomenda-se o controle glicêmico intensivo neste grupo de pacientes, indicando como meta uma glicemia $< 150\text{mg.dL}^{-1}$ (nível de evidência II)⁷.

Fisiopatologia da hiperglicemia aguda em doentes críticos

A fisiopatologia da hiperglicemia aguda no doente crítico, difere do diabetes melito. No diabetes tipo I há uma deficiência absoluta de insulina que resulta da destruição autoimunomediada das células beta, produtoras de insulina. No diabetes tipo II, a fisiopatologia é multifatorial e está geralmente acompanhada por uma síndrome metabólica. Esta inclui não apenas, a intolerância à

glicose, mas também resistência à insulina, obesidade, dislipidemia e hipertensão, todos fatores de risco para doença cardiovascular. Ao contrário do diabetes tipo I, ela é caracterizada pela resistência à insulina que resulta na deficiência relativa na produção deste hormônio².

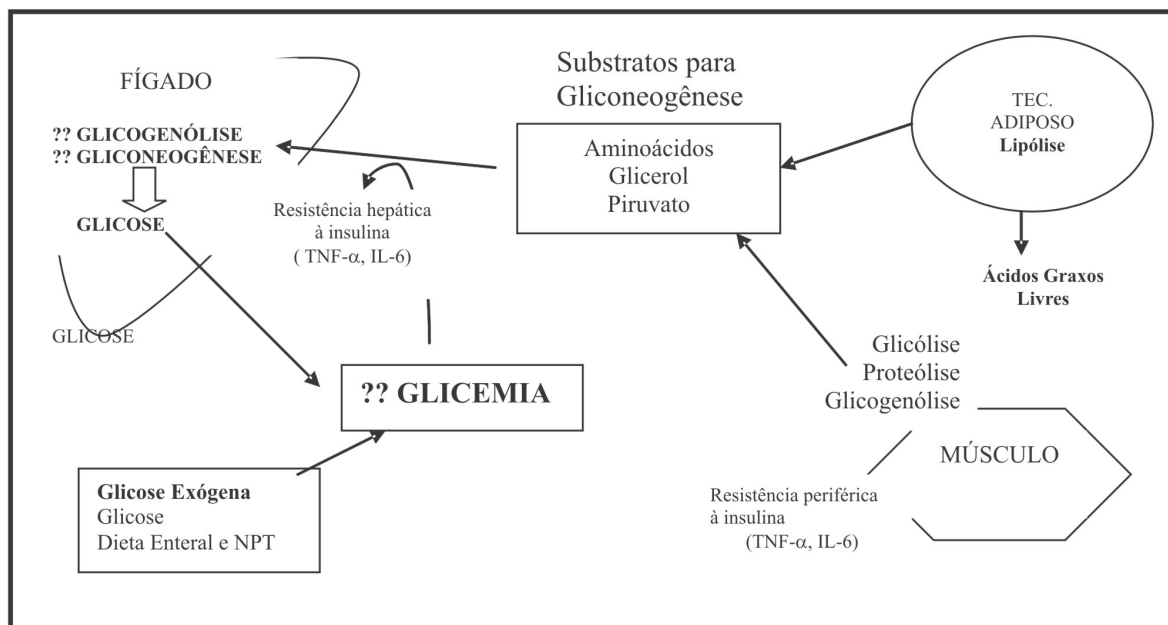
A hiperglicemia do doente crítico envolve principalmente, a resposta neuroimunoendócrina ao estresse, onde há secreção aumentada de ACTH, GH, endorfinas, prolactina, cortisol, glucagon e adrenalina, assim como, uma diminuição na secreção e ação da insulina^{2,8}. Este desequilíbrio hormonal favorece a hiperglicemia por promover glicogenólise, gliconeogênese e resistência periférica e hepática à insulina (Figura I).

Em situações de estresse como na sepse, a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e principalmente, o TNF- α promovem, além da secreção de glucagon, o aumento da resistência periférica e hepática à insulina (\downarrow expressão dos receptores GLU-4) e o *up regulation* de receptores GLUT-1 e GLUT-3 (não-insulino dependentes). Isso determina entrada de glicose dependente da glicemia plasmática no sistema nervoso central e periférico, hepatócitos, células endoteliais e imunológicas, túbulos renais e na mucosa gastrointestinal^{2,7,8}.

Outros fatores relacionados a hiperglicemia em pacientes de UTI são: a administração exógena de glicose, nutrição enteral e parenteral; o repouso prolongado no leito; e emprego de fármacos como: catecolaminas, diuréticos tiazídicos, difenilhidantoína, corticosteróides e outros imunossupressores (ciclosporina e tracolimus).

Efeitos benéficos do controle glicêmico e da insulino terapia

Figura I - Fisiopatologia da hiperglicemia no doente crítico. Adaptado de: Crit Care Med 2006 Vol 34, N° 9 (Supl.)



