



Revista da Escola de Enfermagem da  
USP  
ISSN: 0080-6234  
reeusp@usp.br  
Universidade de São Paulo  
Brasil

Penteado Ferraro Miranda, Milena; Lamonica Crespo, Jeiel Carlos; Secoli, Silvia Regina  
Infusão de insulina em terapia intensiva: ensaio controlado randomizado  
Revista da Escola de Enfermagem da USP, vol. 47, núm. 3, junio, 2013, pp. 615-620  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361033326013>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

# Infusão de insulina em terapia intensiva: ensaio controlado randomizado\*

INSULIN INFUSION IN INTENSIVE CARE: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

INFUSIÓN DE INSULINA EN CUIDADOS INTENSIVOS: ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO

Milena Penteado Ferraro Miranda<sup>1</sup>, Jeiel Carlos Lamonica Crespo<sup>2</sup>,  
Silvia Regina Secoli<sup>3</sup>

## RESUMO

Ensaio clínico controlado e aleatorizado que comparou o uso de protocolo de insulina intensivo e convencional na evolução clínica de pacientes em sepse grave e choque séptico, nas primeiras 72 h. Foi conduzido em um hospital universitário na cidade de São Paulo. Os pacientes (n=46) foram alocados em dois grupos: glicêmico intensivo (glicemia entre 80-110mg/dl) e convencional (180-220mg/dl). Utilizaram-se testes t-Student e Qui-Quadrado na análise dos dados. Observou-se diferença estatisticamente significativa ( $p<0,001$ ) na média glicêmica, mas não houve diferença para as variáveis pressão arterial média mínima ( $p=0,06$ ) e máxima ( $p=0,11$ ), creatinina sérica ( $p=0,33$ ) e na mortalidade ( $p=0,11$ ). Apesar de não haver diferença entre os grupos quanto à mortalidade, a instabilidade hemodinâmica no grupo convencional foi mais duradoura e somente nele ocorreram óbitos.

## DESCRITORES

Infusões intravenosas  
Insulina  
Glicemia  
Unidades de Terapia Intensiva  
Sepse  
Choque séptico

## ABSTRACT

This randomized controlled trial compared the use of an intensive and conventional insulin protocol on clinical outcomes in patients with severe sepsis and septic shock, in the first 72 hours. It was conducted at a university hospital in the city of São Paulo. Patients (n=46) were allocated into two groups: intensive glycemic (blood glucose between 80-110mg/dl) and conventional (180-220mg/dl). The Student's t-test and chi-square test were used for data analysis. A statistically significant ( $p<0,001$ ) difference was observed in mean glycemia, but there was no difference in the variables of mean minimum arterial pressure ( $p=0,06$ ) or maximum ( $p=0,11$ ), serum creatinine ( $p=0,33$ ) or in mortality ( $p=0,11$ ). Although there was no difference between the groups regarding mortality, hemodynamic instability in the conventional group was longer and the only deaths occurred in it.

## DESCRIPTORS

Infusions, intravenous  
Insulin  
Blood glucose  
Intensive Care Units  
Sepsis  
Shock, septic

## RESUMEN

Ensayo clínico aleatorio controlado y randomizado que comparó el uso de protocolo de insulina intensivo y convencional en la evolución clínica de pacientes en sepsis grave y shock séptico, en las primeras 72 horas. Fue realizado en un hospital universitario de la ciudad de São Paulo. Los pacientes (n=46) fueron distribuidos en dos grupos: glucémico intensivo (glucemia entre 80-110mg/dl) y convencional (180-220mg/dl). Se utilizaron tests t-Student y Chi-cuadrado para análisis de los datos. Se observó diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) en la media glucémica, pero no hubo diferencia para las variables presión arterial mínima ( $p=0,06$ ) y máxima ( $p=0,11$ ), creatinina sérica ( $p=0,33$ ) y en la mortalidad ( $p=0,11$ ). A pesar de no existir diferencia entre los grupos en cuanto a mortalidad, la inestabilidad hemodinámica en el grupo convencional fue más duradera y sólo en él existieron decesos.

