

**CARLOS EDUARDO ELIAS DOS PRAZERES**

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO  
PROTOCOLO DE INFUSÃO DE INSULINA DE YALE EM  
PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS INTERNADOS NA  
UTI DO HOSPITAL DE CARIDADE**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina como requisito  
para a conclusão do Curso de Graduação  
em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**CARLOS EDUARDO ELIAS DOS PRAZERES**

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO  
PROTOCOLO DE INFUSÃO DE INSULINA DE YALE EM  
PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS INTERNADOS NA  
UTI DO HOSPITAL DE CARIDADE**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina como requisito  
para a conclusão do Curso de Graduação  
em Medicina.**

**Coordenador do Curso: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima**

**Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Marisa Helena César Coral**

**Co-orientador: Dr. José Roberto de Carvalho Diener**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2006**

*“Se eu pudesse deixar algum presente a você,  
Deixaria aceso o sentimento  
De amar a vida dos seres humanos  
A consciência de aprender tudo o que foi ensinado  
Pelo tempo afora.  
Lembraria os erros que foram cometidos  
Para que não mais se repetissem.  
Deixaria para você,  
Se pudesse,  
O respeito àquilo que é indispensável:  
Além do pão... o trabalho.  
Além do trabalho... a ação.  
E, quando tudo mais faltasse, um segredo:  
O de buscar no interior de si mesmo  
A resposta e a força para encontrar  
A saída.”*

*Mahatma Ghandi.*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Carlos Alberto dos Prazeres e Regina Elias Prazeres, pelas tantas coisas que só o amor compreende.

Ao meu irmão, João Pedro Elias Prazeres, sinônimo de amizade e compreensão. Com ele viver é um ato de amor livre de julgamentos. Obrigado pelos seus atos simples e tão grandiosos que me rodeiam e tanto me ensinam.

À Marisa Helena César Coral, pela atenção, pela dedicação e pelo entusiasmo quanto ao tema do estudo. Ao José Roberto de Carvalho Diener, pela sua organização, disciplina e conhecimento, alicerces sólidos nos quais este trabalho pode se desenvolver. Obrigado por despertarem em mim o senso da investigação e aprimorarem o meu discernimento, cada vez mais importante para uma prática médica fiel ao benefício do paciente.

Ao Antônio Carlos Marasciúlo, pela sua visão crítica diante dos dados e por conseguir transformá-los em resultados mensuráveis.

À Ângela Bado, pelo seu amor que me faz fortalecer, pelos momentos de descontração e pelo aconchego que sempre me dispôs.

A todos meus amigos, que nestes seis anos, compartilhei momentos de intensa felicidade e pude dividir períodos de desilusão, em especial Ari, Guilherme, Luiz Fernando, Mariana, Marina e Mark. Sou grato a todos vocês por me fazerem conhecer e vivenciar, na sua plenitude, o completo significado do que é ser amigo.

À Rosane e Cláudia, que conseguiram localizar os pacientes, passo fundamental à concretização do estudo; e a todos os pacientes que permitiram a utilização dos dados para a elaboração deste trabalho.

A equipe do arquivo médico do Hospital de Caridade, Eliane, Naira, Eraldo e Jane, que me faziam rir em meio a tantos prontuários e poeira.

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a efetividade e segurança do Protocolo de Infusão de Insulina de Yale nos pacientes gravemente enfermos internados na UTI do Hospital de Caridade de Florianópolis.

**Desenho:** Coorte retrospectivo.

**Método:** Analisou-se os pacientes da UTI do Hospital de Caridade internados por mais de 24 horas, entre dezembro de 2004 a outubro 2005, que receberam terapia com insulina guiada pelo Protocolo de Yale. Foram coletados dados da internação na UTI, e as mensurações glicêmicas, com a respectiva dose de insulina empregada, durante o tratamento. Os dados foram comparados a um grupo controle histórico. Para a análise estatística foi utilizado o teste t de Student (significante  $p \leq 0,05$ ) e a estatística F.

**Resultados:** Preencheram os critérios de admissão para o Grupo Protocolo 52 pacientes, e 60 para o Grupo Controle. Os grupos mostraram diferença com relação ao escore APACHE II, glicemia da admissão, ao uso de nutrição enteral e de drogas vasoativas. Nos primeiros sete dias de insulino terapia, o Grupo Protocolo mostrou médias inferiores comparadas ao Grupo Controle ( $p < 0,001$ ). Efetuou-se um total de 5392 mensurações glicêmicas no Grupo Protocolo; no Controle um total de 2485 mensurações. A taxa de hipoglicemia/pcte/dia internação UTI não mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,226$ ). O tempo para atingir a faixa alvo glicêmica foi de 8,71 horas no Grupo Protocolo e 31,18 horas no Grupo Controle. O tempo médio de insulino terapia foi, respectivamente, 195,08 h e 186,19 h. O requerimento médio de insulina no Grupo Protocolo foi de 2,18 UI.

**Conclusão:** O Protocolo mostrou-se efetivo e seguro.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of the Yale Insulin Infusion Protocol in critically ill patients admitted to the Caridade Hospital ICU.

**Design:** Retrospective cohort study.

**Method:** All patients admitted to the ICU from December 2004 to October 2005, with length of stay of more than 24 hours and that received intensive insulin therapy guided by the Yale Protocol were included. Data from them were collected, including blood glucose levels with the respective dose of insulin infused, and compared to a historical control group. The Student's t test and F statistic were used for statistical analysis.

**Results:** 52 patients filled the criteria to integrate the Group Protocol and 60 to the Group Control. Analysis of both groups showed statistically significant difference regarding the APACHE II score, blood glucose levels at admission, administration of vasoactive drugs and the use of enteral nutrition. During the first 7 days of insulin therapy, the Group Protocol showed mean blood glucose levels lower than the Control Group ( $p < 0.001$ ). A total of 5392 measurements of blood glucose levels were performed in Group Protocol, whereas 2485 levels were measured in Group Control. The rate of hypoglycemia/patient/day in ICU did not show statistically significant difference ( $p=0.226$ ). The mean time to reach target blood glucose levels was 8.71 hours in the Group Protocol and 31.18 hours in the Group Control. The mean time of insulin therapy was 195.08 and 186.19 hours, respectively, with mean insulin infusion rate of 2.18 UI in the Group Protocol.

**Conclusion:** The Protocol revealed itself effective and safe.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|           |                                                          |
|-----------|----------------------------------------------------------|
| AACE      | ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE ENDOCRINOLOGISTAS                |
| CLÍNICOS  |                                                          |
| ACE       | COLÉGIO AMERICANO DE ENDOCRINOLOGISTAS                   |
| APACHE II | <i>ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION II</i> |
| CLM       | DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS                                    |
| DBPOC     | DOENÇA BRONCOPULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA                 |
| DCCT      | <i>DIABETES CONTROL COMPLICATIONS TRIAL</i>              |
| EV        | ENDOVENOSO                                               |
| GH        | HORMÔNIO DE CRESCIMENTO                                  |
| GIK       | GLICOSE, INSULINA E POTÁSSIO                             |
| HAS       | HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA                           |
| ICC       | INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA                        |
| IL        | INTERLEUCINA                                             |
| PO        | PÓS – OPERATÓRIO                                         |
| SC        | SUBCUTÂNEO                                               |
| TNF       | FATOR DE NECROSE TUMORAL                                 |
| UTI       | UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA                             |

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>FIGURA 1:</b> COMPARAÇÃO DO APACHE II ENTRE OS GRUPOS ESTUDADOS.....                                             | 8  |
| <b>TABELA 1:</b> DADOS DEMOGRÁFICOS.....                                                                            | 9  |
| <b>FIGURA 2:</b> PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS NA ADMISSÃO NA UTI.....                                                    | 10 |
| <b>FIGURA 3:</b> MÉDIA GLICÊMICA NOS PRIMEIROS SETE DIAS DE INSULINOTERAPIA.....                                    | 10 |
| <b>FIGURA 4:</b> PERCENTUAL DE PACIENTES DENTRO DA FAIXO ALVO GLICÊMICA DURANTE O TRATAMENTO COM INSULINA.....      | 11 |
| <b>FIGURA 5:</b> PROPORÇÕES DAS MENSURAÇÕES GLICÊMICAS.....                                                         | 11 |
| <b>FIGURA 6:</b> TAXA DE HIPOGLICEMIA POR PACIENTE POR DIA DE INTERNAÇÃO NA UTI.....                                | 12 |
| <b>FIGURA 7:</b> REQUERIMENTO MÉDIO DE INSULINA USADO NO GRUPO PROTOCOLO NOS PRIMEIROS SETE DIAS DE TRATAMENTO..... | 13 |
| <b>QUADRO 1:</b> VALORES GLICÊMICOS PARA ALTERAÇÃO NA TAXA DE INFUSÃO DE INSULINA.....                              | 26 |
| <b>QUADRO 2:</b> ALTERANDO A TAXA DE INFUSÃO DE INSULINA.....                                                       | 27 |
| <b>QUADRO 3:</b> UNIDADES DE INSULINA INFUNDIDAS CONFORME VARIAÇÃO DA GLICEMIA.....                                 | 27 |
| <b>QUADRO 4:</b> TRATAMENTO CONVENCIONAL.....                                                                       | 28 |

