
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUCRS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**Controle glicêmico e terapia
insulínica em crianças com
sepse internadas em UTI
Pediátrica**

LISANDRA PACHECO DIAS XAVIER

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade
de Medicina da PUCRS para obtenção de título de
Mestre em Medicina/Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

Porto Alegre, 2008

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

X3c Xavier, Lisandra Pacheco Dias
Controle glicêmico e terapia insulínica em crianças gravemente
enfermas internadas em UTI pediátrica / Lisandra Pacheco Dias
Xavier. Porto Alegre: PUCRS, 2008.

92f.: il. tab.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação
em Pediatria e Saúde da Criança. Mestrado em Saúde da Criança.

1. INSULINA/uso terapêutico. 2. GLICEMIA. 3. HIPERGLICEMIA. 4.
CRIANÇA. 5. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA. 6. ESTUDOS
DE COORTES. 7. ESTUDOS OBSERVACIONAIS. I. Garcia, Pedro Celiny
Ramos. II. Título.

C.D.D.616.462
C.D.U. 577.175.72:612.122- 053.2(043.3)
N.L.M. WK 880

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

MESTRANDA: Lisandra Pacheco Dias Xavier

ENDEREÇO: Rua São Mateus, 232/306 - CEP 91410-030 - Porto Alegre – RS

TELEFONE: (51) 33387837/ (51) 91210910

e-mail: lis.xavier@hotmail.com

CREMERS: 27006

CONFLITO DE INTERESSES: NENHUM

“Somos aprendizes de uma arte na qual ninguém se torna mestre.”

Ernest Hemingway

Dedicatória

Aos meus pais, Eraldo e Maria Alice, e ao meu irmão Ricardo, que com o exemplo de persistência, moralidade, honestidade e amor, sempre acreditaram e apostaram em mim.

Ao Miguel, pelo amor, cumplicidade e compreensão, pois, mesmo temporariamente distante, tenho certeza de que sempre esteve ao meu lado acompanhando esta jornada.

Agradecimento Especial

Ao Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, pelo aprendizado, incentivo e pela orientação ao longo desta trajetória. Obrigada por saber cobrar sem intimidar e, principalmente, pela paciência e disposição.

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Jefferson Pedro Piva**, pelo apoio, motivação e exemplo na pesquisa médica, bem como na minha formação como médica pediatra e intensivista;

Ao **Dr. Ricardo Branco**, por sua disponibilidade, competência, sugestões e auxílio no desenvolvimento deste estudo;

À **Dra. Patrícia Lago**, pelo estímulo constante e entusiasmo pela ciência;

Aos amigos e conselheiros, **Dr. João Carlos Batista Santana, Paulo Einloft, Francisco Bruno e Márcia Severini**, pelas sábias orientações e palavras de incentivo e conforto nos momentos de maior angústia;

À colega **Fernanda Umpierre Bueno**, pela amizade nos últimos anos e cooperação na fase final deste trabalho;

Às colegas, **Bianca Lisboa, Laura Folleto, Michele Eifert, Tamila Alquati, Denise Machado, Geniara Conrado, Juliana Ávila e Marina Augustin**, pela ajuda fundamental na inclusão dos pacientes;

Aos plantonistas e equipe de enfermagem da UTIP, pela participação e paciência ao seguirem o protocolo do estudo, tornando possível a sua realização;

À **Carla Melo Rothmann**, secretária da pós-graduação, sempre disposta a ajudar, pelo auxílio na formatação e finalização desta dissertação;

À **Luciana Martins**, secretária da Pediatria, e à **Ana Paula Lima**, secretária da UTIP, pelo profissionalismo e prontidão no atendimento a todas as necessidades burocráticas durante o curso;

Aos pacientes e seus familiares, pela colaboração essencial para o progresso da ciência;

Aos colegas do mestrado, pelo companheirismo e amizade durante estes dois anos;

A todos os meus familiares e amigos, pelo suporte imprescindível às minhas conquistas.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE QUADRO	xv
LISTA DE ABREVIATURAS	xvi
RESUMO	xviii
ABSTRACT	xix

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO	2
1.1.1 Introdução	3
1.1.2 Sepsis, metabolismo da glicose e resposta ao estresse.....	4
1.1.3 Hiperglicemia em crianças com sepsis e doença crítica	5
1.1.4 Mecanismo de toxicidade da glicose	7
1.1.5 Controle glicêmico em terapia intensiva em adultos: Os estudos de Leuven.....	10
1.1.6 Efeitos fisiológicos do controle glicêmico em adultos	12
1.1.7 Controle glicêmico em terapia intensiva em adultos: estudos confirmatórios	13
1.1.8 Controvérsias em controle glicêmico em UTI para adultos.....	15
1.1.9 Controle glicêmico em Terapia Intensiva Pediátrica	18

1.2 JUSTIFICATIVA.....	22
1.3 OBJETIVOS.....	24
1.3.1 Objetivo geral	24
1.3.2 Objetivos específicos	24
1.4 REFERÊNCIAS	26

CAPÍTULO II

2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
2.1 Delineamento	36
2.2 Local.....	36
2.3 Pacientes.....	37
2.4 Intervenção	38
2.4.1 Monitorização da glicemia.....	38
2.4.2 Infusão de insulina	39
2.4.3 Protocolo nutricional.....	40
2.4.4 Infusões glicosadas endovenosas	40
2.5 Variáveis	41
2.6 Descrição dos procedimentos.....	46
2.7 Cálculo da amostra	47
2.8 Análise estatística.....	47
2.9 Considerações éticas	48
2.10 Referências.....	49

CAPÍTULO III

3 Artigo Original	51
3.1 Página de rosto	51
3.2 Introdução	53
3.3 Métodos.....	54
3.4 Resultados	58
3.5 Discussão e Conclusões	68
3.6 Referências.....	73

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÕES	81
---------------------------	-----------

ANEXOS

Anexo 1- Protocolo de Infusão da Insulina.....	84
Anexo 2- Critérios para Disfunção Orgânica	86
Anexo 3- Protocolo de Coleta das Variáveis	88
Anexo 4- Tabela das Glicemias, TIG e Dose de Insulina.....	90
Anexo 5- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	91

APÊNDICE

Apêndice 1 – Tabela de dados ii

LISTAS DE TABELAS

CAPÍTULO III

Tabela 1 - Características da amostra.....	60
Tabela 2 - Crianças com choque séptico e sepse/SDMO.....	64
Tabela 3 - Comparação dos pacientes que utilizaram insulino-terapia	66

LISTAS DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1 - Mecanismo de hiperglicemia induzida pelo estresse	5
Figura 2 - Mecanismo de toxicidade da glicose.....	9

CAPÍTULO III

Figura 1 - Diagnósticos principais na internação.....	59
Figura 2 - Comparação entre mortalidade e hiperglicemia.....	62
Figura 3 - Pico médio da glicemia, dose de insulina e TIG no início da infusão contínua da insulina e após 6 horas, 12 horas, 18 horas e 24 horas.....	67

LISTA DE QUADRO

CAPÍTULO III

Quadro 1- Protocolo de controle glicêmico.....	56
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
=	Igual
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
<i>CHIP</i>	<i>Control of Hyperglycaemia in Paediatric Intensive Care</i>
dp	Desvio-padrão
g	Gramas
GAPDH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GLUT	Proteína transportadora de glicose
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HSL	Hospital São Lucas
IC	Intervalo de confiança
IL	Interleucina
IQR	Intervalo interquartil
Kg	Kilograma
Km	Constante de Michaelis-Menten
µg	Micrograma
mg/dl	Miligrama por decilitro

mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol/l	Milimol por litro
MnSOD	Manganês superóxido dismutase
n	Tamanho da amostra
NF- κ B	<i>Fator nuclear Kappa Beta</i>
NPT	Nutrição Parenteral Total
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PaCO ₂	Pressão arterial de dióxido de carbono
<i>PRISM</i>	<i>Pediatric Risk of Mortality</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<i>ROC</i>	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
SAG	Síndrome de Adaptação Geral
SDMO	Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
<i>SPSS</i>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TIG	Taxa de infusão de glicose
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
<i>WISEP</i>	<i>Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis</i>
VM	Ventilação mecânica

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar os efeitos de um protocolo de controle glicêmico e terapia insulínica em crianças gravemente enfermas internadas em UTI Pediátrica.

MÉTODOS: Realizamos um estudo prospectivo, observacional, entre julho de 2006 e agosto de 2007, na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São Lucas - PUCRS, Brasil. Crianças com sepse e, no mínimo, uma disfunção orgânica ou na presença de duas ou mais disfunções orgânicas foram incluídas no protocolo de controle glicêmico. Nos pacientes com duas glicemias superiores a 140 mg/dl (7,7 mmol/l), foi iniciada infusão contínua de insulina com o objetivo de manter os níveis glicêmicos entre 80 mg/dl (4,4 mmol/l) e 140 mg/dl (7,7 mmol/l). Avaliamos a evolução (tempo de permanência em UTIP, uso de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas), intervenção (dose, tempo de uso da insulina), complicações (hipoglicemia) e desfecho (mortalidade, tempo de uso de ventilação mecânica, tempo de uso de inotrópicos e número de disfunções orgânicas).

RESULTADOS: Foram incluídas 144 crianças. Deste total, 114 (79,2%) apresentaram hiperglicemia e 44 (31%) pacientes foram submetidos à insulino terapia. A maior variabilidade da glicose e a hipoglicemia foram associadas às crianças que receberam insulina, ambas 20,5%. Observamos maiores picos de glicose ($262,1 \pm 87,15$ mg/dl *versus* $175,96 \pm 67,5$ mg/dl, $p < 0,05$) e valores menores de glicemia ($56,5$ mg/dl $\pm 18,7$ mg/dl *versus* $78,5 \pm 20,0$ mg/dl, $p < 0,05$) com o uso da insulina.

CONCLUSÃO: Neste grupo de crianças que utilizou protocolo de controle glicêmico e insulino terapia, a incidência de hiperglicemia é elevada, mas não está associada à mortalidade. Este protocolo pode ser importante na redução de mortalidade em pacientes gravemente enfermos, principalmente naqueles com choque séptico. O uso de insulina está relacionado à maior incidência de hipoglicemia.

DESCRITORES: insulina, controle glicêmico, crianças, hiperglicemia, sepse.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the effects of use of a protocol glucose control and insulin therapy in critically ill children in Pediatric Intensive Care Unit.

METHODS: We performed a prospective, observational study, between July 2006 and August 2007, in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) at Hospital São Lucas da PUCRS, Brazil. Children with sepsis and single organ dysfunction or two or more organ dysfunction were included in protocol glucose control. Patients with two glycemia over 140 mg/dl (7, 7 mmol/l), was started continuous insulin infusion with goal to keep blood glucose levels between 80 mg/dl (4, 4 mmol/l) e 140 mg/dl (7, 7 mmol/l). We evaluated the evolution (length of stay in PICU, use of mechanical ventilation, use of vasoactive drugs), intervention (dose, duration of use of insulin), complications (hypoglycemia) and outcomes (mortality, length of mechanical ventilation, time of use vasoactive drugs and the number of organ dysfunction).

RESULTS: We included 144 children. Of those, 114 (79, 2%) had hyperglycemia e 44 (31%) patients was underwent insulin therapy. The greater variability of glucose and hypoglycemia were associated with children that received insulin, both 20,5%. We observed greater peak of glucose ($262,1 \pm 87,15$ mg/dl *versus* $175,96 \pm 67,5$ mg/dl, $p < 0,05$) and lower peak of glucose ($56,5$ mg/dl $\pm 18,7$ mg/dl *versus* $78,5 \pm 20,0$ mg/dl, $p < 0,05$) with use insulin.

CONCLUSION: In this group of children who used protocol of glycemie control and insulin therapy, the incidence of hyperglycemia is high, but is not associated with mortality. This protocol can be important in reducing mortality in patients critically ill, especially those with septic shock. Use of insulin is associated with a high incidence of hypoglycemia.

KEY WORDS: insulin, glycemie control, children, hyperglycemia, sepsis.

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

Este capítulo baseia-se no artigo publicado no Jornal de Pediatria do qual nós somos um dos co-autores: *Branco RG, Tasker RC, Garcia PC, Piva JP, Xavier LD. Controle glicêmico e terapia insulínica em sepse e doença crítica. J Pediatr. 2007; 83(5 Suppl):S128-136. Modificado pela autora para defesa de dissertação de mestrado.*

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Introdução

Historicamente, a hiperglicemia foi considerada uma resposta adaptativa ao estresse e pouco se sabia sobre sua incidência e associações clínicas em crianças com sepse e doença crítica. Um problema foi a probabilidade de que nosso tratamento (por exemplo, administração exógena de catecolaminas, corticosteróides, dextrose intravenosa e nutrição) pudesse contribuir ou ser uma causa adicional de hiperglicemia.¹

Em crianças, a hipoglicemia está bem estabelecida como um risco clínico, sendo ativamente prevenida em uma ampla gama de situações, como, em recém nascidos, crianças com diabetes e crianças em jejum pré-operatório. Em contraste, a hiperglicemia desempenha um papel bem diferente e seu efeito na doença aguda não está completamente compreendido. Até recentemente, exceto em diabéticos, a hiperglicemia raramente foi considerada clinicamente relevante em crianças. Entretanto, novos estudos

em adultos e crianças aumentaram as preocupações referentes a possíveis efeitos deletérios da hiperglicemia.²⁻⁶

1.1.2 Sepses, metabolismo da glicose e resposta ao estresse

Sabe-se que as crianças com sepsis apresentam um alto nível de glicose e as evidências de hiperglicemia estão associadas com desfecho negativo.⁵ A homeostase encontra-se ameaçada por microorganismos invasores. O corpo reage a esse desafio, estabelecendo uma resposta complexa: primeiro, priorizando o fornecimento de energia a órgãos vitais; segundo, aumentando a aptidão do organismo em combater o micróbio invasor; e terceiro, estimulando o retorno à homeostase. Esta resposta foi descrita pela primeira vez por Hans Selye em 1936 como Síndrome de Adaptação Geral (SAG).^{7,8}

Diversos mediadores neuroendócrinos e inflamatórios estão envolvidos neste processo, e a hiperglicemia é uma característica importante das alterações agudas que ocorrem durante essa resposta. Na fase aguda da SAG, ou resposta ao estresse, a estimulação neuroendócrina resulta em altos níveis circulatórios de glucagon, hormônio do crescimento, catecolaminas e glicocorticóides. Essas alterações hormonais (também conhecidas como respostas contra-reguladoras) e um aumento de citocinas inflamatórias, isto é, interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), são importantes fatores que levam à hiperglicemia.

O mecanismo fisiopatológico compreende alterações no metabolismo de carboidratos (por exemplo, resistência periférica à insulina, glicogenólise hepática aumentada e gliconeogênese aumentada) que visam ao redirecionamento do fornecimento de energia a órgãos vitais.⁹

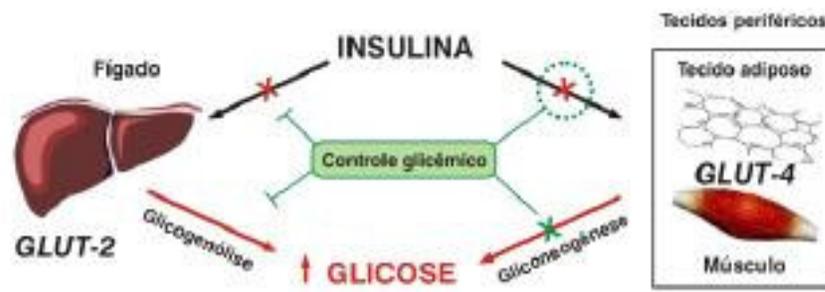


Figura 1- Mecanismo de hiperglicemia induzida pelo estresse. As alterações que ocorrem durante o estresse (em vermelho) causam resistência à insulina (X) no fígado (estimulando a glicogenólise) e em tecidos periféricos (reduzindo o consumo de glicose e estimulando a gliconeogênese). A terapia insulínica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

1.1.3 Hiperglicemia em crianças com sepse e doença crítica

Estudamos, recentemente, níveis de glicose em 57 crianças com choque séptico, que não responderam à ressuscitação fluídica, e constatamos que o nível de glicose estava muito alto (pico médio de glicose 214 ± 98 mg/dl).⁵ O nível de pico médio de glicose não estava associado ao uso de corticosteróides, nutrição ou dextrose

intravenosa. No geral, somente 7% das crianças tiveram todas as suas medições de glicose dentro dos limites normais (60 a 110 mg/dl) e 51% tiveram, no mínimo, uma medição de glicose acima de 178 mg/dl. Observamos que os não-sobreviventes tiveram nível de glicose maior durante sua doença, quando comparados aos sobreviventes. Também houve uma associação entre o maior nível de glicose e mortalidade. Além disso, o efeito do nível de glicose sobre a mortalidade foi independente de idade, estado nutricional pré-mórbido e risco de mortalidade à admissão.⁵ Esses resultados sugerem que a hiperglicemia pode afetar o desfecho de crianças com sepse e suscitam a questão sobre se essas crianças se beneficiariam de algum tipo de terapia, como a insulínica, para reduzir seu nível de glicose. Resultados semelhantes aos nossos também foram relatados por outros autores que estudaram crianças criticamente doentes.^{3, 4,10-12}

Srinivasan et al.⁴ estudaram 152 crianças que necessitavam de ventilação mecânica e suporte vasoativo e constataram uma prevalência de hiperglicemia de 86% (pico de glicose > 126 mg/dl). Também houve uma associação entre mortalidade e maior nível de glicose e duração de hiperglicemia.