## DESCRIPTORES

Infusiones intravenosas  
Insulina  
Glucemia  
Unidades de Cuidados Intensivos  
Sepsis  
Choque séptico

\* Extraído da dissertação "Impacto da terapia farmacológica de suporte nas variáveis hemodinâmica, de função renal, e mortalidade de pacientes em sepse grave e choque séptico", Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2009. <sup>1</sup> Enfermeira. Especialista em Enfermagem em Terapia Intensiva. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. enfi\_mi@yahoo.com.br <sup>2</sup> Enfermeiro. Especialista em Enfermagem em Cardiologia. Enfermeiro do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. jeielcrespo@gmail.com <sup>3</sup> Enfermeira. Professora Associada do Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. secolisi@usp.br

## INTRODUÇÃO

Hiperglicemia e resistência à insulina são disfunções metabólicas frequentemente observadas em pacientes críticos e ocorrem por ação de citocinas circulantes e de hormônios contra-reguladores liberados em condição de estresse<sup>(1-2)</sup>. A hiperglicemia é considerada potencialmente tóxica por aumentar os riscos de eventos inflamatórios e trombóticos que contribuem para a ocorrência de disfunção múltipla de órgãos e sistemas<sup>(3-4)</sup>. Esse evento encontra-se associado a mau prognóstico em pacientes diabéticos e não-diabéticos e, na admissão hospitalar afeta de modo negativo o prognóstico de pacientes não-diabéticos com infarto do miocárdio<sup>(5-6)</sup>.

Ensaios clínicos têm demonstrado os benefícios potenciais da infusão de insulina no controle glicêmico em pacientes gravemente enfermos, independente do diagnóstico de base. O uso de protocolos que visam à manutenção dos níveis glicêmicos entre 80-110 mg/dl apresenta impacto positivo na evolução clínica de pacientes críticos, causando redução da morbimortalidade<sup>(7-10)</sup>.

Estudo pioneiro que envolveu 1.548 pacientes críticos cirúrgicos internados em unidade de terapia intensiva (UTI) comparou o uso de insulina intensiva (manutenção da glicemia entre 80-110 mg/dl) e insulina convencional (manutenção da glicemia abaixo de 216 mg/dl), por meio da utilização do protocolo de Leuven. Os autores observaram diminuição da morbimortalidade, sendo que no grupo intensivo houve redução de 41% de casos de insuficiência renal (IR), 50% de hemotransfusões e 34% da mortalidade<sup>(9)</sup>.

Outra investigação realizada em UTI clínica e cirúrgica comparou a evolução clínica de dois grupos de pacientes (controle glicêmico intensivo X convencional) indicou redução de ocorrência de anemia, IRA, tempo de permanência na UTI e mortalidade dos pacientes submetidos ao controle glicêmico intensivo<sup>(10)</sup>.

Esses resultados promissores levaram as agências de saúde *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization* e *Institute for Healthcare Improvement* a fazer recomendações acerca da implementação do controle glicêmico em UTI<sup>(2)</sup>. Porém, posteriormente os benefícios do controle glicêmico não foram confirmados em outros estudos.

O NICE SUGAR, VISEP e GLUCONTROL foram estudos multicêntricos que mostraram que o controle glicêmico intensivo elevou o risco de hipoglicemia, aspecto que foi relacionado ao aumento da mortalidade de pacientes críticos<sup>(11-13)</sup>. O VISEP, estudo conduzido com pacientes em sepse grave e choque séptico que adotou o protocolo de controle glicêmico intensivo, mostrou que não houve diferença na mortalidade (29,5% no grupo experimental e

32,8% no grupo controle). Entretanto, houve necessidade de interrupção do estudo devido ao aumento do número de hipoglicemia grave (12,1% no grupo experimental e 2,1% no grupo controle)<sup>(12)</sup>.

Nos últimos anos foram publicadas algumas meta-análises, das quais duas analisaram ensaios clínicos envolvendo pacientes críticos, cujos resultados mostraram não haver redução da mortalidade com uso do controle glicêmico intensivo<sup>(14-15)</sup>. Desse modo, há controvérsias no que tange ao uso dos protocolos de controle glicêmico, especialmente em decorrência de episódios hipoglicemia; desfechos como mortalidade são divergentes nos estudos e que os dados em pacientes com sepse grave e choque séptico são ainda inconclusivos.

O presente ensaio comparou o uso de protocolo de insulina intensivo e convencional na evolução clínica do paciente em sepse grave e choque séptico, nas primeiras 72 h.

