

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a),
o texto completo desta tese será disponibilizado
somente a partir de 28/05/2020.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Fernanda Maíra Augusto

**Insulinoterapia intravenosa contínua para controle
de hiperglicemia em crianças criticamente enfermas:
estudo clínico, prospectivo, randomizado e controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu,
para obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Titular Dr. José Roberto Fioretto

Coorientador: Prof. Dr. Mário Ferreira Carpi

Botucatu

2019

Fernanda Máira Augusto

Insulinoterapia intravenosa contínua para controle de hiperglicemia em crianças criticamente enfermas: estudo clínico, prospectivo, randomizado e controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Professor Titular Dr. José Roberto Fioretto

Coorientador: Professor Dr. Mário Ferreira Carpi

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Augusto, Fernanda Maíra.

Insulinoterapia intravenosa contínua para controle de hiperglicemia em crianças criticamente enfermas : estudo clínico, prospectivo, randomizado e controlado / Fernanda Maíra Augusto. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: José Roberto Fioretto

Coorientador: Mário Ferreira Carpi

Capes: 40101088

1. Crianças. 2. Hiperglicemia. 3. Hipoglicemia. 4. Insulina. 5. Unidades de terapia intensiva.

Palavras-chave: Crianças; Hiperglicemia; Hipoglicemia; Insulina; Unidades de Terapia Intensiva.

Fernanda Maíra Augusto

**Insulinoterapia intravenosa contínua para controle
de hiperglicemia em crianças criticamente enfermas:
estudo clínico, prospectivo, randomizado e controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Comissão examinadora

Titulares:

Professor Titular Dr. José Roberto Fioretto

Departamento de Pediatria – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Professor Dr. Rossano César Bonatto

Departamento de Pediatria – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Professora Assistente Dra. Adriana Lúcia Mendes

Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Dr. Fábio Joly Campos

Médico FAMESP / HC FMB

Dr. Marcelo Barciela Brandão

Departamento de Pediatria – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

Botucatu, 28 de maio de 2019.

Fernanda Maíra Augusto

**Insulinoterapia intravenosa contínua para controle
de hiperglicemia em crianças criticamente enfermas:
estudo clínico, prospectivo, randomizado e controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Comissão examinadora

Suplentes:

Professora Assistente Dra. Joelma Gonçalves Martin

Departamento de Pediatria – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Dr. Juang Horng Jyh

Departamento – Núcleo Hospitalar de Epidemiologia Hospital Municipal "Dr. Carmino Caricchio" – Autarquia Hospitalar Municipal - SMSP Tatuapé – SP

Professor Pós-Doutor Eduardo Mektarian Filho

Departamento de Pediatria – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP

Botucatu, 28 de maio de 2019.

*A cada criança enferma,
No leito do mais moderno hospital do mundo
ou dos perseverantes hospitais brasileiros;
Nas ruas entre os sons da guerra ou
no abandono dos confins brasileiros...
A cada criança gravemente enferma,
Que me lapida como pediatra e intensivista,
Que me cura como gente,
Para que cada resultado relevante da ciência
lhes seja um farol a caminho do futuro...
A cada criança saudável,
por cultivar em mim ternura!
(Fernanda M. Augusto)*

AGRADECIMENTOS

*Ao meu Deus de Amor, pela vida eterna e pelo presente do Evangelho,
Por ser o meu farol, os meus sapatos, o meu oásis e o meu guardião de todas as horas,
Por ser meus olhos e ouvidos em tantos quilômetros de estrada,
Por me amar e sustentar em minhas pequenices.*

*Ao meu orientador e professor de tantos anos, **Professor Titular Dr. José Roberto Fioretto**,
Por me ensinar Pediatria e Medicina Intensiva Pediátrica,
Por mostrar os caminhos e por sê-los,
Pela confiança e oportunidade, por compreender meus limites.*

*Ao meu coorientador **Professor Dr. Mário Ferreira Carpi**,
Por tudo o que sua essência e sua trajetória transformaram em mim,
Pelo incentivo, confiança e paciência,
Por encontrar valor em cada passo, por me enxergar através deste trabalho.*

*A todos os professores que colaboraram no caminho acadêmico desta tese, desde as avaliações para ingresso na pós-graduação até esta defesa, especialmente ao **Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci**, ao **Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin**, ao **Prof. Dr. Katashi Okoshi**, **Profa Dra. Daniela Ponce** e àqueles com quem muito aprendi nas infindáveis disciplinas da FMB UNESP e da FAMEMA;*

*Aos ilustres médicos e professores que muito contribuíram com este trabalho em cada banca examinadora e a cada provocação acadêmica: **Dr. Arnaldo Prata Barbosa**, **Dr. Arthur Delgado**, **Dra. Adriana Lúcia Mendes**, **Dr. Fábio Joly Campos**, **Dr. Rossano César Bonatto**, **Dr. Marcelo Barciela Brandão**, **Dr. Juang Horng Jyh**, **Dr. Eduardo Mektarian Filho**, **Dr. João César Lyra**, **Dra. Marise Pereira da Silva** e à ensolarada **Dra. Joelma Gonçalves Martin**, por seu amor em cada gesto e em cada palavra.*

*Ao **Prof. Dr Carlos Roberto Padovani**, criativo, incansável e essencial na conversão de nosso imaginário científico em respostas imprescindíveis.*

*À **Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)** e à **Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)**, cenários de intenso crescimento pessoal e profissional, em todos estes anos.*

AGRADECIMENTOS

*A todos os meus memoráveis Professores de Pediatria, em especial a **Dra. Sandra Mara Queiroz, Dr. Marco Aurélio de Moraes (Marcão), Dra. Sáskia Maria Wiegerinck Fekette, Dr. Geraldo Henrique Soares da Silva, Dr. Jaime Olbrich Neto, Dr. José Ernesto Augusto Trigo** e aos já mencionados, por seu legado visceral e precioso e por sua amizade.*

*A **Fabiana Maria das Chagas Fernandes, Miriam Shiroma Ferreira, Lia de Oliveira Rosa Gazola, Tatiana Maria da Silva Elias e Juliana Tomasi**, fortaleza, suavidade e alegria desde os caminhos da residência de UTI Pediátrica.*

*Aos meus incansáveis, compreensivos e incentivadores companheiros de Marília: **Dra. Atsuko Tanaka, Dra Lia O. R. Gazola, Dra. Rafaela S. Reinas, Dra. Carina Ap. Dametto, Dr. Fábio J. Campos, Dr. Hugo Bellavenuta Pinto** e aos nossos residentes **Nathália F. O. Lima, Livia Debrino, Fernanda Borsatto e Ana Luíza Gomes**.*

*A **Adriana de Fátima Bazzo Tavares, Fabiano Luis Michelin e Paulo César Lopes** do Departamento de Pediatria de Botucatu e a **Roselina Silva (Rose)** da Disciplina de Pediatria de Marília, por pavimentarem os caminhos áridos até aqui.*

*Às preciosas **equipes de Enfermagem e aos residentes de Pediatria e de Medicina Intensiva Pediátrica de Botucatu de Marília**, pela vivência diária deste trabalho com dedicação e carinho.*

*À **amiga Camila A. Tonami**, por sua presença afetuosa em Botucatu e nos outros lugares do mundo, por me aproximar de mim mesma nos dias difíceis deste percurso. A **Ana Paula Gotardo, Fabiana E. Matsunaga, Fernanda I. Salem, Ivanilza M. de Paula, Juliana Bravo e Solange I. Sakaguchi** tão essenciais, por estarem perto e dentro de meu coração, sempre.*

*A **Paula Fernandes Chadi**, que partilha comigo a elevada altitude de seu amor e competência nas mais diversas dimensões da fraternidade. Por me oferecer sua luz, por acender a minha no caminho desta existência.*

*Aos profissionais da **Biblioteca da UNESP, campus de Rubião Junior, Botucatu**, meus sinceros agradecimentos e minha admiração por sua generosidade, ética e eficiência.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus amados pais, Raul (em nossa lembrança) e Vera Augusto, por terem me permitido ser a criança mais feliz que eu poderia ter sido, por serem minha melhor escola e por me conferirem meu mais importante título, o de sua filha. Por suas renúncias pessoais e seu imenso amor que me permitiram alçar voo e realizar o que hoje conta a minha história. Pela compreensão nas ausências e pelo incentivo eterno. Minha mãe, eu a amo infinitamente. Pai, onde estiver receba esse presente e alegre seu coração, pois seu “ouro” tem seguido em frente, até poder te reencontrar e num abraço te entregar esta vitória.

A Luis Fernando e Joseane, por serem meus irmãos nesta caminhada nas dores e nas alegrias, pelo apoio e incentivo e ainda por seu amor. A João Guilherme, por este amor tão genuíno e por tantas alegrias que me sustentam.

A Ricardo Antoniazzi Pinheiro, meu grande amor, meu companheiro, pela compreensão, carinho e cuidado. Por asseregar o meu coração e os meus dias, por segurar minhas mãos nas tormentas e por iluminar minha vida com amor e alegria.

Ao nosso Rafael Borges Antoniazzi, pela compreensão nos meus limites, por me dispor seu quarto para estudar e por tanto amor.

A Sra Benedita e Sr Jurandir Pinheiro, a Janaína, Juninho e Gabriela, por me aceitarem com tanto amor e compreensão no seio de sua família e por suavizarem muito este meu caminho.

A Gisele Demarchi, por afinar minha orquestra de pensamentos, por me colocar diante dos espelhos que eu precisava e por segurar minha mão diante deles.

A Durcelene da Silva Pereira (Dirce), por cuidar de mim e do meu cantinho há tantos anos.

Ao Prof. Dr. Jairo César dos Reis da Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA), pelo reconhecimento de minha trajetória e por viabilizar caminhos.

À Dra Celeste Maria Bueno Mesquita, chefe do Núcleo de Pediatria da FAMEMA, pelo incentivo e pela confiança de sempre.

Ao Sr Wilson Reche Modenes, por me acompanhar com seu trabalho competente desde a graduação e por transformar estes anos todos nesta amizade fraterna.

A Juliana Martins e a Renato Vono, por todo talento, toda arte e inspiração e por tanta amizade.

À Dona Nena, por me pacificar tantas vezes o coração e por me reconectar sempre com a luz mais genuína da prece.

Aos pais e às crianças incluídas neste trabalho, minha gratidão, meu respeito e meu compromisso com estes resultados.

Sobre diamantes...

“Um projeto assinado por Deus

Um amor

Um ventre e a luz...

Uns colos, tantas noites a vigiar...

Sorriso, mão, boca, pezinho na boca,

Ah...andar! Mãos de amparar

Horta, goiabeira, piscina, pé de limão,

Doce de goiaba, suco de limão galego...

Um irmão!...o irmão!

Tato, tata...música no meu coração!

Somar, dividir, se espelhar,

Chorar de rir deitados no chão

Sim, não...outro nome para o Amor

Na descoberta das palavras,

Das músicas em fitas k-7 gravadas,

Das lições de matemática

Das correntinhas de crochê

Dos príncipes, dos sapos

Das malas e dos quilômetros

Das feridas doloridas

Curadas nos seus abraços...

Felicidade costurada

Nos bailes de formatura

Na construção dos nossos sonhos

Na fé que sustenta e ilumina.

E o que será?

Será assim para sempre!”

(Fernanda M. Augusto)

Janeiro 2010

“...é como um grão de mostarda, que ao ser semeado na terra, é a menor de todas as sementes...mas semeado, cresce, e torna-se maior que todas as outras hortaliças, e estende de tal forma seus ramos, que os pássaros do céu podem abrigar-se à sua sombra”.

(Jesus Cristo)

RESUMO

AUGUSTO, F. M. Insulinoterapia intravenosa contínua para controle de hiperglicemia em crianças criticamente enfermas: estudo clínico, prospectivo, randomizado e controlado [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp); 2019.

