

Resumo das recomendações

Autores: Denise Momesso, Emerson Cestari Marino, Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima, Leandra Negretto, Beatriz Schaan, Alina Feitosa, Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto, Rogerio Silicani Ribeiro.
Editor chefe: Marcello Bertoluci.

Introdução

As evidências científicas mais robustas sobre a associação entre o controle glicêmico hospitalar e o prognóstico advém de pacientes hospitalizados em estado crítico, clínicos ou cirúrgicos. As alterações glicêmicas em pacientes críticos estão associadas a piores desfechos, com aumento de mortalidade, das complicações clínicas, maior necessidade de terapias de suporte, maior tempo de internação hospitalar, permanência em unidade de terapia intensiva e maiores custos hospitalares ^{1,24}.

A hiperglicemia hospitalar (HH) é um fenômeno frequente, podendo acometer pacientes com diabetes mellitus (DM) previamente diagnosticado ou desconhecido, ou ocorrer durante fase aguda de doença em pacientes sem DM, chamada de hiperglicemia de estresse. A HH no paciente crítico tem origem multifatorial, sendo decorrente de resposta endócrino-metabólica ao estresse, resistência insulínica, uso de medicamentos como glicocorticoides, uso de aminas vasoativas, nutrição enteral e parenteral, e/ ou inatividade física. A HH tem potencial de promover efeitos deletérios, como disfunção endotelial, redução da função imune, aumento de fatores pró-coagulantes, redução da cicatrização de feridas, distúrbios hidro-eletrolíticos e exacerbação de isquemia miocárdica e cerebral. A hiperglicemia de estresse está associada ao aumento do risco de falência orgânica e mortalidade de forma independente e mais significativa do que a presença de DM. Desta forma, a HH deve ser abordada de forma adequada e precoce ^{1,24}.

De fato, as estratégias terapêuticas objetivando um bom controle glicêmico, em detrimento do controle glicêmico estrito, evitando variabilidade glicêmica e hipoglicemia são de extrema importância no cuidado dos pacientes críticos. Diversos estudos clínicos demonstraram que o controle glicêmico apropriado está associado à melhora nos desfechos duros a curto e longo prazo, promovendo redução da mortalidade, morbidade, tempo de internação, utilização de recursos e do custo assistencial. ^{27,54}

Nas recomendações seguintes revisaremos, com base nas evidências atuais, as orientações para controle glicêmico hospitalar do paciente crítico.

Recomendações

DEFINIÇÃO DE HIPERGLICEMIA HOSPITALAR

R1 - É RECOMENDADO utilizar o critério de hiperglicemia hospitalar para todo paciente que apresente glicemia acima de 140 mg/dL por estar associada a piores desfechos clínicos.

Classe I **Nível B**

Sumário de Evidências:

- Kosiborod e cols. em estudo retrospectivo de 16.871 casos de infarto agudo do miocárdio observaram um aumento de mortalidade a cada 10 mg/dL de glicemia acima de 120mg/dL e abaixo de 70mg/dL. A relação entre glicemia e mortalidade apresentou forma de curva em J, com hiperglicemia persistente e hipoglicemia associados ao pior prognóstico. Os efeitos da hiperglicemia foram mais acentuados nos pacientes sem DM em comparação com aqueles com DM. ⁵
- Krinsley e cols. em estudo retrospectivo, multicêntrico, envolvendo 44,964 pacientes admitidos em 23 Unidades de terapia intensiva (UTI) em 9 países descreveram aumento da mortalidade em pacientes sem DM com glicemias médias maior ou iguais a 140 mg/dl. Hipoglicemia < 70 mg/dl teve associação independente com mortalidade em pacientes com e sem DM. A variabilidade glicêmica, definida como coeficiente de variabilidade de glicemias maior ou igual a 20%, foi associada ao aumento da mortalidade em pacientes sem DM. ¹³
- Van den Boom e col., em uma análise retrospectiva de 431.480 cirurgias realizadas na *Duke University Health System* demonstraram que hiperglicemia nos primeiros três dias de pós-operatório esteve associada com maior mortalidade em 30 dias em

cirurgias cardíacas e não- cardíacas ($p < 0,001$ e $p = 0,04$, respectivamente), sendo aumento da mortalidade observado com glicemias médias acima de 140 mg/dl e menores do que 100 mg/dl. No pós-operatório de cirurgias cardíacas, foi observada uma relação em forma de U entre mortalidade e glicemia, variando de 4,5% com glicemias de 100 mg/dL (intervalo de confiança 95%-IC95%= 2,3 a 8,7%) a um nadir de 1,5% com glicemias de 140 mg/dL (IC95%= 1,0 a 2,1%) e subindo novamente para 6,9% com glicemias de 200 mg/dL (IC95%= 3,3 a 14,1%). A hemoglobina glicada pré-operatória esteve positivamente associada às glicemias pós- operatórias.¹⁵