## MÉTODO

Ensaios clínicos têm demonstrado os benefícios potenciais da infusão de insulina no controle glicêmico em pacientes gravemente enfermos, independente do diagnóstico de base.

Trata-se de um ensaio clínico conduzido na UTI do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), Brasil. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética (protocolo SISNEP CAAE: 00600.198.000-07). Os responsáveis pelos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostragem foi consecutiva, ou seja, foram recrutados todos os pacientes que preencheram os critérios de seleção, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2006. Deste modo, participaram do estudo pacientes que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: maior que 18 anos, diagnóstico de sepse grave ou choque séptico segundo os critérios definidos pela Conferência da Sociedade de Terapia Intensiva Americana: temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  ou  $<36^{\circ}\text{C}$ ; frequência cardíaca (FC)  $>90$  bpm; frequência respiratória (FR)  $>20$  rpm ou aumento na pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) e contagem de leucócitos  $>1.2000$  por mm<sup>3</sup><sup>(14)</sup>. Excluíram-se pacientes com câncer, hepatopatia *Child C*, síndrome da imunodeficiência adquirida, infarto agudo do miocárdio, sepse por mais de 24 h e gestantes.

Os pacientes foram aleatorizados nos grupos de estudo por meio de sorteio. Em cada envelope opaco, previamente lacrado por um profissional não envolvido no ensaio, havia uma filipeta com a descrição do grupo, quais sejam A- Grupo Intensivo, cujos níveis glicêmicos deveriam ser mantidos entre 80-110mg/dl (normoglicêmicos), e B- Grupo Convencional, no qual os níveis glicêmicos deveriam permanecer entre 180-220mg/d (hiperglicêmicos). No momento da admissão na UTI, o médico intensivista de plantão retirava sempre o primeiro envelope para alocar o paciente nos Grupos A ou B.

Em ambos os grupos, a coleta do sangue para aferição da glicemia foi realizada por meio de cateter arterial. O controle glicêmico foi realizado no momento da admissão na UTI, a cada 1-2 h e até a estabilização (três valores consecutivos dentro dos valores desejados para cada grupo), sendo então as medidas realizadas a cada 4 h. A insulina 100 UI foi diluída em solução salina (100 ml), resultando na proporção de 1ml/UI. O controle de infusão foi realizado por enfermeiros, de acordo com o Protocolo de Controle da Glicemia usado no ensaio.

Nessa UTI, composta por 11 leitos, a relação enfermeiro/paciente é de 1:2, e de técnico/auxiliar de enfermagem/paciente próxima de 1:1. O processo de implantação do protocolo contou com a participação de uma enfermeira de referência em cada turno.

A coleta dos dados ocorreu nas primeiras 72 h de internação do paciente. Dado que uma revisão mostrou que o impacto do uso de protocolo de controle glicêmico intensivo aumenta com o tempo de aplicação e que os benefícios podem ser observados após o segundo dia de terapia<sup>(16)</sup>, no presente estudo optou-se por avaliar os pacientes nas primeiras 72 h.

Foram avaliados dois conjuntos de variáveis demográficas e clínicas (sexo, idade, tipo de paciente, comorbidade prévia como diabetes mellitus, disfunção cardíaca na sepse, classificação da sepse, glicemia, FC, Pressão Arterial Média – PAM, creatinina, débito urinário e óbito nas 72 h) e terapêutica (consumo de cristaloides, insulina e catecolaminas). O desfecho primário analisado foi a morte nas primeiras 72 h.

Os dados foram processados pelo pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 16.0. Utilizou-se o teste do Qui-Quadrado para verificar a existência de diferenças entre os grupos nas proporções das variáveis sexo, diabetes mellitus e disfunção cardíaca na sepse. O teste Exato de Fisher ou Razão de Verossimilhança foi usado para as variáveis: tipos de paciente, classificação da sepse e óbito. Para a comparação das médias de idade, glicemia, consumo de dobutamina, Pressão Arterial Média (PAM) e FC entre os grupos, utilizou-se o teste-t Student. Nas variáveis relacionadas ao consumo médio de noradrenalina e insulina foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Adotou-se o nível de significância de  $p<0,05$ .