Wintergerst et al.,¹⁰ em um estudo retrospectivo maior, avaliaram o nível de glicose em 1094 crianças e observaram que, tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia, estavam associadas a desfecho negativo. Além disso, a variação individual de glicose apresentou uma forte associação com mortalidade.

Estudos em determinados grupos de crianças que necessitavam de terapia intensiva (por exemplo, lesão cerebral traumática,¹³ queimaduras,¹⁴ cirurgia cardíaca¹⁵ e enterocolite necrosante¹⁶) também mostraram uma associação entre alto nível de glicose

e desfecho negativo. Na bronquiolite, em que a mortalidade é baixa, alto nível de glicose está associado a marcadores de inflamação e gravidade da doença.¹¹

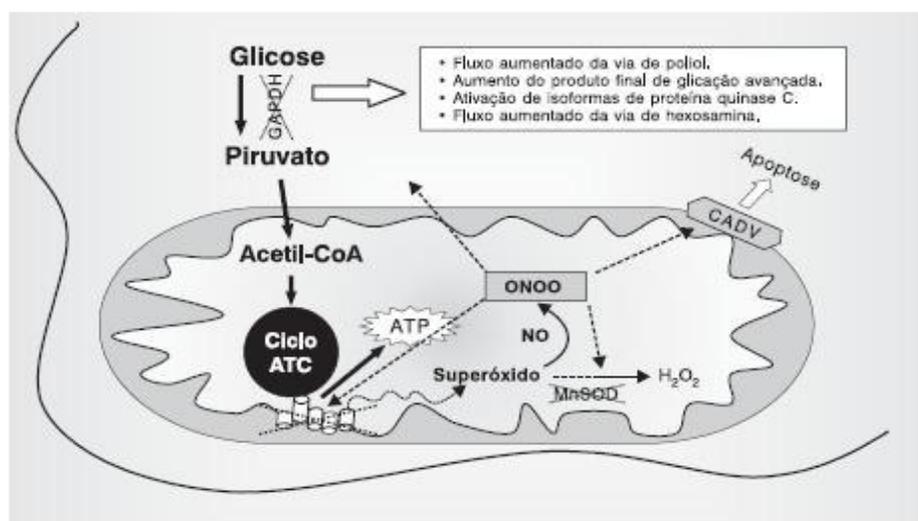
1.1.4 Mecanismo de toxicidade da glicose

Os mecanismos celulares subjacentes à associação entre hiperglicemia e desfecho negativo são pouco compreendidos. Entretanto, achados de estudos *in vitro*, quando aplicados às características clínicas de pacientes com hiperglicemia e estudos de controle glicêmico, suscitam hipóteses possíveis referentes à toxicidade da glicose em estresse agudo. Por exemplo, a membrana lipídica bimolecular da célula somente permite que a glicose entre através de uma das famílias de transportadores de glicose. O principal grupo transporta glicose por difusão facilitada e consiste de GLUT-1, 2, 3 e 4. Cada uma das proteínas GLUT apresenta especificidades de substrato, propriedades cinéticas e distribuição teciduais distintas que ditam seu papel funcional.¹⁷ O GLUT-1 está amplamente expresso e presente em altas concentrações no cérebro, eritrócitos e células endoteliais. Ele fornece consumo de glicose basal - constante de Michaelis-Menten (Km) para glicose de 20 mmol/l – sob condições fisiológicas e apresenta regulação descendente para reduzir o consumo sob condições hiperglicêmicas.

O GLUT-2 é um transportador de baixa afinidade e alta capacidade (Km 42 mmol/l) presente nas células beta dos rins, intestino delgado, fígado e pâncreas. Funciona como um sensor de glicose nas células pancreáticas devido a sua eficiência

como transportador de glicose. O GLUT-3 é um transportador de glicose de alta afinidade (K_m 10 mmol/l) presente em neurônios. O GLUT-4 é um transportador de glicose de alta afinidade (K_m 2-10 mmol/l) responsivo à insulina presente em músculos esqueléticos e cardíacos e em células adiposas.¹⁷ No estresse, os mediadores inflamatórios regulam para cima a expressão de transportadores GLUT-1 e GLUT-3, aumentando, assim, o consumo de glicose em uma ampla variedade de células.^{18,19} Essas alterações podem superar a regulação descendente fisiológica normal de GLUT-1 na hiperglicemia, que expõe as células a um alto consumo de glicose e, muito provavelmente, à toxicidade da glicose. Diferentes distribuições de transportadores de glicose podem ser responsáveis pela diferença em anormalidades mitocondriais, induzidas por hiperglicemia, observadas em células hepáticas e esqueléticas.²⁰

Durante o metabolismo aeróbico normal da glicose, a cadeia respiratória mitocondrial produz pequenas quantidades de superóxido, que são posteriormente desintoxicados por manganês superóxido dismutase (MnSOD). Na hiperglicemia, a produção de superóxido encontra-se aumentada, o que, em associação com óxido nítrico (aumentado no estresse), forma peroxinitrito. Este último induz a nitração de complexos mitocondriais I e IV, MnSOD, gliceraldeído-3- fosfato desidrogenase (GAPDH) e canal de ânion dependente de voltagem. Essas alterações acabarão tendo efeitos deletérios (por exemplo, cadeia de transferência de elétrons mitocondrial suprimida, desintoxicação de superóxido comprometida, liberação de glicose em vias tóxicas e apoptose aumentada) e sugerem que a hiperglicemia pode ser tóxica às células.^{20,21}



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

Figura 2- Mecanismo de toxicidade da glicose. Adaptado de Rolo²¹ & Palmeira Van den Berghe²⁰
Fisiopatologia da toxicidade da glicose: fluxo aumentado da via de poli-ol, aumento da formação de produto final de glicação avançada, ativação de isoformas de proteína quinase C e fluxo aumentado da via de hexosamina.

Sistemicamente, a hiperglicemia influencia diretamente a resposta ao estresse. Ela aumenta o nível de citocinas pró-inflamatórias precoces (TNF-alfa, IL-1, IL-6), compromete a quimiotaxia e fagocitose de neutrófilos e reduz a responsividade da microvasculatura.^{20, 22}

1.1.5 Controle glicêmico em terapia intensiva em adultos: Os estudos de Leuven

Em 2001, Van den Berghe et al. descreveram o uso de insulina para tratar hiperglicemia e normalizar o nível de glicemia (80-110 mg/dl) em um grande ensaio randomizado e controlado, o qual foi realizado em uma única unidade de terapia intensiva (UTI) cirúrgica.⁶ Esse ensaio, conhecido como o estudo de Leuven, desafiou o conceito de que a hiperglicemia seja uma alteração adaptativa no estresse e que deveria ser tolerada na doença crítica. Nesse estudo, o controle glicêmico foi associado a uma redução relativa de 42% em mortalidade na UTI (8% de mortalidade no grupo controle e 4,6% no grupo insulina). Também reduziu os episódios de infecção da corrente sanguínea (46%), insuficiência renal aguda (41%), transfusão de hemácias (50%) e polineuropatia em doença crítica (44%). Esse estudo despertou um interesse renovado em controle glicêmico em UTI para adultos, entretanto, houve diversas preocupações sobre suas possíveis limitações. Primeiro, o estudo envolveu predominantemente pacientes que haviam sido submetidos à cirurgia cardíaca. Segundo, o protocolo nutricional utilizado na UTI envolveu grandes quantidades de glicose intravenosa e nutrição parenteral/ enteral precoce, o que não reflete a prática na maioria das UTI. Terceiro, o controle glicêmico resultou em uma maior incidência de hipoglicemia (0,8% nos controles e 5,1% no grupo insulina), e a hipoglicemia esteve associada a um risco maior de óbito (razão de chances=3,2). Finalmente, a mortalidade no grupo controle foi maior do que a esperada pela gravidade da doença do grupo.

Egi et al.²³ estudaram essa questão em uma amostra pareada de uma UTI australiana e constataram que a incidência de sepse e mortalidade em sua coorte (2,2% de mortalidade) foi significativamente menor do que a relatada no estudo de Leuven (8% de mortalidade no grupo controle e 4,6% no grupo insulina). Esses autores, portanto, sugeriram cuidado ao aplicar controle glicêmico a outros hospitais ou países onde o tipo de pacientes e de comorbidade pode ser diferente.

Em 2006, Van den Berghe et al. relataram um segundo grande ensaio controlado e randomizado de controle glicêmico, desta vez em uma UTI clínica.² Esse ensaio, o estudo médico de Leuven, demonstrou que o controle glicêmico não reduziu a mortalidade global (40% no grupo controle e 37,3%, $p = 0,33$), no entanto, reduziu a morbidade (isto é, reduziu a incidência de comprometimento renal, encurtou a duração da ventilação mecânica, permanência na UTI e internação hospitalar). Em pacientes que permaneceram na UTI por mais de 3 dias, a mortalidade foi reduzida de 38,1% no grupo controle para 31,3% no grupo de tratamento ($p = 0,05$). A redução de morbidade foi mais evidente na análise por subgrupos. A incidência de infecção na corrente sanguínea, no entanto, não foi reduzida. Em comum com o estudo cirúrgico, houve limitações e preocupações referentes ao protocolo nutricional, à mortalidade no grupo controle e à incidência de hipoglicemia. O estudo médico também suscitou preocupações adicionais em relação à segurança. Primeiro, em pacientes que permaneceram na UTI por menos de 3 dias, o controle glicêmico esteve associado a um aumento de mortalidade (18,8% no grupo controle e 26,8% no grupo insulina, $p = 0,05$). Este aumento precoce da mortalidade no grupo glicêmico sugere que a hiperglicemia é temporariamente bem tolerada e talvez seja benéfica para a sobrevivência. Segundo, a hipoglicemia foi um

fator de risco independente para óbito e o controle glicêmico aumentou a incidência de 3,1% no grupo controle para 18,7% no grupo insulina. A hipoglicemia esteve particularmente evidente em pacientes com sepse, com uma incidência global de 11,4% (2,9% no grupo controle e 19,6% no grupo insulina).

Se a associação entre a hipoglicemia e a mortalidade mais alta reflete uma consequência de hipoglicemia, ou um risco maior de mortalidade nesses pacientes, ainda é tema de discussão. Contudo, a hipoglicemia deveria ser evitada e o controle glicêmico não deveria ser implementado sem extrema vigilância de níveis de glicose.

1.1.6 Efeitos fisiológicos do controle glicêmico em adultos

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

Experimentalmente, o controle glicêmico utilizando insulina apresenta efeitos antiinflamatórios. A insulina suprime vias reguladas pelo fator nuclear kappa beta (NF- κ B), inibindo a produção de TNF-alfa, fator inibitório da migração de macrófagos e geração de superóxido.²⁶ Em pacientes, o controle glicêmico reduziu a proteína C reativa e a TNF-alfa.²⁷ Clinicamente, a dislipidemia é freqüente na terapia intensiva em adultos e as alterações em triglicerídeos e o aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL), estão associadas à gravidade da doença. O uso de insulina para atingir o controle glicêmico reverte a hipertrigliceridemia e aumenta os níveis de HDL.²⁸ O controle glicêmico também previne a disfunção endotelial²⁹ e reduz a resistência à insulina em tecidos periféricos, mas não no fígado.^{28, 30,31}

1.1.7 Controle glicêmico em terapia intensiva em adultos: estudos confirmatórios

Até então, somente alguns estudos conseguiram reproduzir os achados dos estudos de Leuven. O primeiro foi um pequeno ensaio randomizado e controlado (61 pacientes) com ênfase na normoglicemia (80-120 mg/dl) em uma UTI geral cirúrgica.³² A normoglicemia reduziu os níveis de glicose (179 mg/dl no grupo controle e 125 mg/dl no grupo de estudo) e diminuiu a incidência de infecção nosocomial. Entretanto, a incidência de hipoglicemia (< 60 mg/dl) foi aumentada (32 *versus* 7,4%).

Krinsley et al.³³ relataram um grande ensaio (n= 1.600), comparando uma coorte prospectiva tratada com insulina (com o objetivo de manter a glicose abaixo de 140

mg/dl) com uma coorte retrospectiva, em que somente os níveis de glicose acima de 200 mg/dl foram tratados. A coorte prospectiva apresentou níveis médios de glicose menores, menor mortalidade hospitalar (14,8 *versus* 20,9%), reduziu a permanência na UTI e a necessidade de transfusão de hemácias, quando comparada com a coorte histórica. O número de medições de glicose hipoglicêmica (glicose abaixo de 40 mg/dl) foi mantido nos dois períodos (0,34 *versus* 0,35%).

Bilotta et al.³⁴ estudaram uma pequena coorte (n = 78) de pacientes em uma UTI neurocirúrgica com hemorragia subaracnóide. Os autores encontraram redução na taxa de infecção no grupo controle glicêmico (27 *versus* 42% no grupo controle), mas nenhuma alteração em outros desfechos (isto é, incidência de vasoespasmo, mortalidade e desfecho neurológico após 6 meses).

Em contraste com esses estudos confirmatórios, dois estudos planejados como grandes ensaios randomizados e controlados para avaliar o efeito do controle glicêmico em adultos foram interrompidos prematuramente. Em 2005, um estudo alemão com intervenções combinadas, que visava avaliar a eficácia da substituição extracorpórea e terapia insulínica na sepse grave (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis -*VISEP*),³⁵ foi interrompido devido a preocupações com a hipoglicemia. O braço controle glicêmico do estudo apresentou um excesso de hipoglicemia (12,1% no controle glicêmico e 2,1% no grupo controle). A mortalidade não foi significativamente diferente entre os grupos (n=488; mortalidade de 29,5% no controle glicêmico e 32,8% no grupo controle).

O estudo Glucontrol foi um ensaio europeu multicêntrico, randomizado e controlado, comparando controle glicêmico em dois níveis diferentes, 80 a 110 mg/dl (grupo controle glicêmico) e 140 a 180 mg/dl (grupo controle). O estudo planejou recrutar 3.500 pacientes para detectar uma redução de 4% na mortalidade.³⁶ Entretanto, o estudo foi interrompido após o recrutamento de apenas 1.082 pacientes, pois o controle glicêmico almejado não foi atingido (a glicemia foi de 118 mg/dl) no grupo controle glicêmico e porque a incidência de hipoglicemia foi excessiva (8,6% no controle glicêmico e 2,4% no grupo controle).³⁷ A mortalidade não foi significativamente diferente entre os dois grupos (16,9% no controle glicêmico e 15,2% no grupo controle).^{38,39}

Outro grande ensaio controlado e randomizado em terapia intensiva, em adultos, estão atualmente em progresso. O estudo *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE-SUGAR) planeja recrutar 6.100 pacientes na Austrália e no Canadá.⁴⁰ Também compara dois níveis de controle glicêmico, 81 a 108 mg/dl e 144 a 180 mg/dl. Até então, os pesquisadores recrutaram mais de 3.000 pacientes.