- Ruan e cols. em estudo retrospectivo com 6905 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca demonstraram a incidência de insuficiência renal aguda (IRA) nos primeiros 7 dias de internação em UTI (73,6%, 80,3% e 61,2%, respectivamente). A mortalidade em UTI e mortalidade hospitalar foram maiores em pacientes com hiperglicemia maior ou igual a 200 mg/dL do que nos pacientes com glicemia menor do que 140 mg/dL (2,8% vs 1,9%, respectivamente; e 3,4% vs. 2,5%, respectivamente; $p < 0,001$).¹⁹

MONITORIZAÇÃO DE GLICEMIA NO PACIENTE CRÍTICO

R2 - É RECOMENDADO realizar monitorização da glicemia em todo paciente crítico, clínico ou cirúrgico, independente do diagnóstico prévio de diabetes.

Classe I **Nível B**

Sumário de Evidências:

- Umpierrez e cols, em análise retrospectiva de 1.886 pacientes, identificaram hiperglicemia em 38% dos pacientes hospitalizados, sendo 12% em pacientes sem história de diabetes. A mortalidade foi maior nos pacientes críticos com hiperglicemia (31%) em comparação com os hiperglicêmicos com DM conhecido (11%) ou normoglicêmicos (10%; $p < 0,01$). Nos pacientes críticos, a hiperglicemia de novo foi preditor independente de mortalidade (*odds ratio*- OR, 18,3, $p < 0,001$), superando o risco observado em pacientes com DM conhecido (OR 2,7, $p < 0,001$).¹

- Krinsley e cols em estudo observacional retrospectivo com 1.826 pacientes internados em UTI geral, demonstrou que a glicemia foi um preditor independente de mortalidade, principalmente em pacientes sem diagnóstico prévio de DM. O aumento da mortalidade foi observado a partir de glicemias entre 100-119 mg/dL (12,2%) e valores acima de 300 mg/dL estiveram associados a uma taxa de mortalidade de 42,5%. ⁴
- Leite e cols em estudo de coorte prospectivo com 779 pacientes hospitalizados (10). Os pacientes com DM e hiperglicemia, hiperglicemia hospitalar sem SM e os com hiperglicemia persistente por 3 dias consecutivos apresentaram maior mortalidade (17,7% vs. 2,8%) e complicações (23,3% vs. 4,5%) em comparação com pacientes normoglicêmicos com e sem DM. O tempo de internação foi maior em pacientes com hiperglicemia persistente por 3 dias consecutivos apresentaram maior mortalidade e menor nos pacientes com normoglicemia e sem DM. ¹⁰
- Chang e cols demonstraram que em pacientes admitidos na UTI por trauma houve um aumento na mortalidade em 3,88 (IC95%= 2,13 a 7,06, p< 0,001) e 1,83 (IC95%= 1,00 a 3,34, p< 0,001) na presença de hiperglicemia de estresse (n= 225) e HH com DM (n= 206), respectivamente, em comparação com a normoglicemia em pacientes sem DM (n= 1745); além de maior tempo de internação. ¹⁶
- Zohar e cols. em estudo retrospectivo com 1527 pacientes com sepse comunitária descreveram uma associação independente entre a hiperglicemia na admissão e mortalidade hospitalar (*hazard ratio* ajustado- aHR= 1,48%, IC95%= 1,02 a 2,16, p= 0,037), mortalidade em 30 dias e 90 dias (aHR= 1,98, IC95%= 1,12 a 2,58; p= 0,001; aHR 1,68, IC95%= 1,24 a 2,27, p= 0,001, respectivamente). ¹⁷
- Capes e cols em revisão sistemática incluindo 32 estudos com pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) demonstraram que hiperglicemia de estresse na admissão esteve associada ao aumento da mortalidade hospitalar e em 30 dias (Risco Relativo- RR= 3,07, IC95%= 2,50 a 3,79) e pior recuperação funcional após AVC (RR= 1,41, IC95%= 1,16 a 1,73). ²