## RESULTADOS

O grupo intensivo foi composto por 21 pacientes e o convencional, por 25. Em ambos houve predomínio de pacientes do sexo masculino (58,7%), clínicos (78,3%) e que apresentaram choque séptico (78,3%) (Tabela 1). Não houve diferença entre os grupos quanto à média de idade ( $p=0,50$ ), sendo de 53,8 anos ( $dp=18,8$ ) o grupo intensivo e 49,8 anos ( $dp=20,0$ ) no convencional.

**Tabela 1** – Distribuição dos pacientes dos grupos intensivo e convencional segundo variáveis demográfico-clínicas

Variáveis	Intensivo	Convencional	Total	p-valor
	n=21	n=25	n=46	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	14 (66,7)	13 (52,0)	27 (58,7)	0,48
Feminino	7 (33,3)	12 (48,0)	19 (41,3)	
<b>Tipo de paciente</b>				
Clínico	17 (81,0)	19 (76,0)	36 (78,3)	0,73 <sup>F</sup>
Cirúrgico	4 (19,0)	6 (24,0)	10 (21,7)	
<b>Diabetes Mellitus</b>				
Não	15 (71,4)	18 (72,0)	33 (71,7)	0,78
Sim	6 (28,6)	7 (28,0)	13 (28,3)	
<b>Disfunção cardíaca na sepse</b>				
Não	13 (61,8)	16 (64,0)	29 (63,1)	0,87
Sim	8 (38,2)	9 (36,0)	17 (36,9)	
<b>Lesão Renal Aguda</b>				
Sim	13 (61,8)	13 (52,0)	26 (56,5)	0,71
Não	8 (38,2)	12 (48,0)	20 (43,5)	

F=Teste Exato de Fisher

Na análise dos níveis glicêmicos, observou-se diferença significativa na média glicêmica entre os grupos ( $p<0,001$ ) no período de 24-72 h. No grupo convencional, os níveis glicêmicos permaneceram abaixo da faixa preconizada pelo protocolo (Tabela 2). Observou-se apenas um episódio de hipoglicemia grave (<40 mg/dl) no grupo intensivo. A taxa de hipoglicemia em relação ao total de pacientes foi de 4,8%.

**Tabela 2** – Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo controle glicêmico

Glicemia	Intensivo (n=21)	Convencional (n=25)	p-valor
	Média (dp)	Média (dp)	
24h	121,9 (35,4)	161,4 (43,8)	
48h	112,9 (35,2)	162,2 (40,8)	
72h	108,5 (16,7)	165,2 (38,2)	
24-72h	114,2 (26,1)	160,9 (35,4)	<0,001 <sup>T</sup>

T=Teste-t

Apesar do consumo médio de insulina no grupo intensivo representar quase o dobro do grupo convencional, não houve diferença significativa ( $p=0,07$ ) (Tabela 3).

O consumo médio de noradrenalina, no período de 24-72h, no grupo convencional (491,6) foi praticamente o dobro do grupo intensivo (251,1), porém não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,99$ ). Para a dobutamina, observou-se para o mesmo período proximidade da média da quantidade administrada, sendo de 279,7 ( $dp=208,4$ ) no grupo intensivo e 284,1 ( $dp=214,2$ ) no convencional.

**Tabela 3** – Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo consumo médio de insulina (ml)

Insulina	Intensivo (n=21) Média (dp)	Convencional (n=25) Média (dp)	p-valor
24h	88,0 (87,6)	56,7 (69,1)	
48h	132,7 (193,1)	58,9 (35,9)	
72h	85,1 (79,2)	63,8 (56,8)	
24-72h	99,9 (111,0)	54,0 (44,3)	0,07 <sup>M</sup>

M=Mann-Whitney

No grupo intensivo verificou-se uma tendência a PAM mais alta ( $p=0,06$ ) e FC máxima mais baixa, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

**Tabela 4** – Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo a média de frequência cardíaca e pressão arterial média

Variáveis hemodinâmicas	Intensivo (n=21)	Convencional (n=25)	p	
	Média (dp)	Média (dp)		
<b>Frequência Cardíaca</b>				
<b>24-72h</b>				
Mínima	85,2 (13,2)	87,0 (17,8)	0,68 <sup>T</sup>	
Máxima	113,7 (14,6)	120,9 (18,6)	0,11 <sup>T</sup>	
<b>Pressão Arterial Média</b>				
<b>24-72h</b>				
Mínima	71,7 (7,4)	66,0 (12,8)	0,06 <sup>T</sup>	
Máxima	103,8 (11,3)	99,6 (12,8)	0,11 <sup>T</sup>	