1.1.8 Controvérsias em controle glicêmico em UTI para adultos

A inconsistência entre o benefício do controle glicêmico observado nos estudos de Leuven e a interrupção precoce de dois grandes ensaios (VISEP e Glucontrol) em

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

Uma segunda controvérsia refere-se ao subgrupo que pode se beneficiar do controle glicêmico. Há diferenças claras entre os estudos de Leuven médico e cirúrgico. O estudo médico não preveniu mortes,² mas, o estudo cirúrgico mostrou uma notável redução relativa de mortalidade de 44%.⁶ Além disso, evidências obtidas em estudos observacionais em UTI cirúrgica estão mais disponíveis do que em UTI médica.^{32,42} Entretanto, os mecanismos adjacentes propostos para a ação do controle glicêmico não oferecem um motivo para explicar a diferença entre pacientes médicos e cirúrgicos. Também parece que os diabéticos não necessariamente se beneficiam do controle glicêmico na doença crítica, sejam médicos ou cirúrgicos.^{37,43}

A opinião consensual é de que o controle glicêmico aumenta a incidência de hipoglicemia, a qual é mais freqüente em pacientes com mais doenças graves (especialmente sepse) e está associada a um maior risco de morte.^{37,44} Contudo, a mortalidade associada à hipoglicemia induzida por insulina não é tão alta quanto com

hipoglicemia espontânea. A hipoglicemia induzida por insulina pode, portanto, somente identificar pacientes com alto risco de óbito e não representa um fator de risco independente.^{37, 44} Entretanto, mesmo que a hipoglicemia tenha um efeito negativo sobre o desfecho, ainda há um debate sobre, se os benefícios do controle glicêmico, podem superar quaisquer riscos associados à hipoglicemia.

O tempo correto do controle glicêmico também é controverso. Diversos estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a hiperglicemia, em curto prazo, protege miócitos cardíacos e neurônios.⁴⁵⁻⁴⁷ Essa observação experimental está em concordância com a mortalidade reduzida em pacientes do grupo controle, com permanência na UTI menor do que 3 dias, no estudo médico do Leuven² e com o aumento de mortalidade do controle glicêmico intra-operatório em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.⁴⁸ Entretanto, uma análise *post hoc* do estudo de Leuven mostrou que a redução de mortalidade pode, na verdade, refletir um viés de seleção; mais pacientes do grupo controle tiveram o tratamento suspenso nos primeiros 3 dias.⁴³ Ainda não se sabe se a hiperglicemia, em curto prazo, é protetora, ou se o controle glicêmico é efetivo em curtos períodos de tempo.

Em uma metanálise recente envolvendo 29 estudos randomizados,⁴⁹ o controle glicêmico, em adultos, não foi associado com redução significativa da mortalidade, mas apresentou aumento no risco de hipoglicemia.

1.1.9 Controle glicêmico em Terapia Intensiva Pediátrica

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

Independente dessas controvérsias, o controle glicêmico é utilizado em muitas UTI de adultos. Algumas unidades, especialmente cirúrgica e de queimados, iniciaram a relatar bons resultados com o controle glicêmico. É, portanto, importante discutir se, a efetividade do controle glicêmico em todas as crianças criticamente doentes, segue a prática em adultos e se a terapia deve ser adotada sem avaliação formal. Tal avaliação é necessária porque, em primeiro lugar, a fisiologia da doença crítica em crianças difere significativamente da fisiologia em adultos. Por exemplo, em crianças com choque séptico, a disfunção cardíaca é freqüente e contribui significativamente como óbito.⁵⁰ Em adultos com choque séptico, a vasoplegia é uma principal característica associada à mortalidade.⁵¹ Segundo, a resposta ao estresse em crianças pode diferir da encontrada em adultos. A hiperglicemia de estresse, em crianças com choque meningocócico, está associada a baixos níveis de insulina, em contraste com a resistência periférica à insulina

com níveis normais/ altos encontrados em adultos.¹² Na hiperglicemia hipoinsulinêmica, a administração de insulina (para reduzir nível de glicose) pode causar uma queda acentuada de glicose e aumento do risco de hipoglicemia. Terceiro, a maioria das patologias encontradas em UTIP, não estão presentes em UTI de adultos (por exemplo, bronquiolite, enterocolite necrosante, doença cardíaca congênita) e vice-versa (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral). Quarto, a regulação metabólica e a demanda em crianças são muito diferentes das encontradas em adultos. As crianças têm órgãos/tecidos em desenvolvimento com necessidades diferentes, quando comparadas a adultos completamente desenvolvidos. Por fim, a saúde pré-mórbida é muito diferente em crianças. Os adultos são constantemente expostos a alterações induzidas por estresse (por exemplo, estresse psicológico, lesões prévias) e a carga alostática,⁵² adquirida dessas experiências, pode modular sua resposta aguda à doença crítica.

A normoglicemia é difícil de ser alcançada e o uso de insulina não é isento de riscos. Os principais fatores associados ao controle glicêmico deficiente e hipoglicemia são crianças com disfunção hepática e choque séptico, atraso no esvaziamento gástrico, uso de catecolamina e hidrocortisona e alteração na alimentação enteral, ou infusão intravenosa de glicose.^{53,54}

Yung et al,⁵⁵ em um estudo prospectivo com crianças ventiladas acima de doze horas, relataram associação independente de hiperglicemia com falência orgânica e mortalidade. A hiperglicemia precoce não foi associada com disfunção orgânica tardia.

Hirshbey et al,⁵⁶ em análise retrospectiva em UTI-Pediátrica, descreveram a prevalência de hiperglicemia e hipoglicemia na ausência de insulino-terapia entre não-diabéticos. Foi estudada a variabilidade da glicose entre uma população diversa de crianças admitidas em UTIP.

Em estudo retrospectivo publicado por Klein et al,⁵⁷ a gravidade da doença foi estabelecida pelo *PRISM*, sendo o ponto de corte da glicemia determinado como 200 mg/dl. Não houve associação entre hiperglicemia no momento da admissão e tempo de permanência na UTIP, tempo de ventilação mecânica ou sobrevida.

O último consenso internacional para manejo da sepse grave e choque séptico, classifica o controle glicêmico como nenhum grau de recomendação em crianças. Ressalta o risco de hipoglicemia e a necessidade de estudos controlados e randomizados, analisando o efeito do controle glicêmico estrito com o uso de insulina. Em adultos, a recomendação é manter a glicemia abaixo de 150 mg/dl. Em crianças, o nível glicêmico adequado ainda não é conhecido. Entretanto, a terapia insulínica contínua deve ser realizada apenas com monitorização freqüente da glicose, pelo risco de hipoglicemia.⁵⁸

Preissig et al,⁵⁹ desenvolveram um protocolo para reconhecimento e manejo de pacientes com hiperglicemia em UTIP. O ponto de corte utilizado foi 140 mg/dl (7,8 mmol/l) e foram avaliadas 145 crianças. A prevalência de hiperglicemia, em doenças críticas, foi de 51%, e o uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas, assim como o tempo de internação, foram associados com níveis glicêmicos elevados.

Recentemente, Van den Berghe publicou o "Leuven Study" pediátrico que envolveu 700 crianças, em um período de três anos, estabelecendo como objetivo níveis

glicêmicos entre 50 e 80 mg/dl para lactentes e entre 70 e 100 mg/dl para crianças. A terapia convencional foi aplicada a glicemias acima de 215 mg/dl. O desfecho primário foi inflamação, caracterizada por alteração na proteína C reativa. O tempo de permanência na UTIP foi reduzido de 47% para 38% ($p=0,013$). Houve redução na mortalidade de 5,7% para 2,6% ($p=0,038$) e aumento na hipoglicemia de 1,4% para 24,9% ($p<0,01$).⁶⁰

1.2 JUSTIFICATIVA

A hiperglicemia é associada à resistência periférica à insulina e à elevada gliconeogênese, sendo prevalente em crianças com doenças críticas e intimamente relacionada a resultados desfavoráveis.⁵ Na sepse, diversos mediadores neuroendócrinos e inflamatórios estão envolvidos, e a hiperglicemia é uma das alterações agudas que ocorrem durante esta resposta, estando associada à maior morbidade e mortalidade.⁹ O controle glicêmico pode, potencialmente, diminuir a mortalidade na sepse, que ainda é elevada em nosso meio.

Recentemente, estudos têm sido publicados sugerindo que a hiperglicemia pode alterar o desfecho de crianças com sepse e levantam o questionamento sobre o benefício do controle glicêmico e terapia insulínica.⁵⁹ O controle glicêmico estrito, em terapia intensiva pediátrica, é controverso pelas particularidades apresentadas pelas crianças em relação aos adultos e preocupações acerca da hipoglicemia. Esses trabalhos, na maioria retrospectivos, apontam associação da hiperglicemia com aumento da morbimortalidade em adultos e crianças.⁵⁷

No Brasil, não existem, até este momento, estudos avaliando a evolução de crianças gravemente enfermas, com sepse, submetidas ao controle glicêmico e insulinoterapia. O conhecimento desses dados permitirá estimar e comparar a morbimortalidade desse grupo de crianças com estudos internacionais.

Sugerimos, neste estudo, um protocolo de controle glicêmico e a utilização de insulina em crianças e formulamos a seguinte hipótese: a hiperglicemia está associada ao aumento da morbidade e mortalidade em pacientes sépticos, internados em UTI Pediátrica.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos de um protocolo de controle glicêmico e terapia insulínica em crianças gravemente enfermas internadas em UTI Pediátrica.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Descrever as características gerais de crianças gravemente enfermas internadas em UTI Pediátrica pelo período de um ano, com ênfase nos níveis glicêmicos e mortalidade.
 2. Determinar a incidência de hiperglicemia, hipoglicemia e variabilidade da glicose em crianças gravemente enfermas internadas em UTI Pediátrica.
-

3. Descrever a associação entre hiperglicemia, hipoglicemia e variabilidade da glicose com morbidade e mortalidade em crianças gravemente enfermas internadas em UTI Pediátrica.
 4. Comparar a evolução dos pacientes gravemente enfermos, submetidos ao controle glicêmico e à insulino terapia, em relação a complicações, evolução, tempo de internação em UTIP, tempo de ventilação mecânica e uso de inotrópicos e mortalidade.
 5. Comparar a mortalidade de pacientes com diagnóstico de choque séptico, submetidos ao controle glicêmico e à insulino terapia, com um referencial histórico.
-

1.4 REFERÊNCIAS

1. Branco RG, Tasker RC, Garcia PC, Piva JP, Xavier LD. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr.*2007; 83(5 Suppl):S128-36.
 2. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 354:449-61.
 3. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr.* 2005; 146:30-4.
 4. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5:329-36.
-

-
5. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6:470-2.
 6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359-67.
 7. Selye H. *The stress of life.* New York: McGraw-Hill; 1956.
 8. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature.* 1936; 138:32.
 9. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001; 15:533-51.
 10. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics.* 2006; 118:173-9.
 11. Branco RG, Tasker RC. Glycemic level in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8:546-50.
 12. Van Waardenburg DA, Jansen TC, Vos GD, Buurman WA. Hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: the relation between plasma levels of insulin and inflammatory mediators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3916-21.
-

-
13. Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, Downey EC. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003; 55:1035-8.
 14. Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001; 51:540-4.
 15. Yates AR, Dyke PC 2nd, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, et al. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7:351-5.
 16. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2004; 39:898-901.
 17. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999; 341:248-57.
 18. Pekala P, Marlow M, Heuvelman D, Connolly D. Regulation of hexose transport in aortic endothelial cells by vascular permeability factor and tumor necrosis factor-alpha, but not by insulin. *J Biol Chem*. 1990; 265:18051-4.
 19. Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol*. 2001; 167:7001-8.
-

-
20. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest.* 2004; 114:1187-95.
 21. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 212:167-78.
 22. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 748-56.
 23. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P, et al. Intensive insulin therapy in postoperative intensive care unit patients: a decision analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:407-13.
 24. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003; 31:359-66.
 25. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes.* 2006; 55:1096-105.
 26. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med.* 2005; 33:1624-33.
-

-
27. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1082-8.
 28. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:219-26.
 29. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest.* 2005; 115:2277-86.
 30. Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC, et al. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:5516-23.
 31. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet.* 2005; 365:53-9.
 32. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract.* 2004; 10 Suppl 2:46-52.
-

-
33. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:992-1000.
34. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007; 19:156-60.
35. Brunkhorst F, Kuhnt E, Engel C. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia: results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection.* 2005; 33 Suppl 1:19.
36. National Institute of Health. Glucontrol study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601>. Acesso: 20/07/2007.
37. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. *Chest.* 2007; 132:268-78.
38. Huff C. Glucontrol trial: target of 80-110 mg/dl misses mark. Hypoglycemia a cause for concern. *Pharmacy Practice News.* 2007; 34. http://www.gha.org/pha/health/diabetes/Meetings/062007/a4_glucocontrolarticle.doc. Acesso: 25/07/2007.
-

-
39. Preiser J. Intensive glycemic control in med-surg patients (European Glucontrol trial). In: Program and abstracts of the Society of Critical Care Medicine 36th Critical Care Congress; 2007 February 17-21. Orlando, Florida; 2007.
 40. National Institute of Health. Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR STUDY). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00220987>. Acesso: 22/07/2007.
 41. Shorr AF. Building the evidence base for clinical decision making in the ICU. Medscape; 2007. <http://www.medscape.com/viewarticle/555169>. Acesso: 25/07/2007.
 42. Reed CC, Stewart RM, Sherman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N, et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:1048-54.
 43. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*. 2006; 55:3151-9.
 44. Mechanick JI, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Hypoglycemia in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10:193-6.
 45. Kelleher JA, Chan PH, Chan TY, Gregory GA. Modification of hypoxia-induced injury in cultured rat astrocytes by high levels of glucose. *Stroke*. 1993; 24:855-63.
-

-
46. Malliopoulou V, Xinaris C, Mourouzis I, Cokkinos AD, Katsilambros N, Pantos C. High glucose protects embryonic cardiac cells against simulated ischemia. *Mol Cell Biochem.* 2006; 284:87-93.
 47. Shi H, Liu KJ. Effects of glucose concentration on redox status in rat primary cortical neurons under hypoxia. *Neurosci Lett.* 2006; 410:57-61.
 48. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146:233-43.
 49. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults. *JAMA.* 2008; 300:933-44.
 50. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics.* 1998; 102(2): e19.
 51. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med.* 1987; 15:923-9.
 52. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998; 338:171-9.
 53. Garcia PC, Xavier LP, Branco RG, Piva JP, Alquati T, Baldasso E, et al. Implementation of glycaemic control in a PICU in South America. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8 Suppl 3:A293.
-

-
54. Branco RG, Tasker RC. Insulin infusion prevents HDL suppression associated with multiple organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8 Suppl 3:A253.
 55. Yung M, Wilkins B, Norton L, Slater A. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9:147-52.
 56. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9:1-6.
 57. Klein GW, Hojsak JM, Schmeidler J, Rapaport R. Hyperglycemia and outcome in the pediatric intensive care unit. *The Journal of Pediatrics.* 2008; 9:379-84.
 58. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36:296-327.
 59. Preissig CM, Hansen I, Roerig BS, Rigby MR. A protocolized approach to identify and manage hyperglycemia in a pediatric critical care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9:581-8.
 60. Van den Berghe G. Tight blood glucose control in intensive care unit patients: from bed to bench and back. *Arch Dis Child.* 2008; 93(Suppl II): A56-7.
-

CAPÍTULO II

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Delineamento

Estudo de coorte, prospectivo e observacional.

2.2 Local

O estudo foi realizado em um único centro, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital São Lucas da PUCRS. Esta UTIP é uma unidade de nível terciário, com 12 leitos, localizada em um hospital universitário de referência no Sul do Brasil. Recebe pacientes privados e pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com patologias clínicas e cirúrgicas, incluindo pós-operatório de transplante renal, neurocirurgia e cirurgia cardíaca. É local de formação de médicos residentes em Pediatria e Terapia Intensiva Pediátrica.