- Honarmand K e cols conduziram uma revisão sistemática com metanálise de 6 ensaios clínicos randomizados que compararam monitorização glicêmica mais frequente vs menos frequente e mostraram que havia menos hipoglicemias quando havia monitorização mais frequente (RR= 0,5 IC95% 0,29 a 0,85, I² 0%), assim como menor tempo em hiperglicemia (RR= -5,95 IC95% -11,3 a - 0,61 I² 68%) e menor variabilidade glicêmica (RR= -1,69 IC95% -3,39 a - 0,01 I² 0%), sem impacto em mortalidade e infecção hospitalares. ²¹

NOTA IMPORTANTE 1: FREQUÊNCIA DE MONITORIZAÇÃO DE GLICEMIA NO PACIENTE CRÍTICO

A frequência de monitorização de glicemia no paciente crítico deve ser individualizada de acordo com cenário clínico e dieta:

1. Paciente crítico com hiperglicemia em uso de insulina endovenosa (EV):
 - Glicemia horária (1/1 hora)
 - Glicemia pode ser a cada 2 horas em caso de glicemias bem controladas, dose de infusão de insulina estável e quadro clínico estável.
 - Glicemias a cada 30 minutos podem ser necessárias em caso de instabilidade glicêmica e/ou risco de hipoglicemia.
2. Paciente crítico sem hiperglicemia e/ ou uso de insulina EV:
 - Dieta contínua enteral ou parenteral ou suporte calórico com soro glicosado EV= glicemia a cada 4 ou 6 horas
 - Dieta cíclica enteral ou parenteral= glicemia antes de cada etapa da dieta
 - Dieta zero= glicemia a cada 1 a 4 horas
 - Dieta oral= glicemia antes das refeições e ao deitar (21 ou 22h)

NOTA IMPORTANTE 2: AMOSTRA PARA AVALIAÇÃO DE GLICEMIA NO PACIENTE CRÍTICO

- Em pacientes críticos, a glicemia deve ser avaliada com amostras de sangue arterial ou venoso.
- A avaliação de glicemia capilar apresenta baixa acurácia e deve ser evitada em cenários com instabilidade hemodinâmica e/ou mal distribuição hídrica e/ou inflamação.
- Não deve ser realizada monitorização de glicemia intersticial no paciente crítico devido a reduzida acurácia e confiabilidade neste cenário.
- A amostra de sangue para avaliação de glicemia pode ser coletada através de punção de veia periférica e/ou através de acesso arterial e/ou venoso, sendo importante evitar vias de acesso com infusão de fluidos, especialmente soro glicosado.
- Para ajustes na insulinoterapia utilizar idealmente a mesma fonte de sangue (arterial ou venoso).

NOTA IMPORTANTE 3: TESTE LABORATORIAL REMOTO DE GLICEMIA PARA USO HOSPITALAR

- A glicemia pode ser avaliada a beira leito com uso do teste laboratorial remoto (TLR) de glicemia ou glicosímetro [25,27](#).
- Recomenda-se que hospitais utilizem idealmente os glicosímetros validados para uso hospitalar, com rastreabilidade dos dados (identificação do paciente, operador, data e hora) e controles de qualidade frequentes e rigorosos. O TLR para uso hospitalar permite integração com o prontuário eletrônico dos pacientes, o que facilita o registro, acesso aos dados, envio de notificações e facilita a busca ativa. Ademais, os dados de glicemia são armazenados e podem ser utilizados para realização dos indicadores de qualidade e estudos clínicos.
- Os glicosímetros de uso domiciliar podem ser utilizados no hospital desde que sejam assegurados o registro preciso, a rastreabilidade dos dados e a realização dos controles de qualidade apropriados.
- É importante medir a glicemia venosa ou plasmática quando o valor da glicemia

medida pelo glicosímetro estiver acima do limite superior da capacidade de detecção do glicosímetro (Alerta Hi).

NOTA IMPORTANTE 4: INTERFERENTES PRÉ E PÓS ANALÍTICOS PARA REALIZAÇÃO DE GLICEMIA:

Interferentes com uso do glicosímetro e exame de sangue laboratorial [25,27](#).