T=Teste t

**Tabela 5** – Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo débito urinário (ml), creatinina e volume de cristalóides infundido (ml) nas 24, 48 e 72 horas

Variáveis	Intensivo Média (dp)	Convencional Média (dp)	p-valor
<b>24h</b>			
Débito Urinário	2.071,7 (1.840,6)	1.569,4 (1.233,7)	
Creatinina	2,4 (2,1)	1,8 (1,2)	
Cristalóide	2.937,5 (1.208,2)	2.900,0 (1.120,2)	
<b>48h</b>			
Débito Urinário	1.690,0 (1034,8)	1.503,0 (1.279,0)	
Creatinina	2,1 (1,4)	1,7 (1,2)	
Cristalóide	2.181,8 (1914,1)	1.694,4 (925,8)	
<b>72h</b>			
Débito urinário	1.919,0 (1.276,3)	1.883,5 (1304,9)	
Creatinina	1,9 (1,3)	1,5 (1,0)	
Cristalóide	1.166,7 (930,9)	833,3 (288,7)	
<b>24-72h</b>			
Débito Urinário	1.895,7 (1123,9)	1.490,6 (1107,0)	0,23 <sup>T</sup>
Creatinina	2,1 (1,5)	1,7 (1,1)	0,33 <sup>T</sup>
Cristalóide	2.518,7 (1056,7)	2.203,3 (1.392,8)	0,10 <sup>M</sup>

T=Teste t; M=Mann-Whitney

Nos dois grupos observou-se evolução com redução dos níveis séricos de creatinina e melhora do balanço hídrico, evidenciado por menor necessidade volêmica de cristalóides e maior débito urinário nas 72 h (Tabela 5). Observou-se que 8,7% (n=4) dos pacientes do estudo que foram a óbito no período de 72h, pertenciam ao grupo convencional. Esses pacientes apresentavam choque séptico e pelo menos duas disfunções orgânicas relacionadas ao sistema cardiovascular e renal.

## DISCUSSÃO

Os participantes dos grupos intensivo e convencional apresentaram características demográficas e clínicas muito semelhantes, mostrando que foram homogêneos, aspecto que, de certo modo, pode ajudar a reduzir vieses relacionados à análise do desfecho investigado. Em ambos os grupos, houve necessidade do uso de insulina, indicando que a hiperglicemia foi uma condição presente nos pacientes, independente do grupo em que foram alocados.

A hiperglicemia no paciente séptico decorre do mecanismo de resistência periférica à insulina por ação de citocinas interleucinas 1 e 6 (IL1 e 6) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), os quais alteram a via de sinalização da insulina na translocação de GLUT 4 (transportador de glicose intracelular) na membrana plasmática. Com isso, provoca ausência de glicose em tecidos dependentes de insulina, tais como musculatura esquelética, cardíaca e tecido adiposo. Além disso, a maior liberação de hormônios hiperglicemiantes e o uso de fármacos que induzem a hiperglicemia, entre eles, corticosteróide e catecolaminas, contribuem para maior necessidade de infusão de insulina em pacientes nessa condição clínica<sup>(1)</sup>.

No que diz respeito ao controle glicêmico e o tratamento insulinoterápico, observou-se diferença estatisticamente significativa na média glicêmica entre os grupos ( $p<0,001$ ) no período de 24-72h. No Brasil, estudo conduzido com pacientes submetidos a cirurgias cardíacas identificou medias glicêmicas semelhantes, constatando também diferença estatisticamente significativa ( $p<0,0016$ ) entre os grupos de estudo<sup>(17)</sup>. Tendo em vista que o objetivo do grupo intensivo era manter a glicemia entre 80-110mg/dl e do grupo convencional, entre 180-220mg/dl, pode-se dizer que a média glicêmica obtida no grupo intensivo aproximou-se do esperado e no grupo convencional permaneceu com os resultados aquém da faixa preconizada pelo protocolo. Isso, muito provavelmente, pode ser explicado pela heterogeneidade dos resultados, em que metade dos pacientes permaneceu com glicemia inferior a 180mg/dl. Além disso, todos os pacientes do grupo intensivo receberam insulina em algum momento para a manutenção da glicemia entre 80-110 mg/dl, sendo esses resultados corroborados por outros estudos<sup>(7,9,13)</sup>.