2.3 Pacientes

Todos os pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital São Lucas da PUCRS, entre 01 de agosto de 2006 e 31 de julho de 2007, foram elegíveis para o estudo e iniciaram o protocolo de monitorização da glicemia. Os critérios de inclusão foram: (1) idade entre 1 mês e 18 anos; (2) presença de sepse com pelo menos uma disfunção orgânica ou, duas ou mais disfunções orgânicas (SDMO), conforme Consenso da Conferência Internacional de Sepse em Pediatria;¹ (3) concordância do médico assistente e (4) consentimento dos pais ou responsáveis legais. Os pacientes foram incluídos a partir do momento em que preencheram os critérios acima, no máximo, até o sétimo dia de admissão na UTIP.

Foram excluídos pacientes com (1) doença do metabolismo da glicose (como diabetes mellitus, frutosemia, deficiência de glicose 1-6 fosforilase, etc.) recém diagnosticada ou previamente conhecida; (2) ordem de não ressuscitar ou qualquer tipo de limitação de tratamento (no momento da inclusão no estudo); (3) infusão acidental de fluidos contendo glicose de forma não controlada; (4) falência hepática; (5) tempo de permanência inferior à 48h na UTIP.

Os pacientes foram acompanhados até receberem alta da UTIP ou óbito.

2.4 Intervenção

A intervenção seguiu o protocolo de controle glicêmico e terapia insulínica adotado pela UTIP e manejado pelos médicos assistentes, residentes e plantonistas da unidade. A participação da autora foi observacional, limitando-se a registrar e tabular prospectivamente os resultados.

2.4.1 Monitorização da glicemia

A dosagem da glicemia (laboratorial ou por glicosímetro) foi obtida pelo menos quatro vezes ao dia (a cada 6 horas), com registro dos valores, no mínimo, das primeiras 48 horas de internação, de todos os pacientes, após a inclusão no estudo.

O glicosímetro digital usado para estabelecer a glicemia capilar foi o *ACCU-CHEK ADVANTAGE, Roche®*. É o monitor glicêmico mais utilizado por fácil aplicação de gota de sangue em fita teste que aspira o sangue por capilaridade. Ao menos uma vez ao dia, a medida do glicosímetro deveria ser confirmada por avaliação laboratorial. A determinação através da análise colorimétrica foi realizada pelo equipamento *Bayer ADVIA 1650®*.

2.4.2 Infusão de insulina

A terapia insulínica foi iniciada quando os níveis glicêmicos eram sustentadamente acima de 140 mg/dl: duas medidas com o segundo valor superior ao anterior, ou três medidas acima de 140 mg/dl em um intervalo de até 6 horas. Nos pacientes que iniciaram insulina contínua, esta tinha por objetivo manter níveis glicêmicos entre 80 (4,4 mmol/l) e 140 mg/dl (7,8 mmol/l).

Conforme os valores da glicemia, a recomendação inicial foi insulina contínua na dose entre 0,025 e 0,05 U/Kg/h, sendo ajustada a infusão, de acordo com a glicemia medida a cada 60 minutos, até que estivesse estabilizada. A partir daí, o controle da glicemia foi realizado preferencialmente a cada 2 horas. Em caso de mudança na infusão de insulina, dois controles da glicemia foram obtidos com intervalo de uma hora.

As soluções contendo insulina foram previamente calculadas de acordo com o peso dos pacientes (Anexo 1) de modo a corresponder a dose 0, 025 U/Kg/h à infusão de 1 ml/hora. Conforme a necessidade de aumento, ou redução da dose de insulina em 25%, ou 50%, a alteração na velocidade de infusão, por exemplo, de 1 ml/h para 0,75 ml/h, também já era pré-estabelecida no protocolo de manejo da infusão, de acordo com o peso do paciente.

Nos pacientes que apresentaram hipoglicemia, definida como glicemia inferior a 40 mg/dl (2,2 mmol/l), além da suspensão da infusão de insulina, se ainda estivesse em uso, também foi administrado 2 ml/Kg ou 200 mg/Kg de solução glicosada a 10% em push e ajustada a TIG, conforme os níveis glicêmicos seguintes.

2.4.3 Protocolo nutricional

Alimentação enteral, seja por via gástrica ou jejunal, foi iniciada precocemente, sendo aumentado o volume oferecido conforme a tolerância do paciente e com o objetivo de atingir o aporte calórico pleno de acordo com a idade, 80-120 kcal/kg/dia. O uso de terapia parenteral nutricional foi restrito a pacientes que não toleraram alimentação enteral até o terceiro dia de internação, ou que necessitavam ser mantidos em jejum por um período de tempo prolongado, como em pós-operatórios gastrintestinais, por exemplo.

Os pacientes receberam a dieta em infusão contínua ou em bolus de hora em hora, nesses últimos, a medida da glicemia era realizada antes da dieta.

Nos pacientes com dieta, foi utilizado 25% da infusão mínima de glicose por via endovenosa.

2.4.4 Infusões glicosadas endovenosas

Soluções glicosadas para uso endovenoso foram usadas em pacientes que não toleraram dieta enteral plena. Em crianças com peso inferior a 10 kg, recomendou-se a infusão mínima de glicose de 3 - 6 mg/kg/min. Em pacientes com peso entre 10 e 40 kg, infusão mínima de glicose de 2 - 4 mg/kg/min e, em crianças pesando mais de 40 kg, é indicado o uso de glicose intravenosa mínima de 1 - 2 mg/kg/min.

Caso o paciente estivesse em uso de insulina, recebendo dieta plena e precisasse ficar em jejum para algum procedimento, como troca de tubo, por exemplo, o aporte de glicose endovenoso deveria ser aumentado em duas vezes o valor que vinha recebendo e a insulina reduzida em 50%.

2.5 Variáveis

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

Sexo - masculino ou feminino;

Idade- na data de admissão na UTIP, em meses;

Peso - aferido em quilogramas, considerado na data de admissão da UTIP;

Tipo de paciente - paciente clínico ou cirúrgico;

Origem - procedência do paciente, próprio hospital (emergência, enfermaria ou bloco cirúrgico) ou externos (oriundos de outros hospitais);

Diagnóstico - doença apresentada no momento da admissão na UTIP;

Sepse - Para efeitos do estudo, os pacientes foram estratificados em: sepse, sepse grave e choque séptico, da seguinte forma:

1- **Sepse** - SIRS na presença de infecção documentada ou suspeita.

• **SIRS** - resposta inflamatória sistêmica, definida pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios, sendo um deles temperatura anormal ou alteração no número de leucócitos:

a) temperatura acima de 38° C retal (37,8°C oral, 37,2°C axilar) ou menor que 36°C retal (35,8°C oral, 35,2°C axilar);

b) frequência cardíaca acima do 90º percentil para a idade;

c) taquipnéia com uma frequência respiratória acima do 90º percentil para a idade ou hiperventilação, como indicado pela PaCO₂ menor que 32mmHg;

d) contagem leucocitária acima de 12000 células/ mm³ (ou menor que 4000 células/ mm³) ou ainda mais de 10% de formas imaturas (bastonetes).

2- **Sepse grave** - associada com disfunção orgânica, anormalidades na perfusão e/ou hipotensão. Caracterizada por sepse mais uma das seguintes disfunções:

a) cardiovascular;

b) síndrome da disfunção respiratória aguda;

c) duas ou mais disfunções orgânicas (Anexo 2).

3- **Choque séptico** - presença de sepse e disfunção orgânica cardiovascular, caracterizada por:

a) Hipotensão: pressão arterial abaixo do 5º percentil para idade ou pressão arterial sistólica 2 desvios padrões abaixo do normal para a idade;

b) Necessidade de drogas vasoativas para manter pressão sanguínea normal (dopamina > 5 µg/Kg/min ou dobutamina, adrenalina ou noradrenalina em qualquer dose);

c) Dois dos seguintes critérios:

- Acidose metabólica: déficit base >5.0 mEq/L;
- Lactato arterial duas vezes superior ao normal;
- Oligúria: débito urinário inferior a 0,5 ml/Kg/h;
- Tempo enchimento capilar prolongado: > 5 segundos;
- Diferença entre a temperatura central e periférica >3° C.

Uso de medicações - salbutamol, hidrocortisona ou dexametasona;

Disfunção orgânica - principal disfunção que motivou a internação na UTIP;

PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*, escore de prognóstico de mortalidade corrigido para a idade e situação clínica ou cirúrgica. Foi apresentado em percentagem de risco de mortalidade.

Glicemia Inicial - glicemia no momento da admissão, em mg/dl;

Maior glicemia - maior valor de glicose em mg/dl;

Menor glicemia - menor valor de glicose em mg/dl;

Hipoglicemia - presença de glicemia inferior a 40 mg/dl (2,2 mmol/l);

Hiperglicemia - glicemia acima de 140 mg/dl (7,8 mmol/l);

Glicemia acima de 178 mg/dl- para efeitos do estudo de mortalidade ²;

Variabilidade da glicose - glicemia inferior a 40 mg/dl e superior a 140 mg/dl, no mesmo paciente;

Número de glicemias medidas - número total de glicemias medidas por paciente;

Insulinoterapia - iniciada conforme protocolo;

Dose insulina – dose inicial de infusão de insulina em unidades por quilograma de peso por hora.

Tempo de uso de insulina – calculado em horas, desde o início da infusão contínua até sua suspensão.

Tempo para redução da glicemia aos níveis desejados - calculado em horas, incluindo duas glicemias com valores ≤ 140 mg/dl, após o início da insulina.

Taxa de infusão de glicose (TIG) - aporte de glicose recebido pelo paciente, via enteral (dieta), parenteral (NPT) ou endovenosa, em miligramas por quilograma de peso por minuto (mg/kg/min). Registro dos valores iniciais e após 6h, 12h, 18h e 24h do início da infusão de insulina. O cálculo da TIG, nos pacientes recebendo dieta enteral, foi baseado na relação de 8 a 9 gramas de glicose para cada 100 ml de leite, conforme a formulação utilizada para cada criança.

Desfecho - alta ou óbito, tempo de internação na UTIP e hospitalar, tempo de ventilação mecânica e tempo de uso de inotrópicos;

Tempo de internação em UTIP - calculado em dias, da admissão em UTIP até a alta da unidade;

Tempo de internação prolongado - considerado acima de 15 dias, valor acima do percentil 75;

Tempo de internação hospitalar - calculado em dias, incluindo o período em que permaneceu na emergência, enfermaria e UTIP;

Tempo de ventilação mecânica - calculado em dias, do início da VM até a extubação;

Tempo de ventilação mecânica prolongada - considerada acima de 10 dias, valor acima do percentil 75;

Tempo de uso de inotrópicos - uso de drogas vasoativas, calculado em dias;

Tempo prolongado de uso de inotrópicos - considerado acima de 10 dias, valor acima do percentil 75;

Número de disfunções orgânicas- Número de sistemas apresentando disfunção orgânica, conforme anexo 2;

Transfusões de concentrado de hemácias, plasma ou plaquetas - considerada a quantidade recebida pelo paciente durante toda a internação na UTIP, sendo registrado o volume em mililitros por quilograma de peso.

2.6 Descrição dos procedimentos

Os pacientes foram incluídos no estudo pelos médicos residentes ou plantonistas, ou durante o round diário da equipe da UTIP. Os dados foram coletados pela pesquisadora, a partir do início do controle glicêmico, em folha de protocolo do estudo padronizada (anexo 3). Os valores das glicemias capilares, com respectivos horários, foram obtidos da folha de evolução diária da enfermagem e registrados em tabela, também padronizada (anexo 4). Em caso de uso de insulina, além dos níveis glicêmicos, a dose inicial da infusão de insulina e a TIG, foram mensuradas em períodos mais curtos e transcritas para a tabela.

As condutas terapêuticas foram definidas, prospectivamente, conforme a evolução dos pacientes e seguiram a tabela para ajuste da dose de insulina (ver Anexo

1), alterações na TIG e suspensão da infusão contínua. Exames laboratoriais foram coletados de acordo com as rotinas da unidade.

Os dados foram totalizados em um programa Microsoft Office Excel 2003. Inicialmente, construímos duas planilhas, desenvolvidas especialmente para o estudo: uma delas com pacientes submetidos ao controle glicêmico e, em outra, aqueles que fizeram uso de insulina, sendo posteriormente associadas em planilha única para possibilitar a análise conjunta e, eventualmente, os dados serem transferidos para uma tabela SPSS para cálculos estatísticos.

2.7 Cálculo da amostra

Para uma população de 500 crianças admitidas em UTI Pediátrica por ano, e admitindo-se que 50% poderão ser elegíveis ao estudo, estimando-se uma mortalidade de 20% neste grupo com uma variação máxima de 5%, (assumindo-se alfa de 0,05), calculou-se uma amostra de 124 pacientes.

2.8 Análise estatística

Na análise descritiva, as comparações entre os grupos foram realizadas através do qui-quadrado de Pearson (ou teste Exato de Fisher para valores <5) e risco relativo

(intervalo de confiança de 95%). As diferenças entre proporções foram determinadas usando o teste T Student para variáveis paramétricas ou o teste de Mann-Whitney para dados não-paramétricos.^{4,5} A curva ROC foi usada para estabelecer valores de pontos de cortes de variáveis selecionadas e sua habilidade em prever resultados adversos. A diferença foi considerada significativa, quando $p < 0,05$. As possíveis variáveis associadas com mortalidade foram avaliadas por meio da análise univariada. Os fatores que mostraram $p < 0,05$ por análise univariada foram estudados, usando regressão multivariada (odds ratio). A análise dos dados foi realizada pelo programa SPSS versão 11.5 para Windows e Epi info versão 3.4.1.

2.9 Considerações éticas

O protocolo do estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS, sob registro CEP 06/03464. Os pacientes incluídos no estudo receberam o consentimento dos pais ou responsável legal pela criança (Anexo 5).

2.10 Referências

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care*. 2005; 6:2-8.
 2. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6:470-2.
 3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359-67.
 4. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística: princípios e aplicações*. Porto Alegre: Artmed; 2003.255p.
 5. Wagner MB, Motta VT, Dornelles CC. *SPSS passo a passo: Statistical Package for the Social Sciences*. Caxias do Sul: EDUCS, 2004.
-

CAPÍTULO III

3 Artigo Original

3.1 Página de rosto

Título do artigo: Protocolo de controle glicêmico e terapia insulínica em crianças gravemente enfermas em UTI Pediátrica

Título em inglês: Protocol glyceemic control and insulin therapy in critically ill children in Pediatric ICU

Título abreviado: Controle glicêmico em UTIP

Título abreviado em inglês: Glyceemic control in PICU

Lisandra Pacheco Dias Xavier¹, Pedro Celiny Ramos Garcia²

1- Aluna do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança - Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Médica Intensivista Pediátrica. Plantonista do Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica e Emergência Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS e do Hospital da Criança Santo Antônio - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre-RS.
E-mail: lis.xavier@hotmail.com; Currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;

2- Doutor. Médico chefe do Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS.
E-mail: celiny@terra.com.br; Currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;

Contribuição específica de cada autor para o estudo:

Lisandra Pacheco Dias Xavier elaborou o projeto, coletou os dados, totalizou os resultados e elaborou as conclusões.

Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia orientou a mestrandia Lisandra em todas as fases do processo.

Declaração de conflito de interesses: "nada a declarar"

Instituição

UTI Pediátrica do Hospital São Lucas / Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de Medicina da PUCRS.

Correspondência

Lisandra P. Dias Xavier-lis.xavier@hotmail.com

Rua São Mateus, 232/ 306- CEP 91410-030- Porto Alegre (RS).