- Treinamento e competência da equipe
- Erros de transcrição ou digitação de dados pela equipe assistencial
- Temperatura e umidades extremas do ambiente
- Coleta de amostra em acesso venoso com infusão de soluções e/ou medicamentos (soluções glicosadas= falsa elevação da glicemia; demais soluções= (falsa diminuição da glicemia).
- Extremos de hematócrito (Ht elevado= falsa diminuição da glicemia; Ht baixo= (falsa elevação da glicemia)
- Hemólise (falsa diminuição da glicemia)
- Leucocitose intensa (falsa diminuição da glicemia)
- Aumento de bilirrubinas (falsa diminuição ou elevação da glicemia)
- Aumento nos níveis de proteínas (falsa diminuição ou elevação da glicemia)
- Aumento de triglicerídeos e/ou lipemia (falsa diminuição ou mais raramente falsa elevação da glicemia)
- Ácido úrico (falsa elevação da glicemia na presença de níveis muito baixos ou altos de glicemia)
- Interferência substâncias exógenas: paracetamol (falsa elevação da glicemia na presença de hipoglicemia), vitamina C em altas doses (falsa diminuição ou elevação da glicemia), dopamina (falsa elevação da glicemia na presença de hipoglicemia), adrenalina (falsa elevação da glicemia), furosemida (resultado falsamente baixo), N acetil cisteína (falsa elevação da glicemia)

Interferentes com uso do glicosímetro:

- Resíduos nas mãos na dosagem de glicemia capilar: cremes e açúcar (falsa elevação da

glicemia), álcool (falsa diminuição da glicemia)

- Circulação periférica comprometida no caso de glicemia capilar (falsa diminuição da glicemia)
- Hipóxia (falsa elevação da glicemia)
- Acidose (falsa elevação da glicemia)
- Interferência substâncias exógenas: icodextrina e maltose (falsa elevação da glicemia), manitol (falsa elevação da glicemia), sorbitol (falsa elevação da glicemia), xilitol (falsa elevação na glicemia)

Interferentes com exame de sangue laboratorial

- Uso de torniquete prolongado na coleta (falsa elevação da glicemia)
- Uso de preservativos anticoagulantes (falsa diminuição da glicemia)
- Falhas no tubo utilizado para coleta e/ou no transporte
- Glicólise e demora no processamento das amostras laboratoriais (falsa diminuição da glicemia)

ALVO GLICÊMICO EM PACIENTES CRÍTICOS

R3 - DEVE SER CONSIDERADO o início de insulino-terapia para controle glicêmico em pacientes críticos na presença de hiperglicemia persistente definida por glicemia maior ou igual a 180 mg/dL em duas ou mais medidas nas 24 horas, com o objetivo de reduzir a morbi-mortalidade.

Classe IIa **Nível A**

R4 - DEVE SER CONSIDERADO adotar o alvo glicêmico não estrito de 140 a 180 mg/dL para pacientes críticos em insulino-terapia.

Classe IIa **Nível A**

R5 - NÃO É RECOMENDADO uso de insulino-terapia para manter controle glicêmico estrito (glicemias entre 80 a 110 mg/dL) nos pacientes críticos, devido ao risco de hipoglicemia.

Classe III Nível A

Sumário de Evidências:

- Van den Berghe e cols. (2001) realizaram um estudo prospectivo com 1.548 pacientes críticos (87% cirúrgicos, 12% DM) comparando controle glicêmico estrito (alvo de 80 a 110 mg/dL) com tratamento convencional (alvo de 180 a 200 mg/dL). O grupo intensivo apresentou redução mortalidade na UTI (4,6% vs. 8,0%; $p < 0,04$ - número necessário para tratar, NNT= 30), da mortalidade hospitalar (7,2% vs. 10,9%; $p = 0,01$ - NNT=27), da incidência de sepse em 46% (4,2% vs. 7,8%; $p = 0,003$ - NNT=28), de insuficiência renal dialítica em 41% (4,8% vs. 8,2%; $p = 0,007$ - NNT=30), de polineuropatia (28,7% vs. 51,9%; $p < 0,001$, NNT= 5), da necessidade de transfusões (mediana de 1 vs. 2 por paciente; $p < 0,001$) e menor escore acumulado de intervenções terapêuticas (TISS-28) em pacientes com tempo prolongado de internação na UTI ($p < 0,001$). A taxa de hipoglicemia grave (glicemia < 40 mg/dL) foi maior no grupo intensivo (5,1% vs. 0,8% - número necessário para prejudicar, NNH= 24). Entre os pacientes que permaneceram por mais de cinco dias na UTI, a mortalidade foi reduzida de 20,2% para 10,6% ($p = 0,005$) - NNT= 11 . ³⁰
- Van den Berghe e cols (2006) publicaram um estudo controlado, prospectivo e randomizado com 1.200 pacientes críticos (100% clínicos, 18% DM) comparou o uso de insulino-terapia venosa para controle glicêmico estrito (80 a 110 mg/dl) com tratamento convencional (alvo de 180 a 200 mg/dL). Foi observada redução da morbidade hospitalar, com menor incidência de lesão renal aguda (8,9% vs. 5,9%; $p = 0,04$), antecipação da retirada da ventilação mecânica (HR= 1,21; IC95% 1,02 a 1,44; $p < 0,03$), menor tempo de terapia intensiva (HR= 1,15; IC95% 1,01 a 1,32; $p = 0,004$) e menor tempo de internação hospitalar (HR= 1,16; IC95% 1,00 a 1,35; $p < 0,05$). Na análise por intenção de tratar considerando toda a população estudada, não foi observada redução da mortalidade hospitalar (37,3% no grupo estrito vs. 40,0% no grupo convencional; $p = 0,33$); entretanto, nos pacientes que permaneceram na UTI por três ou mais dias ($n = 767$), a mortalidade hospitalar foi menor no grupo de controle glicêmico estrito (43,0% vs. 52,5%; $p = 0,009$; HR ajustado= 0,84, IC95% 0,73 a 0,97; $p = 0,02$). ³⁴