Observou-se apenas um episódio de hipoglicemia grave ( $<40$  mg/dl) durante a infusão de insulina no grupo intensivo. Embora o estudo não tenha sido desenhado

para avaliar a segurança do protocolo, a modificação no protocolo de Leuven realizada no início do estudo mostrou-se benéfica. Assim, a taxa de hipoglicemia em relação ao total de pacientes foi de 4,8%. Recentemente, estudos multicêntricos foram interrompidos devido a alta ocorrência de hipoglicemia grave (<40mg/dl) com incidências de 17% no estudo VISEP e 9,8% no GLUCONTROL<sup>(12-13)</sup>. No presente estudo, a baixa ocorrência de hipoglicemia grave também pode ser atribuída à relação enfermeiro/paciente bastante favorável (1:2) à aplicação do protocolo de insulinoterapia intensiva. A aplicação de protocolos dessa natureza gera aumento importante da carga de trabalho dos profissionais de enfermagem, com gasto aproximado de 2 horas diárias por paciente em UTI, e violações dos protocolos não são incomuns<sup>(18-19)</sup>. O controle rigoroso das atividades, o ritmo intenso de trabalho e a pressão temporal são características do processo de trabalho da enfermagem em UTI e também são imperativas no manejo seguro de protocolos de controle glicêmico. Essas demandas devem ser levadas em consideração ao implementar protocolos de controle glicêmico no ambiente de UTI<sup>(20)</sup>.

A PAM e a FC foram analisadas entre 24 a 72h, período crucial na evolução da sepse grave e do choque séptico, em que as intervenções precoces e as respostas positivas ao tratamento favorecem a recuperação dos pacientes, evitando a progressão do quadro para falência de múltiplos órgãos e sistemas e morte<sup>(21)</sup>. Nesse período não se evidenciou diferença entre os grupos nas médias de FC mínima ( $p=0,68$ ); máxima ( $p=0,11$ ) e PAM mínima ( $p=0,06$ ) e máxima ( $p=0,11$ ). No entanto, percebeu-se uma tendência a uma PAM mais elevada no grupo intensivo (PAM média 71 versus 66) e uma FC máxima mais baixa (113 versus 120).

Apesar disso, ressalta-se que para a manutenção da média pressórica (>65mmHg) no grupo convencional foi necessário um volume crescente de noradrenalina, no mesmo período. É possível que o controle glicêmico intensivo tenha contribuído para a melhora hemodinâmica com necessidade de menor consumo de vasopressores por diminuir os eventos adversos relacionados ao aumento da glicose plasmática e aos efeitos diretos da insulina.

Na sepse grave e no choque séptico a resistência à insulina periférica que ocorre por ação das citocinas inflamatórias acarreta lipólise, mecanismo pelo qual aumentam as quantidades de ácidos no plasma, contribuindo para o quadro de acidose metabólica e, consequentemente, piora da PAM e resistência às drogas vasoativas<sup>(1)</sup>. Adicionalmente, tem sido sugerido que o aumento na síntese de óxido nítrico (NO), por ação de mediadores da resposta inflamatória, possa ser responsável pela hipotensão associada a sepse, incluindo a pequena resposta à terapia vasopressora.

Um dos benefícios da terapia com insulina e da normoglicemia é a redução da liberação de NO, vasodilatador presente no endotélio vascular<sup>(22)</sup>. Considerando que no grupo intensivo foi administrado praticamente o dobro de insulina,

quando comparado ao grupo convencional, pode-se inferir que a insulina pode ter influenciado a diminuição da resposta inflamatória e menor liberação de NO, contribuindo para a estabilidade hemodinâmica dos pacientes. Apesar de tal achado aproximar-se de estudos prévios que constataram maior consumo de insulina no grupo intensivo, é fundamental a condução de outras investigações com intuito de analisar detalhadamente esse aspecto.