Fone: 3338 7837

Contagem total de palavras do resumo: 285

Contagem total de palavras do abstract: 282

Contagem total de palavras do texto: 3201

Nº de quadro: 1

Nº de tabelas: 3

Nº de figuras: 3

3.2 Introdução

A doença crítica é associada com o aumento dos hormônios contra-reguladores, levando ao catabolismo e à hiperglicemia. Neste contexto, os níveis glicêmicos elevados aumentam os níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-1, IL-6), comprometem a quimiotaxia e a fagocitose de neutrófilos, reduzem a responsividade da microvasculatura e induzem à toxicidade celular da glicose.^{1,2}

Nas situações de sepse, ocorre na fase mais precoce, um aumento na captação e oxidação da glicose, evoluindo para a etapa de resistência à insulina, na qual estes mecanismos estão reduzidos e podem ser revertidos pela utilização de insulina exógena. Entretanto, a captação de glicose para depósito permanece bloqueada. A gliconeogênese aumentada e a resistência à insulina, que é proporcional à severidade da doença, são consideradas as principais responsáveis pela elevação dos níveis glicêmicos.^{3,4}

Em pacientes graves adultos, hiperglicemia é associada com piores desfechos e o uso da insulina para restabelecer valores glicêmicos normais pode reduzir a morbidade e mortalidade.⁵ Esta terapia, contudo, não é livre de complicações. O número de episódios de hipoglicemia em pacientes usando insulina é elevado e está associado a resultados desfavoráveis.⁶

Em crianças gravemente enfermas, a hipoglicemia, bem como a hiperglicemia também está associada ao mau prognóstico.⁷ Recentemente, o primeiro ensaio clínico controlado e randomizado, com o uso de insulina, em unidade de terapia intensiva

pediátrica, foi finalizado e mostrou uma ampla redução na mortalidade. No entanto, a insulinoterapia também foi relacionada com uma incidência alta de hipoglicemia.⁸

Neste estudo, os autores têm como objetivo avaliar os efeitos de um protocolo de controle glicêmico e terapia insulínica em crianças gravemente enfermas internadas em UTI Pediátrica.

3.3 Métodos

Realizamos um estudo de coorte e observacional, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brasil. Foram incluídos pacientes com idade entre um mês e dezoito anos, internados no período compreendido entre 01 de agosto de 2006 e 31 de julho de 2007. Esta UTIP é uma unidade de cuidados de nível terciário, possui 12 leitos, é referência no Sul do Brasil e recebe pacientes com patologias clínicas e cirúrgicas, incluindo choque séptico, doenças onco-hematológicas, pós-operatório de transplante renal, neurocirurgia e cirurgia cardíaca. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS .

Foram incluídas no protocolo de controle glicêmico crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva, com suspeita de sepse e uma disfunção orgânica e/ou síndrome de disfunção múltipla de órgão (SDMO),⁹ concordância do médico assistente e consentimento da família. Foram excluídos pacientes com limitação de tratamento, falência hepática e doenças relacionadas a distúrbios da glicose.

Nestes pacientes os níveis de glicose foram mensurados, no mínimo, quatro vezes por dia, usando um glicosímetro digital (*ACCU-CHEK ADVANTAGE, Roche®*) ou através da análise colorimétrica (*Bayer ADVIA 1650, Chemistry Analyzer*).

Nosso protocolo objetivou manter a glicemia entre 80 e 140 mg/dl (4.4 e 7.8 mmol/l). Crianças com níveis de glicose superiores a 140 mg/dl em duas medidas, com o segundo valor superior ao anterior, ou três medidas acima de 140 mg/dl em um intervalo de até 6 horas, iniciaram com infusão de insulina na dose entre 0,025 e 0,05 U/Kg/h, conforme valor da glicemia e avaliação do médico assistente. A monitorização foi realizada a cada hora após o início da terapia. As alterações na dose da insulina seguiram o protocolo (**Quadro 1**). Mudanças na taxa de infusão de glicose, ou na alimentação enteral, foram informadas ao médico plantonista para considerar alterações na infusão de insulina.

Quadro 1- Protocolo de controle glicêmico

Manejo das infusões

Glicose Atual	Glicose Anterior	Manejo	Checar Glicose em:
<40 mg/dl <2,2 mmol/l	<i>Qualquer</i>	Pare a insulina. Faça um push de glicose IV (0.2 g/Kg). Cheque TIG e aumente infusão de glicose em 50%.	Depois do push e em 30 min
40 – 79 mg/dl 2,2 – 4,3 mmol/l	<40 mg/dl < 2,2 mmol/l	Pare a insulina. Cheque a TIG e aumente infusão de glicose em 50%.	Em 30min.
	40 – 79 mg/dl 2,2 – 4,3 mmol/l	Pare a insulina. Cheque a TIG e aumente a infusão de glicose em 25%.	Em 1 hora
	80 – 100 mg/dl 4,4 – 5,6 mmol/l	Reduza a insulina em 50%. Cheque a TIG.	Em 1 hora
	>100 mg/dl > 5,5 mmol/l	Pare a insulina. Cheque a TIG e aumente a infusão de glicose em 25%.	Em 30min.
80 – 99 mg/dl 4,4 – 5,4 mmol/l	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	Estável.	Em 1 hora *
	140 – 180 mg/dl 7,8 – 10 mmol/l	Reduza a insulina em 25%.	Em 1 hora
	>180 mg/dl >10 mmol/l	Reduza a insulina em 50%.	Em 1 hora
100 – 140 mg/dl 5,5 – 7,8 mmol/l	<140 mg/dl <7,8 mmol/l	Estável.	Em 1 hora *
	140 – 179 mg/dl 7,8 – 9,9 mmol/l	Estável.	Em 1 hora *
	>180 mg/dl >10 mmol/l	Reduza a insulina em 25%.	Em 1 hora
140 – 180 mg/dl 7,8 – 10 mmol/l	<80 mg/dl <4,4 mmol/l	Aumente a insulina em 25%. Se a insulina estiver parada, recomece a insulina com metade da dose anterior.	Em 1 hora
	80 – 180 mg/dl 4,4 – 10 mmol/l	Aumente a insulina em 25%.	Em 1 hora
	>180 mg/dl >10 mmol/l	Aumente a insulina em 25%. Estável se a redução da glicose tiver sido maior que 80.	Em 1 hora
>180 mg/dl >10 mmol/l	≤180 mg/dl ≤10 mmol/l	Aumente a insulina em 50%.	Em 1 hora
	>180 mg/dl >10 mmol/l	Aumente a insulina em 50%. Se a glicose estiver aumentando. Aumente a insulina em 25%. Se a glicose tiver caído menos que 80. Estável se a glicose tiver caído mais que 80.	Em 1 hora

* Espaçar monitorização da glicose para cada 2h.

A alimentação enteral foi iniciada assim que o paciente estivesse estabilizado, com o cuidado de não haver sinais de isquemia intestinal.¹⁰ Nessas crianças foi utilizado 25% da infusão mínima de glicose por via endovenosa. O uso de terapia parenteral nutricional foi restrito a pacientes que não toleraram alimentação enteral até o terceiro dia de internação ou que necessitavam ser mantidos em jejum por um período de tempo prolongado, como em pós-operatórios.

Foram registradas as seguintes variáveis: sexo, idade, peso, tipo de paciente: clínico ou cirúrgico, procedência: hospital ou de origem externa, diagnóstico na internação, classificação da sepse, uso de corticóide, uso de insulina, valores da glicemia, presença de hiperglicemia: glicose sérica >140mg/dl e >178mg/dl, hipoglicemia (<40mg/dl) ou variabilidade da glicose (>140 e <40mg/dl no mesmo paciente), tempo de ventilação, tempo de inotrópicos, tempo permanência na UTIP, número de disfunções orgânicas e óbitos. Foi considerado tempo prolongado, um valor acima do percentil 75, sendo considerada ventilação prolongada se acima de 10 dias, uso prolongado de inotrópicos se acima de 7 dias, permanência prolongada se acima de 15 dias. A gravidade das doenças foi avaliada através do escore *PRISM (Pediatric Risk Mortality)*. Sepse e disfunção orgânica foram definidas conforme o Consenso Internacional de Sepse Pediátrica.⁹ Realizamos a análise de um subgrupo de crianças com choque séptico.

Análise estatística

Na análise descritiva, as comparações entre os grupos foram realizadas através do qui-quadrado de Pearson (ou teste exato de Fisher para valores <5) e risco relativo (intervalo de confiança de 95%). As diferenças entre proporções foram determinadas usando o teste t de Student para variáveis paramétricas ou o teste de Mann-Whitney para dados não-paramétricos. A curva ROC foi usada para estabelecer valores de pontos de cortes de variáveis selecionadas e sua habilidade em predizer resultados adversos. A diferença foi considerada significativa, quando $p < 0,05$. As possíveis variáveis associadas com mortalidade foram avaliadas por meio da análise univariada. Os fatores que mostraram $p < 0,05$ por análise univariada foram estudados, usando regressão multivariada (odds ratio). A análise dos dados foi realizada pelo programa SPSS versão 11.5 para Windows e Epi info versão 3.4.1.

3.4 Resultados

No período de 01 de agosto de 2006 e 31 de julho de 2007, internaram 410 pacientes. Destes, 152 foram elegíveis para inclusão no estudo, sendo oito crianças excluídas: duas em cetoacidose diabética, três sem a concordância do médico assistente e três sem o consentimento dos familiares. Um total de 144/410 (35%) compôs a amostra que utilizou o protocolo de controle glicêmico. Dessa forma, 88/144 (61%)

foram recrutados na admissão, 45/144 (31%) após a admissão até o segundo dia, e 11/144 (8%) até o quinto dia. O diagnóstico de admissão distribuiu-se conforme figura abaixo:

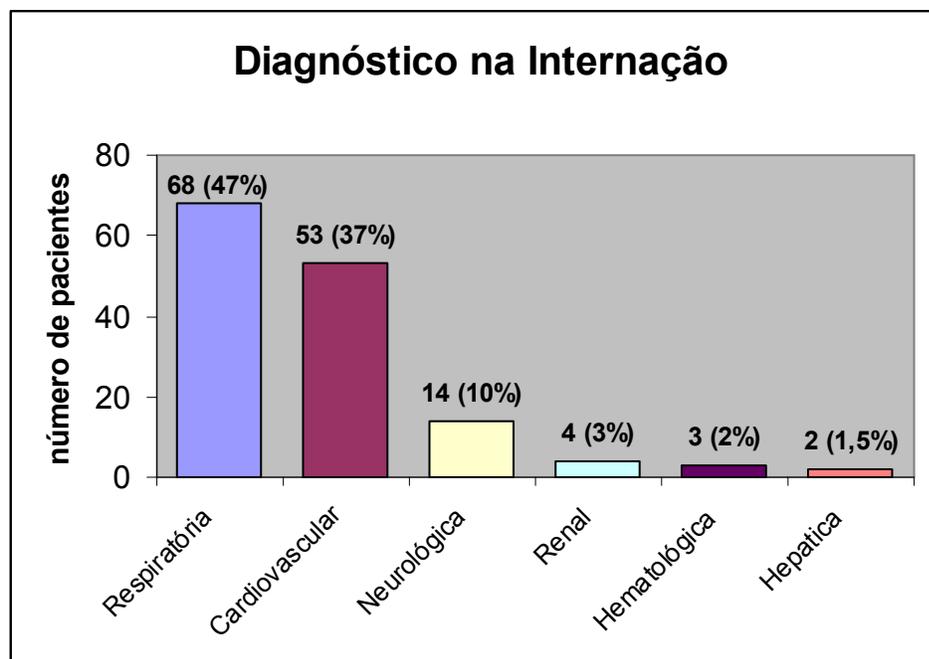


Figura 1- Diagnósticos principais na internação.

Foram aferidas 3920 glicemias, 114/144 (79%) pacientes apresentaram pelo menos um episódio de hiperglicemia, 44/144 (31%) tiveram hiperglicemia mantida por intervalo de 4-6horas, 70/144 (49%) tiveram apenas episódios isolados de hiperglicemia, enquanto que 30/144 (21%) mantiveram-se normoglicêmicos. Ocorreram 19 (0,5%) eventos hipoglicêmicos em 12 (8,3%) crianças. Observou-se que 69 (47,9%) pacientes eram do sexo masculino e 38 (26,3%) cirúrgicos. A mediana de idade foi de 6 IQR(2-69)

meses e a mediana de tempo de permanência na UTIP foi de 9 IQR(5-15) dias. A tabela 1 descreve as características gerais da população estudada.

Tabela 1 - Características da amostra

	Total n = 144	Óbito n = 24	Vivos n = 120	p
Sexo Masculino	69 (47,9)	16 (66,7)	53 (76,8)	0,044
Idade (meses)	6 (2-69)	6,5 (2,2-71,5)	6 (2,0-69,0)	0,796
Peso (kg)	6,8 (4,1-17,1)	5,9 (4,0-15,0)	7,6 (4,2-17,3)	0,303
Pacientes Clínicos	106 (73,6)	20 (83,3)	86 (71,7)	0,236
Procedentes do Hospital	81 (56,3)	12 (50,0)	69 (57,5)	0,499
PRISM	5,1 (2,3-12,9)	11,8 (5,5-29,9)	4,2 (1,8-10,0)	0,001
Problema Cardíaco/Respiratório	121 (84)	19 (79,2)	102 (85,0)	0,476
Choque Séptico	71 (49,3)	20 (83,3)	51 (42,5)	<0,001
Uso de Corticóide	73 (50,7)	16 (66,7)	57 (47,5)	0,086
Uso de Insulina	44 (30,6)	6 (25%)	38 (31,7)	0,517
Maior Pico de Glicose - mg/dl	202,2 (92,8)	203,6 (85,9)	201,9(83,7)	0,931
• Hiperglicemia (>140mg/dl)	114 (79,2)	20 (83,3)	94 (78,3)	0,582
• Hiperglicemia (>178mg/dl)	69 (47,9)	12 (50,0)	57 (47,5)	0,823
Menor nível de Glicose - mg/dl	71,9 (22,1)	73,75 (26,8)	71,5 (21,1)	0,648
• Hipoglicemia (<40mg/dL)	12 (8,3)	3 (12,5)	9 (7,5)	0,422
• Glicose variabilidade	11 (7,5)	2 (8,3)	9 (7,5)	0,888
Tempo de Ventilação	5,5 (1-10)	7,5 (4,3-21,5)	5,0 (1,0-9,0)	0,002
Tempo de Inotrópicos	2 (0-7)	9 (4,3-21,5)	1 (0,0-5,0)	<0,001
Tempo Permanência na UTIP	9 (5-15)	10 (5,3-27,0)	9 (5,0-14,0)	0,235
Disfunções Orgânicas	2 (1-2)	3 (2-4)	2 (1-2)	<0,001
Mortes	24 (16,7)	-	-	-

As variáveis categóricas são expressas em número absoluto seguido de percentagem- n (%), enquanto as contínuas, através da média e do desvio padrão - média \pm dp, se distribuição simétrica, ou da mediana e do intervalo interquartil (IQR), se distribuição assimétrica.

Entre todos os valores mensurados, o pico de glicose foi de $202,2 \pm 92,8$ mg/dl (média \pm dp). Não houve diferença entre a média do pico de glicose dos pacientes clínicos e cirúrgicos ($204 \pm 89,1$ e $195,18 \pm 67,5$ mg/dl; $p= 0,546$). O pico de glicose foi

similar entre os não-sobreviventes e os sobreviventes ($203,6 \pm 85,9$ e $201,9 \pm 83,7$ mg/dl; $p=0,931$). Todas as crianças com pico de glicose menor do que 120 mg/dl sobreviveram. Não houve diferença na mortalidade entre as seguintes faixas glicêmicas: <140 mg/dl (16,7%), 141-178 mg/dl (33,3%), 179-240 mg/dl (33,3%) e >240 mg/dl (16,7%). Todos com $p>0,5$.

A área abaixo da curva ROC para nível máximo da glicose e mortalidade foi 0,520, sem nenhum valor ideal para ponto de corte. O risco relativo de óbito em pacientes com níveis glicêmicos ≥ 140 mg/dl e ≥ 178 mg/dl foi 1,3 (0,486–3,560) e 1,1 (0,524–2,256), respectivamente. A análise univariada identificou sete possíveis fatores ($p<0,05$) que, quando estratificados, poderiam estar associados com aumento da mortalidade: sexo masculino, *PRISM* > 10 , VM prolongada, uso prolongado de inotrópicos, permanência prolongada em UTIP, três ou mais disfunções orgânicas e choque séptico. Entretanto, a análise multivariada demonstrou que apenas a presença de três ou mais disfunções orgânicas estava associada de forma independente com a mortalidade OR 14,873 (95,0% IC 3,8-57,4).