## SUMÁRIO

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| FALSA FOLHA DE ROSTO.....           | i    |
| FOLHA DE ROSTO.....                 | ii   |
| DEDICATÓRIA.....                    | iii  |
| AGRADECIMENTOS.....                 | iv   |
| RESUMO.....                         | v    |
| <i>ABSTRACT</i> .....               | vi   |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... | vii  |
| LISTA DE TABELAS.....               | viii |
| SUMÁRIO.....                        | ix   |
| <br>                                |      |
| 1. INTRODUÇÃO.....                  | 1    |
| 2. OBJETIVOS.....                   | 4    |
| 3. MÉTODO.....                      | 5    |
| 3.1. Delineamento da pesquisa.....  | 5    |
| 3.2. Local.....                     | 5    |
| 3.3. População estudada.....        | 5    |
| 3.3.1. Grupo Controle.....          | 5    |
| 3.3.2. Grupo Protocolo.....         | 6    |
| 3.4. Variáveis Analisadas.....      | 6    |
| 3.5. Aspectos Éticos.....           | 7    |
| 3.6. Análise Estatística.....       | 7    |
| 4. RESULTADOS.....                  | 8    |
| 5. DISCUSSÃO.....                   | 14   |
| 6. CONCLUSÕES.....                  | 20   |
| <br>                                |      |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....     | 21   |
| NORMAS ADOTADAS.....                | 23   |
| ANEXOS.....                         | 24   |

## 1. INTRODUÇÃO

Os pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) estão sob estado de estresse fisiológico em virtude da gravidade do seu quadro clínico, predispondo-os a diversos distúrbios endócrinos, tais como a hiperglicemia<sup>1</sup>.

Este estado hiperglicêmico induzido pelo estresse é caracterizado por baixos níveis de insulina somados à resistência periférica à insulina, na presença de hipersecreção de hormônios contra-reguladores, como as catecolaminas, glucagon, cortisol e hormônio de crescimento<sup>2</sup>. Além disso, possíveis intervenções, como a corticoterapia, terapia com vasopressores e suporte nutricional, podem contribuir para o desenvolvimento deste estado hiperglicêmico<sup>3</sup>.

As catecolaminas exercem efeito inibitório sobre a secreção da insulina, pela ativação dos receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos nas células beta pancreáticas. Também estimulam a gliconeogênese e a glicogenólise nos hepatócitos e músculos esqueléticos e alteraram a sinalização do receptor à insulina nas células musculares esqueléticas. Além disso, estimulam a lipólise que, por aumentar a quantidade de ácidos graxos livres, agem inibindo diretamente a secreção de insulina. O hormônio de crescimento (GH) e o cortisol provocam resistência periférica à insulina, especialmente nas células musculares esqueléticas, aumentam a lipólise e a gliconeogênese. O glucagon estimula a gliconeogênese e a glicogenólise hepática. O aumento na produção de citocinas observados nestes pacientes, principalmente fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (IL), IL-1, IL-6, conduzem também ao estado hiperglicêmico, através da alteração na sinalização do receptor nas células musculares esqueléticas, provocando resistência à insulina, e pela resistência hepática à insulina<sup>4</sup>.

Até há alguns anos, a hiperglicemia era tida como uma resposta apropriada ao estresse. Entretanto, ela é reconhecida, atualmente, como um sinal de mau prognóstico, incluindo a mortalidade<sup>5, 6, 7</sup>. Em nível cerebral, estudos demonstraram que a concentração elevada de glicose sanguínea em pacientes críticos tem vários efeitos deletérios sobre a função neurológica<sup>8, 9</sup>, enquanto que a prevenção da hiperglicemia com insulinoterapia intensiva durante os cuidados intensivos protege contra danos ao sistema nervoso central e periférico<sup>10</sup>.

No estudo DIGAMI<sup>11</sup>, o qual conduziu pacientes pós-infarto agudo do miocárdio com infusão de glicose, insulina e potássio (GIK), foi observado diferença significativa na taxa de

mortalidade após um ano entre os grupos tratados convencionalmente e aqueles tratados com infusão de GIK. Isto pode ser explicado pelo fato de o estresse hiperglicêmico acarretar em aumento na produção de superóxido pelas mitocôndrias, varrendo o óxido nítrico endógeno, resultando em instabilidade elétrica cardíaca e aumento do tônus vascular periférico<sup>4</sup>.

Em nível imunológico, verificou-se que a hiperglicemia atua no sistema complemento, inativando-o; provoca irregularidade da aderência granulocítica, piora a fagocitose, retarda a quimiotaxia e reduz a atividade bactericida<sup>12</sup>. Estas alterações predis põem ao desenvolvimento de infecção, principalmente no período pós-operatório<sup>13</sup>.

Em 2001, o estudo de Van den Berghe *et al*<sup>7</sup>, estudo pioneiro neste tema, demonstrou que a normalização dos níveis de glicose sanguínea melhorou os resultados clínicos dos pacientes envolvidos. Neste estudo, aplicou-se um protocolo de infusão contínua de insulina via endovenosa (EV) em uma população adulta, admitida em uma UTI pós-cirúrgica, objetivando manter a glicemia entre 80 – 110 mg/dl. Esta intervenção reduziu sobremaneira a morbimortalidade nos pacientes alocados no grupo de tratamento insulínico intensivo comparado aos resultados vistos nos pacientes tratados de modo convencional.

A partir dos resultados de Van den Berghe<sup>7</sup>, a abordagem da hiperglicemia nos pacientes críticos e o controle estrito da glicemia com o uso de infusão contínua de insulina endovenosa foi rapidamente incorporado ao armamentário terapêutico das UTI's. Consequentemente, pesquisas foram iniciadas procurando evidenciar se o efeito benéfico observado se atribuía à insulina, ao controle glicêmico estrito ou a somatória de ambos.

Greet Van den Berghe *et al*<sup>14</sup>, relataram que a diminuição dos níveis de glicose sanguínea, ou os efeitos refletidos pela normoglicemia, mais do que a quantidade de insulina utilizada, é que estão relacionados com os efeitos protetores sobre a morbidade e mortalidade vistos na terapia intensiva com insulina. Vanhorebeek *et al*<sup>15, 16</sup>, atribuíram parte deste benefício à proteção da mitocôndria e parte, a diminuição da toxicidade da glicose sobre o sistema imune. Ao analisar mitocôndrias de hepatócitos e de músculo esquelético, verificaram que as mitocôndrias dos hepatócitos dos pacientes tratados convencionalmente apresentavam graves anormalidades ultraestruturais, ausentes nos pacientes tratados de modo intensivo. Na prática, relatam que esta disfunção mitocondrial está associada com o distúrbio no metabolismo de energia, com conseqüente disfunção de múltiplos órgãos, causa bastante comum de morte na UTI. Ademais, mostraram que a insulina provoca uma correção parcial do perfil lipídico e atenua a síndrome catabólica oriunda de uma enfermidade grave, efeito este bem conhecido. A prevenção da exacerbada resposta inflamatória e proteção do miocárdio, ilustram outras propriedades insulínicas observadas. Corroborando estes achados,

Ellger *et al*<sup>17</sup>, verificaram que os benefícios encontrados no grupo tratado de modo intensivo com insulina deveu-se, principalmente, à manutenção da normoglicemia, enquanto que os efeitos da insulina não relacionados à glicose exerceram pouco efeito e foram órgão específicos. O próprio Vanhorebeek<sup>16</sup> verificou que o risco de morte se associou linearmente com o grau de hiperglicemia.

Portanto, as evidências apontavam para esta nova estratégia na terapia intensiva, o que fez com que vários protocolos fossem desenvolvidos. No entanto, os protocolos mostravam-se de difícil aplicação, requisitando a constante presença do corpo clínico que o desenvolveu, não proporcionando a pronta correção da hiperglicemia pela equipe responsável, fazendo com que os pacientes ficassem mais tempo expostos aos efeitos deletérios da hiperglicemia.

James S. Krinsley<sup>18</sup>, empregou um protocolo objetivando manter níveis glicêmicos entre 80 e 140 mg/dl, através, também, da terapia contínua com insulina EV. Este autor observou redução da mortalidade, redução de disfunções orgânicas e redução no tempo de internação na UTI, em uma população heterogênea (admissões por causas clínicas e cirúrgicas) de pacientes adultos gravemente enfermos, internados em uma UTI mista. Estende, então, os resultados encontrados em Leuven para pacientes não cirúrgicos, e aumenta a faixa da glicemia controle para até 140 mg/dl, não prejudicando nos resultados, e permitindo maior segurança na adoção clínica do mesmo, haja vista reduzir o risco de eventos hipoglicêmicos. Entretanto, esta faixa mais ampla não é aceita por todos, que recomendam o controle glicêmico estrito entre 80 a 110 mg/dl, haja vista ser embasado em um ensaio clínico randomizado e duplo cego.<sup>19</sup>

Em 2004, Goldberg *et al*<sup>20</sup>, propuseram o Protocolo de Infusão de Insulina de Yale, no qual se incorporou a mensuração dos níveis glicêmicos, a taxa de variação da glicemia e a taxa de infusão de insulina corrente. Aplicado a uma população de pacientes adultos graves internados em uma UTI por diagnósticos clínicos, o protocolo mostrou-se seguro e eficaz no seu objetivo: manter um controle estrito da glicemia em pacientes com enfermidades graves através da infusão contínua de insulina EV pelo corpo de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva.