- Wiener RS e cols (2008) em revisão sistemática com metanálise de 29 ensaios clínicos randomizados (não incluindo NICE-SUGAR) com total de 8.432 pacientes críticos, clínicos e cirúrgicos, descreveram que controle glicêmico estrito não esteve associado à redução da mortalidade (RR= 0,83, IC95% 0,85 a 1,03 I² 18%), mesmo quando estratificado para glicemia < 110 mg/dL ou glicemia < 150 mg/dl (RR 0,90, IC95% 0,77 a 1,0; e RR= 0,99, IC95% 0,83 a 1,19, respectivamente) em comparação com controle glicêmico usual. Houve maior incidência de hipoglicemia no controle glicêmico estrito (RR= 5,13 IC95% 4,09 a 6,43, I² 0%). O controle glicêmico estrito foi associado a menor incidência de sepse apenas em pacientes cirúrgicos (RR= 0,54, IC95% 0,38 a 0,76, I² 73%), porém não reduziu necessidade de diálise em pacientes cirúrgicos ou clínicos (RR= 0,96, IC95% 0,76 a 1,20, I² 25%). ³⁸
- O estudo NICE-SUGAR (2009) foi o maior ensaio clínico desenhado para avaliar controle glicêmico estrito no paciente crítico. O estudo, randomizado, multicêntrico (42 UTIs de hospitais), prospectivo, incluiu 6.104 pacientes críticos com previsão de internação ≥3 dias que foram alocados para controle glicêmico intensivo (alvo: 81-108 mg/dL) ou liberal (alvo ≤180 mg/dL). Ao final de 90 dias, o grupo intensivo apresentou mortalidade foi significativamente maior (27,5% vs. 24,9%; *p*= 0,02; OR= 1,14, IC95% 1,02 a 1,28) e o menor tempo de sobrevida (HR= 1,11; IC95% 1,01 a 1,23; *p*= 0,03). Os episódios de hipoglicemia grave (glicemia ≤40 mg/dL) foram significativamente mais frequentes no grupo intensivo (6,8% vs. 0,5%; OR= 14,7; IC95% 9,0 a 25,9; *p*< 0,001), demonstrando que alvos glicêmicos mais estritos (<110 mg/dL) estiveram associados ao aumento do risco de hipoglicemia. ³⁹
- Griesdale DEG e cols (2009) em revisão sistemática com metanálise de 26 ensaios clínicos randomizados (incluindo NICE-SUGAR) com total de 13.567 pacientes, descreveram que controle glicêmico estrito em pacientes críticos não se associou com redução da mortalidade (RR= 0,93; IC95% 0,83 a 1,04; I² 0%) e houve maior risco de hipoglicemia (RR= 5,99; IC95% 4,47 a 8,03, I² 37%). Foi observada menor mortalidade apenas no subgrupo de pacientes cirúrgicos (RR= 0,63; 95% IC95% 0,44 a 0,91; I² 0%). ⁴¹