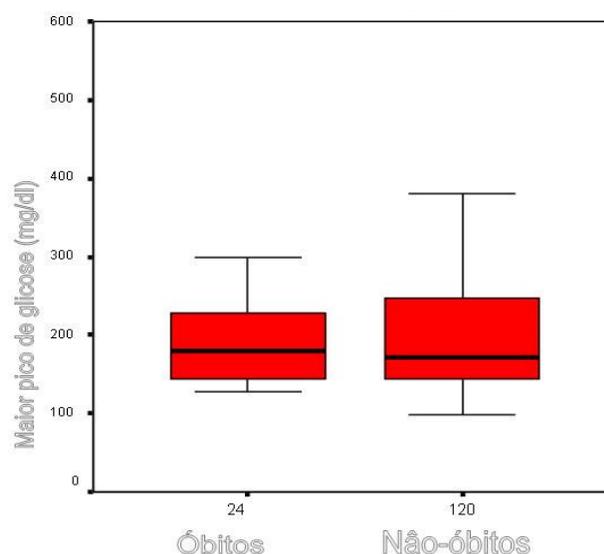


Figura 2 - Comparação entre mortalidade e hiperglicemia

Choque séptico

Houve 71 crianças com choque séptico refratário à fluidoterapia. Destes, 37 (52,1%) foram meninos e a mediana de idade foi de 3 IQR(1-6) meses. A **tabela 2** descreve as características de crianças com choque séptico. Observa-se diferença em uma série de variáveis estudadas quando estratificamos a amostra entre pacientes com choque séptico e os demais. Os pacientes apresentavam uma faixa etária menor, eram pacientes não cirúrgicos na sua maioria e procedentes do hospital. Os pacientes com choque séptico eram mais graves e apresentaram mais problemas cardiorespiratórios. A duração de drogas vasoativas foi de 6 IQR(3-10) dias e a duração da VM foi de 9 IQR(6-

15) dias. A maioria das crianças (59,2%) recebeu hidrocortisona e teve maior tempo de permanência na UTIP, 12 IQR (8-20) dias. Do total de óbitos, 83% (20/24) foram destes pacientes com choque séptico que apresentaram uma mortalidade de 28,2% (20/71). Nestas crianças, com choque séptico refratário à fluidoterapia, o valor da média do pico de glicose foi $207,9 \pm 84,2$ mg/dl. O nível do pico de glicose foi similar entre não-sobreviventes e sobreviventes ($209,1 \pm 91,8$ e $207,5 \pm 81$ mg/dl, respectivamente; $p=0,946$). Não houve diferença na mortalidade entre as faixas de glicose entre os pacientes com choque séptico: <140 mg/dl (15%), 141-178 mg/dl (35%), 179-240 mg/dl (30%) e >240 mg/dl (20%); todos com $p>0,5$.

Tabela 2 - Crianças com choque séptico e sepse/SDMO

	Choque Séptico n = 71	Sepse/DMO n = 73	p
Sexo Masculino	37 (52,1)	32 (43,8)	0,320
Idade (meses)	3,0 (1,0-6,0)	35,0 (5,5 -101,5)	<0,001
Peso (kg)	5,0 (3,6-6,7)	14,0 (7,25 -25,25)	<0,001
Pacientes Clínicos	62 (87,3)	44 9 (60,3)	<0,001
Procedentes do Hospital	52 (73,2)	29 (39,7)	<0,001
<i>PRISM</i>	9,0 (4,2-29,5)	2,8 (1,2 -7,0)	<0,001
Problema Cardíaco/Respiratório	64 (90,1)	57 (78,1)	0,048
Uso de Corticóide	42 (59,2)	31 (42,5)	0,045
Uso de Insulina	20 (28,2)	24 (32,9)	0,540
Maior Pico de Glicose – mg/dl	207,9 (84,2)	196,7 (83,6)	0,421
• Hiperglicemia (>140mg/dl)	58 (81,7)	56 (76,7)	0,462
• Hiperglicemia (>178mg/dl)	35 (49,3)	34 (46,6)	0,744
Menor nível de Glicose - mg/dl	65,9 (19,9)	77,5 (22,7)	0,001
• Hipoglicemia (<40mg/dl)	8 (11,3)	4 (5,5)	0,209
• Glicose variabilidade	7 (9,9)	4 (7,5)	0,323
Tempo de Ventilação	9,0 (6,0-15,0)	1,0 (0,0 -4,5)	<0,001
Tempo de Inotrópicos	6,0 (3,0-10,0)	0,0 (0,0 -0,0)	<0,001
Tempo Permanência na UTIP	12,0 (8,0-20,0)	6,0 (3,0 -9,0)	<0,001
Disfunções Orgânicas	2,0 (2,0-3,0)	1,0 (1,00 -1,50)	<0,001
Mortes	20 (28,2)	4 (5,5)	<0,001

As variáveis categóricas são expressas em número absoluto seguido de percentagem- n (%), enquanto as contínuas, através da média e do desvio padrão - média \pm dp, se distribuição simétrica, ou da mediana e do intervalo interquartil (IQR), se distribuição assimétrica.

A área abaixo da curva ROC para o nível de glicose e mortalidade em crianças com choque séptico foi 0,516 IC 95% (0,372-0,660), sem nenhum valor de ponto de corte ideal. O risco relativo de óbito em pacientes sépticos com níveis de glicose de \geq 140 mg/dl e \geq 178 mg/dl foi 1,2 (0,436-3,703) e 1,0 (0,489-2,162), respectivamente.

Comparamos a mortalidade destes 71 pacientes (que utilizaram um protocolo de controle glicêmico e terapia insulínica) com um grupo histórico similar de 57 pacientes com choque séptico refratário à fluidoterapia¹⁰ que utilizou terapia convencional, neste mesmo centro. Observamos que a mortalidade atual reduziu de 49,1% para 28,2% ($p=0,024$).

Protocolo Insulinoterapia

Dentre as 144 crianças submetidas à monitorização glicêmica, 114 (79,2%) apresentaram, no mínimo, uma medida superior a 140 mg/dl, no entanto, apenas 44 preencheram os critérios para início da insulina contínua. Estes pacientes não diferiram dos demais em relação ao sexo, idade, peso, tipo de paciente (clínico ou cirúrgico), procedência (hospital ou externo), *PRISM*, disfunções orgânicas, tempo de ventilação mecânica, tempo de inotrópicos, uso de ventilação prolongada, uso prolongado de inotrópicos, permanência prolongada em UTIP e mortalidade. A maioria das crianças submetidas à infusão de insulina recebeu hidrocortisona: 29 (65,9%). Essas crianças também tiveram maiores picos de glicose ($262,1 \pm 87,15$ mg/dl *versus* $175,96 \pm 67,5$ mg/dl, $p<0,05$) e valores menores de glicemia mensuradas ($56,5$ mg/dl $\pm 18,7$ mg/dl *versus* $78,5 \pm 20,0$ mg/dl, $p<0,05$). A tabela 3 mostra a comparação entre crianças que receberam e não receberam insulina.

Tabela 3 - Comparação dos pacientes que utilizaram insulino terapia

	Insulina n = 44	Não insulina n = 100	p
<i>PRISM</i> >10	20 (45,5)	24 (24,0)	0,010
Choque Séptico	20 (45,5)	51 (51,0)	0,540
Uso de Corticóide	29 (65,9)	44 (44,0)	0,015
Permanência na UTIP	10 (7,2-16)	8 (5-15)	0,057
Maior Pico de Glicose - mg/dl	262,05 (87,1)	175,9 (67,5)	<0,001
Hiperglicemia (>140mg/dl)	36 (81,8)	33 (33,0)	0,000
Hiperglicemia (>178mg/dl)	9 (20,5)	3 (3,0)	0,000
Menor nível de Glicose - mg/dl	56,5 (18,7)	78,5 (20,1)	<0,001
Hipoglicemia (<40mg/dl)	9(20,5)	3 (3,0)	<0,001
Glicose variabilidade	9 (20,5)	2 (2,0)	<0,001
Mortes	6 (13,6)	18 (18,0)	0,517

As variáveis categóricas são expressas em número absoluto seguido de percentagem- n (%), enquanto as contínuas, através da média e do desvio padrão - média \pm dp, se distribuição simétrica, ou da mediana e do intervalo interquartil (IQR), se distribuição assimétrica.

No momento do início da insulina, a média dos níveis de glicose foram $229,1 \pm 79,5$ mg/dl. A insulina foi iniciada na dose de 0,05 U/Kg/h em 52% das crianças. A média dos níveis de glicose após 6 horas de insulina foi de $171,95 \pm 87,2$ mg/dl. Com 12 horas de infusão de insulina, a média da glicose foi de $150,4 \pm 69$; com 18h de uso: $135,32 \pm 67$ e, após 24h de insulino terapia, a média da glicemia foi de $121,5 \pm 41,1$. Figura 3.

A duração da infusão de insulina para atingir os níveis desejados, entre 80 e 140 mg/dl, foi de $21,82 \pm 37,7$ horas, com a mediana de 9,5 IQR (3-20). A mediana da duração de insulina foi de 24,5 (10-48) horas, sendo a média de $39,9 \pm 48,4$ e a dose

média de insulina necessária foi de 0,06 U/Kg/h. A variabilidade da glicose, foi evidenciada em 11 pacientes, sendo maior em crianças recebendo insulina, 9 (81,8%).

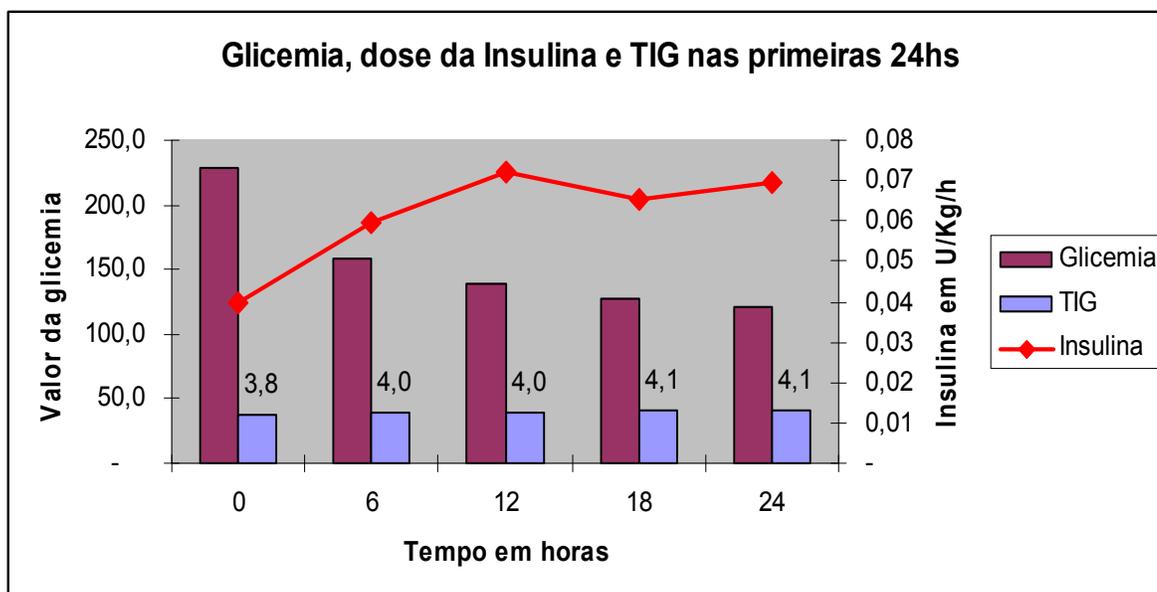


Figura 3- Pico médio da glicemia, dose de insulina e TIG no início da infusão contínua da insulina e após 6 horas, 12 horas, 18 horas e 24 horas.

Hipoglicemia

Doze (8,3%) crianças apresentaram hipoglicemia. Ela foi mais freqüente em crianças recebendo insulina do que nas demais (20% e 3%, respectivamente, $p < 0,05$).

Dos nove episódios de hipoglicemia em crianças recebendo insulina, quatro foram

relacionados à quebra de protocolo. Nenhuma das variáveis estudadas, exceto o uso da insulina, foi associada com hipoglicemia. A mortalidade entre crianças com hipoglicemia foi de 25%, enquanto, sem hipoglicemia, foi de 15.9% ($p=0,68$). Apenas uma, das nove crianças que apresentaram hipoglicemia usando insulina, morreu, enquanto duas das três crianças que tiveram hipoglicemia, sem receber insulina, faleceram ($p=0,16$).

3.5 Discussão e Conclusões

Neste estudo prospectivo, seguindo um protocolo de controle glicêmico, os níveis de glicose não foram associados com mortalidade em UTIP. Também observamos que a hipoglicemia é freqüente em crianças recebendo insulina e que atingir o controle glicêmico é difícil. Não encontramos qualquer fator de risco associado com hipoglicemia, a partir do uso da insulina.

A hiperglicemia é comum em crianças criticamente enfermas. Até recentemente, níveis muito elevados de glicose eram aceitos em crianças graves, sendo considerados uma resposta adaptativa, conseqüente a alterações dos hormônios contra-reguladores associados a situações de estresse.¹¹ Em 2001, um estudo pioneiro publicado por Van den Berghe e colaboradores, mostrou que a prática do controle glicêmico estrito reduziu a morbidade e a mortalidade, envolvendo pacientes cirúrgicos de uma unidade de cuidados intensivos de adultos.⁵ Desde então, vários trabalhos confirmaram os efeitos

benéficos da insulina^{12,13,14} e um consenso internacional recomendou o uso de insulina em unidades de terapia intensiva de adultos.¹⁵ Em contraste, alguns estudos realizados no mesmo período foram interrompidos precocemente, devido às incertezas em relação à segurança desta terapia e o uso de insulina foi associado com uma alta incidência de hipoglicemia.^{16,17,18} Os intensivistas pediátricos, entretanto, foram mais cautelosos para adotar esta terapia. Em parte, pela falta de evidências sobre o uso de insulina em crianças gravemente enfermas, mas também pelo receio em instituírem uma terapia que aumenta o risco de hipoglicemia, enfrentando, assim, grande resistência. Mais recentemente, um crescente número de estudos tem demonstrado a relação entre os níveis de glicose e os resultados em terapia intensiva pediátrica.¹⁹ Previamente, demonstramos que a hiperglicemia foi um fator independente associado com mortalidade entre crianças com choque séptico.¹⁰ Achados semelhantes foram descritos por outros autores em um número grande de estudos em populações de UTIP.^{20,21,22} Observamos que não apenas a hiperglicemia, mas também a hipoglicemia e a variabilidade da glicose foram associados com piores desfechos.²³ Neste estudo, não encontramos associação entre níveis de glicose e resultados desfavoráveis em UTIP. É importante salientar que, nem a hiperglicemia, nem a hipoglicemia ou a variabilidade da glicose afetaram a mortalidade em pacientes pediátricos. De fato, o único fator independente associado com mortalidade em nossos achados foi a presença de três ou mais disfunções orgânicas. Também realizamos a análise de um subgrupo, incluindo apenas crianças com choque séptico. Contrariamente aos nossos resultados anteriores, os níveis de glicose não afetaram a mortalidade em UTIP neste estudo prospectivo. Em nosso estudo prévio, a mortalidade aumentou de acordo com as faixas de glicose

estabelecidas (por exemplo, maior pico de glicose, maior taxa de mortalidade), fenômeno não observado agora. Provavelmente, estas diferenças interessantes, entre este e o estudo prévio, estão relacionadas ao uso da insulina.