Em setembro de 2004, pela necessidade do controle glicêmico estrito, aprovou-se a utilização do Protocolo de Yale<sup>20</sup> no Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Caridade. Este estudo, portanto, visa avaliar o resultado da utilização deste Protocolo no período de dezembro de 2004 a outubro de 2005, de forma a confirmar a sua efetividade e segurança, observados no estudo original de Goldberg.<sup>20</sup>

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Avaliar a efetividade e segurança do Protocolo de Infusão de Insulina de Yale, para o controle estrito da glicemia, nos pacientes gravemente enfermos internados na UTI do Hospital de Caridade de Florianópolis, comparando-o com um grupo controle histórico.

### **2.2 Específicos**

- Determinar o tempo de uso do protocolo e do tratamento convencional, por paciente;
- Avaliar os valores glicêmicos ao início e ao fim do tratamento intensivo e convencional de insulina;
- Comparar o tempo para atingir a faixa alvo glicêmica entre os dois grupos;
- Determinar os episódios de hipoglicemia;
- Avaliar os percentuais glicêmicos dentro, acima e abaixo da faixa alvo glicêmica (80 a 140 mg/dl) durante o Protocolo de Yale e o tratamento convencional.

### **3. MÉTODO**

#### **3.1 Delineamento da Pesquisa**

Trata-se de um estudo de coorte histórica.

#### **3.2 Local**

A pesquisa desenvolveu-se no Hospital de Caridade de Florianópolis no Serviço de Terapia Intensiva.

Este serviço conta com 07 leitos, 11 médicos, 5 enfermeiros e 24 técnicos de enfermagem. Trata-se de uma unidade clínico-cirúrgica, onde há predomínio de internações por pacientes em pós – operatório, sobretudo de cirurgias eletivas.

#### **3.3 População Estudada**

Foram avaliados os pacientes internados na UTI do Hospital de Caridade no período compreendido entre dezembro de 2002 a outubro de 2003, e entre o mesmo período nos anos de 2004 a 2005.

##### **3.3.1 Grupo Controle**

###### **3.3.1.1 Fatores de Inclusão:**

- Período de internação na UTI entre dezembro de 2002 a outubro de 2003;
- Receber tratamento com insulina, chamado, aqui, de tratamento convencional.
- Atingir, durante a insulinoterapia, pelo menos uma glicemia  $\geq 200$  mg/dl.
- Consentimento Informado (Anexo 1).

###### **3.3.1.2 Fatores de Exclusão:**

- Pacientes menores de 16 anos;
- Alta antes de completar 24 horas de internação na UTI.
- Todos os valores glicêmicos  $< 200$  mg/dl durante o tratamento com insulina.

### **3.3.2 Grupo Protocolo**

#### **3.3.2.1 Fatores de Inclusão:**

- Período de internação na UTI compreendido entre dezembro de 2004 a outubro de 2005;
- Terapia com insulina endovenosa guiada pelo Protocolo de Yale durante a internação na UTI.
- Consentimento Informado (Anexo 1).

#### **3.3.2.2 Fatores de Exclusão:**

- Pacientes menores de 16 anos;
- Alta da UTI antes de completar 24 horas de internação nesta unidade.

### **3.4 Variáveis Analisadas**

Analisou-se os valores glicêmicos, tendo como base o Protocolo de Infusão de Insulina de Yale Modificado (Anexo 2), no grupo protocolo e, no grupo controle, baseados no tratamento convencional (Anexo 3).

Além das mensurações glicêmicas, o protocolo de pesquisa elaborado pelo pesquisador (Anexo 4) objetivou a coleta de dados durante o período de internação na UTI, de modo a caracterizar a população estudada (sexo, idade, peso, APACHE II<sup>21</sup>, diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus, glicemia ao início do tratamento, diagnóstico da admissão na UTI e intervenções durante a internação na UTI, tais como corticoterapia, nutrição parenteral e/ou enteral, uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica). Além disso, o protocolo de pesquisa objetivou a determinação do tempo de uso do tratamento glicêmico e do tempo gasto para atingir a faixa alvo estabelecida, o número de mensurações totais que cada paciente realizou, com o respectivo valor glicêmico.

Os dados foram, inicialmente, coletados dos prontuários médicos e transcritos para o protocolo de pesquisa. Posteriormente, foram armazenados no Microsoft Excel<sup>®</sup>.

Considerou-se o início do uso da terapia com insulina, no grupo controle, a primeira mensuração glicêmica  $\geq 200$  mg/dl após iniciado o tratamento com insulina.

Considerou-se como hipoglicemia moderada valores glicêmicos  $\leq 60$  mg/dl, e como hipoglicemia grave, glicemias  $\leq 40$  mg/dl.

Adotou-se como efetividade o poder do protocolo em manter a glicemia na faixa alvo estabelecida de 80 a 140 mg/dl. A segurança foi relacionada com a incidência dos episódios de hipoglicemia.

O diagnóstico de Diabetes Mellitus foi considerado quando mencionado no prontuário médico.

Os diagnósticos da admissão foram classificados de acordo com os diagnósticos presentes no sistema de estratificação de gravidade APACHE II<sup>21</sup> (Anexo 5).

### **3.5 Aspectos Éticos**

Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos sob o número 364/05.

### **3.5 Análise estatística**

Os dados foram coletados no protocolo padrão estabelecido para a pesquisa (Anexo 4) e armazenados no software Microsoft Excel<sup>®</sup> 2003.

Para análise estatística utilizou-se o programa Epiinfo 6.04.

Para o cálculo da segurança utilizou-se o teste da variância (estatística F).

Considerou-se o intervalo de confiança com 95%, sendo estatisticamente significativo quando  $p \leq 0,05$ , utilizando-se o teste T de Student.

## 4. RESULTADOS

O estudo envolveu 140 pacientes.

No grupo controle, somou-se 86 pacientes, dos quais 26 tiveram critérios de exclusão (18 pacientes não atingiram valores glicêmicos  $\geq 200$  mg/dl, seis obtiveram alta antes de completar 24 horas de internação na UTI e dois apresentaram ambos os critérios), resultando num total de 60 pacientes.

O grupo protocolo envolveu 54 pacientes, dos quais dois tiveram alta antes de completar 24 horas de internação na UTI, totalizando um grupo com 52 pacientes.

Quanto ao sexo, os grupos mostraram-se similares, com 27 (51,9%) pacientes do sexo masculino no grupo protocolo e 28 (46,7%) no grupo controle. A média da idade, em anos, foi, respectivamente, de 62,32 e 61,38. Quanto ao peso, a média foi de 73,82 kg no grupo protocolo e 75,06 kg no grupo controle. O índice APACHE II<sup>21</sup> foi de 22,88, no grupo protocolo, comparado com 19,48 no grupo controle, com  $p = 0,023$ , conforme se vê na figura 1. O diagnóstico de Diabetes Mellitus foi observado em 15 pacientes no grupo protocolo e em 24, no grupo controle ( $p = 0,21$ ). A glicemia média, ao início dos seus respectivos tratamentos, foi de 212,71 mg/dl no grupo protocolo e 257,88 mg/dl no grupo controle, com  $p = 0,0005$ . Trinta e dois pacientes do grupo protocolo fizeram uso de terapia com vasopressores, comparados a 23 pacientes no grupo controle ( $p = 0,014$ ); nutrição enteral foi administrada a 33 pacientes do protocolo e em 18 no controle ( $p = 0,0004$ ); nutrição parenteral e terapia com corticoesteróides não mostraram diferença entre os grupos.

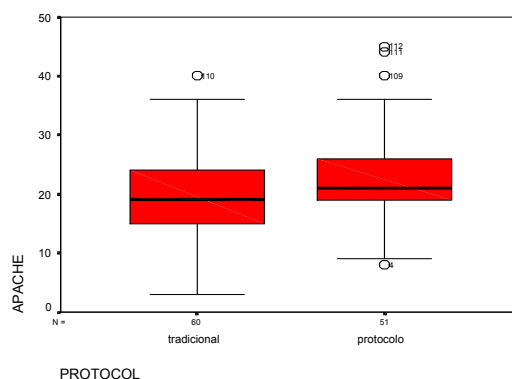


Figura 1: Comparação do índice prognóstico APACHE II<sup>21</sup> entre o grupo protocolo e o controle (Tradicional).

Quanto à categoria do diagnóstico na admissão, no grupo protocolo, 37 (71,2%) pacientes foram admitidos por diagnósticos clínicos, seguidos por pós-operatório eletivo (9 pacientes) e pós-operatório de cirurgia de urgência (6 pacientes); no grupo controle, 41 (68,3%) pacientes foram admitidos por diagnósticos clínicos, seguidos por pós-operatório eletivo (15 – 25%) e pós-operatório de cirurgia de urgência (4 - 6,7%). Não houve diferença estatística entre os grupos. Os principais diagnósticos são mostrados na figura 2.