No que tange à função renal, neste estudo não se observou diferença entre os grupos convencional e intensivo quanto a alterações da Cr, necessidade de volume cristalóide e débito urinário. Todavia, verificou-se decréscimo do débito urinário e dos valores de Cr durante o tempo de acompanhamento dos pacientes. Durante as 72 h também diminuiu a quantidade de volume de cristalóides infundido. Estes achados devem ser relacionados à evolução da sepse e às escolhas de terapia por parte dos intensivistas. No estudo<sup>(9)</sup>, com pacientes clínicos, o controle intensivo influiu positivamente no desfecho IRA.

O uso dos protocolos de controle glicêmico intensivo e convencional não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,11$ ) quanto ao óbito. Todavia, apenas os pacientes do grupo convencional evoluíram para óbito, totalizando quatro mortes. Os pacientes que vieram a falecer apresentavam choque séptico e pelo menos duas disfunções orgânicas relacionadas ao sistema cardiovascular e renal, aspectos que certamente contribuíram para o desfecho. No choque séptico a mortalidade aumenta conforme a presença de disfunções orgânicas e pode ocorrer em curto espaço de tempo<sup>(19)</sup>.

Embora o estudo aponte que ambos os protocolos mostraram-se apropriados no período de 72 h, especialmente por não ocasionaram hipoglicemia, os achados não podem ser generalizados, uma vez que a amostra foi pequena e não-probabilística.

## CONCLUSÃO

Os grupos de pacientes submetidos aos protocolos de controle glicêmico intensivo e convencional não apresentaram diferenças no que tange à mortalidade. Adicionalmente, os grupos mostram-se semelhantes quanto a função renal (Cr sérica, diurese, volume de cristalóides infundido) e hemodinâmica (PAM e FC). A tendência à estabilidade hemodinâmica observada no grupo intensivo, com menor uso de noradrenalina, talvez possa ser atribuída à infusão de insulina e à normoglicemia. O grupo intensivo apresentou menores níveis glicêmicos ( $p<0,001$ ) e os óbitos ocorreram apenas entre os pacientes alocados no grupo convencional.

Os dados sugerem que o controle glicêmico intensivo tende a reduzir a mortalidade de pacientes com choque séptico e sepse grave. Porém, ainda são necessários outros estudos que possam, de fato, afirmar ou refutar esses achados.

## REFERÊNCIAS

1. Krogh-Madsen R, Moller K, Dela F, Kronborg G, Jauffred S, Pedersen BK. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF- $\alpha$ , and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286(5):E766-72.
2. Preiser JC, Devos P, Chiolero R. Which factors influence glycemic control in the intensive care unit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(2):205-10.
3. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2069-71.
4. Stegenga ME, Crabben SN, Blümer RME, Levi M, Meijers JCM, Serlie MJ, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 2008;112(1):82-9.
5. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1471-8.
6. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003;290(15):2041-7.
7. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive Insulin Therapy in Medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
8. Christiansen C, Toft P, Jørgensen HS, Andersen SK, Tønnesen E. Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2004;30(8):1685-8.
9. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
10. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):992-1000.
11. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
12. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39.
13. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multicentre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1738-48.
14. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-44.
15. Griesdale DE, Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, 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.
16. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. *Chest*. 2007;132(1):268-78.
17. Chan RP, Galas FR, Hajjar LA, Bello CN, Piccioni MA, Auler JO Jr. Intensive perioperative glucose control does not improve outcomes of patients submitted to open-heart surgery: a randomized controlled trial. *Clinics*. 2009;64(1):51-60.
18. Aragon D. Evaluation of nursing work effort and perceptions about blood glucose testing in tight glycemic control. *Am J Crit Care*. 2006;15(4):370-7.
19. Kanji S, Jones E, Goddard R, Meggison HE, Neilipovitz D. Efficiency and safety of a Standardized protocol for intravenous insulin therapy in ICU patients with neurovascular or head injury. *Neurocrit Care*. 2010;12(1):43-4.
20. Campos JF, David HSL. Work context assessment in Intensive Therapy Units from the perspective of work psychodynamics. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2011 [cite 2012 Mar 19]; 45(2):363-8. Available from: [http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n2/en\\_v45n2a08.pdf](http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n2/en_v45n2a08.pdf)
21. Rezende E, Silva Júnior JM, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics*. 2008;63(4):457-64.
22. Santiago CM, Fernandes CH, Nogueira MS, Veiga EV, Cárnio EC. Utilização do óxido nítrico como terapêutica: implicações para a enfermagem. *Rev Latino Am Enferm*. 2000;8(6):76-82.