Existem dois mecanismos que poderiam explicar o efeito da insulina em nossos resultados. O uso de insulina poderia ter reduzido artificialmente o pico de glicose e, portanto, mascarado o efeito da glicose na mortalidade. O uso de insulina, entretanto, reduzindo os níveis de glicose, poderia também prevenir a toxicidade celular da glicose e reduzir os efeitos pró-inflamatórios da hiperglicemia.^{24,25,26} Se a insulina reduz os efeitos deletérios da hiperglicemia em doença crítica, os níveis de glicose podem não alterar quaisquer resultados. Embora o nosso estudo não tenha sido conduzido para responder esta questão, dois fatos sugerem que a segunda hipótese é mais plausível. Primeiro, o valor do pico de glicose em nosso estudo foi similar aos valores previamente publicados^{27,28,29} em populações que não fizeram uso de insulina, tornando a primeira hipótese improvável. Segundo, um ensaio clínico randomizado, controlado, recentemente finalizado, envolvendo controle glicêmico em crianças gravemente enfermas, sugeriu que a terapia insulínica pode reduzir a mortalidade em UTIP.⁸ Porém, não recomendamos o uso de insulina em crianças com doença crítica até os resultados de um amplo ensaio clínico multicêntrico (CHIP trial), em desenvolvimento, corroborarem com estes achados.

Ainda que o nosso protocolo tenha sido relativamente conservador – não visamos o controle glicêmico estrito – alcançar o controle glicêmico foi difícil e o uso de insulina levou a uma alta incidência de hipoglicemia. Preissig e colaboradores,³⁰ recentemente

avaliaram a eficácia e a segurança de um protocolo de controle glicêmico em um estudo retrospectivo. Nesse protocolo, as crianças que necessitaram de ventilação mecânica e/ou drogas vasoativas (excluindo crianças com diabetes ou insuficiência hepática) tiveram níveis de glicose mensurados, no mínimo, a cada 12h. Sua abordagem foi semelhante à nossa, mas utilizou uma disfunção orgânica como critério de inclusão. Também optamos pelo mesmo ponto de corte da glicemia (140 mg/dl).

Embora o número de crianças que utilizou insulina tenha sido maior no estudo de Preissig e colaboradores (51%), os níveis de glicose para o início da insulina e o tempo para atingir a glicemia desejada foram semelhantes. A dose média de insulina necessária e a duração da terapia insulínica foram maiores nesse estudo retrospectivo e observamos que estas diferenças foram conseqüências de diferentes práticas em relação ao protocolo nutricional e ao tipo de paciente. Finalmente, a incidência de hipoglicemia em crianças recebendo insulina em nosso estudo (20%) foi maior do que a incidência relatada por Preissig e colaboradores (4%). Mesmo que os fatores acima citados e as diferenças no protocolo da insulina também possam ter contribuído, acreditamos que as variações nos cuidados de enfermagem (número de profissionais e carga de trabalho), em países desenvolvidos e em desenvolvimento, representam a maior parte nessa diferença.

Nosso estudo tem algumas limitações que precisam ser consideradas e a extrapolação destes resultados devem ser feitas com muita prudência. Primeiro, avaliamos crianças com sepse e pelo menos uma disfunção orgânica ou, duas ou mais disfunções orgânicas. Isso possibilitou que alguns casos de hiperglicemia, que também podem estar presentes em outras condições e doenças, não tenham sido reconhecidos

pelo nosso protocolo, mas este número é provavelmente pequeno e com poucos efeitos na análise dos resultados. Segundo, como parte do nosso protocolo nutricional, as crianças freqüentemente receberam fluidos intravenosos contendo glicose. Mesmo que a quantidade de glicose administrada tenha sido pequena em comparação com outros estudos,^{8,21} é provável que a oferta de carboidratos, seja em parte responsável por induzir à hiperglicemia. Finalmente, em nossa discussão comparamos resultados atuais com estudos prévios.^{10,30} Este tipo de análise é sujeita a inúmeros vieses e deve ser vista com cautela e considerada apenas como geradora de hipóteses e não como guia para prática médica. Mesmo assim, consideramos que os nossos resultados são consistentes e espelham, de forma adequada, a evolução de crianças gravemente enfermas submetidas ao controle glicêmico e insulino terapia em nosso meio.

Em conclusão, a hiperglicemia é elevada em crianças criticamente doentes. Nestas crianças submetidas a este protocolo, os níveis de glicose não estão associados com a mortalidade, tempo de ventilação mecânica, tempo de uso de inotrópicos e tempo de permanência em UTIP. A utilização de um protocolo de controle glicêmico pode ser importante na redução de mortalidade em pacientes gravemente enfermos, principalmente naqueles com choque séptico. O uso de insulina foi associado com uma maior incidência de hipoglicemia em nossa população e devemos ter precaução ao instituímos o protocolo.

3.6 Referências

1. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest.* 2004; 114:1187-95.
 2. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 748-56.
 3. Carlson GL. Insulin resistance in sepsis. *Br J Surg.* 2003; 90:259-60.
 4. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001; 15:533-51.
 5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359-67.
 6. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics.* 2006; 118:173-9.
 7. Turina M, Christ MC, Polk HC. Diabetes and hyperglycemia: Strict glycemetic control. 2006; 34:291-300.
 8. Van den Berghe G. Tight blood glucose control in intensive care unit patients: from bed to bench and back. *Arch Dis Child.* 2008; 93: A56-7.
-

-
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care.* 2005; 6:2-8.
 10. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6:470-2.
 11. McCowen KC, Malhotra A, Bistrain BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin.* 2001; 17:107-24.
 12. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003; 31:359-66.
 13. Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC, et al. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:5516-23.
 14. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:219-26.
-

-
15. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36:296-327.
 16. Brunkhorst F, Kuhnt E, Engel C. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia: results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection.* 2005; 33 Suppl 1:19.
 17. National Institute of Health. Glucontrol study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601>. Acesso: 20/07/2007.
 18. Preiser J. Intensive glycemic control in med-surg patients (European Glucontrol trial). In: Program and abstracts of the Society of Critical Care Medicine 36th Critical Care Congress; 2007 February 17-21. Orlando, Florida; 2007.
 19. Klein GW, Hojsak JM, Schmeidler J, Rapaport R. Hyperglycemia and outcome in the pediatric intensive care unit. *The Journal of Pediatrics.* 2008; 9:379-84.
 20. Van Waardenburg DA, Jansen TC, Vos GD, Buurman WA. Hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: the relation between plasma levels of insulin and inflammatory mediators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3916-21.
-

-
21. Joosten KF, Kleijn ED, Westerterp M, Hoog M, Eijck FC. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3746-53.
 22. Clayton SB, Mazur JE, Condren S, Hermayer KL, Strange C. Evaluation of an intensive insulin protocol for septic patients in a medical intensive care unit. 2006; 34:2974-8.
 23. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9:1-6.
 24. Verbruggen SC, Joosten KF, Castillo L, Goudoever JB. Insulin therapy in the pediatric intensive care unit. *Clinical Nutrition.* 2007; 26:677-90.
 25. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1082-8.
 26. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest.* 2005; 115:2277-86.
-

-
27. Yung M, Wilkins B, Norton L, Slater A. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9:147-52.
 28. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr.* 2005; 146:30-4.
 29. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5:329-36.
 30. Preissig CM, Hansen I, Roerig BS, Rigby MR. A protocolized approach to identify and manage hyperglycemia in a pediatric critical care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9:581-8.
-

CARTA DE SUBMISSÃO AO JORNAL DE PEDIATRIA

PROTOCOLO DE CONTROLE GLICÊMICO E TERAPIA INSULÍNICA EM
CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS EM UTI PEDIÁTRICA

Declaração

Os autores desse trabalho declaram que:

- a. o artigo é original;
 - b. nunca foi publicado e, caso venha a ser aceito pelo Jornal de Pediatria, não será publicado em outra revista;
 - c. não foi enviado a outra revista e não o será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pelo Jornal de Pediatria;
 - d. todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados, de sua redação ou revisão crítica e que leram e aprovaram a versão final;
 - e. todos os autores leram e aprovaram a versão final;
-

- f. não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo;

- g. todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito; e reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado.

Atenciosamente,

Lisandra Pacheco Dias Xavier

Pedro Celiny Ramos Garcia

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÕES

Baseados nos resultados, envolvendo crianças com sepse e SDMO submetidas ao controle glicêmico e à insulinoterapia, pudemos constatar que:

- A incidência de hiperglicemia é maior entre pacientes mais graves, que necessitam ventilação mecânica e drogas vasoativas, permanecem por mais tempo em UTIP, apresentam choque séptico e maior número de disfunções orgânicas.
 - A incidência de hiperglicemia é elevada em pacientes com sepse e pelo menos uma disfunção orgânica ou, duas ou mais disfunções orgânicas, internados em UTI Pediátrica.
 - A incidência de hipoglicemia, assim como a da variabilidade da glicose, é maior entre as crianças submetidas à terapia insulínica.
 - A mortalidade não está associada à hiperglicemia, nem a hipoglicemia ou à variabilidade da glicose.
-

- Em relação à morbidade, os pacientes com choque séptico submetidos ao controle glicêmico e terapia insulínica apresentam maior tempo de ventilação mecânica, maior tempo de uso de inotrópicos e maior tempo de permanência em UTIP.
 - A única variável associada de forma independente com mortalidade é a presença de três ou mais disfunções orgânicas.
 - Em crianças com choque séptico, submetidas ao protocolo de controle glicêmico e terapia insulínica, existe uma redução significativa (mais da metade) na mortalidade quando comparado ao estudo prévio, realizado no mesmo centro, UTIP Hospital São Lucas da PUCRS.
-

ANEXOS

Anexo 1- Protocolo de Infusão da Insulina

Início da infusão

Segunda glicemia >140 em duas medidas com intervalo mínimo de 4 horas - 1 ml/hora da solução equivale a 0,025U/kg. Controlar glicemia de hora em hora e modificar infusão conforme tabela.

Manejo da Insulina

Até 40 quilos
Primeira diluição da insulina
Diluir 10U em 10ml de SG10%= 1U/ml

Segunda diluição
Calcular 0,5ml/kg
(=0,5 U/kg)
Diluir qsp 20 ml em SG10%

Peso	ml da sol.
1	0,5
2	1,0
3	1,5
4	2,0
5	2,5
6	3,0
7	3,5
8	4,0
9	4,5
10	5,0
11	5,5
12	6,0
13	6,5
14	7,0
15	7,5
16	8,0
17	8,5
18	9,0
19	9,5
20	10,0

Peso	ml da sol.
21	10,5
22	11,0
23	11,5
24	12,0
25	12,5
26	13,0
27	13,5
28	14,0
29	14,5
30	15,0
31	15,5
32	16,0
33	16,5
34	17,0
35	17,5
36	18,0
37	18,5
38	19,0
39	19,5
40	20,0

Acima de 40 quilos
Primeira diluição da insulina
Diluir 20 U em 10ml de SG10%= 2U/ml

Segunda diluição
Calcular 0,5 ml/kg
(=1U /kg)
Diluir qsp 40 ml em SG10%

Peso	ml da sol.
41	20,5
42	21,0
43	21,5
44	22,0
45	22,5
46	23,0
47	23,5
48	24,0
49	24,5
50	25,0
51	25,5
52	26,0
53	26,5
54	27,0
55	27,5
56	28,0
57	28,5
58	29,0
59	29,5
60	30,0

Peso	ml da sol.
61	30,5
62	31,0
63	31,5
64	32,0
65	32,5
66	33,0
67	33,5
68	34,0
69	34,5
70	35,0
71	35,5
72	36,0
73	36,5
74	37,0
75	37,5
76	38,0
77	38,5
78	39,0
79	39,5
80	40,0

Manejo da Infusão de Insulina

Quando a infusão de insulina for iniciada, cheque a glicose em 1 hora e siga o “Protocolo de Controle Glicêmico” a seguir. Se a glicemia se mantiver estável no mesmo nível por 2 horas (onde tem um “*” depois do tempo para checar a glicose no

protocolo), o intervalo de medida pode ser a cada 2 horas (a cada 3 horas se muito estável)

Tabela de Velocidade da infusão

Dose	0,025U/kg	0,05U/kg	0,075U/kg	0,1U/kg	0,125U/kg	0,150U/kg	0,175U/kg	0,2U/kg
Velocidade	ml/hora	ml/hora	ml/hora	ml/hora	ml/hora	ml/hora	ml/hora	ml/hora
	1	2	3	4	5	6	7	8

Tabela de modificação das infusões

Velocidade	ml/hora							
menos 25%	0,75	1,50	2,25	3,00	3,75	4,50	5,25	6,00
menos 50%	0,50	1,00	1,50	2,00	2,50	3,00	3,50	4,00
100%	1	2	3	4	5	6	7	8
mais 25%	1,25	2,50	3,75	5,00	6,25	7,50	8,75	10,00
mais 50%	1,50	3,00	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00

PROTOCOLO DE CONTROLE GLICÊMICO – Manejo das infusões

Glicose Atual	Glicose Anterior	Manejo	Checar Glicose em:
<40	Qualquer	Pare a insulina. Faça um push de glicose IV (0.25g/Kg). Cheque IMG e aumente infusão de glicose em 50%.	Depois do push e em 30 min
40 – 79	<40	Pare a insulina. Cheque a IMG e aumente infusão de glicose em 50%.	Em 30min.
	40 – 79	Pare a insulina. Cheque a IMG e aumente a infusão de glicose em 25%.	Em 1 hora
	80 – 100	Reduza a insulina em 50%. Cheque a IMG.	Em 1 hora
	>100	Pare a insulina. Cheque a IMG e aumente a infusão de glicose em 25%.	Em 30min.
80 – 99	< 140	Estável.	Em 1 hora *
	140 – 180	Reduza a insulina em 25%.	Em 1 hora
	>180	Reduza a insulina em 50%.	Em 1 hora
100 – 140	< 140	Estável.	Em 1 hora *
	140 – 179	Estável.	Em 1 hora *
	>180	Reduza a insulina em 25%.	Em 1 hora
140 – 180	<80	Aumente a insulina em 25%. Se a insulina estiver parada, recomece a insulina com metade da dose anterior.	Em 1 hora
	80 – 180	Aumente a insulina em 25%.	Em 1 hora
	>180	Aumente a insulina em 25%. Estável se a redução da glicose tiver sido maior que 80.	Em 1 hora
>180	≤180	Aumente a insulina em 50%.	Em 1 hora
	>180	Aumente a insulina em 50%. Se a glicose estiver aumentando. Aumente a insulina em 25%. Se a glicose tiver caído menos que 80. Estável se a glicose tiver caído mais que 80.	Em 1 hora

Sempre que o protocolo indicar a mudança para mais ou para menos da insulina, a decisão deve ser do médico residente ou plantonista. Se o protocolo indicar que será necessário parar a infusão de insulina, esta deverá ser feita imediatamente pela enfermagem, confirmando logo após com plantonista. Se o protocolo indicar que não será necessário mudança na infusão de insulina (estável), a enfermagem pode seguir a rotina.

Anexo 2- Critérios para Disfunção OrgânicaDisfunção Cardiovascular

Além da administração de fluido isotônico intravenoso em bolus ≥ 40 ml/Kg em 1 hora:

- () Hipotensão: pressão arterial abaixo do 5º percentil para idade ou pressão arterial sistólica 2 desvios padrões abaixo do normal para a idade; OU
- () Necessidade de drogas vasoativas para manter pressão sanguínea normal (dopamina > 5 μ g/Kg/min ou dobutamina, adrenalina ou noradrenalina em qualquer dose); OU

Dois dos seguintes critérios:

- () Acidose metabólica: déficit base >5.0 mEq/L;
- () Lactato arterial duas vezes superior ao normal;
- () Oligúria: débito urinário inferior a 0,5 ml/Kg/h;
- () Tempo enchimento capilar prolongado: > 5 segundos;
- () Diferença entre a temperatura central e periférica $>3^\circ$ C.

Disfunção Respiratória

- () $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar prévia; OU
 - () $\text{PaCO}_2 > 65$ torr ou 20 mmHg acima da linha de base PaCO_2 ; OU
 - () Necessidade de $\text{FiO}_2 > 50\%$ para manter saturação $\geq 92\%$; OU
 - () Necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva.
-

Disfunção Neurológica

- () Escala de Coma de Glasgow ≤ 11 ; OU
- () Alteração aguda do estado mental com redução em ≥ 3 pontos da escala de Glasgow.

Disfunção Hematológica

- () Contagem plaquetária $< 80000/\text{mm}^3$ ou uma redução de 50% na contagem plaquetária do maior valor registrado nos últimos 3 dias (para pacientes onco-hematológicos crônicos); OU
- () INR (international normalized ratio) > 2 .