Tabela 1: Dados demográficos

| <i>Característica</i>              | <i>Protocolo<br/>(n=52)</i> | <i>Controle<br/>(n=60)</i> | <i>p*</i> |
|------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------|
| Sexo Masculino <sup>†</sup>        | 27 (51,9%)                  | 28 (46,7%)                 |           |
| Sexo Feminino <sup>†</sup>         | 25 (48,1%)                  | 32 (53,3%)                 |           |
| Idade (anos) <sup>‡</sup>          | 62,32 (± 16,9)              | 61,38 (± 13,84)            | 0,41      |
| Peso (kg) <sup>‡</sup>             | 73,82 (± 15,4)              | 75,06 (± 16,82)            | 0,54      |
| APACHE II <sup>‡§</sup>            | 22,88 (± 8,14)              | 19,48 (± 7,45)             | 0,023     |
| Diabetes Mellitus <sup>†</sup>     | 15 (29%)                    | 24 (40%)                   | 0,21      |
| Glicemia Início tto <sup>‡  </sup> | 212,71 (± 68,91)            | 257,88 (± 65,73)           | 0,0005    |
| Categoria Admissão                 |                             |                            | 0,46      |
| CLM <sup>†¶</sup>                  | 37 (71,2%)                  | 41 (68,3%)                 |           |
| PO – eletivo <sup>†**</sup>        | 09 (17,3%)                  | 15 (25%)                   |           |
| PO – urgência <sup>†††</sup>       | 06 (11,3%)                  | 04 (6,7%)                  |           |
| Intervenções                       |                             |                            |           |
| Vasopressores <sup>†</sup>         | 32 (62%)                    | 23 (38%)                   | 0,014     |
| Nutrição Enteral <sup>†</sup>      | 33 (63%)                    | 18 (30%)                   | 0,0004    |
| Nutrição Parenteral <sup>†</sup>   | 5 (9,6%)                    | 10 (17%)                   | 0,274     |
| Corticoesteróides <sup>†</sup>     | 31 (60%)                    | 31 (52%)                   | 0,398     |

\* Considerou-se estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

<sup>†</sup> Dados fornecidos em número absoluto (%).

<sup>‡</sup> Dados fornecidos em média (± desvio padrão).

<sup>§</sup> Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.<sup>21</sup>

<sup>||</sup> Valores fornecidos em mg/dl.

<sup>¶</sup> Diagnósticos clínicos.

<sup>\*\*</sup> Pós – operatório de cirurgia eletiva.

<sup>††</sup> Pós – operatório de cirurgia de urgência.

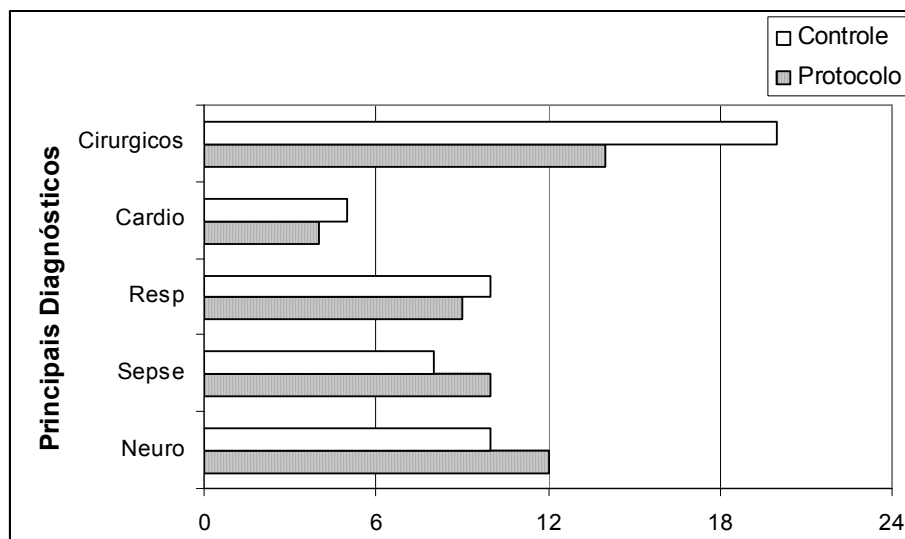


Figura 2: Principais classes diagnósticas na admissão na UTI dos pacientes envolvidos no estudo.

Com relação ao controle glicêmico dentro da faixa alvo estabelecida pelo Protocolo de Infusão de Insulina de Yale (80 a 140 mg/dl), nos sete primeiros dias de uso do tratamento, o grupo protocolo mostrou médias inferiores, estatisticamente significantes ( $p < 0,001$ ), em relação ao grupo controle, como é visto na figura 3

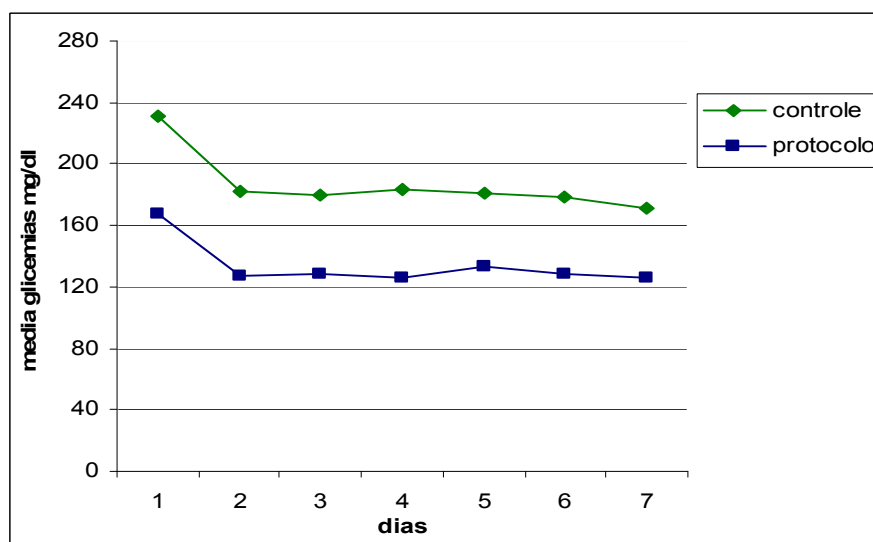


Figura 3: Média Glicêmica nos 7 primeiros dias de uso do tratamento com insulina.

Pelo exposto, durante o período acima mencionado, determinou-se a porcentagem de pacientes dentro da faixa alvo glicêmica (Figura 4).

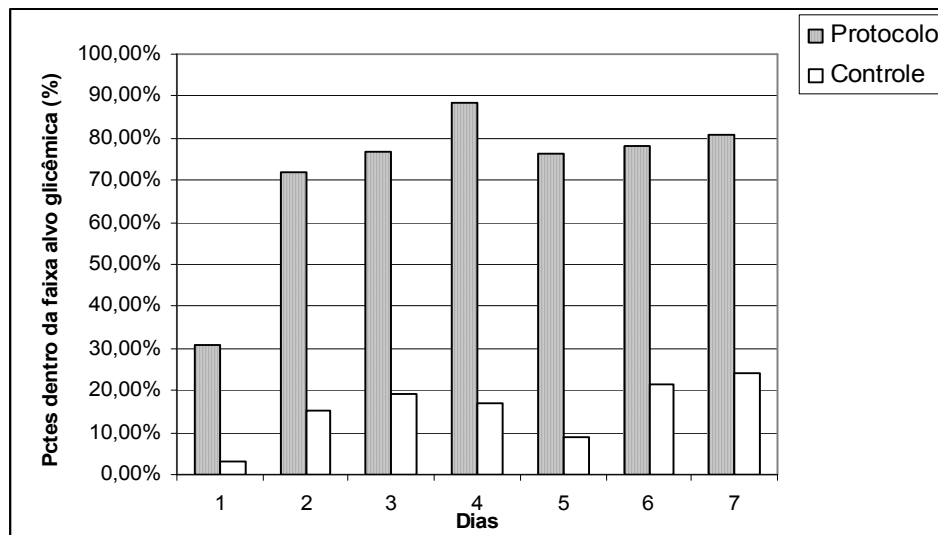


Figura 4: Porcentagem de pacientes dentro da faixa alvo glicêmica nos 7 primeiros dias de tratamento com insulina.

Dentre as mensurações glicêmicas, efetuou-se 5392 mensurações no grupo protocolo, enquanto que no grupo controle totalizou-se 2485. Do total de mensurações do grupo protocolo, 65% (3527) apresentaram valores dentro da faixa alvo, 30% (1597) acima e 5% (266) abaixo. No grupo controle, 32% (799) mostraram-se dentro da faixa, 65% (1619) acima e 2,7% (68) abaixo.

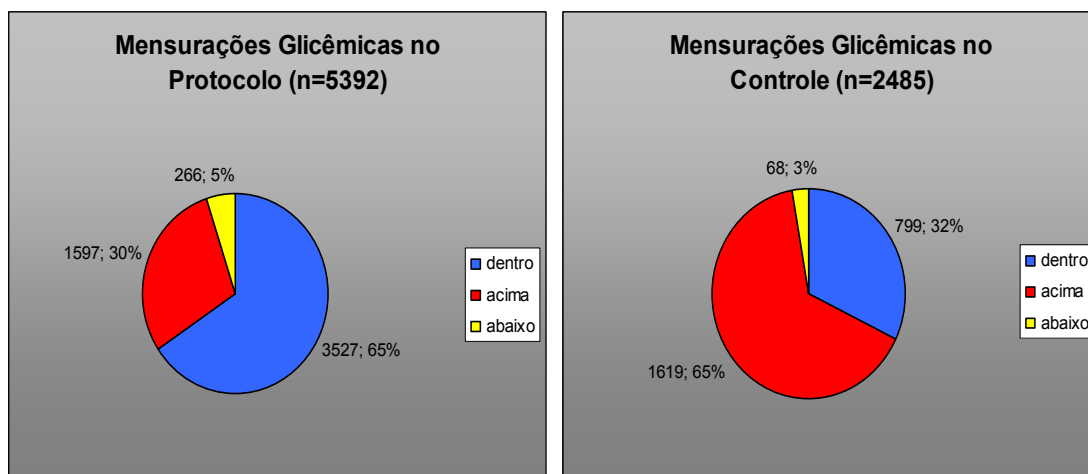


Figura 5: Proporções das mensurações glicêmicas dentro, acima e abaixo da faixa alvo estabelecida (80 a 140 mg/dl).