Objetivos: Avaliar prospectivamente o comportamento glicêmico de crianças graves, hiperglicêmicas e não diabéticas, os efeitos da insulinoterapia sobre morbimortalidade e segurança de protocolo de controle glicêmico com insulina intravenosa. **Métodos:** Estudo clínico, prospectivo, randomizado e controlado em UTIP, com crianças entre 28 dias e 16 anos de idade e duas glicemias $>180\text{mg/dL}$, entre 07/2010 e 11/2016. Os pacientes foram alocados por sorteio, em dois grupos: tratado com insulina (GT) e controle (GC). Foram excluídas crianças com duas glicemias $>180\text{mg/dL}$ isoladas, diagnosticadas com diabetes mellitus durante a internação e que receberam insulina subcutânea ou em diálise peritoneal. Dados clínicos e glicemias foram coletados da admissão ao encerramento do protocolo. Os grupos foram comparados quanto à idade, peso, gênero, diagnósticos, PRISM, PELOD, uso de catecolaminas, sedação/analgesia e ventilação mecânica (VM), disfunções orgânicas, glicemia, hipoglicemia, Índice de Variação Glicêmica (IVG), Coeficiente de Variabilidade glicêmica (CV), tempo até meta glicêmica (80-180mg/dL), velocidade de oscilação glicêmica e mortalidade. Significância 5%. **Resultados:** Analisadas 116 crianças clínico-cirúrgicas e prevalência de hiperglicemia de 20%. GT (n=63) e GC (n=53) não diferiram estatisticamente quanto à idade, peso, gênero, diagnósticos, escores de gravidade, uso de drogas e VM, disfunções orgânicas, pico e média glicêmicos, tempo até atingir a meta glicêmica, hipoglicemia e mortalidade ($p>0,05$). O GT permaneceu mais tempo internado ($p<0,001$), obteve maior glicemia à admissão [GT: $292,4\text{mg/dL} \pm 81,8$; GC: $260 \pm 77,5$; $p=0,031$], com maiores CV [GC: $40,7\% \pm 31,3$ vs GT: $56,8\% \pm 29,9$; $p=0,009$] e IVG [GC: $67\text{mg/dL} \pm 57,8$ vs GT: $104,5 \pm 69,2$; $p=0,002$], no entanto com predominância de classes intermediárias de velocidade de variação da glicose no GT. Não houve diferença estatística quanto a velocidade de variação glicêmica (mediana), mas no GC houve maior amplitude de variação das velocidades individuais. Pacientes não sobreviventes do GC apresentaram maior frequência de hipoglicemia e variabilidade glicêmica. **Conclusões:** Insulinoterapia não aumentou a morbimortalidade de crianças hiperglicêmicas graves ou a frequência de hipoglicemia. O protocolo de tratamento com alvo moderado controlou a glicemia com velocidades intermediárias e o aumento de variabilidade glicêmica não impediu que a glicemia diminuísse em velocidade segura.

Palavras-chaves: Crianças. Hiperglicemia. Hipoglicemia. Insulina. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica.

ABSTRACT

AUGUSTO, F. M. Continuous intravenous insulin therapy for hyperglycemia control in critically ill children: a clinical, prospective, randomized and controlled study. [thesis]. Botucatu: Medical School of Botucatu, São Paulo State University (Unesp); 2019.

Objectives: To prospectively assess the glycemic behavior of critically, hyperglycemic and non-diabetic children, the effects of insulin therapy on morbidity and mortality, and the safety of glycemic control protocol with intravenous insulin. **Methods:** A prospective, randomized, controlled and clinical pilot study in the PICU was designed and enrolled children between 28 days and 16 years of age and two blood glucose levels $> 180\text{mg/dL}$ (10mmol/L), from July 2010 to November 2016. Patients were randomly assigned into two groups: treated with insulin (TG) and control (CG). Children with two isolated blood glucose levels $>180\text{mg/dL}$, diagnosed with diabetes mellitus during the study and who received subcutaneous insulin or in peritoneal dialysis were excluded. Clinical data and blood glucose levels were collected from admission to protocol closure. The groups were compared by age, weight, gender, diagnosis, PRISM, PELOD, use of drugs and mechanical ventilation (MV), organic dysfunctions, glycemia, hypoglycemia, Glycemic Variation Index (GVI), Glycemic Variability Coefficient (GVC), time to glycemic target ($80\text{-}180\text{mg/dL}$; $4,4\text{-}10\text{mmol/L}$), glycemic oscillation rate and mortality. Significance 5%. **Results:** 166 children with medical and surgical diagnoses were studied and the prevalence of hyperglycemia was 20%. TG ($n=63$) e CG ($n=53$) did not differ statistically regarding age, weight, gender, diagnoses, severity scores, use of drugs and MV, organ dysfunctions, glycemic peak and average, time to reach glycemic goal, hypoglycemia and mortality ($p>0,05$). TG stayed longer in PICU and in hospital ($p<0,001$), had higher admission glycemia [TG: $292,4\text{mg/dL} \pm 81,8$; CG: $260 \pm 77,5$; $p=0,031$], higher VC [CG: $40,7\% \pm 31,3$ vs TG: $56,8\% \pm 29,9$; $p=0,009$] e GVI [CG: $67\text{mg/dL} \pm 57,8$ vs TG: $104,5\text{mg/dL} \pm 69,2$; $p=0,002$], however with predominance of intermediate classes of glucose variation velocity in TG. There was no significant statistical difference between glycemic variation velocity (median), but in CG there was greater range of variation of individual speeds. CG non survivors had higher frequency of hypoglycemia and glycemic variability. **Conclusions:** Insulin therapy did not increase morbidity and mortality of critically hyperglycemic children or the frequency of hypoglycemia. The treatment protocol with moderate goal controlled glycemia with intermediate velocities and increased glycemic variability didn't prevent glycemia from decreasing at safe speed.

Keywords: Children. Hyperglycemia. Hypoglycemia. Insulin. Pediatric intensive care unit.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismos causais de dano celular induzido pela hiperglicemia em diabéticos ..	23
Figura 2 – Lesão celular induzida por hiperglicemia	24
Figura 3 – Reconhecimento celular da glicose e secreção de insulina pelas células β pancreáticas	30
Figura 4 - Percurso da insulina no organismo	31
Figura 5 – Fases da resposta neuroendócrina à doença grave	34
Figura 6 – Efeitos anti-inflamatórios da insulina	34
Figura 7 – Limiar renal de filtração da glicose.....	36
Figura 8 – Algoritmo para controle estrito de glicemia e titulação de insulina intravenosa contínua no grupo tratado	48
Figura 9 – Comportamento glicêmico individual segundo tempo de permanência em classes de velocidade de oscilação glicêmica e ponderação de valores de acordo com a amplitude de variação da glicemia	49
Quadro 1 – Pacientes excluídos do estudo, segundo causas.....	53
Figura 10 – Fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes	54
Quadro 2 – Caracterização dos pacientes segundo a natureza e especificação dos diagnósticos à admissão nas UTIP	55
Gráfico 1 – Mortalidade – distribuição por grupos e total	56
Quadro 3 – Causas de óbito, segundo grupos.....	57
Gráfico 2 – Comparação entre grupos quanto ao Índice de Variação Glicêmica (IVG).....	59
Gráfico 3 – Comparação entre grupos quanto ao Coeficiente de Variabilidade (CV)	59
glicêmica.....	59
Gráfico 4 – Frequência ponderada do tempo de permanência em cada classe de velocidade .	62
Gráfico 5 – Comparação entre grupos de sobreviventes e de óbitos quanto ao IVG	64
Gráfico 6 – Comparação entre sobreviventes e óbitos do GC quanto ao IVG.....	64
Gráfico 7 – Comparação entre grupos de sobreviventes e de óbitos quanto ao CV.....	65
Gráfico 8 – Frequência de hipoglicemia na população total e comparação entre sobreviventes e óbitos.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Aspectos demográficos e clínicos, segundo grupos de estudo	56
Tabela 2 – Comparação de variáveis glicêmicas e clínicas entre grupos, durante a aplicação do protocolo	58
Tabela 3 – Medida de associação linear entre variabilidade e tempo de internação	60
Tabela 4 – Distribuição percentual do comportamento de variação glicêmica, segundo classes de velocidade de variação da glicemia	61
Tabela 5 – Aspectos clínicos e laboratoriais entre sobreviventes e óbitos	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>ACTH</i>	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
<i>ADA</i>	<i>American Diabetes Association</i>
<i>AP -1</i>	Ativador de proteína – 1
<i>ATP</i>	Adenosina trifosfato
<i>CEP</i>	Código de endereçamento postal
<i>CV</i>	Coefficiente de Variabilidade
<i>DM – 1</i>	Diabetes mellitus tipo 1
<i>DP</i>	Desvio – padrão
<i>Egr – 1</i>	<i>Early growth response protein 1</i>
<i>E – Selectina</i>	Proteína E – selectina
<i>EUA</i>	Estados Unidos da América
<i>FAMEMA</i>	Faculdade de Medicina de Marília
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>FMB</i>	Faculdade de Medicina de Botucatu
<i>GABA</i>	Ácido gama aminobutírico
<i>GC</i>	Grupo controle
<i>GLUCONTROL</i>	Estudo Glucontrol
<i>GLP – 1</i>	<i>Glucagon – like peptide – 1</i>
<i>GLUT</i>	Transportador de glicose
<i>GT</i>	Grupo Tratado
<i>HALF – PINT</i>	<i>Heart and Lung Failure–Pediatric Insulin Titration</i>
<i>HC</i>	Hospital das Clínicas
<i>HCFMB</i>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
<i>HGT</i>	Hemoglicoteste
<i>HIF</i>	<i>Hypoxia-inducible factors</i>
<i>ICAM – 1</i>	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
<i>IGF</i>	Insulin like growth factor
<i>IL-1</i>	Interleucina – 1
<i>IL-6</i>	Interleucina – 6
<i>IL – 10</i>	Interleucina 10
<i>iNOS</i>	Óxido nítrico-sintase induzida
<i>INR</i>	Índice Internacional Normalizado
<i>ISO</i>	International Organization for Standardization
<i>IVG</i>	Índice de Variação Glicêmica
<i>MCP – 1</i>	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
<i>NICE–SUGAR</i>	<i>Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation</i>
<i>NF</i>	<i>Nuclear factor</i>
<i>NO</i>	<i>Nitric Oxide</i> (Óxido Nítrico)
<i>PA</i>	Pressão arterial
<i>PAI - 1</i>	Inibidor do ativador de plasminogênio – 1
<i>PCR</i>	Proteína C Reativa
<i>PELOD</i>	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>

(CONTINUAÇÃO) LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PO	Pós-operatório
PRISM	<i>Pediatric Risk Index Score for Mortality</i>
SF	Soro fisiológico
SP	São Paulo
TLR	<i>Toll – like receptors</i>
TM	<i>Trade Mark</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor – α</i>
TNF- β	<i>Tumor Necrosis Factor – β</i>
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina ativada
T3	Triiodotironina
UI	Unidades Internacionais
UMI	Unidade Materno Infantil
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
Vol.	Volume
Vs	<i>Versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

A	Alfa
B	Beta
Bpm	Batimentos por minuto
Ca ²⁺	Cálcio iônico
FiO ₂	Fração inspirada de O ₂
g/Kg	Gramas por quilo
h	Hora
K ⁺	Potássio iônico
Kg	Quilograma
kPa	Quilopascal
mg/dL	Miligramas por decilitro
mg/dL/h	Miligramas por decilitro por hora
mEq/L	Miliequivalente por litro
mL	Mililitros
mL/Kg	Mililitros por quilo
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
n	Número de indivíduos na amostra
Nº	Número
<i>p</i>	Nível de significância <i>p</i>
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico arterial
Rpm	Respirações por minuto
10 ⁹ /L	Dez elevado à nona potência/litro
>	Maior que
<	Menor que
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
±	Mais ou menos
UI/L	Unidades internacionais por litro
UI/mL	Unidades internacionais por mL
UI/Kg/h	Unidades internacionais por quilograma por hora
Zn ²⁺	Zinco iônico
%	Porcentagem
x	Multiplicação
@	Arroba
=	Igual

SUMÁRIO

RESUMO	13
ABSTRACT	14
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	15
LISTA DE TABELAS	16
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	17
LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES	19
1 INTRODUÇÃO.....	22
1.1 Revisão da Literatura.....	22
1.1.1 Hiperglicemia: epidemiologia, aspectos metabólicos e clínicos	22
1.1.2 Protocolos de controle e alvos glicêmicos.....	25
1.1.3 Hipoglicemia e variabilidade glicêmica	26
1.1.4 Monitoração intermitente e contínua de glicemia	27
1.1.5 Insulina: efeitos metabólicos e clínicos	29
1.1.6 Insulina: sinalização celular e interação entre tecidos	30
1.2 Estudos em Pediatria	32
1.2.1 Epidemiologia.....	32
1.2.2 Definição de hiperglicemia, alvos glicêmicos e impacto sobre morbimortalidade	32
1.2.3 Hipoglicemia	36
1.2.4 Variabilidade glicêmica.....	38
1.2.5 Conclusões.....	38
2 HIPÓTESE	40
3 OBJETIVOS	41
4 MÉTODOS.....	42
4.1 Delineamento do estudo	42
4.2 Bases da literatura e estratégia de pesquisa	42
4.3 Coleta de dados.....	42
4.4 Definições, pacientes e aleatorização	43
4.4.1 Critérios de inclusão	44
4.4.2 Critérios de exclusão	44
4.4.3 Aleatorização e amostra.....	44
4.4.4 Protocolo de intervenção e controle da glicemia.....	45

4.4.5 Cuidados gerais	50
4.5 Variáveis	51
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
6 RESULTADOS	53
6.1 Comparação entre grupos controle e tratado	54
6.2 Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes	62
7 DISCUSSÃO	67
7.1 Características demográficas, clínicas e associação com morbidade	67
7.2 Impacto da insulinoterapia e do controle glicêmico estrito.....	68
7.2.1 Morbimortalidade	68
7.2.2 Hipoglicemia	71
7.2.3 Variabilidade glicêmica.....	72
7.2.4 Protocolo de intervenção e alvo glicêmico.....	74
7.2.5 Velocidade de oscilação da glicemia.....	75
8 CONCLUSÕES	77
8.1 Características da amostra e morbimortalidade.....	77
8.2 Segurança do protocolo	78
9 IMPLICAÇÕES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO	81
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
11 PERSPECTIVAS FUTURAS	83
APÊNDICES	84
APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em estudo clínico	84
APÊNDICE B - Ficha Cadastral de Paciente	86
APÊNDICE C – Protocolo de Insulinoterapia intravenosa em hiperglicemia de crianças gravemente enfermas. UTI Pediátrica, FMB – Unesp, 2009.....	87
ANEXOS	89
ANEXO A – Pediatric Risk Index Score for Mortality (PRISM)	89
ANEXO B – Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD).....	90
ANEXO C- Parecer substanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - UNESP	91
ANEXO D - Parecer institucional – Diretoria Técnica da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA).....	92
REFERÊNCIAS	94

1 INTRODUÇÃO

Desequilíbrios glicêmicos são prevalentes em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. Hiperglicemia e variabilidade glicêmica têm sido associadas, em inúmeros estudos, a aumento de morbimortalidade em crianças criticamente enfermas. O controle da glicemia por meio de insulinoterapia tem modificado indicadores glicêmicos e desfechos em UTIP, porém os alvos terapêuticos e os resultados desta intervenção permanecem controversos.