O efeito deletério da hiperglicemia no doente crítico é agudo, ao contrário dos indivíduos com diabetes e tratados ambulatorialmente. Os mecanismos envolvidos não estão completamente esclarecidos, porém recentemente foi demonstrado que a normoglicemia reduz a produção de superóxidos, melhorando a função mitocondrial dos hepatócitos. Questiona-se também, uma proteção mitocondrial dos neurônios.

Níveis glicêmicos elevados alteram a função imunológica, e um controle glicêmico adequado, melhora a função de macrófagos/neutrófilos.

A insulina exerce efeito antiinflamatório que foi demonstrado pela queda na produção de proteína C-reativa. Ela tem efeito anabolizante, melhora os níveis lipídicos, melhora a função endotelial e tem efeitos favoráveis na coagulação e fibrinólise.

Efeitos adversos do controle glicêmico intensivo

Van den Bergher, e colaboradores descreveram como único efeito adverso da insulino terapia intensiva, a hipoglicemia. A insulino terapia intensiva aumentou em seis vezes a incidência de hipoglicemia (18,7% vs 3,1%, $p < 0,001$)⁶. E apesar de não ter havido óbito relacionado à tal terapia, a hipoglicemia pode causar dano, e portanto, foi identificada como um fator independente de risco letal nos pacientes clínicos de UTI.

Algumas hipóteses foram sugeridas como prováveis motivos do aumento na incidência de hipoglicemia no grupo estudado: o excesso de insulina administrada; deficiência na resposta ao glucagon e à epinefrina; níveis de consciência rebaixados ($GLU < 70 \text{mg.dL}$; sedação ou outras causas clínicas); outras deficiências hormonais; outros fármacos associados; interrupção do suporte nutricional; disfunções de órgãos (insuf. hepática?).

No intuito de minimizar tal complicação, alguns questionamentos têm sido feitos:

1. Será a hipoglicemia iatrogênica, o fator limitante para o controle glicêmico do doente crítico?
2. Qual o grau de controle glicêmico ideal em doentes críticos, com menor risco de hipoglicemia ($< 145 \text{ ??}$)?
3. Existem métodos mais adequados e disponíveis que permitam uma monitorização glicêmica precisa?

Protocolo de Controle Glicêmico

Sumário

Tabela 1 - Protocolo de controle glicêmico extraído de Van den Berghe et al³

| | |
|----------------------------|---|
| Início | 2 U/h se $Glic \leq 220$ 4 U/h se $Glic \geq 220$ |
| Reavaliação em 1 hora | 140: \uparrow 1-2 U/h 110-140: \uparrow 0,5-1 U/h 80-110: \downarrow 0,1-0,5 U/h 60-80: \downarrow dose e infundir glicose \downarrow 50%: \downarrow 50% da dose < 40 : 10g EV de glicose e parar |
| Manutenção | 20% da dose |
| Monitorização inicial | hora/hora |
| Monitorização após estável | 4/4h |
| Glic= glicemia arterial | |

* Lembrar que estratégia de controle glicêmico deve incluir o protocolo de suporte nutricional, no intuito obter melhor controle com menor risco de episódios de hipoglicemia^{1,2,8}.

O reconhecimento da terapia insulínica no controle glicêmico intensivo como possibilidade terapêutica de impacto na morbi-mortalidade dos pacientes críticos tem crescido. Sua implantação é de baixo custo, porém requer devido treinamento e disciplina das equipes. Ainda há poucos estudos controlados que dão suporte à tal terapêutica e faz-se necessária a realização de estudos multicêntricos que permitam definir em populações mais heterogêneas os subgrupos à serem mais beneficiados e os níveis glicêmicos alvo ideais para cada um destes subgrupos, com menor risco de eventos hipoglicêmicos.

Métodos mais precisos de monitorização glicêmica tornarão os protocolos mais seguros, de fácil execução e permitirá a ampla utilização desta terapêutica no manuseio de pacientes críticos.

Referências Bibliográficas

1. Lewis KS, Kane-Gill SL, Bobek MB, et al: Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2004;38:1243-51.
2. Turina M, Christ-Crain M, Polk HC: Diabetes and hyperglycemia: Strict glycemic control. *Crit Care Med* 2006;34(Suppl.):291-300.
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
4. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-66.
5. Krinsley JS: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of the critically ill adult patient. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000
6. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
8. Iezzi DD: Controle Glicêmico Intensivo, em: Schettino G, Cardoso LF, Mattar Jr J. *Paciente Crítico: diagnóstico e tratamento*. São Paulo 1ª Ed. Manole. 2006:524-38.
9. Egi M, Belio R, Stachosviski, et al: Variability of blood glucose concentration and short term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244-52.

Este texto foi extensamente adaptado de:

- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858-873.
- Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF : Adjunctive therapies in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32(Suppl.):562-570.
- Ta M, Christ-Crain M, Polk HC: Diabetes and hyperglycemia: Strict glycemic control. *Crit Care Med* 2006;34(Suppl.):291-300.