Com relação à incidência dos episódios de hipoglicemia em relação ao total de mensurações, no grupo protocolo observou-se 4 episódios hipoglicêmicos graves (0,07%), em 4 pacientes distintos (7,7%); no grupo controle, houve 3 episódios (0,12%), em 2 pacientes (3,3%). Avaliando-se a incidência de hipoglicemia moderada, no grupo protocolo verificou-se

um total de 44 episódios (0,82%), em 18 pacientes (34,6%). Já no grupo controle, a incidência de episódios hipoglicêmicos moderados foi de 19 (0,76%), em 11 pacientes (18,3%). No grupo protocolo todos os episódios hipoglicêmicos foram prontamente corrigidos com 25g de glicose EV (50 ml de glicose a 50%), não acarretando em danos ao paciente.

Ao se calcular a taxa de hipoglicemia ( $\leq 60$  mg/dl) por paciente por dia de internação na UTI, o grupo protocolo obteve uma média de 0,06318 (mediana = 0), com o valor máximo atingindo uma taxa de 0,45. No grupo controle, os valores obtidos foram de uma taxa média de 0,0381 (mediana = 0), com taxa máxima de 0,5, o valor de p obtido foi de 0,226.

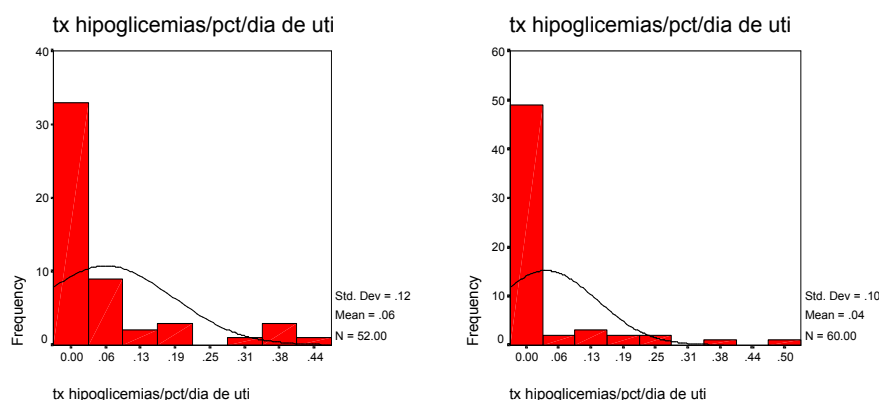


Figura 6: Taxa de hipoglicemia por paciente por dia de internação na UTI no grupo protocolo e controle, respectivamente.

O tempo médio decorrido para atingir a respectiva faixa alvo a partir do início da terapia com insulina foi de 8,71 horas no grupo protocolo comparado a 31,18 horas no grupo controle, com  $p=0,005$ . As medianas foram, respectivamente, 7 e 9,5 horas. Dos 60 pacientes do grupo controle, 32 pacientes conseguiram atingir a faixa alvo durante o respectivo tratamento. Todos os pacientes do grupo protocolo atingiram a faixa alvo.

O tempo médio de uso de tratamento com insulina, de acordo com os grupos, foi de 195,08 horas no grupo protocolo, enquanto que no grupo controle o tempo médio foi de 186,19 horas, com  $p=0,8$ . Os respectivos valores das medianas foram de 156 horas no protocolo e 97 horas no controle.

Durante o tratamento, a média glicêmica dos pacientes sob o Protocolo de Yale foi de 131,22 mg/dl (mediana = 123 mg/dl), ao passo que no grupo sob tratamento convencional, a média foi de 181,71 mg/dl (mediana = 166 mg/dl). Ao final do tratamento, as glicemias médias foram de 119,56 mg/dl e 175,93 mg/dl, nos grupos protocolo e controle, respectivamente. Os valores da mediana, em mg/dl, foram, respectivamente, 111,5 e 159.

Com relação ao requerimento médio de insulina horário nos primeiros sete dias de terapia guiada pelo Protocolo de Yale, os pacientes fizeram uso médio de 2,18 UI de insulina/h (mediana de 2 UI).

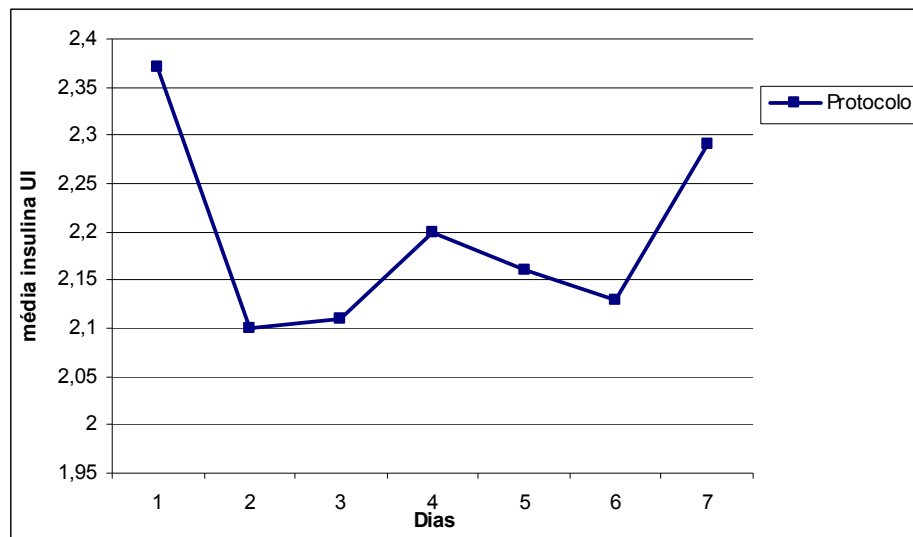


Figura 7: Requerimento médio de insulina, nos primeiros sete dias, no grupo sob insulino terapia intensiva.

## 5. DISCUSSÃO

As conseqüências da hiperglicemia crônica são bem conhecidas nos pacientes Diabéticos. O estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>22</sup> demonstrou que pacientes com Diabetes Mellitus tipo I tratados com insulina de forma intensiva desenvolveram menos retinopatia, nefropatia e neuropatia comparados aos que receberam tratamento convencional.

No que diz respeito aos pacientes críticos, a elevação da glicemia durante um período de enfermidade crítica, um marcador previamente ignorado ou descrito como adaptativo, tornou-se alvo de importância terapêutica depois que o estudo de Van den Berghe<sup>7</sup> indicou redução na mortalidade entre os pacientes tratados de modo intensivo com insulino terapia. Neste ensaio clínico<sup>7</sup>, o tratamento intensivo foi aplicado a uma população pós – cirúrgica em uso de ventilação mecânica. Esta intervenção fez reduzir a taxa de mortalidade em 32% ao comparar o tratamento intensivo com o convencional. Entre os pacientes que receberam cuidados intensivos por mais do que cinco dias, a redução foi ainda mais significativa (mortalidade de 20,2% no tratamento convencional comparado a 10,6% no tratamento intensivo,  $p = 0,005$ ). Sobre a mortalidade intra – hospitalar geral houve uma redução de 34%. Ademais, a terapia intensiva com insulina também reduziu o uso dos recursos intensivos, como a ventilação mecânica, e o risco de complicações que são comuns entre os pacientes que requerem cuidados intensivos, incluindo episódios de septicemia e a correspondente necessidade de terapêutica antibiótica prolongada, insuficiência renal aguda (redução de 41%) e polineuropatia (redução de 44%). A grande redução na mortalidade envolveu mortes devido à falência de múltiplos órgãos com a prevenção do foco séptico.

Em seu estudo publicado em fevereiro de 2006<sup>23</sup>, o qual adotou o mesmo protocolo utilizado em 2001<sup>7</sup> a uma população de pacientes gravemente enfermos por diagnósticos clínicos, Van den Berghe encontrou redução da mortalidade nos pacientes que ficaram internados na UTI por um período superior a três dias. Nos pacientes que receberam alta antes de completar três dias de internação, a terapia intensiva com insulina reduziu a morbidade, reflexo da redução da insuficiência renal aguda e do desmame precoce do suporte ventilatório, mas não a mortalidade. A autora observou que, entre os pacientes internados na UTI por pelo menos três dias, a redução na mortalidade intra-hospitalar associada com o tratamento

intensivo com insulina foi similar ao encontrado em seu estudo prévio<sup>7</sup>, e excedeu o efeito que a terapia provocou sobre a mortalidade na UTI, indicando que esta intervenção possui um efeito continuado. De fato, em seu estudo sobre a terapia intensiva com insulina e o Sistema Nervoso Central<sup>10</sup>, os pacientes tratados de modo intensivo com insulina obtiveram reabilitação, a longo prazo, superior aos pacientes tratados de modo convencional.