Avaliaram-se prospectivamente o comportamento glicêmico de crianças hiperglicêmicas e não diabéticas em UTIP, os efeitos da insulinoterapia sobre o perfil de morbimortalidade e a segurança de um protocolo de controle da glicemia em crianças graves por meio da administração de insulina intravenosa.

1.1 Revisão da Literatura

1.1.1 Hiperglicemia: epidemiologia, aspectos metabólicos e clínicos

A alta frequência mundial de diabetes mellitus contribuiu para a melhor compreensão dos efeitos deletérios da hiperglicemia crônica ⁽¹⁻³⁾, porém as repercussões de alterações da glicemia sobre doenças agudas ^(4,5), tais como sepse, trauma e pós-operatório permanecem sob constante investigação.

A hiperglicemia persistente em portadores de diabetes mellitus altera a permeabilidade vascular e promove edema tecidual, hipóxia e disfunções orgânicas ^(1,3). Nesses pacientes, a resistência insulínica favorece um estado crônico de hiperglicemia e uma maior captação de glicose por tecidos não dependentes de insulina, com conseqüente lesão celular ⁽²⁾.

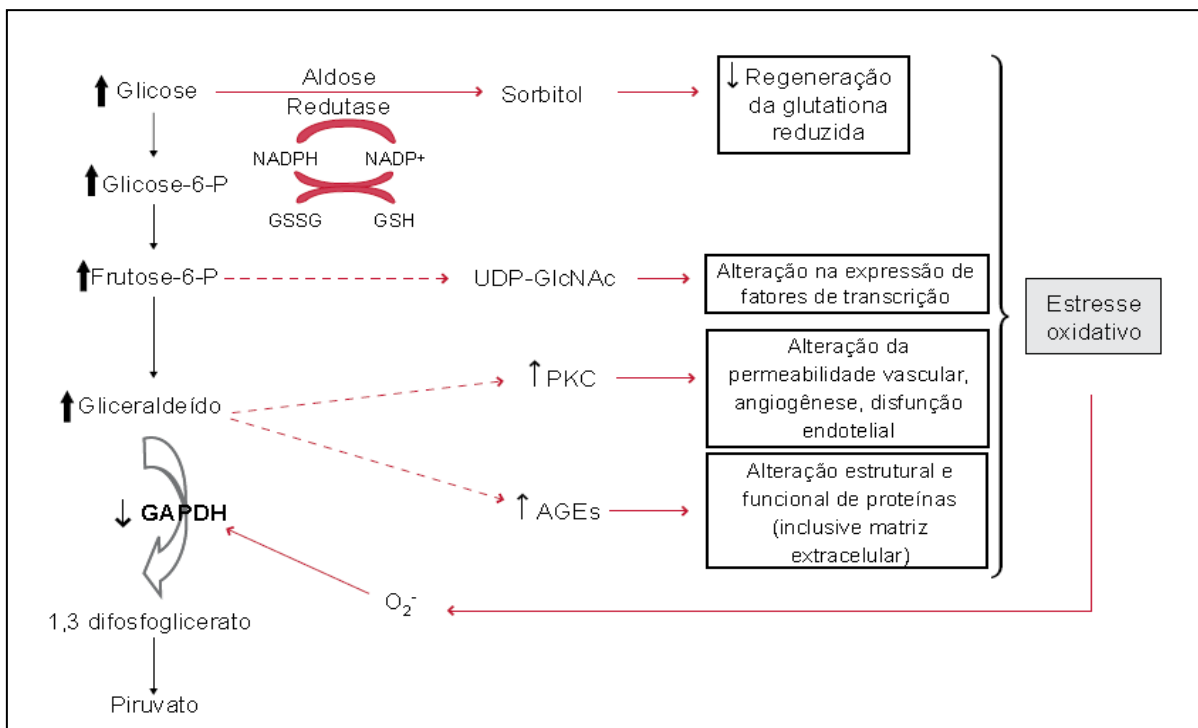
Com Van den Berghe et al ⁽⁶⁾ surgem as primeiras correlações entre hiperglicemia e resistência insulínica em adultos graves, entre os quais diabéticos, com incidência de três a 93% ⁽⁷⁾ dos pacientes internados em UTI. Esses pacientes apresentam maior predisposição a

polimionuropatia, disfunções orgânicas múltiplas e morte, além de elevadas taxas de infecção⁽⁸⁻¹¹⁾. Outros estudos demonstraram associação positiva entre mortalidade e hiperglicemia à admissão⁽¹²⁻¹⁴⁾.

A ação deletéria da hiperglicemia^(8,15), denominada glicotoxicidade celular^(2,3), promove inflamação⁽¹⁵⁾, estresse oxidativo e disfunção celular^(16,17) e permite compreender seu papel para além de um marcador de doença grave ou de uma resposta fisiológica inicial ao estresse. Alguns dos mecanismos propostos para explicar as vias de lesão celular pela hiperglicemia em diabéticos estão resumidos na **Figura 1**⁽³⁾.

Durante o estresse, a liberação de fatores humorais (glucagon, hormônio de crescimento, cortisol e catecolaminas) e de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6 e radicais livres de oxigênio) elevam a glicemia e reduzem a responsividade da microvasculatura⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

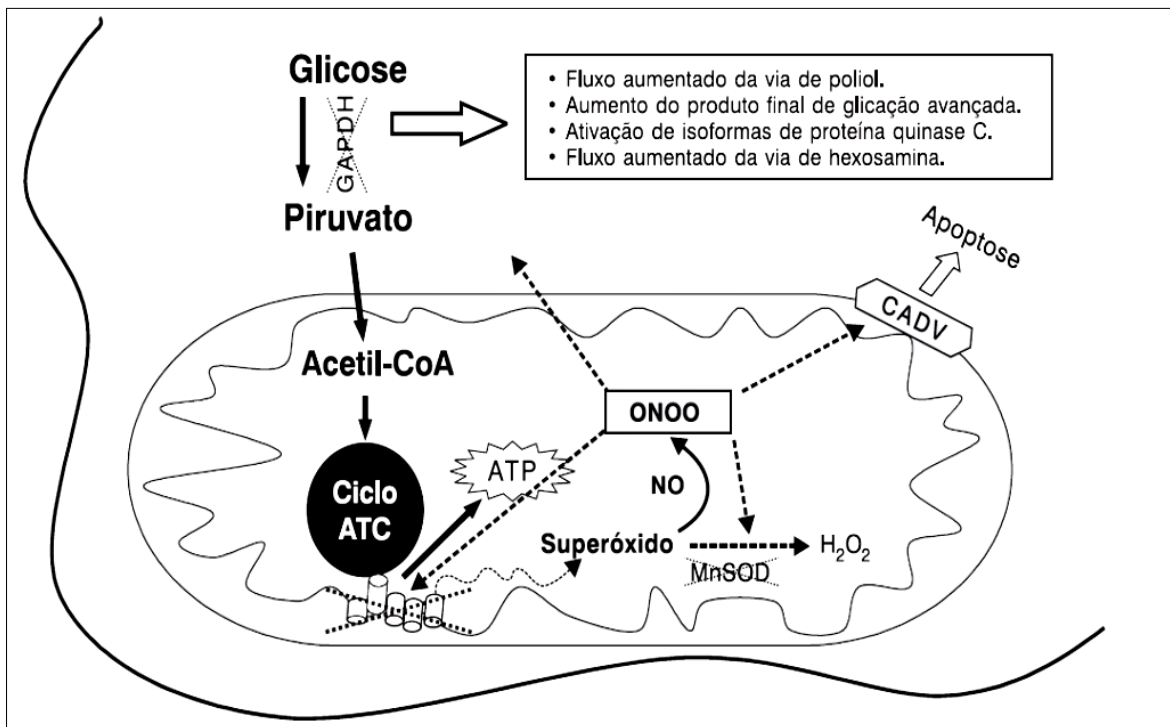
Figura 1 – Mecanismos causais de dano celular induzido pela hiperglicemia em diabéticos



Fonte: Corrêa-Giannella ML, Vieira SM⁽³⁾. Adaptado de Brownlee M⁽²⁾. Estresse oxidativo como via final comum de quatro vias metabólicas ativadas. AGEs: *Advanced glycation end-products* (produtos finais da glicação avançada); Frutose-6-P: Frutose-6-fosfato; GAPDH: gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase; Glicose-6-P: glicose-6-fosfato; GSSG: glutatona oxidada; GSH: glutatona reduzida; NADPH: nicotinamida adenina difosfato; NADP⁺: Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato; O₂^{•-} radical superóxido; UDP-GlcNAc: Uridil-difosfato-acetilglicosamina; PKC: *Protein kinase C* (proteína quinase C).

Em condições normais, a glicólise gera piruvato nos tecidos não dependentes de insulina. Em vigência de hiperglicemia, o piruvato aumentado sofre desvio para vias alternativas de degradação cujos produtos podem inibir vias antioxidantes e liberar mediadores inflamatórios, tais como IL-1 e TNF- α , os quais promovem disfunção endotelial como parte do estresse oxidativo ^(2,3). A liberação de radicais superóxidos (O_2^-) inibe a glicólise com conseqüente acúmulo de glicose intracelular e outros intermediários, os quais são desviados para quatro vias metabólicas, responsáveis por disfunção mitocondrial e apoptose ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, como mostra a **Figura 2** ⁽¹⁵⁾. Os radicais livres de oxigênio ativam a transcrição de fatores pró-inflamatórios tais como fator nuclear NF *kappa* β (NF $\kappa\beta$), ativador da proteína 1 (AP-1), fator indutor de hipoxia 1 α (HIF-1 α) e da proteína Egr-1 de resposta precoce ao crescimento ⁽¹⁹⁻²¹⁾, os quais culminam nos efeitos deletérios da hiperglicemia ⁽²²⁾.

Figura 2 – Lesão celular induzida por hiperglicemia



Fonte: Branco RG et al, 2007:83 ⁽¹⁵⁾. Adaptado de Rolo & Palmeira, 2006:212 ⁽²³⁾ e Van den Berghe, 2004:114 ⁽¹⁷⁾. ATP: adenosina trifosfato; Acetil-CoA: acetilcoenzima A; ATC: ácido tricarboxílico; CADV: canal de ânion dependente de voltagem; GAPDH: gliceraldeído-3-fosfato-dehidrogenase; H_2O_2 : peróxido de hidrogênio; MnSOD: enzima manganês superóxido dismutase; NO: *nitric oxide* (óxido nítrico); ONOO: peroxinitrito.

Em pacientes com doenças agudas graves, a resistência insulínica ocorre como um mecanismo de diminuição da captação de glicose mediada por insulina e do *clearance* desta em órgãos-alvo ⁽²⁴⁾, com o objetivo de reduzir a toxicidade celular pelo excesso de

glicose. Resulta de produção aumentada de mediadores inflamatórios, tais como TNF- α , IL-1 β , IL-6, fibrinogênio, PCR e PAI-1^(24,25) e do aumento de hormônios contra reguladores, como glucagon e cortisol, e de catecolaminas, os quais dessensibilizam as proteínas hepáticas (GLUT2) e periféricas transportadoras de glicose, causando hiperglicemia⁽²⁶⁾.

Podem coexistir defeitos nos receptores de insulina ou nas vias de sinalização intracelular, além de liberação de citocinas (IL-1 e TNF- β) para maior captação e utilização celular de glicose não mediada por esse hormônio (via transportadores de membrana GLUT1) em neurônios, células da resposta imune e eritrócitos. Tais tecidos, denominados glicodependentes, podem ser favorecidos por hiperglicemia moderada^(16,17). Segundo Branco⁽¹⁵⁾, o controle glicêmico deve reverter a resistência insulínica nos tecidos periféricos, o que não ocorre no fígado.

A “síndrome de hipermetabolismo”, descrita por Mizock⁽⁴⁾ em diabéticos e por Brownlee⁽²⁾ durante o estresse, cursa com hiperglicemia e ocorre com frequência em UTI pelo emprego rotineiro de fármacos hiperglicemiantes e de glicose enteral ou parenteral, o que contribui para estados de desequilíbrio glicêmico. Essas observações motivaram pesquisas que se inclinaram sobre estratégias de controle de hiperglicemia em pacientes críticos.