- Marik PE e cols (2010) realizaram revisão sistemática com metanálise de 7 ensaios clínicos randomizados (exclusão dos estudos com menos de 100 pacientes), incluindo total de 11.425 pacientes, descreveram que controle glicêmico estrito (glicemias entre 80 a 110 mg/dl) não se associou com menor mortalidade em 28 dias (OR= 0,95; 95% IC95% 0,87 a 1,05), não teve relação com incidência de infecções de corrente sanguínea (OR= 1,04; 95% IC95% 0,93 a 1,17; I² 0%) ou com necessidade de diálise (OR= 1,01; 95% IC95% 0,89 a 1,13; I² 0%), porém foi associado a maior incidência de hipoglicemia (OR 7,7; IC95%, 6,0-9,9). Na análise de subgrupo, o controle glicêmico estrito esteve associado com a redução de mortalidade nos pacientes em nutrição parenteral (NPT) (p= 0,005). Por outro lado, na análise excluindo os pacientes em NPT e (5 estudos), os resultados favoreceram o controle glicêmico menos estrito (OR 0,90; IC95%, 0,81 a 0,88). ⁴²
- Kramer AH e cols (2012) realizaram revisão sistemática com metanálise de 16 ensaios clínicos randomizados com total de 1.248 pacientes neurocríticos, descrevendo que o controle glicêmico estrito (glicemia 80-110 mg/dL) não se associou com menor mortalidade em 28 dias (RR= 0,99; 95% IC95% 0,83 a 1,17; I² 0%) ou melhor recuperação neurológica (RR= 0,91; 95% IC95% 0,84 a 1,00; I² 0%). ⁴⁵
- Umpierrez G e cols (2015) em ensaio clínico, randomizado, multicêntrico (GLUCO-CAB), que incluiu 305 pacientes com hiperglicemia hospitalar submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG), não demonstrou diferenças no desfecho primário de complicações hospitalares com controle glicêmico intensivo (alvo de 100-140 mg/dL) em comparação com controle glicêmico conservador (alvo de 141-180 mg/dL) (42% vs. 52%; p =0,08). A análise de subgrupos demonstrou redução de complicações em pacientes sem DM tratados com o controle intensivo (34% vs. 55%; p =0,008), diferença não observada em pacientes com DM (49% vs. 48%; p= 0,87). A incidência de hipoglicemia leve (<70 mg/dL) durante a permanência na UTI foi de 9% no grupo intensivo e 3% no grupo conservador (p =0,09). ⁴⁸
- Yamada T e cols (2017) publicaram metanálise em rede em 36 estudos obtidos por revisão sistemática, incluindo 17.996 pacientes e 4684 eventos. As categorias de

controle glicêmico analisadas foram de 180 a 220 mg/dL (controle muito leve), 140 a 180 mg/dL (controle leve), 110 a 140 mg/dL (controle moderado) e 80 a 110 mg/dL (controle estrito). Análises realizadas incluindo comparações diretas e indiretas (dados incluindo 17996 pacientes e 4684 eventos) usando controle glicêmico muito leve como referência mostraram não haver diferença de mortalidade dentre os alvos glicêmicos propostos [RR 0,88 (0,73-1,06), $p = 0,18$ para controle leve; RR 1,1 (0,66-1,84), $p = 0,72$ para controle moderado; e RR 0,94 (0,83-1,07), $p = 0,36$ para controle estrito]. A análise por ranqueamento de alternativas mostrou que a melhor opção para menor mortalidade sem aumento excessivo de hipoglicemia é o controle glicêmico leve (140 a 180 mg/dL), seguido do controle estrito e por fim controle glicêmico muito leve. O controle glicêmico estrito aumentou a frequência de hipoglicemia grave (glicemia < 40 mg/dL) em 5,49 vezes comparado com controle glicêmico leve ou muito leve (IC 95 % 3,22-9,38, $p < 0.001$).⁴⁹

- Gunst e cols (2023) publicaram o estudo TGC-Fast, um ensaio clínico controlado, randomizado, multicêntrico (11 UTIs) com 9.230 pacientes críticos que avaliou o impacto do controle glicêmico estrito (alvo de 80 a 110 mg/dL) guiado pelo algoritmo computadorizado LOGIC-Insulin para minimizar a taxa de hipoglicemia, em comparação com o controle glicêmico liberal (insulina iniciada apenas quando glicemia > 215 mg/dL, com alvo de 180 e 215 mg/dL), em um contexto no qual a nutrição parenteral foi sistematicamente postergada por pelo menos sete dias. Não houve diferença no tempo de permanência na UTI (HR 1,00; IC95% 0,96-1,04; $p = 0,94$) nem na mortalidade em 90 dias (10,5% vs. 10,1%; $p = 0,51$) entre os grupos. A incidência de hipoglicemia grave (glicemia < 40 mg/dL) foi baixa e similar em ambos os grupos (1,0% no intensivo vs. 0,7% no liberal; $p = \text{NS}$). Foi observada menor incidência de lesão renal aguda (7,2% vs. 8,6%; $p = 0,02$), necessidade de terapia renal substitutiva (4,7% vs. 5,8%; $p = 0,03$) e disfunção hepática colestatia no grupo de controle intensivo.⁵³
- Honarmand K et al (2024) publicaram revisão sistemática com metanálise de 44 ensaios clínicos randomizados que objetivaram comparar controle glicêmico estrito (glicemia 80-139 mg/dL) vs controle glicêmico menos estrito (glicemia 140 a 200 mg/dL), mostrando não haver associação do controle glicêmico estrito com menor mortalidade (RR 0,91 IC95% 0,8-1,02), embora tenha havido associação com menor