Diferente do estudo de Leuven<sup>7</sup>, onde o tratamento intensivo foi empregado a pacientes pós – cirúrgicos, o protocolo desenvolvido por Krinsley<sup>18</sup> foi aplicado a pacientes internados em uma UTI mista, admitidos tanto por diagnósticos clínicos como cirúrgicos, o mesmo que ocorreu no estudo aqui proposto. O protocolo empregado na UTI do Hospital de Stamford<sup>18</sup>, Estados Unidos, reduziu a média da glicose sanguínea de 152,3 para 130,7 mg/dl ( $p < 0,001$ ), marcado por uma redução de 56,3% no percentual de valores glicêmicos acima de 200 mg/dl, sem mudança significativa na taxa de hipoglicemia. Este aumento do controle glicêmico associou-se à diminuição na mortalidade e no desenvolvimento de insuficiência renal aguda, e na redução da transfusão sanguínea. Krinsley<sup>18</sup> explica que a adoção de uma taxa mais ampla do que a utilizada por Van den Berghe<sup>7</sup> foi devido às características da sua unidade, que, provavelmente, representa a configuração da maioria das UTI's, de não ter um corpo clínico específico para o desenvolvimento de pesquisas e, principalmente, a adesão dos enfermeiros que, mostraram-se mais seguros em trabalhar com uma faixa mais ampla, passo fundamental para que o controle glicêmico estrito seja incorporado à rotina do serviço<sup>24</sup>.

No entanto, há barreiras práticas para a implantação de protocolos. No que concerne ao controle estrito da glicemia através da infusão de insulina em pacientes graves em uma UTI, na medida em que necessita da mensuração dos níveis glicêmicos com maior frequência, anotação destes resultados e cálculo para a quantificação da insulina administrada, acarreta em maior ônus sobre a equipe intensivista. Além disso, com a variabilidade do estado clínico, mudanças no suporte nutricional e saídas da unidade para procedimentos diagnósticos, acabam por provocar alterações frequentes no requerimento da insulina, dificultando a adesão dos profissionais ao protocolo<sup>20</sup>.

Portanto, devido a estas dificuldades práticas, vários protocolos foram propostos e analisados. Em 2004, Goldberg *et al*<sup>20</sup> propuseram o Protocolo de Infusão de Insulina de Yale. Este, além da mensuração dos níveis glicêmicos, leva em consideração a taxa de variação da glicemia e a infusão de insulina corrente. Aplicado a uma população de pacientes adultos graves internados em uma UTI por diagnósticos clínicos, principalmente por insuficiência respiratória, o protocolo foi empregado nos pacientes que excederam níveis glicêmicos de 200 mg/dl, objetivando manter a glicemia numa faixa entre 100-139 mg/dl. Pela incorporação dos

três fatores (glicemia, variação da glicemia e taxa de infusão de insulina), o respectivo protocolo se mostrou de fácil aplicabilidade, seguro e eficaz no seu objetivo: manter um controle estrito da glicemia em pacientes gravemente enfermos.

Pelas características acima citadas, e pela necessidade do controle estrito da glicemia nos pacientes críticos, adotou-se o Protocolo de Infusão de Insulina de Yale no Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Caridade. Nos primeiros onze meses de uso, um total de 54 pacientes se beneficiou do mesmo, constituindo, portanto, a população do presente estudo, sendo que dois pacientes tiveram critérios de exclusão.

Apesar da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Caridade se caracterizar por ser uma UTI predominantemente cirúrgica, sobretudo de cirurgias eletivas, os pacientes submetidos à terapia intensiva com insulina foram admitidos principalmente por diagnósticos clínicos. Causas neurológicas, sepse e relacionados ao sistema respiratório foram os predominantes; os pacientes cirúrgicos totalizaram 29% dos envolvidos.

Quando se analisa a composição dos grupos estudados, a literatura apresenta predominância majoritária do sexo masculino sobre o feminino, como no nosso estudo, porém com proporções superiores<sup>1, 7, 10, 18, 20, 25, 26, 27</sup>. A média de idade foi similar à encontrada na literatura<sup>1, 7, 10, 20, 25, 28</sup>. No entanto, a maioria dos estudos<sup>7, 10, 18, 25, 26</sup> mostra valores menores do índice prognóstico APACHE II<sup>21</sup> aos encontrados no presente estudo, indicando maior gravidade na nossa população, índice similar ao visto no estudo original<sup>20</sup> e no estudo de Van den Berghe com pacientes clínicos.<sup>23</sup>

Além de um valor maior relacionado ao APACHE II<sup>21</sup> quando se compara os pacientes do grupo protocolo com a população de outros estudos, este grupo de pacientes, ao ser comparado com o grupo controle, difere com relação ao aporte nutricional e terapia com drogas vasoativas. Ambas as intervenções ajudam a um maior descontrole glicêmico, seja por aumentar o aporte calórico, através da nutrição enteral, seja por uma série de alterações no metabolismo dos carboidratos (gliconeogênese, glicogenólise e inibição da secreção de insulina) que condicionam à hiperglicemia, resultado do uso de drogas vasoativas.

Sabendo-se, então, da composição do grupo estudado e da sua gravidade, ao se analisar a efetividade do Protocolo de Infusão de Insulina de Yale empregado no Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Caridade, pode-se concluir que o mesmo obteve sucesso em manter as glicemias dos pacientes entre 80 e 140 mg/dl. Assim como no protocolo original<sup>20</sup>, quanto no empregado pelo Hospital de Caridade, houve diferença estatística significativa ao se analisar os dois grupos com relação à manutenção da glicemia no alvo objetivado, com valor de  $p < 0,001$ . Krinsley<sup>18</sup>, que adotou a mesma faixa alvo glicêmica do que no nosso

estudo e utilizou o protocolo em uma UTI mista, também encontrou redução significativa da média glicêmica, com  $p < 0,001$ .

No protocolo original<sup>20</sup>, onde os valores glicêmicos objetivados variavam de 100 a 139 mg/dl, o tempo decorrido para atingir a respectiva faixa foi de 10,1 horas (mediana 9 h), comparado a 8,71 horas (mediana 7 h) no presente estudo. Analisando-se os grupos protocolo e controle, os pacientes que fizeram uso da terapia intensiva com insulina, atingiram valores glicêmicos preconizados mais rapidamente, 8,71 versus 31,18 horas (no grupo controle somente 32 pacientes atingiram valores glicêmicos abaixo de 140 mg/dl). Somado a isto, mantiveram-se dentro da faixa alvo durante o tratamento de modo constante, com mediana de 123 versus 166 mg/dl, e finalizaram os respectivos tratamentos com insulina com valores, também, mais baixos, mediana 111,5 versus 159 mg/dl. Conclui-se, portanto, que os pacientes tratados com insulina, guiados pelo protocolo, tiveram o tempo de exposição à hiperglicemia reduzido durante a internação na UTI. De acordo com Vanhorebeek<sup>16</sup> e Elgger<sup>17</sup>, é a manutenção da normoglicemia, mais do que a dose de insulina empregada, a responsável pelos efeitos benéficos observados nos pacientes.

A adaptação do Protocolo de Yale feita pelo Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Caridade, teve por objetivo uma maior segurança na utilização desta nova arma terapêutica, de modo a não ocasionar episódios hipoglicêmicos aos pacientes em tratamento. Ademais, baseado no estudo de James Krinsley<sup>18</sup>, onde um protocolo de infusão de insulina, objetivando valores glicêmicos menores do que 140 mg/dl, reduziu a mortalidade sem aumentar a incidência de hipoglicemia, deu sustentação na adoção deste intervalo glicêmico. O próprio Goldberg<sup>20</sup> coloca como faixa glicêmica clinicamente desejável a variação da glicemia entre 80 a 139 mg/dl, e como clinicamente aceitável entre 80 a 199 mg/dl.

Sendo assim, pode-se observar que a exposição à insulina via endovenosa, comparando-se o grupo protocolo e o controle, não resultou em aumento da incidência de hipoglicemia durante o tratamento. Apesar dos pacientes submetidos ao Protocolo de Yale apresentarem gravidade superior aos pacientes do grupo controle, determinada pelo APACHE II<sup>21</sup> (22,88 versus 19,48), e terem sido submetidos, com maior frequência, à terapia enteral e à terapia com drogas vasoativas, o que os predisponha a uma maior instabilidade orgânica e maior número de intervenções, ao se calcular a taxa de hipoglicemia por paciente por dia de internação na UTI, não houve diferença estatística significativa entre os grupos ( $p = 0,226$ ), confirmando sua segurança, tal como verificado no estudo original<sup>20</sup> e em outros protocolos propostos.<sup>1, 7, 18, 26</sup> Dos pacientes no estudo de Leuven em 2001<sup>7</sup>, 5,2% experimentaram hipoglicemia grave; Kanji<sup>28</sup> observou hipoglicemia grave em 4% dos seus pacientes. No

presente estudo, hipoglicemia grave incidiu em 7,7% dos pacientes. Como citado anteriormente, Krinsley<sup>24</sup> propôs a adoção de uma faixa alvo glicêmica mais ampla justamente para dar maior segurança no uso diário da intervenção, de modo a não resultar em insegurança nos profissionais responsáveis pela aplicação prática do procedimento, de modo a estimular a incorporação desta nova intervenção de forma automática e segura. Finney *et al*<sup>25</sup>, baseados em dados observacionais no seu estudo de 2003, sugerem que a taxa glicêmica menor do que 145 mg/dl, pode ser adequada, por diminuir a mortalidade e se associar com menor risco de hipoglicemia.