1.1.2 Protocolos de controle e alvos glicêmicos

Os pioneiros estudos de Leuven^(6,27,28) estabeleceram diferentes alvos para controle glicêmico com insulino terapia e obtiveram resultados divergentes de morbimortalidade. Estes estudos de intervenção com insulina compararam grupos em que o tratamento foi instituído na presença de valores mais liberais de glicemia (superiores a 215 mg/dL; 11.9 mmol/L) *versus* controle intensivo (glicemia superior a 110 mg/dL; 6.1 mmol/L), com alvo glicêmico entre 80 e 110 mg/dL (4.4-6.1 mmol/L). A estes seguiram-se outros inúmeros trabalhos com adultos que compararam o impacto da citada intervenção com diferentes metas glicêmicas em adultos graves, especialmente prospectivos tais como NICE-SUGAR⁽²⁹⁾ e Glucontrol⁽³⁰⁾, entre outros^(31,32).

A sistematização e a publicação de protocolos de controle glicêmico em pacientes criticamente doentes⁽³³⁾ buscaram eleger os níveis de glicose tratáveis, as metas seguras de manutenção da glicemia e primordialmente, determinar sua eficácia e segurança. Dentre esses estudos, muitos apresentaram resultados positivos^(34,35). No protocolo de Krinsley⁽³¹⁾ que

incluiu adultos tratados com insulina, houve redução de média glicêmica, número de episódios de hiperglicemia, incidência de lesão renal aguda, transfusões de hemácias e de mortalidade hospitalar, sem incrementos de hipoglicemia. Arabi e colaboradores ⁽³⁶⁾ observaram menor duração dos eventos hipoglicêmicos atribuída à pronta intervenção médica guiada pelo protocolo.

Os primeiros estudos randomizados e controlados em adultos ^(6,27,28) mostraram benefício com estratégia de normalização da glicemia (80-110 mg/dL; 4.4-6.1 mmol/L) em relação a um manejo mais liberal, o qual atribuía à hiperglicemia um papel adaptativo fisiológico ⁽³⁷⁾. Em contrapartida, as altas frequências de hipoglicemia nos históricos estudos NICE-SUGAR ⁽²⁹⁾ e Glucontrol ⁽³⁸⁾ apontaram para a recomendação de níveis moderados de glicemia (144-180 mg/dL; 8.0-10.0 mmol/L), antes associados a desfechos negativos ⁽³⁹⁾.

Em recentes revisões sistemáticas e metanálises, Yamada e colaboradores ⁽⁴⁰⁾ reportaram maior risco de eventos hipoglicêmicos em adultos com controle estrito de glicemia (80-110 mg/dL; 4.4-6.1 mmol/L) quando comparado a alvos menos agressivos, como 140-180 mg/dL (7.7-10 mmol/L) e 180-220 mg/dL (10.0-12.0 mmol/L), sugerindo maior segurança com intervenções que não buscaram normalizar a glicemia. Em adultos sépticos, estratégias de manutenção de glicemia igual ou inferior a 150 mg/dL (8.3 mmol/L) elevaram o risco de hipoglicemia, segundo Song e colaboradores ⁽⁴¹⁾.

A diversidade de alvos glicêmicos nesses protocolos ainda é um desafio à elaboração de recomendações para controle individualizado da glicemia ⁽⁴²⁾, porém tem fundamentado muitos estudos em Pediatria. Hsu ⁽³²⁾ elencou importantes benefícios do controle glicêmico guiado por protocolos em pacientes gravemente enfermos, tais como monitoração frequente da glicemia com pronta intervenção diante dos desequilíbrios da glicose, especialmente hipoglicemia, menor probabilidade de erros de conduta pela equipe e a capacidade de evitar variações extremas na glicemia.

1.1.3 Hipoglicemia e variabilidade glicêmica

Hipoglicemia secundária à terapia insulínica foi observada em até 32% ⁽⁴³⁾ dos pacientes em contraste com 0,8% a 3,1% dos que apresentaram esse evento espontaneamente, ou seja, não associado à insulina ^(6,27) em adultos. A ampla divergência de resultados em relação ao desfecho hipoglicemia deve-se em parte à disparidade de seus valores definidores

entre os estudos ^(6,44-46), o que dificulta a comparação de resultados de morbidade, mortalidade e de segurança dos protocolos implementados para o controle glicêmico.

Ainda que a variabilidade glicêmica não seja uma medida comum nos *trials* de intervenção ⁽³³⁾, maiores variações glicêmicas foram associadas à diminuição da sobrevida de pacientes graves ^(33,47,48), demonstradas por Índices de Variabilidade da glicose ⁽⁴⁹⁾ e Desvio-padrão da média glicêmica ^(33,50-52), sem conhecimento até o presente momento de estudos que refutem estes resultados. A mortalidade foi atribuída a disfunções celulares, coagulopatias e aumento de estresse oxidativo ^(53,54), associada a prolongamento do tempo de internação ⁽⁵⁴⁾, entre outros desfechos negativos ⁽³⁹⁾. Flutuações mais amplas da glicemia exercem efeitos tóxicos sobre o endotélio com impacto ainda mais grave do que a hiperglicemia sustentada ⁽⁵⁵⁾.

Egi e colaboradores ⁽⁵⁵⁾ relataram maior variabilidade glicêmica medida pelo desvio-padrão da média de glicemia em adultos não sobreviventes (2,3% *versus* 1,7%), o que associou essa medida a aumento de mortalidade em UTI e hospitalar ⁽³³⁾. Em pacientes com metas glicêmicas muito rigorosas, a infusão de insulina *per se* pode promover aumento da variabilidade da glicose. Variações menos acentuadas da glicemia podem refletir, entre outros fatores, um cuidado mais vigilante pela equipe médica e de Enfermagem, o que melhora a evolução do paciente e sugere menor gravidade ⁽⁵⁵⁾. Evidências indicam que a análise da variabilidade glicêmica, tão ou mais importante do que a hiperglicemia ⁽⁵⁶⁾, poderá dispensar a euglicemia como alvo terapêutico e redirecionar as investigações para intervalos seguros de variação da glicose. Outros autores sustentam a associação entre aumento de variabilidade na concentração de glicose e evolução para desfechos negativos ^(15,39,56).

1.1.4 Monitoração intermitente e contínua de glicemia

O emprego de medidas intermitentes de glicemia através de sangue total, análise de gasometria ou hemoglicoteste foi aplicado na maioria dos estudos até aqui ^(45,57). Em diabéticos, estudos que compararam eficácia e segurança ^(58,59) dos métodos de aferição da glicose observaram superioridade da monitoração contínua “em tempo real” em detrimento de glicemia capilar intermitente sem, no entanto, substituí-la.

Recentes publicações têm utilizado a monitoração contínua da glicemia intersticial ⁽⁶⁰⁾ com redução na incidência de hiperglicemia, hipoglicemia e de grandes

variações glicêmicas além de detectar mais precocemente a necessidade de intervenção terapêutica ^(61,62). O controle dinâmico de infusão intravenosa de glicose e insulina em comparação a protocolos convencionais foi mais estreito, seguro e efetivo em crianças e adultos ⁽⁵⁸⁾, com melhor prognóstico ⁽⁶³⁾. No entanto, em alguns estudos a ação do clínico ocorreu apenas após confirmação por glicemia capilar ⁽⁶⁰⁾. De forma controversa, Chen e colaboradores ⁽⁴⁶⁾ não observaram benefício no ajuste das doses de insulina com monitoração contínua de glicose em recente revisão sistemática ⁽⁴⁶⁾.

Adicionalmente, a crescente implementação de softwares que orientam ajustes das taxas de insulina e da oferta de glicose tem resultado em igual ⁽⁵⁷⁾ ou menor frequência de hipoglicemia ^(61,64) em relação ao manejo clínico, o que reitera a importância da experiência e do conhecimento médicos.

A agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos – FDA (*Food and Drug Administration*) – tem desestimulado o uso de dispositivos de glicemia capilar em pacientes graves por sua baixa acurácia em situações de hipoperfusão tecidual ⁽³³⁾, sugerindo sua substituição por monitoração contínua ⁽⁶⁵⁾. Em países em desenvolvimento como o Brasil não há disponibilidade desses sistemas no cenário da imensa maioria dos hospitais públicos e universitários, o que aproxima o presente estudo da realidade de grande parte dos serviços brasileiros.

A atenção para a utilização de dispositivos que atendam à norma ISO (*International Organization for Standardization* 15197:2013) permite selecionar equipamentos com a precisão recomendada e com correlação satisfatória com as medidas de glicemia em amostra de sangue total ⁽⁶⁶⁾, de modo a garantir que a escolha do método seja pautada em certificações com reconhecimento internacional.

A prática de estratégias de suporte nutricional individualizado e de reavaliação constante da infusão de fármacos hiperglicemiantes contribui para uma vigilância mais estreita, capaz de minimizar distúrbios de glicose em UTI. No entanto, permanecem controvérsias sobre a origem dos benefícios do controle da hiperglicemia – intrínsecos ao controle glicêmico ou decorrentes da diminuição da relativa deficiência insulínica ^(15,39), as quais são objeto de questionamento atual em muitos estudos.

1.1.5 Insulina: efeitos metabólicos e clínicos

Em diabéticos, a insulina tem importância bem estabelecida na homeostase da glicose, com uso terapêutico universal ⁽⁶⁷⁾. Nesses pacientes ⁽⁶⁸⁾ e mais recentemente entre pacientes graves não diabéticos ^(11,18), múltiplos efeitos positivos do uso de insulina têm sido reportados na literatura. O controle glicêmico rigoroso com insulino-terapia intravenosa em adultos promoveu redução de mortalidade ^(31,39,69), tempo de internação ⁽³¹⁾, taxas de infecção ^(39,70) e complicações relacionadas ⁽⁶⁹⁾, melhorou o controle de lípidos séricos ⁽¹⁷⁾ e o desempenho neurológico ⁽⁷¹⁾, assim como diminuiu a indicação de transfusões de hemocomponentes ⁽³¹⁾.

Chaudhuri e colaboradores ⁽⁷²⁾ observaram diminuição dos níveis séricos de proteínas de fase aguda – PCR e amiloide A (*SAA: serum amyloid A*) – em adultos com infarto agudo do miocárdio enquanto outros autores relataram aumento do inotropismo cardíaco ⁽⁷³⁾, controle da homeostase glicêmica ⁽²⁴⁾ e prevenção ou diminuição de neuropatia da doença crítica ⁽⁷⁴⁾, entre outros ⁽²⁴⁾.

Os benefícios da terapia insulínica foram demonstrados anteriormente por Van den Berghe e colaboradores ^(6,68) em adultos internados em UTIs cirúrgicas, os quais apresentaram redução na frequência de infecção de corrente sanguínea e polimioneuropatia, tempo de ventilação mecânica, terapia de substituição renal, transfusões de hemocomponentes e de mortalidade por sepse com controle intensivo da glicemia. Em pacientes clínicos ⁽¹⁷⁾, tal estratégia determinou diminuição de morbidade, mas não de mortalidade. Em estudo posterior com pacientes clínico-cirúrgicos, o grupo observou maior mortalidade com controle glicêmico intensivo (alvo de glicemia igual ou inferior a 180 mg/dL; 10.0 mmol/L) ⁽²⁸⁾. Apesar de resultados controversos, os estudos de Leuven tornaram-se a vanguarda científica no tema.

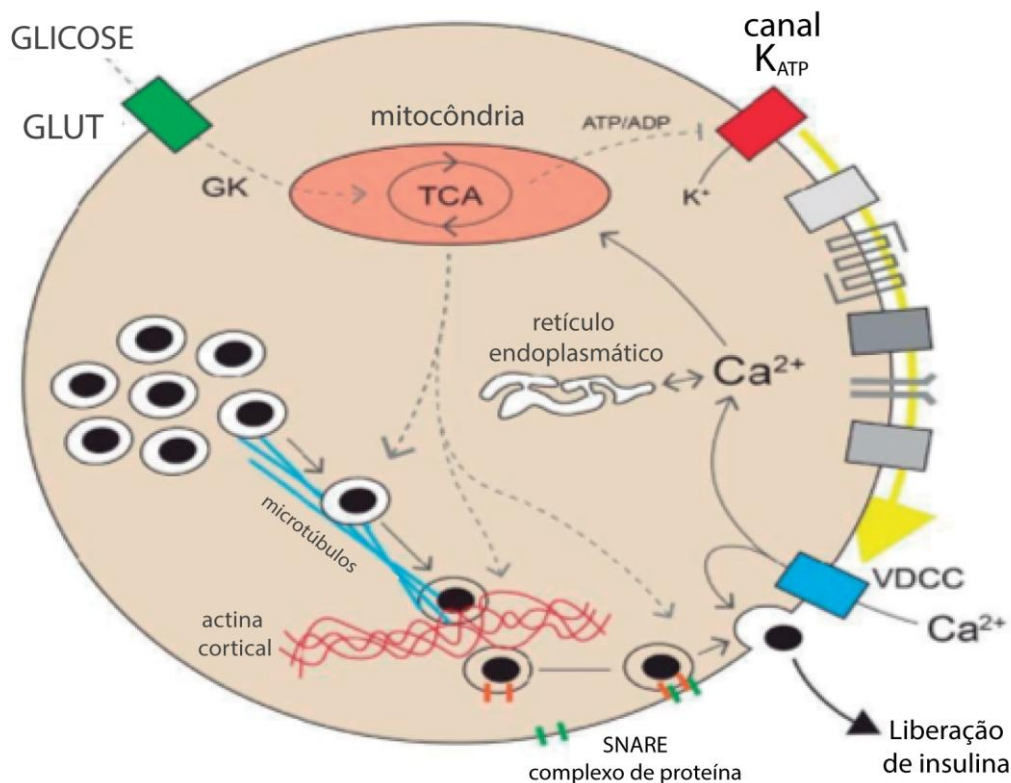
Publicações subsequentes não reproduziram tais resultados quanto à mortalidade ao normalizar a glicemia, mas deixaram como herança o entusiasmo em buscar novas respostas e recomendações para o controle glicêmico rigoroso ⁽⁷⁵⁾.