tempo de internação em UTI (Diferença média -0,48 IC95% -0.82 a -0.14), menor risco de infecção (RR 0,79 IC95% 0,68 - 0,91) e maior frequência de hipoglicemia grave (glicemia < 40 mg/dL, RR 3,75 IC95%, 2,38-5,9). Dentre pacientes neurológicos, o controle intensivo se associou com hipoglicemia grave, sem se associar com benefícios em outros desfechos, enquanto que pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca houve associação do controle glicêmico estrito com menor mortalidade (RR 0,43 IC 95% 0,21-0,87) e com maior incidência de hipoglicemia grave (RR 4,0 IC 95%, 1,38-11,61). O risco de mortalidade foi aumentado para pacientes com DM prévio submetidos à controle glicêmico estrito (RR, 1,12; IC 95% 0,97-1,29), mas não naqueles sem DM prévio (RR 0.97 IC 95% 0,79-1,18). ²¹

- Ma j et al (2025) em revisão sistemática com metanálise de 9 ensaios clínicos (5 eram randomizados), com total de 14.878 pacientes, demonstraram que o controle glicêmico liberal (glicemia 180 a 215 mg/dL) se associou com maior mortalidade na UTI (RR 1,23, IC95% : 1,03-1,48, I² 61,4%), maior mortalidade intra-hospitalar (RR 1,18, IC95% : 1,03-1,35, I² 55,2%) e maior risco de necessitar diálise (RR 1,26, IC95% : 1,11-1,42, I² 49,2%) em comparação a outras faixas de controle glicêmico (108 a 180 mg/dL ou 80 a 110 mg/dL). Hipoglicemia (<40 mg/dL ou <70 mg/dL) ocorreu menos comumente no grupo de controle glicêmico liberal (RR= 0,41, IC95% 0,25-0,69, I² 80,5%). ⁵⁵

INSULINOTERAPIA EM PACIENTES CRÍTICOS

R6 - É RECOMENDADO o uso de insulina endovenosa em infusão contínua para tratamento de hiperglicemia em pacientes críticos por ter maior eficácia em atingir as metas terapêuticas.

Classe I | Nível A

Sumário de Evidências:

- Ling Y e cols realizaram revisão sistemática com metanálise de 22 ensaios clínicos randomizados, incluindo 5 estudos que compararam o uso de insulina endovenosa com insulina subcutânea em pacientes críticos. O uso de insulina endovenosa foi associado

a menores glicemias médias alcançadas durante o tratamento do que o uso de insulina subcutânea. Insulinoterapia para controle glicêmico estrito (meta glicêmica 80 -110 mg/dl) não esteve associado a redução da mortalidade (RR 1,02, 95% CI: 0,95-1,10, I² 9%) Hipoglicemia (<40 mg/dL) ocorreu mais comumente nos grupos de controle glicêmico estrito (RR 5,01, 95% CI 3,45-7,28, I² 61%).⁴⁶

- Cavalcanti e cols em estudo controlado, randomizado e multicêntrico realizado no Brasil incluindo 167 pacientes críticos demonstrou que o uso de insulina venosa com protocolo assistido por computador (CAIP) foi mais efetivo em atingir o controle glicêmico do que tratamento convencional com insulina subcutânea intermitente de acordo com glicemia (p<0.001). Maior incidência de hipoglicemias foi observada com uso de meta glicêmica estrita de 80-110 mg/dl em comparação com meta de 110 a 130 mg/dl e com tratamento convencional (41,4% vs 21,4% vs 3,8%, p=0,02 e p= 0,006, respectivamente).⁴⁶
- Furnary e cols. (Portland Diabetic Project) em estudo intervencional prospectivo e não randomizado, com 4.800 pacientes com DM submetidos à cirurgia cardíaca entre 1987 e 2003. Foi observado que a média glicêmica dos três primeiros dias pós-operatórios foi diretamente proporcional à mortalidade (<200 mg/dL= 1,6% e > 200 mg/dL=6,0% (>200 mg/dL; p<0,001), com risco ajustado crescente para cada 50 mg/dL de elevação (RR 1,02; p<0,001). A terapia com insulina endovenosa contínua (Portland CII Protocol) em comparação com uso de insulina subcutânea resultou em redução de 66% na incidência de infecção (de 2,0% para 0,8%; p<0,01) e de 57% na mortalidade (OR 0,43; p=0,001).³²