Foram efetuadas no estudo de Yale<sup>20</sup> um total de 5808 mensurações glicêmicas. No presente estudo totalizou-se 5392 mensurações. Destes totais, as proporções de glicemias dentro da faixa alvo mostraram-se equivalentes (65% versus 66%). Ao comparar-se o controle glicêmico entre pacientes sob o protocolo e àqueles sob tratamento convencional, 5392 versus 2485 mensurações, percebe-se grande diferença no acompanhamento do perfil glicêmico dos mesmos. Tal fato contribui de forma direta para um seguimento clínico mais favorável destes pacientes quando internados na UTI, haja vista ter-se um maior controle sobre as condições metabólicas, resultando em pronta correção quando há adversidade. Corroborando esta hipótese, tem-se o fato de que os tratamentos empregados no grupo protocolo e controle não mostraram diferença estatística com relação ao seu tempo de uso ( $p = 0,8$ ), mas mostraram diferença no total de mensurações efetuadas.

Analisando-se, então, o tempo de uso do protocolo, comparando-se, agora com o estudo de Goldberg *et al*<sup>20</sup>, a mediana da duração foi de 61 horas, o que diferiu enormemente do nosso estudo, que apresentou mediana de 156 horas. No entanto, o tempo médio gasto para atingir a faixa alvo foi de 10,1 versus 8,71h, respectivamente. Este período longo de tratamento no estudo pode ser explicado pela gravidade dos pacientes envolvidos, condicionando-os a um maior período de internação na UTI (média = 14,7 dias e mediana = 12 dias). Porém, no estudo de Goldberg<sup>20</sup>, o parâmetro analisado para se quantificar a gravidade do paciente na admissão foi o mesmo utilizado neste estudo, índice APACHE II<sup>21</sup>, e mostrou valores proporcionais aos aqui encontrados. Contudo, Goldberg<sup>20</sup> não relatou em seu estudo valores relacionados ao tempo de internação, não se podendo, com isso, analisar se os pacientes do estudo de Yale<sup>20</sup> tiveram um período de internação mais curto tal qual o período de terapia.

Analisando-se o requerimento médio de insulina, encontrou-se mediana inferior ao estudo de Goldberg<sup>20</sup>, 2 UI/h e 4 UI/h, respectivamente. Em um estudo publicado em 2003, Greet Van Den Berghe<sup>14</sup> concluiu que os efeitos clínicos benéficos observados com o

tratamento intensivo com insulina são decorrentes da manutenção da normoglicemia mais do que da dose de insulina administrada, sendo reforçada, posteriormente pelos achados de Vanhorebeek<sup>16</sup> e Ellger<sup>17</sup>. Nesse estudo, a autora observou que a dose de insulina só esteve relacionada à prevenção de insuficiência renal aguda, sendo que a redução na mortalidade, polineuropatia, bacteremia e inflamação estavam ligadas diretamente ao controle glicêmico, independente da dose de insulina administrada. Em outro estudo em 2005<sup>16</sup>, a mesma verificou uma correlação direta entre a mortalidade e o grau de hiperglicemia, confirmando que o controle glicêmico tem um papel muito mais importante para um seguimento clínico favorável do paciente do que a dose de insulina administrada.

Pelo exposto, percebe-se que o Protocolo de Infusão de Insulina de Yale<sup>20</sup> no Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Caridade mostrou-se efetivo e seguro. Apesar da maior gravidade dos pacientes do grupo protocolo, esta intervenção foi capaz de manter a glicemia dentro da faixa objetivada de 80 a 140 mg/dl. Ademais, o uso da insulina de forma intensiva e via endovenosa não foi associado com o aumento da incidência de hipoglicemia quando comparado ao tratamento convencional. Pelo contrário, a utilização de insulino terapia intensiva resultou, conseqüentemente, num melhor acompanhamento do estado metabólico do paciente, haja vista as mensurações glicêmicas seqüenciais e uma maior preocupação quanto aos episódios hipoglicêmicos, justificando sua pronta correção.

No momento, estão em andamento dois ensaios clínicos multicêntricos com o objetivo de abranger em torno de 5000 pacientes cada um. O conhecimento exato dos mecanismos envolvidos irá abrir novas perspectivas para o desenvolvimento e aprimoramento de estratégias terapêuticas, a fim de melhorar, cada vez mais, o suporte ao paciente gravemente enfermo.

## 6. CONCLUSÕES

Diante dos resultados apontados pode-se concluir que:

1. O Protocolo de Infusão de Insulina de Yale mostrou-se efetivo em manter a glicemia dentro da faixa alvo de 80 a 140 mg/dl.
2. O Protocolo de Infusão de Insulina de Yale mostrou-se seguro.
3. O tempo médio de uso da terapia com insulina, de acordo com os grupos, não mostrou diferença estatística significativa.
4. As médias glicêmicas, tanto ao início do tratamento, quanto ao final, apresentaram valores inferiores no grupo protocolo em relação ao grupo controle.
5. Os pacientes do grupo protocolo atingiram a faixa alvo glicêmica mais rapidamente que os do grupo controle. Ademais, somente 32 pacientes, dos 60, do grupo controle atingiram, durante a terapia com insulina, valores glicêmicos abaixo de 140 mg/dl.
6. A terapia com insulina guiada pelo protocolo não aumentou a incidência de hipoglicemia nos pacientes sob insulino-terapia quando comparado ao grupo controle. Em nenhum dos grupos foi verificado danos decorrentes da hipoglicemia ao paciente.
7. O número de mensurações glicêmicas no grupo protocolo foi maior que o dobro das mensurações do grupo controle. A maior parte delas, no grupo protocolo, mostrou-se dentro da faixa alvo glicêmica (3527 = 65%), enquanto que no grupo controle, a maior parte esteve acima de 140 mg/dl (1619 = 65%).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Validation of an insulin infusion nomogram for intensive glucose control in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2005; 25(3): 352-59
2. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J. Clin. Invest.* 2004; 114(9): 1187-95.
3. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 748-756.
4. Lewis SK, Kane-Gill SL, Bobek MB, Dasta J. Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1243-51.
5. Vincent JL, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 2002; 6: S1-S18.
6. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 87(3):978-982.
7. 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; 345:1359-1367.
8. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. *Stroke* 2001; 32:2426-2432.
9. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J; Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005; 58(1):47-50.
10. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64: 1348-1353.
11. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
12. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, LeGoff MC, Allanie H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
13. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:352-61.
14. 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(2): 359-366.

15. 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; 365:53-59.
16. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Glycemic and nonglycemic effects of insulin: how do they contribute to a better outcome of critical illness? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 304-311.
17. 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: 1096-1105.
18. 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.
19. American College of Endocrinology and American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology Position Statement on Inpatient Diabetes and Metabolic Control. *Endocr Pract* 2004; 10(1):78-82.
20. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, BAailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27:461-467.
21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 3 (13): 818-29.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
23. 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.
24. Intensive glucose control in the ICU: an expert interview with James S. Krinsley, MD. *MedGenMed* [periódico na internet]. 2004 Feb [acessado em 2004 Aug 18]; 6(2):[aproximadamente 4 p.]. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/472707>
25. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290(15): 2041-2047.
26. Goldberg PA, Sakharova OV, Barret PW, Falko LN, Roussel MG, Bak L, et al. Improving glycemic control in the cardiothoracic intensive care unit: clinical experience in two hospital settings. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18(6): 690-698.
27. Zimmerman RC, Mlynarek ME, Jordan JA, Rajda CA, Mathilda H. An insulin infusion protocol in critically ill cardiothoracic surgery patients. *Ann Pharmacother* 2004;38:1123-1129.
28. Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2004; 30:804-810.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de Novembro de 2005.

## ANEXOS

### I. Termo de consentimento livre e esclarecido

#### AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO DE YALE EM PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS INTERNADOS NA UTI DO HOSPITAL DE CARIDADE.

O aumento do açúcar no sangue (hiperglicemia) é um achado comum nos pacientes graves internados na UTI. Este estado provoca uma série de problemas sobre vários órgãos e sistemas, como problemas no coração e cérebro, provocando maior chance de morte.

Para prevenir este aumento de açúcar no sangue e melhorar a condição clínica dos pacientes internados na UTI, o Hospital de Caridade utiliza um tratamento com insulina reconhecido em todo o mundo (Protocolo de Infusão de Insulina de YALE) desde setembro de 2004.

Esse estudo visa analisar esse tratamento, verificando sua segurança (que o tratamento não traga piora/risco ao paciente) e efetividade (que o açúcar no sangue consiga ser controlado).

Eu, Carlos Eduardo E. dos Prazeres, pesquisador principal do estudo, venho pedir a sua autorização para buscar os dados necessários ao estudo no prontuário médico.

Não será realizado nenhum procedimento clínico ou administração de remédios que não façam parte da rotina do serviço do Hospital de Caridade para o tratamento do respectivo paciente. O estudo será através da análise do seu prontuário. A participação neste estudo não terá nenhum custo para o paciente.

Qualquer dúvida que possa surgir poderá ser respondida pelo pesquisador, através do telefone (48) 3249-6387 / (48) 9928-6316 com Carlos, ou via email para: [carloseduprazeres@yahoo.com.br](mailto:carloseduprazeres@yahoo.com.br).