1.1.6 Insulina: sinalização celular e interação entre tecidos

A insulina é um hormônio anabólico sintetizado pelas células β pancreáticas e primordial ao organismo humano por seu papel na incorporação de carbonos de glicose advindos da dieta e essenciais à produção de energia celular. O acesso da glicose ao meio intracelular através dos transportadores de glicose GLUT desencadeia uma série de eventos metabólicos e elétricos, tais como fechamento de canais de K^+ dependentes de ATP e abertura de canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes que resultam na liberação de insulina (**Figura 3**)⁽⁷⁶⁾.

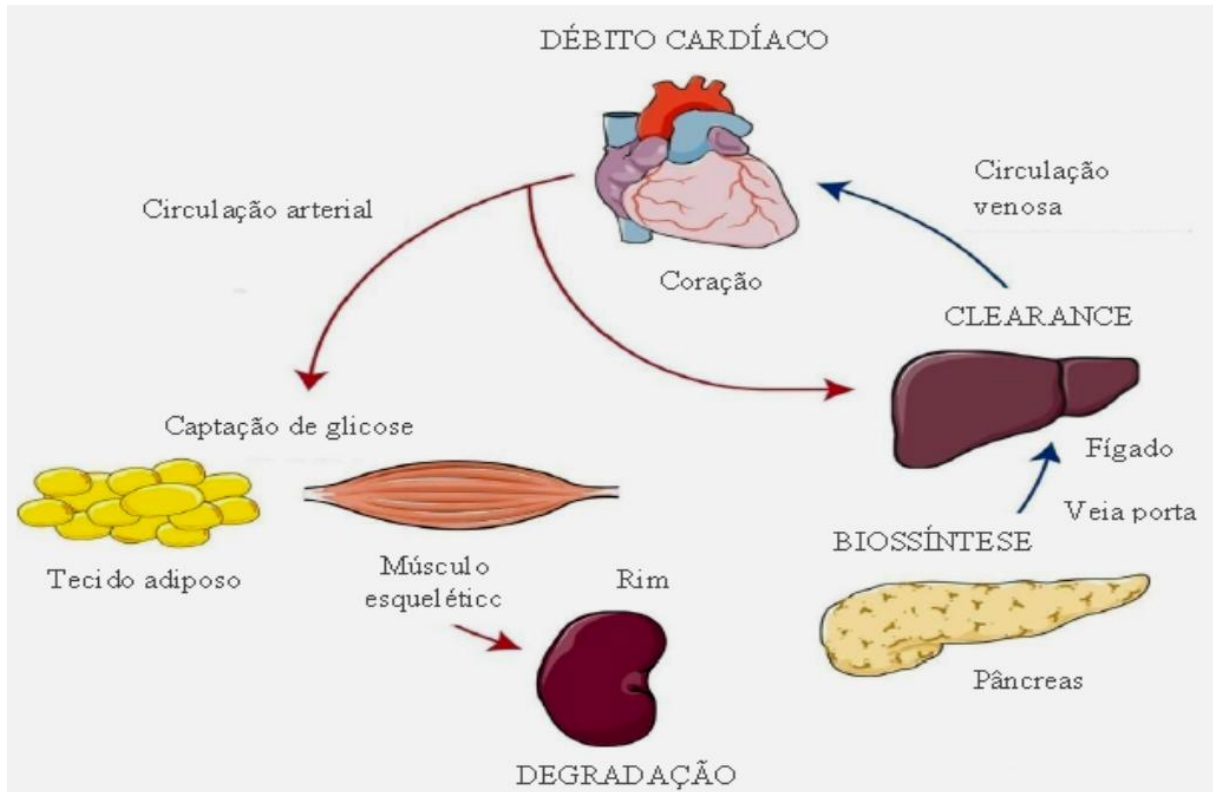
A secreção de insulina ocorre de forma pulsátil, coordenada pela ação de mensageiros como ATP, Zn^{2+} , GABA, GLP-1 e acetilcolina, com depuração parcial nos hepatócitos. Atua principalmente no endotélio vascular do cérebro, miocárdio, músculo esquelético e adipócitos, com degradação final nos rins (**Figura 4**).

Figura 3 – Reconhecimento celular da glicose e secreção de insulina pelas células β pancreáticas



Fonte: Adaptado de Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A 2018: publicado online em 5 de Abril, 2018. Disponível em: www.jcb.rupress.org⁽⁷⁶⁾. ADP: adenosina difosfato; ATP: adenosina trifosfato; Ca^{2+} : cálcio iônico; Canal ATP-K: canal de potássio dependente de ATP; GLUT: transportador celular de glicose; TCA: Ciclo dos Ácidos Tricarboxílicos ou Ciclo de Krebs.

Figura 4 - Percurso da insulina no organismo



Fonte: Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A 2018: publicado online em 5 de Abril, 2018. Disponível em: www.jcb.rupress.org ⁽⁷⁶⁾.

O percurso desde sua síntese até a depuração é refinadamente orquestrado por mecanismos intracelulares em diferentes etapas e tecidos, de forma integrada e sistêmica ⁽⁷⁶⁾ e justifica a cascata de efeitos clínicos anteriormente citados.

O sistema nervoso central é capaz de utilizar glicose por vias independentes de insulina através de difusão da primeira pela barreira hematoencefálica e absorção nas células cerebrais por transportadores insensíveis a este hormônio. No entanto, o transporte de insulina para o cérebro pode ocorrer mediado por seu receptor saturável nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, capaz de transportá-la ao fluido intersticial cerebral por transcitose, o que permite sua ligação a inúmeros receptores de insulina neste tecido ⁽⁷⁷⁾. A ação da glicose e da insulina no sistema nervoso central resulta na regulação do gasto energético, trofismo celular, supressão da gliconeogênese hepática e da resposta contrarreguladora à hipoglicemia, além de termorregulação.

Nos músculos, a insulina aumenta a captação de glicose para a demanda energética celular e estimula a síntese proteica, com consequente aumento da massa muscular ⁽⁷⁶⁾. Nos adipócitos, promove a incorporação de glicose ⁽⁷⁶⁾ e ácidos graxos e inibe a lipólise, entre outras funções ⁽²⁵⁾. A administração de insulina favorece a expressão e a atividade de

transportadores celulares de glicose com consequente diminuição da resistência insulínica ⁽²⁷⁾ e efeito anti-inflamatório ⁽²⁴⁾ sobre o endotélio.

O papel anti-inflamatório da insulina foi descrito por Langouche ⁽⁷⁸⁾ através da supressão de marcadores inflamatórios, tais como molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e E-selectina e da indução da expressão de NO sintase (iNOS), presentes em monócitos e macrófagos. A redução de P-selectina e ICAM-1 diminui a aderência de leucócitos e a inflamação endotelial ⁽²⁴⁾. O aumento na liberação de NO pelo endotélio ^(67,79) promove vasodilatação com diminuição de agregação plaquetária e de adesão de leucócitos ⁽⁶⁷⁾. A insulina suprime outras importantes vias inflamatórias e imunológicas, como as de MCP-1, $\text{NF}\kappa\beta$ e receptores TLR (*Toll-like receptors*) ⁽²⁴⁾, diminui a liberação de IL-6 e $\text{TNF-}\alpha$, ativa a cascata anti-inflamatória ^(24,78,80-85) com aumento de IL-10 ⁽⁶⁷⁾, minimiza os danos mitocondriais ⁽⁸⁶⁾ e reduz a liberação de cortisol sérico em pacientes graves ⁽¹⁸⁾. Assim, a insulino-terapia otimiza a resposta imune, controla a glicemia, reduz a apoptose, o estresse oxidativo ⁽²⁴⁾ e a inflamação em pacientes críticos ⁽⁷⁸⁾.

1.2 Estudos em Pediatria

1.2.1 Epidemiologia

Em crianças criticamente enfermas foi observada hiperglicemia em 51 ⁽²²⁾ a 69% ⁽⁸⁷⁾ das internações quando consideradas glicemias superiores a 178 mg/dL (9.9 mmol/L) e 126 mg/dL (7.0 mmol/L), respectivamente. Naranje e colaboradores ⁽⁸⁸⁾ observaram hiperglicemia isolada em 53,9% quando o critério adotado foi glicemia superior a 150 mg/dL (8.3 mmol/L).

1.2.2 Definição de hiperglicemia, alvos glicêmicos e impacto sobre morbimortalidade

As definições de hiperglicemia na população pediátrica não diabética são extremamente heterogêneas, tais como glicemia superior a 126 mg/dL (7.0 mmol/dL) ⁽⁸⁷⁾, 216

mg/dL (12.0 mmol/dL)⁽⁴⁵⁾ ou ainda igual ou superior a 140 mg/dL (7.8 mmol/dL)⁽⁵⁷⁾ ou 150 mg/dL (8.3 mmol/dL)⁽⁸⁸⁾.

Na população pediátrica, a limitada reserva nutricional e a elevada demanda metabólica de pacientes críticos agravam a cascata de eventos inflamatórios e neuroendócrinos com aumento da produção endógena de glicose, ACTH, TSH e cortisol e inativação de T3 e IGF. O catabolismo muscular libera aminoácidos e ácidos graxos livres para a produção de energia, como mostra a **Figura 5**^(89,90). Mediadores inflamatórios e células do sistema imune são ativados e podem perpetuar este cenário⁽⁸⁹⁾, exceto em evolução clínica favorável em que se sucedem as fases de estabilidade e recuperação.

Neste contexto, a disfunção de células β pancreáticas e a resistência insulínica foram descritas como importantes causas de hiperglicemia nesta população^(91,92). Para alguns autores, a relativa insuficiência na secreção de insulina indica uma resposta homeostática ao aumento de hormônios contrarreguladores⁽⁹³⁾, citocinas próinflamatórias e ácidos graxos livres⁽⁹⁴⁾.

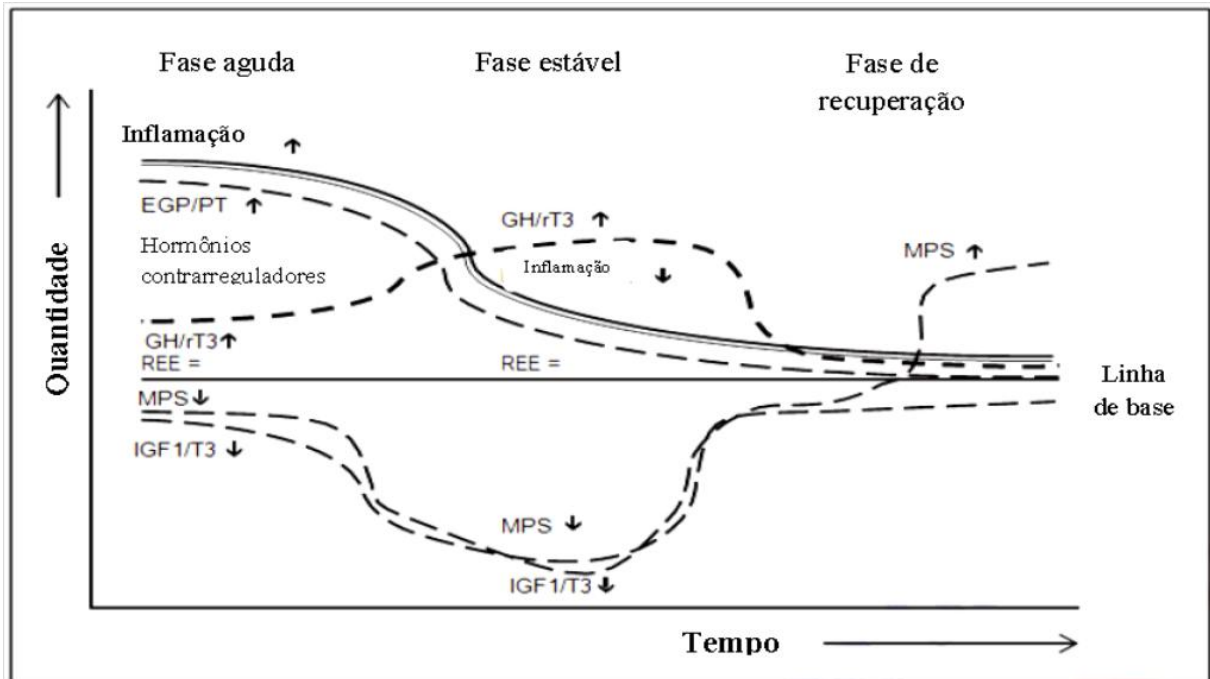
A resistência insulínica em crianças graves diminui a captação celular de glicose mediada por insulina em tecidos-alvos, caracterizando um estado inflamatório que determina persistência e progressão desta condição⁽²⁴⁾. Recentemente, alguns autores têm sugerido marcadores para determinação de resistência insulínica, entre eles a medida de insulina plasmática^(26,93,95) nesses pacientes. Verhoeven e colaboradores observaram resposta hiperinsulinêmica em pacientes pediátricos graves com hiperglicemia, com maior duração de terapia insulínica, ventilação mecânica e do tempo de internação em UTIP⁽⁹⁵⁾.