Disfunção Renal

- () Creatinina sérica duas vezes acima do limite normal para a idade ou 2 vezes acima do valor basal da creatinina.

Disfunção Hepática

- () Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (não aplicável para recém-nascido); OU
- () ALT (alanina transaminase) duas vezes acima do limite normal para a idade.

* Baseado no International Pediatric Sepsis Consensus Conference, 2005.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care*. 2005; 6:5.

Anexo 3- Protocolo de Coleta das Variáveis

ANEXO 3: PROTOCOLO ESTUDO - CONTROLE GLICÊMICO		
UTIP HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS		
Paciente:	Idade:	Tipo de Paciente <input type="checkbox"/> Clínico <input type="checkbox"/> Cirúrgico <input type="checkbox"/> PO cirurgia cardíaca
Registro:	Sexo:	
Data de Nascimento:		
Data internação UTIP:		
Dados da internação		<i>Se procedente da emergência ou outra unidade de cuidado primário em choque séptico</i> ▪ Tempo da suspeita de sepse até a chegada ao hospital: _____ hs ▪ Conduta na unidade primária: ✓Antibiótico: Sim () Não () ✓Fluido Endovenoso: _____ ml/kg ▪ Conduta na emergência: ✓Antibiótico: Sim () Não () ✓Fluido Endovenoso: _____ ml/kg
Origem: <input type="checkbox"/> Emergência ou unidade de cuidados primários <input type="checkbox"/> Outra unidade (mesmo hospital) <input type="checkbox"/> Outro hospital		
Diagnósticos na internação: [<input type="checkbox"/> Oncológico <input type="checkbox"/> HIV + <input type="checkbox"/> Queimado <input type="checkbox"/> Trauma de Crânio		
Risco (PRISM II): _____		
Dados da inclusão no estudo		Diagnóstico sepse: <input type="checkbox"/> Clínico _____ <input type="checkbox"/> Laboratorial _____ <input type="checkbox"/> Cultural: <input type="checkbox"/> sangue <input type="checkbox"/> urina <input type="checkbox"/> líquor Germe: _____ TGO: _____ TGP: _____ Lactato: _____ VS6: _____ Proteína C reativa: _____
Data de inclusão: _____ Glicemia mais alta: _____		
Foco infecção: <input type="checkbox"/> Respiratório <input type="checkbox"/> Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Urinário <input type="checkbox"/> Neurológico <input type="checkbox"/> Outro _____		
Sepse: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não # VIDE VERSO # <input type="checkbox"/> SIRS <input type="checkbox"/> Sepse grave (disf. orgân./ hipoperfusão) <input type="checkbox"/> Choque séptico (hipotensão)		
Uso prévio de esteróides: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Tempo de uso _____		
Dados Complementares		Observações
Desfecho: <input type="checkbox"/> Alta da UTI <input type="checkbox"/> Óbito Data: _____		
Disfunção de múltiplos órgãos: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não # VIDE VERSO # Número de falências: _____		
Transfusão Sanguínea (ml/kg): _____		
Tempo em Ventilação Mecânica (dias): _____		
Tempo em Inotrópicos (Dopa/Dobuta/Adren/Norad/Milrinone): _____		
Data da Alta Hospitalar: _____		

PROTOCOLO ESTUDO - CONTROLE GLICÊMICO

UTIP HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SEPSE

Infecção documentada ou suspeita e algum dos seguintes critérios:

VARIÁVEIS GERAIS

- Febre (temperatura central > 38,3°C)
- Hipotermia (temperatura central < 36°C)
- FC > 90 bpm ou > 2 DP acima do valor normal para idade
- Taquipnéia
- Alteração do sensório
- Edema significativo ou balanço hídrico positivo (> 20 ml/kg/24 h)
- Hiperglicemia na ausência de diabetes (glicemia > 120)

VARIÁVEIS INFLAMATÓRIAS

- Leucocitose (> 12000 leucócitos/mm³)
- Leucopenia (< 4000 leucócitos/mm³)
- Contagem de leucócitos totais normal com > 10% de formas imaturas
- Proteína C-reativa no plasma > 2 DP acima do valor normal
- Procalcitonina plasmática > 2 DP acima do valor normal

VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

- Hipotensão arterial (PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg, ou redução da PAS > 40 mm Hg em adolescentes, ou PAS/PAM < 2 DP abaixo do normal para idade)

VARIÁVEIS DE DIFUNÇÃO DE ÓRGÃOS

- Hipoxemia arterial (paO₂/FiO₂ < 300)
- Oligúria aguda (diurese < 0,5 ml/kg/h)
- Creatinina > 0,5 mg/dl
- Alterações de coagulação (INR > 1,5 ou KTTp > 60 s)
- Íleo (ausência de ruídos hidroáereos)
- Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000/mm³)
- Hiperbilirrubinemia (BT > 4 mg/dl)

VARIÁVEIS DE PERFUSÃO TECIDUAL

- Hiperlactatemia (> 1 mmol/l)
- Enchimento capilar reduzido ou moteamento

Modificado de Lev Y *et al*, 2001 International Sepsis Definitions Conference.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA FALÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

<u>CARDIOVASCULAR</u>	<input type="checkbox"/> PAM < 40 (< 12 m)	<input type="checkbox"/> FC > 50 (< 12 m)
	<input type="checkbox"/> PAM < 50 (> 12 m)	<input type="checkbox"/> FC < 40 (> 12 m)
	<input type="checkbox"/> Parada cardiorespiratória	<input type="checkbox"/> Drogas vasoativas para suporte
<u>RESPIRATÓRIO</u>	<input type="checkbox"/> FR > 90 (< 12 m)	<input type="checkbox"/> PaCO ₂ > 65
	<input type="checkbox"/> FR > 70 (> 12 m)	<input type="checkbox"/> PaCO ₂ /FiO ₂ < 250
	<input type="checkbox"/> EOT por abstr. alta ou insuf. resp.	<input type="checkbox"/> VM (> 24 h se PO)
<u>NEUROLÓGICO</u>	<input type="checkbox"/> Glasgow < 5	<input type="checkbox"/> HIC persistente
	<input type="checkbox"/> Pupilas midríaticas fixas	
<u>HEMATOLÓGICA</u>	<input type="checkbox"/> Hb < 5	<input type="checkbox"/> Leucócitos < 3000
	<input type="checkbox"/> Plaquetas < 20000	<input type="checkbox"/> CIVD (TP > 20" ou TTPA > 60")
<u>RENAL</u>	<input type="checkbox"/> Uréia > 100	<input type="checkbox"/> Diálise
	<input type="checkbox"/> Creatinina > 2,0	
<u>GASTROINTEST.</u>	<input type="checkbox"/> Transfusão de sangue 20 ml/kg por hemorragia digestiva	
<u>HEPÁTICA</u>	<input type="checkbox"/> BT > 5	<input type="checkbox"/> Encefalopatia hepática > grau 2
	<input type="checkbox"/> TGO ou LDH maior que o dobro	

Anexo 4-Tabela das Glicemias, TIG e Dose de Insulina

ANEXO 4: Protocolo Controle Glicêmico - UTIP HSL PUCRS

Tabela de Glicemias

Data	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Glicemia													
HGT													
Glicose													
Hora													
SG10%/Dieta													
Insulina													
Glicose													
Hora													
SG10%/Dieta													
Insulina													
Glicose													
Hora													
SG10%/Dieta													
Insulina													

Comentários:

Paciente:

Registro:

Anexo 5 -Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Pesquisa:****Controle Glicêmico e Insulinoterapia em Crianças Gravemente Enfermas Internadas em UTI Pediátrica**

O seu filho, devido à doença grave deste momento, necessita de cuidados na UTI Pediátrica. Muitas vezes, os pacientes nesta situação apresentam um aumento importante dos níveis de glicose no sangue, causada pelo uso de medicações, soro contendo glicose ou como consequência da própria doença. Frequentemente precisamos usar uma medicação para normalizar a glicose. Trabalhos que vêm sendo realizados, em adultos e crianças, têm demonstrado redução nas complicações esperadas em pacientes graves, como, redução do tempo de internação em UTI, menor tempo de uso de medicações para manter pressão adequada e menor tempo de uso de ventilação mecânica. O objetivo deste trabalho é monitorizar os valores da glicose de maneira mais rígida, em intervalos de tempo menores do que o habitualmente já realizado, e avaliar os efeitos de um medicamento chamado insulina, que é usado para reduzir a glicose quando permanecer alta por determinado tempo. Qualquer redução na glicose de maneira rápida e diferente da esperada será motivo para interrupção do tratamento, evitando o risco existente de diminuição excessiva dos valores da glicose (hipoglicemia). A não-concordância em participar deste estudo não irá alterar, de nenhuma forma, o tratamento estabelecido.

Eu,....., responsável pelo menor....., fui informado dos objetivos deste estudo de maneira clara, detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que

em qualquer momento poderei solicitar informações e modificar minha decisão se assim o desejar.

Caso tenha novas perguntas sobre este estudo, posso chamar a pesquisadora responsável, Dra. Lisandra Xavier, pessoalmente ou pelo telefone (51) 91210910. Para questionamentos sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso ter sido prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, médico, professor e chefe da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Data, Nome e Assinatura do Responsável.

Data, Nome e assinatura do Pesquisador.

Este formulário foi lido para o responsável pelo paciente na presente data pelo pesquisador acima citado enquanto eu estive presente.

Data, Nome e assinatura da Testemunha.

APÊNDICE

Apêndice 1 – Tabela de dados

	Ord		All children n = 144	Óbito n = 24	Vivos n = 120	p	Choque Séptico n = 71	Sepse/DMO n = 73	p	Insulina n = 44	Padrão n = 100	p
%	1	Sexo Masculino – n (%)	69 (47,9)	16 (66,7)	53 (76,8)	0,044	37 (52,1)	32 (43,8)	0,320	22 (50)	47 (47,9)	0,740
iq	2	Idade (meses) - mediana (IQR)	6 (2-69)	6, (2,2-71,5)	6 (2,0-69,0)	0,796	3,0 (1,0-6,0)	35,0 (5,5 -101,5)	<0,001	6,5 (3,2-73)	5,5 (2-69)	0,250
%	3	Lactentes (<1ano) – n (%)	83 (57,6)	15 (62,5)	68 (56,7)	0,598	58 (81,7)	25 (34,2)	<0,001	25 (56,8)	58 (58)	0,895
sd	4	Peso (kg) - mediana (IQR)	6,8 (4,1-17,1)	5,9 (4,0-15,0)	7,6 (4,2-17,3)	0,303	5,0 (3,6-6,7)	14,0 (7,25 -25,25)	<0,001	8,,2 (5,1-18,3)	6,1 (4,0-17,15)	0,207
%	5	Pacientes Clínicos – n (%)	106 (73,6)	20 (83,3)	86 (71,7)	0,236	62 (87,3)	44 9 (60,3)	<0,001	34 (77,3)	72 (72,0)	0,508
%	6	Pacientes do Hospital – n (%)	81 (56,3)	12 (50,0)	69 (57,5)	0,499	52 (73,2)	29 (39,7)	<0,001	24 (54,5)	57 (57,0)	0,784
iq	7	PRISM - mediana (IQR)	5,1 (2,3-12,9)	11,8 (5,5-29,9)	4,2 (1,8-10,0)	0,001	9,0 (4,2-29,5)	2,8 (1,2 -7,0)	<0,001	7,6 (2,3-17,7)	4,5 (2,2-9,7)	0,104
%	8	PRISM >10– n (%)	44 (30,6)	14 (58,3)	30 (68,2)	0,001	31 (43,7)	13 (17,8)	0,001	20 (45,5)	24 (24,0)	0,010
%	9	Problema Cardíaco/Respiratório – n (%)	121 (84)	19 (79,2)	102 (85,0)	0,476	64 (90,1)	57 (78,1)	0,048	37 (84,1)	84 (84,0)	0,989
sd	10	Disfunções Orgânicas - mediana (IQR)	2 (1-2)	3 (2-4)	2 (1-2)	<0,001	2,0 (2,0-3,0)	1,0 (1,00 -1,50)	<0,001	2 (1-2)	2 (1-2)	0,406
%	11	3 ou mais DO - n (%)	22 (15,3)	14 (58,3)	8 (6,7)	<0,001	21 (29,6)	1 (1,4)	0,000	8 (18,2)	14 (14,0)	0,521
%	12	Choque Septico – n (%)	71 (49,3)	20 (83,3)	51 (42,5)	<0,001				20 (45,5)	51 (51,0)	0,540
%	13	Uso de Corticóide – n (%)	73 (50,7)	16 (66,7)	57 (47,5)	0,086	42 (59,2)	31 (42,5)	0,045	29 (65,9)	44 (44,0)	0,015
%	14	Uso de Insulina – n (%)	44 (30,6)	6 (25%)	38 (31,7)	0,517	20 (28,2)	24 (32,9)	0,540	-	-	-
iq	15	Tempo de Ventilação - mediana (IQR)	5,5 (1-10)	7,5 (4,3-21,5)	5,0 (1,0-9,0)	0,002	9,0 (6,0-15,0)	1,0 (0,0 -4,5)	<0,001	6 (1-10)	5 (1-9,5)	0,456
iq	16	Tempo de Inotrópicos - mediana (IQR)	2 (0-7)	9 (4,3-21,5)	1 (0,0-5,0)	<0,001	6,0 (3,0-10,0)	0,0 (0,0 -0,0)	<0,001	2 (0-8)	2 (0-6)	0,473
iq	17	Tempo Permanência na UTIP - mediana IQR)	9 (5-15)	10 (5,3-27,0)	9 (5,0-14,0)	0,235	12,0 (8,0-20,0)	6,0 (3,0 -9,0)	<0,001	10 (7,2-16)	8 (5-15)	0,057
sd	18	Maior Pico de Glicose – mg/dl -média±dp	202,2 (92,8)	203,6 (85,9)	201,9(83,7)	0,931	207,9 (84,2)	196,7 (83,6)	0,421	262,05 (87,1)	175,9 (67,5)	<0,001
%	19	Hiperglicemia (>140mg/dl) – n(%)	114 (79,2)	20 (83,3)	94 (78,3)	0,582	58 (81,7)	56 (76,7)	0,462	44 (100)	100 (70)	<0,001
%	20	Hiperglicemia (>178mg/dl) – n(%)	69 (47,9)	12 (50,0)	57 (47,5)	0,823	35 (49,3)	34 (46,6)	0,744	36 (81,8)	33 (33,0)	<0,001
sd	21	Menor nível de Glicose mg/dl -média±dp	71,9 (22,1)	73,75 (26,8)	71,5 (21,1)	0,648	65,9 (19,9)	77,5 (22,7)	0,001	56,5 (18,7)	78,5 (20,1)	<0,001
%	22	Hipoglicemia (<40mg/dL) – n (%)	12 (8,3)	3 (12,5)	9 (7,5)	0,422	8 (11,3)	4 (5,5)	0,209	9 (20,5%)	3 (3,0)	<0,001
%	23	Ventilação Prolongada (>10d) – n (%)	30 (20,8)	9 (37,5)	21 (17,5)	0,028	26 (36,6)	4 (5,5)	<0,001	10 (22,7)	20 (20,0)	0,710
	24	Glicose variabilidade	11 (7,5)	2 (8,3)	9 (7,5)	0,888	7 (9,9)	4 (7,5)	0,323	9 (20,5)	2 (2,0)	<0,001
%	25	Uso prolongado de inotrópicos (>7d)– n (%)	32 (22,2)	14 (58,3)	18 (15,0)	<0,001	29 (40,8)	3 (4,1)	<0,001	13 (29,5)	19 (19,0)	0,161
%	26	Permanência prolongada na UTIP (>15d) - (%)	35 (24,3)	11 (45,8)	24 (20,0)	0,007	27 (38,0)	8 (11,0)	<0,001	12 (27,3)	23 (23,0)	0,582
%	27	Mortes – n (%)	24 (16,7)	-	-	-	20 (28,2)	4 (5,5)	<0,001	6 (13,6)	18 (18,0)	0,517