O paciente ou seu representante legal poderá, em qualquer momento do estudo, negar-se a continuar a participar do mesmo, devendo para isso entrar em contato com os telefones e/ou e-mail acima. Será garantido o seu total sigilo e a sua privacidade.

Eu \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_ ou seu representante legal após ler e entender o exposto, concordo em participar desta pesquisa.

Assinatura do Sujeito \_\_\_\_\_

Assinatura do Representante \_\_\_\_\_

Assinatura de quem obteve o consentimento \_\_\_\_\_

Florianópolis, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## **II. Protocolo de Infusão de Insulina de Yale Modificado**

Este protocolo de infusão de insulina EV é destinado a pacientes adultos com hiperglicemia, em UTI, mas não é especificamente talhado para indivíduos com emergências diabéticas, tais como cetoacidose diabética e estados hiperosmolares.

### **Iniciando uma Infusão de Insulina:**

- a) Se a glicemia ultrapassar 150 mg/dl em duas medições consecutivas, iniciar infusão EV contínua de insulina.
- b) Infusão de Insulina: 50 UI de insulina regular em 50 ml de soro fisiológico 0,9% (1 unidade = 1 ml), administrar em Bomba de Seringa em incremento de 0,5 unidades/h.
- c) “Priming”: descartar os primeiros 5 ml sempre que trocar o equipo perfusor (para saturar os sítios de ligação de insulina no equipo).
- d) Faixa alvo da glicemia: 80 a 140 mg/dl.
- e) Bolus e taxa de infusão inicial de insulina: dividir a glicemia inicial por 100 e arredondar para 0,5 unidades mais próxima para o bolus e taxa de infusão inicial.

### **Monitorização da Glicemia:**

- a) Medir glicemia capilar de hora em hora até estabilizada (3 valores consecutivos dentro da faixa alvo). Em pacientes hipotensos, a glicemia capilar pode ser inacurada, sendo aceitável amostra obtida de cateteres vasculares.
- b) Medir glicemia capilar de 2/2h após estabilização e, se estável por 12-24 horas, o controle glicêmico pode ser espaçado para 4/4 horas se: não houver alteração significativa na condição clínica do paciente e este não sofrer alteração no suporte nutricional.
- c) Se ocorrer um dos seguintes, considerar o reinício horário da glicemia capilar até estar estabilizado novamente:
  - Qualquer alteração na taxa de infusão de insulina (glicemia capilar fora da faixa alvo);
  - Alteração significativa na condição clínica;
  - Início ou interrupção de vasopressores ou corticoesteróides;
  - Início ou interrupção de terapia dialítica renal;
  - Início, interrupção ou modificação de terapia nutricional.

**Alterando a Taxa de Infusão de Insulina:**

**Se glicemia capilar < 50 mg/dl: Parar a infusão de insulina:**

a) Administrar 25g de glicose EV (50 ml de glicose a 50%) e medir a glicemia a cada 15 minutos.

b) Quando glicemia após correção for  $\geq 100$  mg/dl, aguardar uma hora e reiniciar a infusão da insulina a 50 % da taxa de infusão original.

**Se glicemia capilar estiver entre 50 e 74 mg/dl: Parar a infusão de insulina:**

a) Se sintomático (ou impossível de avaliar): administrar 25g de glicose EV e medir glicemia a cada 15 minutos.

b) Se assintomático: administrar 12,5g de glicose EV ou 250 ml de sucos VO e medir glicemia a cada 15 – 30 minutos.

c) Quando glicemia após correção for  $\geq 100$  mg/dl, aguardar uma hora e reiniciar a infusão de insulina a 75% da taxa de infusão inicial.

**Se glicemia capilar for > 75 mg/dl:**

a) Determinar o valor atual da glicemia – identificar uma coluna no quadro 1:

Quadro 1: Valores glicêmicos para alteração na taxa de infusão de insulina.

|               |                 |                 |                  |
|---------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 75 – 99 mg/dl | 100 – 139 mg/dl | 140 – 199 mg/dl | $\geq 200$ mg/dl |
|---------------|-----------------|-----------------|------------------|

b) Determinar a taxa de variação a partir da glicemia prévia: identificar uma célula no quadro 2 – ir para a coluna das instruções.

Nota: se a última glicemia foi medida 2 a 4 horas antes da atual, calcular a taxa horária de variação.

Quadro 2: Alterando a taxa de infusão de insulina a partir da variação glicêmica.

| 75 – 99 mg/dl                       | 100 – 139 mg/dl                                                   | 140 – 199 mg/dl                     | ≥ 200 mg/dl                         | Instruções*                            |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
|                                     |                                                                   | Glic ↑ > 50 mg/dl/h                 | Glic ↑                              | ↑ infusão por 2Δ                       |
|                                     | Glic ↑ > 25 mg/dl/h                                               | Glic ↑ 1 – 50 mg/dl/h ou inalterado | Inalterado ou Glic ↓ 1 – 25 mg/dl/h | ↑ infusão por Δ                        |
| Glic ↑                              | Glic ↑ 1 – 25 mg/dl/h ou Glic Inalterada ou glic ↓ 1 – 25 mg/dl/h | Glic ↓ 1- 50 mg/dl/h                | Glic ↓ 26 – 75 mg/dl/h              | Não altera infusão                     |
| Inalterado ou Glic ↓ 1 – 25 mg/dl/h | Glic ↓ 26 – 50 mg/dl/h                                            | Glic ↓ 51 – 75 mg/dl/h              | Glic ↓ 76 – 100 mg/dl/h             | ↓ infusão por Δ                        |
| Glic ↓ > 25 mg/dl/h, ver abaixo     | Glic ↓ 50 mg/dl/h                                                 | Glic ↓ > 75 mg/dl/h                 | Glic ↓ > 100 mg/dl/h                | Interrompe 30' depois ↓ infusão por 2Δ |

\* Alterações na taxa de infusão (Δ) são determinadas pela taxa atual:

Quadro 3: Unidades de insulina a serem infundidas de acordo com o quadro 2.

| Taxa Atual (unidades/h) | Δ = alteração na taxa (unidades/h) | 2Δ = 2 x alteração na taxa (unidades/h) |
|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| < 3                     | 0,5                                | 1                                       |
| 3 – 6                   | 1                                  | 2                                       |
| 6,5 – 9,5               | 1,5                                | 3                                       |
| 10 – 14,5               | 2                                  | 4                                       |
| 15 – 19,5               | 3                                  | 6                                       |
| 20 – 24,5               | 5                                  | 8                                       |
| ≥ 25                    | ≥ 5                                | 10 (consultar médico)                   |

### III. Tratamento Convencional

Nos pacientes do grupo controle, o controle glicêmico foi feito a cada 4 a 6 horas, conforme o quadro 4 (Tratamento Convencional), quando a via de administração de insulina foi a subcutânea. Quando a via de administração foi a endovenosa, não se tinha parâmetros rígidos para o cálculo da dose a ser administrada, tampouco do controle glicêmico, ficando de acordo com a experiência do médico responsável.

Quadro 4: Dose de insulina regular subcutânea conforme glicemia

| Glicemia (mg/dl) | Ação (dose de insulina regular subcutânea) |
|------------------|--------------------------------------------|
| < 140            | Zero                                       |
| 140 – 180        | 4 UI insulina regular SC.                  |
| 181 – 220        | 6 UI insulina regular SC.                  |
| 221 – 260        | 8 UI insulina regular SC.                  |
| 261 – 300        | 10 UI insulina regular SC.                 |
| > 300            | 12 UI insulina regular SC.                 |



## **V. Diagnósticos conforme sistema de estratificação de gravidade APACHE II**

### **Diagnósticos Não Cirúrgicos**

Insuficiência ou Falência Respiratória por:

Asma – alergia

DBPOC

Edema Pulmonar não cardiogênico

Pós-parada respiratória

Aspiração – envenenamento tóxico

Embolia Pulmonar

Infecção Pulmonar

Neoplasia do Sistema Respiratório

Insuficiência ou Falência Cardiovascular por:

HAS

Arritmia

ICC

Choque hemorrágico – hipovolêmico

Insuficiência coronariana

Sepse

Pós-parada cardíaca

Choque cardiogênico

Aneurisma dissecante aorta torácica – abdominal

Trauma

Politraumatismo

Trauma de crânio

Sistema Neurológico

Síndrome Comicial

Hemorragia Intracraniana

Causas Diversas

Intoxicação Exógena

Cetoacidose diabética

Sangramento do Trato Gastrointestinal

Outras causas mal definidas não classificadas acima

Metabólico

Respiratório

Renal

Neurológico

Cardiovascular

Gastrointestinal

### **Diagnósticos Cirúrgicos**

Politraumatismo

Admissão por doença cardiovascular crônica

Cirurgia vascular periférica

Cirurgia cardíaca valvular

Craniotomia por neoplasia

Cirurgia renal por neoplasia

Transplante renal

Trauma de crânio-encefálico

Cirurgia torácica por neoplasia

Craniotomia por hemorragia intracraniana

Laminectomia – cirurgia da medula

Choque hemorrágico

Sangramento do Trato Gastrointestinal

Cirurgia gastrointestinal por neoplasia

Insuficiência respiratória pós-cirurgia

Perfuração – obstrução gastrointestinal

Outras causas mal definidas

Cardiovascular

Gastrointestinal

Metabólico

Neurológico

Renal

Respiratório