Segundo Sun⁽²⁴⁾, os efeitos da insulina incluem controle da glicose, redução de apoptose, estresse oxidativo e inflamação os quais, em associação, contribuem para proteção cardiovascular e beneficiam pacientes críticos (**Figura 6**).

A associação entre hiperglicemia e morbimortalidade em crianças graves foi observada por inúmeros autores^(44,96-99), o que motivou interesse em avaliar o impacto do controle glicêmico nessa população^(45,60,100). Segundo Patki e Chougule⁽⁸⁷⁾, não está claro se a hiperglicemia em crianças é um marcador de doença grave ou um fator etiológico que contribui para desfechos clínicos desfavoráveis.

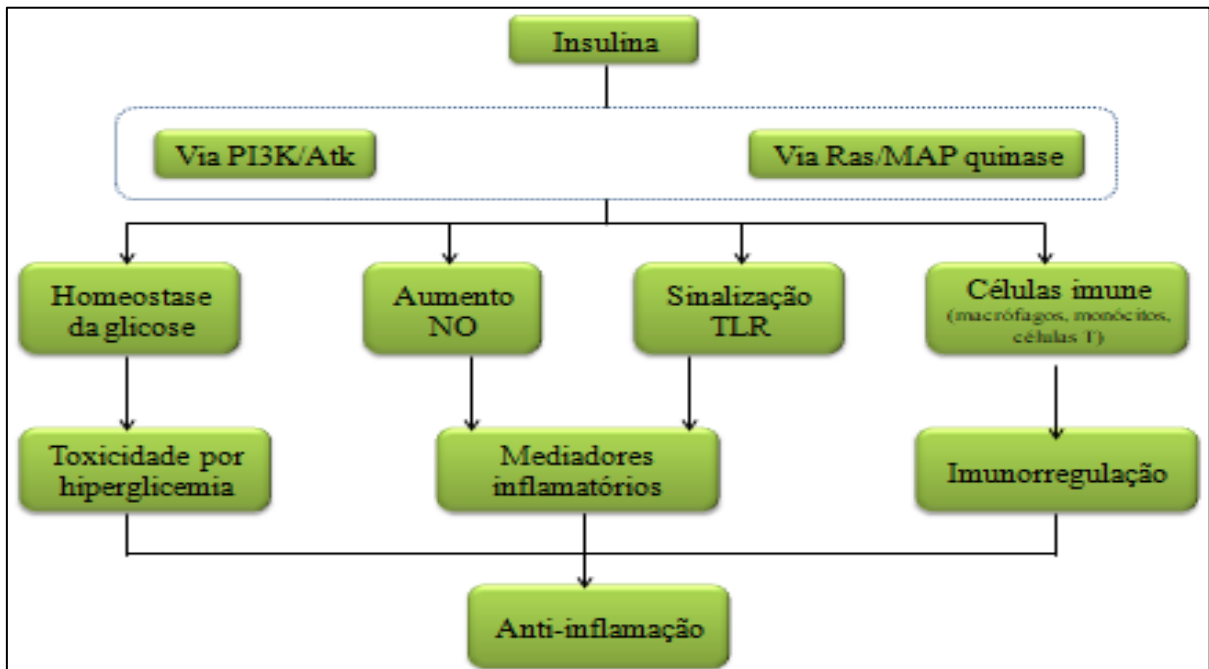
Estudos retrospectivos e prospectivos observacionais em Pediatria associaram mortalidade a magnitude⁽⁴⁴⁾, pico e duração da hiperglicemia⁽⁸⁷⁾, frequência de hipoglicemia e variabilidade glicêmica^(57,96,101), com maior tempo de internação nos pacientes hiperglicêmicos^(44,87).

Figura 5 – Fases da resposta neuroendócrina à doença grave



Fonte: Joosten et al (89), 2016;19. Adaptado de Gómez et al (90), 2017;8. EGP indica produção de glicose endógena; GH, hormônio de crescimento; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; MPS, síntese de proteína muscular; PT, turnover de proteínas; REE, gasto energético em repouso; rT3, triiodotironina reversa; T3, triiodotironina.

Figura 6 – Efeitos anti-inflamatórios da insulina



Adaptado de Sun ⁽²⁴⁾. A insulina inibe o hipermetabolismo (hiperglicemia e degradação de lipídeos), o que pode atenuar a inflamação mediada pela glicose e por ácidos graxos livres), otimizando a imunocompetência. A supressão de citocinas pró-inflamatórias e a indução de mediadores anti-inflamatórios de forma direta pela insulina ocorrem por vias não metabólicas. NO: *Nitric Oxide*; Vias PI3K-Akt e Ras/MAP quinase: vias de sinalização intracelular que respondem a estímulos extracelulares e regulam várias atividades celulares, como expressão gênica, mitose, diferenciação, sobrevivência celular e apoptose; TLR: *Toll-like receptor*.

Estudos clínicos, randomizados e controlados em Pediatria demonstraram mortalidade de 23% ⁽¹⁰²⁾ a 33% ⁽⁴¹⁾. Em crianças sépticas, houve aumento dos períodos de internação e de ventilação mecânica, indicação de terapia de substituição renal e inotrópicos assim como piores escores de gravidade ⁽¹⁰³⁾.

Srinivasan e colaboradores ⁽⁹⁶⁾ observaram PRISM ^(104,105) elevado em crianças hiperglicêmicas, com maiores valores entre os não sobreviventes e justa correlação com mortalidade real. O escore de PELOD ^(106,107), quando utilizado por Preissig ⁽¹⁰³⁾ em estudo prospectivo para quantificar disfunção orgânica e estratificar gravidade, apresentou valores mais elevados nos pacientes com hiperglicemia, porém sem correlação com mortalidade e em desacordo com Yung e colaboradores ⁽¹⁰⁸⁾, para os quais PELOD superior a 10 associou-se a aumento do número de óbitos.

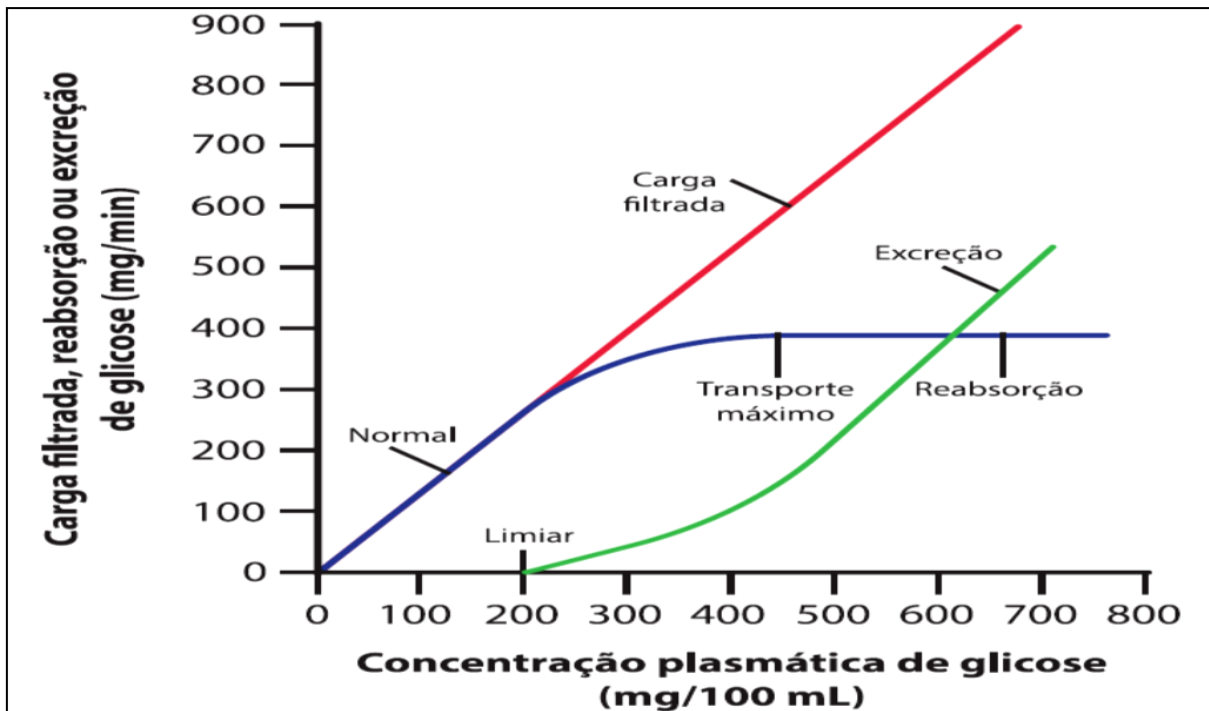
Para Mekitarian Filho e colaboradores ⁽¹⁰⁹⁾, a ausência de associação positiva entre hiperglicemia e tempo em ventilação mecânica ou tempo de internação em crianças submetidas à neurocirurgia deveu-se ao controle rigoroso prévio e habitual da glicemia nestes pacientes, o que impediu a evidência deste benefício com o uso de protocolo de controle glicêmico.

O nível glicêmico ideal em pacientes pediátricos é palco de divergência na literatura, assim como em adultos. Glicemia superior a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) excede a capacidade de filtração renal, como mostra a **Figura 7**, e promove danos renais ⁽¹¹⁰⁾, o que pode fundamentar a escolha de metas glicêmicas abaixo deste valor.

Em 2009, Vlasselaers e colaboradores ⁽¹¹²⁾ obtiveram redução de média glicêmica, tempo de internação em UTIP, nível de PCR e mortalidade com a estratégia de normalização da glicemia, às custas de aumento de hipoglicemia. No mesmo ano, o *trial* NICE-SUGAR ⁽²⁹⁾, maior estudo multicêntrico clínico e randomizado com população geral de adultos críticos até o presente momento, utilizou glicemia-alvo inferior a 180 mg/dL (10.0 mmol/L), motivando pesquisas subsequentes em Pediatria.

De 2014 a 2017, as revisões sistemáticas e metanálises publicadas por Srinivasan ⁽⁶³⁾, Agus ⁽⁶¹⁾ e Yamada ⁽¹⁰⁰⁾ não apresentaram evidências com força de recomendação para qualquer alvo glicêmico ideal em pacientes pediátricos, no entanto demonstraram maior incidência de hipoglicemia com metas mais estreitas em comparação às mais moderadas. Consensos publicados por sociedades médicas ^(113,114) recomendam manter a glicemia entre 140 e 180 mg/dL (7.7-10.0 mmol/dL) para controle glicêmico da maioria dos pacientes hiperglicêmicos hospitalizados, diabéticos ou sem história prévia de diabetes mellitus ⁽¹¹³⁾.

Figura 7 – Limiar renal de filtração da glicose



Fonte: Hall JE. Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica. 12a ed. 2011 (111).

Em pacientes com sepse⁽¹¹⁵⁾, a recente orientação de manter a glicose sérica igual ou inferior a 180 mg/dL (10.0 mmol/L) deriva da ausência de benefícios reportados com alvos inferiores a este. A insulinoaterapia promoveu efeito anti-inflamatório^(15,67,112) e inotrópico, assim como redução da resistência insulínica⁽⁹⁶⁾, especialmente quando associada ao controle glicêmico⁽¹⁵⁾. Nesses pacientes observou-se menor tempo de permanência em UTIP⁽¹¹²⁾, redução de incidência de infecção e menor mortalidade^(34,112).

1.2.3 Hipoglicemia

A Associação Americana de Diabetes (ADA – *American Diabetes Association*) considera os níveis séricos de glicose iguais ou inferiores a 70 mg/dL (3.9 mmol/L) como valores de alerta para hipoglicemia, definida como valores inferiores a 54 mg/dL (3.0 mmol/L)⁽¹¹⁶⁾. Em pacientes críticos não diabéticos, medidas de glicemia iguais ou inferiores a 60 ou 70 mg/dL são definidas como hipoglicemia leve e aferições iguais ou inferiores a 40 mg/dL são consideradas como hipoglicemia grave, respectivamente, porém com ampla variação na literatura⁽³²⁾.

Inúmeros fatores agregam risco de hipoglicemia ao paciente grave, tais como elevadas doses de insulina parenteral ⁽³⁶⁾, infecções graves ⁽¹¹⁷⁾, faixa etária mais jovem, atrasos na admissão hospitalar e no diagnóstico de quedas alarmantes da glicemia, jejum prolongado ⁽¹¹⁸⁾, reduzido aporte calórico, estados disabsortivos e catabolismo ⁽¹¹⁷⁾.

Esses eventos, aliados à hiperinsulinemia observada em pacientes críticos ⁽²⁶⁾, ao aumento do consumo e à diminuição da produção de glicose ⁽⁸⁸⁾ e ao retardo no *clearance* de insulina endógena por disfunções orgânicas ⁽¹¹⁷⁾ podem elevar a incidência de hipoglicemia espontânea ⁽¹¹⁹⁾ para além do observado em pacientes tratados com insulina ⁽⁷⁴⁾ ou agravar o risco nestes últimos. Hipoglicemia não associada ao uso de insulina foi observada em 3,4% ⁽⁵⁷⁾ até 9,7% das crianças hiperglicêmicas ⁽⁸⁸⁾.

Preissig e colaboradores ⁽¹⁰³⁾ observaram hipoglicemia em 4 a 6,7% dos pacientes hiperglicêmicos em uso de insulina, semelhante ao referido risco de outras UTIP que não praticam controle glicêmico universal ou que não aplicam protocolos bem definidos. No entanto, a observação de evento hipoglicêmico em crianças previamente normoglicêmicas (7%) e sem fatores de risco para este desfecho (2%) permitiu concluir que o protocolo de controle da glicemia não aumentou este risco para acima das taxas de evento espontâneo.

Para Vlasselaers ⁽¹¹²⁾ e Macrae ⁽⁴⁵⁾, os benefícios do controle glicêmico concorreram com alta incidência de hipoglicemia decorrente do controle intensivo, porém Vlasselaers não observou impactos negativos sobre o desenvolvimento neuropsicomotor em longo prazo ⁽¹¹²⁾. A extrema diferença observada entre os grupos deveu-se a estratégias que buscaram a normalização da glicose, como em adultos ⁽²⁹⁾.

Em recentes revisões sistemáticas e metanálises, alvos glicêmicos inferiores a 140 mg/dL (7.7 mmol/L) ⁽⁴⁶⁾ e 150 mg/dL (8.3 mmol/L) ⁽⁶¹⁾ resultaram em hipoglicemia em 18,4 a 19,3% das aferições em comparação com tratamento usual (6,1% e 5,8%, respectivamente) ⁽⁴⁶⁾. No importante *trial* multicêntrico HALF-PINT que incluiu 35 UTIPs universitárias, o controle estrito de hiperglicemia resultou em hipoglicemia leve em 22,6% *versus* 9,5% do controle convencional e em hipoglicemia grave em 5,2% *versus* 2% destes pacientes. As menores incidências ocorreram com alvos glicêmicos moderados (150-180 mg/dL) ⁽⁶¹⁾.

Resultados semelhantes com crianças vítimas de queimaduras graves ^(120,121) publicados anteriormente reiteram o risco atribuído a estratégias de normalização da glicemia e sugerem maior segurança com intervenções que buscaram alvos mais modestos. Hipoglicemia (\leq 65 mg/dL; 3.6 mmol/L) aumentou de forma significativa a mortalidade ⁽¹¹⁹⁾ quando comparada à ausência do evento ⁽⁴⁴⁾ e nos pacientes não tratados com insulina em

relação aos tratados ⁽¹⁰¹⁾, além de elevar o PELOD atribuído ao aumento de disfunções orgânicas ⁽¹¹⁹⁾.

Desta forma, com o legado do grupo de Van den Berghe ^(6,17,27) e dos estudos sobre desfechos prognósticos em pacientes graves e hiperglicêmicos, é provável que as recomendações sobre a meta de glicemia ideal recaiam sobre níveis intermediários de glicose sérica.

1.2.4 Variabilidade glicêmica

O conceito emergente de variabilidade glicêmica considera as flutuações da glicemia como determinantes de desfechos em crianças ^(98,119) e adultos graves ^(49,51). Uma série de definições e fórmulas matemáticas têm sido propostas para definir variabilidade ^(32,49), o que dificulta a comparação de resultados. Para alguns autores, o potencial dano celular causado por grandes variações glicêmicas pode superar as lesões decorrentes de hiperglicemia sustentada ^(48,122) através de alterações na osmolaridade, apoptose e lesão endotelial pelo estresse oxidativo ⁽³²⁾.

Naranje e colaboradores ⁽⁸⁸⁾ observaram variabilidade glicêmica em 29,5% dos pacientes de UTIP. Destes, 14,7% não receberam tratamento com insulina, o que diminui o protagonismo do tratamento como fator causal para os desequilíbrios da glicose. O uso de drogas vasoativas e a presença de infecções e de disfunções orgânicas podem favorecer flutuações na glicemia, associadas a agravos das disfunções orgânicas, aumento do tempo de internação e de mortalidade.

A monitoração rigorosa dos níveis glicêmicos guiada por protocolo com insulina em crianças graves foi considerada segura e efetiva ao prevenir variações extremas da glicose e ao evitar o aumento de eventos hipoglicêmicos ^(6,27,36,96,103) sem impacto negativo na sobrevida ⁽¹⁰³⁾.

1.2.5 Conclusões

Conclui-se que hiperglicemia é um evento prevalente em crianças e adultos graves com condições agudas e que tem sido associado a piores resultados de morbimortalidade. A grande heterogeneidade conceitual e metodológica na literatura, a divergência de resultados de morbimortalidade associados à hiperglicemia e a escassez de estudos prospectivos e controlados em pacientes pediátricos há muito tempo concorrem como limitantes à recomendação de alvos glicêmicos seguros.

Inúmeros estudos tem revisitado o papel da hiperglicemia e da variabilidade glicêmica sobre a homeostase em pacientes críticos com elucidação dos mecanismos de glicotoxicidade celular, dos efeitos terapêuticos da insulina e do controle rigoroso da glicemia cujos impactos têm sido estudados em adultos e crianças gravemente enfermos. A aplicação de protocolos de manejo da hiperglicemia nesta população pretende esclarecer sobre o impacto do controle glicêmico sobre a morbimortalidade e buscar indicadores preditores de desfechos clínicos.

No entanto, até onde pudemos constatar, faltam estudos prospectivos, randomizados e controlados em Pediatria com grupo controle não tratado com insulina e que tenham avaliado os efeitos clínicos de metas terapêuticas intermediárias.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo diverge da literatura quanto à compreensão histórica de controle rigoroso da glicemia, definido inicialmente como manutenção de normoglicemia ^(45,46) e propõe que controle estrito caracterize um protocolo vigilante e seguro da glicemia, que não se restringe ao uso de insulina, mas capaz de minimizar disglycemias e de orientar a equipe da UTIP a agir prontamente.

A implementação do protocolo ocorreu com manutenção da rotina das UTIP quanto ao suporte não farmacológico da hiperglicemia e contribuiu para uma vigilância mais estreita mesmo em pacientes não inseridos no protocolo.

Os distúrbios da glicose em Unidades de Terapia Intensiva carecem de padronização de definições para melhor análise comparativa entre estudos e possivelmente recomendações de prevenção e tratamento de disglycemias. A importância das medidas de glicemia previstas em protocolo e da análise da variabilidade glicêmica reside em diagnosticar variações não detectáveis por aferições esporádicas, determinantes de desfechos negativos.

Protocolos de controle glicêmico em Pediatria ainda são escassos e divergem quanto ao valor ideal de glicose plasmática em pacientes graves. Diante deste dilema, este estudo encontrou um alvo glicêmico intermediário e seguro, anteriormente aos trabalhos mais recentes que sugerem esta estratégia. O aparente benefício da normoglicemia ⁽¹¹²⁾ desaparece quando comparado a glicemias intermediárias ^(100,103,117,120,121), antes confrontadas com metas muito permissivas. Desta feita entendemos, assim como outros autores ⁽¹¹²⁾, que uma amostra maior permitiria evidenciar o impacto do uso da insulina na redução da mortalidade no GT.

A importância do diagnóstico precoce de hipoglicemia, seja espontânea ou em vigência de insulina, deve-se ao fato de que grande parte destes pacientes podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos pela doença de base ou por sedação, com potenciais agravos ao estado crítico de base.

Utilizou-se um protocolo com algoritmo definido e de preenchimento manual pela equipe médica. Protocolos informatizados têm sido reportados na literatura ^(57,153) para instruir profissionais quanto ao uso de insulina no controle de hiperglicemia em crianças graves de forma segura, em comparação com decisões pautadas pelos clínicos de forma individualizada. No entanto, o protocolo deste estudo foi considerado de fácil aplicação, com recomendações claras que facilitaram a pesquisa e muito seguro em crianças.

REFERÊNCIAS

1. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19:257-67.
2. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
3. Corrêa-Giannella ML, Vieira SM. A predisposição genética para o desenvolvimento da microangiopatia no DM1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:375-86.
4. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med*. 1995;98:75-84.
5. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, et al. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes*. 2002;51:1076-82.
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. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic review. *Lancet*. 2000;355:773-8.
8. Biolo G, Grimble G, Preiser JC, Leverve X, Jolliet P, Planas M, et al. Position paper of the ESICM Working Group on Nutrition and Metabolism. Metabolic basis of nutrition in intensive care unit patients: ten critical questions. *Intensive Care Med*. 2002;28:1512-20.
9. Egi M, Finfer S, Bellomo R. Glycemic control in the ICU. *Chest*. 2011;140:212-20.
10. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CR, 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.
11. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004;30:748-56.
12. Rossini AA. Why control blood glucose levels? *Arch Surg*. 1976;111:229-33.
13. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003;290:2041-7.
14. Christiansen C, Toft P, Jorgensen HS, Andersen SK, Tønnesen E. Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. A prospective study. *Intensive Care Med*. 2004;30:1685-8.
15. Branco RG, Tasker RC, Garcia PC, Piva JP. Controle glicêmico e terapia insulínica em sepse

- e doença crítica. J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S128-36.
16. Palmeira CM, Rolo AP, Berthiaume J, Bjork JA, Wallace KB. Hyperglycemia decreases mitochondrial function: the regulatory role of mitochondrial biogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;225:214-20.
 17. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest.* 2004;114:1187-95.
 18. Vanhorebeek I, Peeters RP, Vander Perre S, Jans I, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Cortisol response to critical illness: effect of intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3803-13.
 19. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007;99:15B-26B. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.003.
 20. Dhindsa S, Tripathy D, Mohanty P, Ghanim H, Syed T, Aljada A, et al. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor-kappaB in mononuclear cells. *Metabolism.* 2004;53:330-4. doi: 10.1016/j.metabol.2003.10.013.
 21. Aljada A, Friedman J, Ghanim H, Mohanty P, Hofmeyer D, Chaudhuri A, et al. Glucose ingestion induces an increase in intranuclear nuclear factor kappaB, a fall in cellular inhibitor kappaB, and an increase in tumor necrosis factor alpha messenger RNA by mononuclear cells in healthy human subjects. *Metabolism.* 2006;55:1177-85. doi: 10.1016/j.metabol.2006.04.016.
 22. 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.
 23. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;212:167-78.
 24. Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: the anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes.* 2014;5:89-96.
 25. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19:31-44. doi:10.1038/nrm.2017.89.
 26. Floh AA, Manlihot C, Redington AN, McCrindle BW, Clarizia NA, Caldarone CA, et al. Insulin resistance and inflammation are a cause of hyperglycemia after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Sep;150:498-504.e1.
 27. 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.
 28. 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.

29. The NICE-SUGAR Study Investigators: intensive *versus* conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-97.
30. Devos P, Preiser JC, Melot C, on behalf of the Glucontrol Steering Committee. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the Glucocontrol study. *Intensive Care Med*. 2007;33:S189.
31. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:992-1000.
32. Hsu CW. Glycemic control in critically ill patients. *World J Crit Care Med*. 2012;1:31-9.
33. Krinsley JS. Understanding glycemic control in the critically ill: 2011 Update. *Hosp Pract (1995)*. 2011;39:47-55. doi: <http://dx.doi.org/10.3810/hp.2011.04.394>.
34. Pham TN, Warren AJ, Phan HH, Molitor F, Greenhalg DG, Palmieri TL. Impact of tight glycemic control in severely burned children. *J Trauma*. 2005;59:1148.
35. Meijerin S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2006;10:R19.
36. Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med*. 2009;37:2536-44.
37. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, Hermans G, Wilmer A, Bouillon R, et al. Clinical review: intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3163-70.
38. Preiser J, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomized multicenter controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in Adult Intensive Care Units. *Int Care Med*. 2009;35:1738-48.
39. 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.
40. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2017;43:1-15.
41. Song F, Zhong LJ, Han L, Xie GH, Xiao C, Zhao B, et al. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2014;2014:698265. doi: [10.1155/2014/698265](https://doi.org/10.1155/2014/698265).
42. Haluzik M, Mraz M, Kopecky P, Lips M, Svacina S. Glucose control in the ICU: is there a time for more ambitious targets again? *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8:652-7.

43. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, Al-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:569–77.
44. Wintergerst KA, Foster MB, Sullivan JE, Woods CR. Association of hyperglycemia, glucocorticoids, and insulin use with morbidity and mortality in the pediatric intensive care unit. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(1):5-14.
45. Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med.* 2014;370:107-18.
46. Chen L, Li T, Fang F, Zhang Y, Faramand A. Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22:57. doi:10.1186/s13054-018-1976-2.
47. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology.* 2006;105:244-52.
48. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2010;38:838-42.
49. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37:583-93.
50. Ali NA, O'Brian JM Jr, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36:2316-21.
51. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med.* 2010;38:1021-9.
52. Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care.* 2008;12:R129.
53. Gore DC, Chinkes D, Heggors J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma.* 2001;51:540-4.
54. Monier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295:1681-7.
55. Egi M, Bellomo R. Reducing glycemic variability in intensive care unit patients: a new therapeutic target? *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3:1302-1308.
56. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15:533-51.

57. Hirshberg EL, Lanspa MJ, Wilson EL, Sward KA, Jephson A, Larsen GY, et al. A pediatric intensive care unit bedside computer clinical decision support protocol for hyperglycemia is feasible, safe and offers advantages. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19:188-93.
58. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:336–47.
59. Yeh H-C, Lau BD, Golden SH, Donner T, Brown TT, Bass EB. Insulin delivery and glucose monitoring methods: Future Research Needs. Future Research Needs Paper No.32 [Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013 [citado 10 Fev 2017]. (Report No.: 13-EHC037-EF). Disponível em: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
60. Agus MS, Wypij D, Hirshberg EL, Srinivasan V, Faustino EV, Luckett PM, et al. Tight glycemic control in critically ill children. *N Engl J Med.* 2017;376:729–41.
61. Agus MS, Hirshberg E, Srinivasan V, Faustino EV, Luckett PM, Curley MA, et al. Design and rationale of Heart and Lung Failure–Pediatric INSulin Titration Trial (HALF-PINT): a randomized clinical trial of tight glycemic control in hyperglycemic critically ill children. *Contemp Clin Trials.* 2017;53:178-87. doi: 10.1016/j.cct.2016.12.023.
62. Steil GM, Langer M, Jaeger K, Alexander J, Gaies M, Agus MS. Value of continuous glucose monitoring for minimizing severe hypoglycemia during tight glycemic control. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:643-8. doi:10.1097/PCC.0b013e31821926a5.
63. Srinivasan V, Agus MS. Tight glucose control in critically ill children—a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes.* 2014;15:75–83.
64. Hoekstra M, Vogelzang M, Verbitskiy E, Nijsten MWN. Health technology assessment review: Computerized glucose regulation in the intensive care unit - how to create artificial control: Review. *Crit Care.* 2009;13:223. doi:10.1186/cc8023.
65. United States Food and Drug Administration. Diabetes information [Internet]. Silver Spring: U. S. Food & Drug; 2018 [citado 5 Abr 2018]. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents.html>.
66. International Organization for Standardization. ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus [Internet]. Geneva: ISO; 2013 [citado 5 Abr 2018]. Disponível em: <http://www.iso.org>.
67. Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg.* 2004;239: 553–60. doi: 10.1097/01.sla.0000118569.10289.ad.
68. Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, Stepień A. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glycemic control in non diabetic acute stroke patients with mild hyperglycemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:150-4.

69. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2005;25:963-76.
70. Leibowitz G, Raizman E, Breziz M, Glaser B, Raz I, Shapira O. Effects of moderate intensity glyceimic control after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1825-32.
71. Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, Stepien A. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glyceimic control in non diabetic acute stroke patients with mild hyperglycemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:150-4.
72. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:849-54. doi: 10.1161/01.CIR.0000116762.77804.FC.
73. Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9:375-83.
74. Ferrando AA, Chinkes DL, Wolf SF, Matin S, Herndon DN, Wolfe RR. A sub-maximal dose of insulin promotes net eskeletal muscle protein synthesis in patients with severe Burns. *Ann Surg*. 1999;229:11-8.
75. Egi M, Finfer S, Bellomo R. Glyceimic control in the ICU. *Chest*. 2011;140:212-20.
76. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol*. 2018. pii: jcb.201802095. doi:doi.org/10.1083/jcb.201802095.
77. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring HU. Brain Insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1169-209. doi: 10.1152/physrev.00032.2015.
78. 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.
79. Oliver MF, Kurian VA, Greenwood TW. Relation between serum fatty acids and arrhythmias and death after myocardial infarction. *Lancet*. 1968;1:710-5.
80. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1082-8.
81. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glyceimic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:219-26.
82. 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.

83. 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.
84. Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology*. 2004;145:4084-93. doi: 10.1210/en.2004-0592.
85. Ma C, Liu WY, Cui Q, Gu CH, Dou YW, Zhao R, et al. Effects of intensive insulin therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Zhonghua Waike Zazhi*. 2008;46:443-5.
86. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Vanden Berghe G. Strict blood glucose control with insulin in critically ill patients protects hepatocytic mitochondrial ultrastructure and function. *Lancet*. 2005;365:53-9.
87. Patki VK, Chougule SB. Hyperglycemia in critically ill children. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18:8-13.
88. Naranje KM, Poddar B, Bharguvanshi A, Lal R, Azim A, Singh RK, et al. Blood glucose variability and outcomes in critically ill children. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21:122-6.
89. Joosten KFM, Kerklaan D, Verbruggen SC. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19:226-33.
90. Gómez IJA, González CB, Palacio PAM, Santis ETM, Bayona JDT, Hernández JPC, et al. Nutritional support of the critically ill pediatric patient: foundations and controversies. *Clin Med Insights: Trauma Intensive Med*. 2017;8:1-7. doi: <https://doi.org/10.1177/1179560317701108>.
91. Preissig CM, Rigby MR. Hyperglycemia results from beta-cell dysfunction in critically ill children with respiratory and cardiovascular failure: a prospective observational study. *Crit Care*. 2009;3(1):R27. doi: 10.1186/cc7732.
92. Verhoeven JJ, den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, Joosten KF. Pathophysiological aspects of hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: a prospective, observational cohort study. *Crit Care*. 2011;15(1):R44. doi: 10.1186/cc10006.
93. Hacıhamdioğlu B, Kendirli T, Oçal G, Sıklar Z, Savaş Erdeve S, Ince E, et al. Pathophysiology of critical illness hyperglycemia in children. *Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(7-8):715-20. doi 10.1515/jpem-2012-0313J.
94. Clark L, Preissig C, Rigby MR, Bowyer F. Endocrine issues in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(3):805-33.
95. Verhoeven JJ, Koenraads M, Hop WC, Brand JB, van de Polder MM, Joosten KF. Baseline insulin/glucose ratio as a marker for the clinical course of hyperglycemic critically ill children treated with insulin. *Nutrition*. 2011;28:25-9.
96. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CR, 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.
97. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005;146:30-4.
98. 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;9:361-6.
99. Hirshberg E, Lacroix J, Sward K, Willson D, Morris AH. Blood glucose control in critically ill adults and children: a survey on stated practice. *Chest*. 2008;133:1328-35.
100. Yamada T, Shojima N, Hara K, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, secondary infection, and hypoglycemia in critically ill pediatric patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2017;43:1427-9. doi: 0.1007/s00134-017-4801-5.
101. 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.
102. Marsillio LE, Ginsburg SL, Rosenbaum CH, Coffin SE, Naim MY, Priestley MA, et al. Hyperglycemia at the time of acquiring central catheter associated bloodstream infections is associated with mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:621-8.
103. Preissig CM, Hansen I, Roerig PL, Rigby MR. A protocolized approach to identify and manage hyperglycemia in a pediatric critical care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:581-8.
104. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med*. 1996;24:743-52.
105. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Dean JM, Berger JT, Wessel DL, et al. The pediatric risk of mortality Score: Update 2015. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:2-9. doi:10.1097/PCC.0000000000000558.
106. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet*. 2003;362:192-7.
107. Lacroix J, Cotting J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:Suppl:S126-34.
108. Yung M, Wilkins B, Norton L, Slater A. For the Paediatric Study Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:147-52.
109. Mekitarian Filho E, Carvalho WB, Cavalheiro S, Horogoshi NK, Freddi NA, Vieira GK.

- Hyperglycemia and postoperative outcomes in pediatric neurosurgery. *Clinics*. 2011;66:1637-40.
110. Mesotten D, Gielen M, Sterken C, Claessens K, Hermans G, Vlasselaers D, et al. Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1641-5.
111. Hall JE. *Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica*. 12a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
112. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomized controlled study. *Lancet*. 2009;373(9663):547-56.
113. American Diabetes Association. 14. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S144–51.
114. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual*. 2014;29:95-8.
115. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486–552.
116. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40:155-7.
117. Preiser JC, Devos P. Clinical experience with tight glucose control by intensive insulin therapy. *Crit Care Med*. 2007; 35(9 Suppl):S503-7.
118. Barennes H, Pussard E. Improving the management of dysglycemia in children in the developing world. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92:6–8 doi:10.4269/ajtmh.14-0212.
119. Bhutia TD, Lodha R, Kabra SK. Abnormalities in glucose homeostasis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:e16-25.
120. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, Finnerty CC, Mlcak R, Lee JO, Herndon DN. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:351–59. doi: 10.1164/rccm.201002-0190OC.
121. Zhao Y, Wu Y, Xiang B. Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Pediatr Res*. 2017. doi: 10.1038/pr.2017.310.

122. Quagliario L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*. 2003;52:2795-804.
123. Urbaniak GC, Plous S. Social psychology network [Internet]. Alexandria: National Science Foundation; 2009 [citado 20 Ago 2009]. Disponível em: <http://www.randomizer.org>.
124. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Sistema MediSense Optium TM Diabetes Monitoring System. São Paulo: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda; 2006.
125. Louie RF, Tang Z, Sutton DV, Lee JH, Kost GJ. Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables influence of reference instruments, and a modelar glucose, meter design. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:257-66.
126. Ray JC, Hamielec C, Mastracci T. Pilot study of the accuracy of bedside glucometry in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001;29:2205-7.
127. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med J*. 2013;41:580-637.
128. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
129. Meynaar IA, Eslami S, Abu-Hanna A, van der Voort P, de Lange DW, de Keizer N. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *J Crit Care*. 2012;27:119-24.
130. Zar JH. *Bioestatistical analysis*. 5a ed. New Jersey: Preuyice Hall; 2009. p. 994.
131. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann Math Stat*. 1964;35:716-25.
132. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics*. 1965;7:247-54.
133. Zar JH. *Biostatistical analysis*. 4th ed. New Jersey: Prentice-Hall; 1999. p. 663.
134. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 3ed. New York: John Wiley, 2003. 800p
135. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. 2010;8:18. doi: 10.1186/1741-7015-8-18.
136. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869.

137. Valladares Neto, Santos CB, Torres EM, Estrela C. Boxplot: um recurso gráfico para a análise e interpretação de dados quantitativos. *Rev Odontol Bras Central*. 2017;26(76):1-6.
138. Chwals WJ. Hyperglycemia management strategy in the pediatric intensive care setting. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:656-8.
139. Uleanya ND, Aniwada EC, Nwokoye IC, Ndu IK, Eke CB. Relationship between glycemic levels and treatment outcome among critically ill children admitted into emergency room in Enugu. *BMC Pediatr*. 2017;17:126. doi: 10.1186/s12887-017-0879-8.
140. Agus MS, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, et al. Tight glycemic control *versus* standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012; 367:1208–19.
141. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest*. 2009;39:81–93.
142. Corstjens AM, van der Horst IC, Zijlstra JG, Groeneveld ABJ, Zijlstra F, Tulleken JE, Ligtenberg JJM. Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? *Crit Care*. 2006;10:216. doi: 10.1186/cc4957.
143. Malpica ALB, Romeral MC, Sorribas EM, Redondo AT, Sagasti FM, Benítez JCM, Gorrochategui MG, Anderiz FO. La glucemia de las primeras 24 horas no es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes críticos. *Nutr Hosp*. 2011;26:622-35.
144. Yates AR, Dyke PC, 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.
145. Falcao G, Ulate K, Kouzekanani K, Bielefeld MR, Morales JM, Rotta AT. Impact of postoperative hyperglycemia following surgical repair of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol*. 2008;3:628-36.
146. Verhoeven JJ, Hokken-Koelega AC, den Brinker M, Hop WC, van Thiel RJ, Bogers AJ, et al. Disturbance of glucose homeostasis after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:131-8. doi: 10.1007/s00246-010-9829-z.
147. Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest*. 1997;99:414–23.
148. Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nassander UK, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:729–35.
149. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3008-13.

150. Branco RG, Xavier L, Garcia PC, Piva JP, Fiori HH, Baldisserotto M, et al. Prospective operationalization and feasibility of a glycemetic control protocol in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:265-70. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181f52847.
151. Verhoeven JJ, Brand JB, van de Polder MM, Joosten KF. Management of hyperglycemia in the pediatric intensive care unit: implementation of a glucose control protocol. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:648-52.
152. Thompson BT, Orme JF, Zheng H, et al.: Multicenter validation of a computer-based clinical decision support tool for glucose control in adult and pediatric intensive care units. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:357-368.
153. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 2005;111:754-60.
154. Carvalho WB, Hirschheimer MR, Matsumoto T. *Terapia intensiva pediátrica*. 3a ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2006. v. 1, p. 13-19.