NOTA IMPORTANTE 5: INSULINA ENDOVENOSA

- A insulina endovenosa (EV) é considerada medicação de alto risco para eventos adversos no hospital, devendo ser preparada por dois profissionais de saúde (dupla checagem).
- A insulina regular é a insulina de escolha para uso EV. Insulina regular por via EV tem rápido início de ação e meia vida curta, permitindo ajustes rápidos na dose de insulina.

- A solução padrão é obtida com Soro Fisiológico (SF) 0,9% ou Soro Glicosado (SG) 5% na concentração 01 Unidade por mL, sendo preparada habitualmente com SF 0,9% 99 mL + insulina regular 01 mL (10 unidades).
- O frasco contendo a solução deve ter registro da identificação do paciente e com descrição da solução, do horário de preparo e da validade.
- A validade da solução EV de acordo com fabricantes é de 24 horas a partir do preparo em temperatura ambiente. Entretanto, há relatos de redução progressiva da estabilidade e eficácia da solução a partir de 6 horas de preparo. Desta forma, sugere-se a troca da solução a cada 6 horas, sendo aceitável o uso por período máximo de 24 horas desde que seja observada eficácia clínica no controle glicêmico.
- Deve ser utilizado equipo específico para infusão de insulina com baixa adsorção. Caso não esteja disponível, recomenda-se desprezar 10 a 20ml através do equipo (“flush” inicial) para saturar a ligação da insulina antes de instalar o equipo no paciente.
- Instalar a solução em via distinta de soluções de reposição eletrolítica e de administração de medicamentos para evitar interferências recíprocas na velocidade da infusão.
- Como plano de contingência para cenário de disponibilidade reduzida das insulinas humanas pode ser considerada a substituição de insulina regular pelo uso EV de análogos de insulina de ação rápida.
- A insulina lispro pode ser utilizada EV com preparo em solução com SF0,9% ou SG 5% na concentração de 01 unidade por mL. Apresenta propriedades farmacocinéticas, gluco dinâmicas e *clearance* similares à insulina regular EV. ⁶²
- A insulina aspart pode ser utilizada EV com preparo em solução com SF0,9% ou SG 5 ou 10% na concentração de 01 unidade por mL e apresenta propriedades farmacocinéticas, gluco dinâmicas e *clearance* similares à insulina regular EV ^{64,65}. Em estudo multicêntrico observacional, não randomizado, aberto, insulino terapia asparte EV em pacientes críticos e não críticos (n= 3024) mostrou-se segura e eficaz ⁶⁶. De forma semelhante, o uso de insulino terapia com asparte EV foi segura e eficaz no controle glicêmico perioperatório de cirurgias cardíacas em pacientes com diabetes tipo 2, em estudo multicêntrico, observacional, não-randomizado, aberto ⁶⁷.
- A insulina glulisina pode ser utilizada EV com preparo em solução apenas com SF 0,9% na concentração de 01 unidade por mL. Apresenta propriedades farmacocinéticas, glico-dinâmicas e *clearance* similares à insulina regular EV. Em estudo controlado, multicêntrico e randomizado, insulina glulisina e regular IV foram

igualmente eficazes no tratamento de CAD ⁶⁸.

PROTOCOLO DE CONTROLE GLICÊMICO PARA PACIENTES CRÍTICOS

R7 - É recomendado o uso de um protocolo padronizado para infusão contínua de insulina endovenosa, que seja de fácil execução, seguro e adaptável à sensibilidade individual à insulina.

Classe I Nível A

Sumário de Evidências:

- Shetty e cols. publicaram os resultados do uso do protocolo de infusão contínua de insulina de Yale modificado ⁷², desenvolvido pela equipe da *Yale University* e originalmente publicado em 2004 ⁶⁹. O protocolo orienta de forma clara e padronizada os ajustes na infusão de insulina EV pela enfermagem e equipe médica, baseados na variação da glicemia horária, na velocidade de infusão e no alvo glicêmico de 120- 160 mg/dL. Ademais, fornece orientações para prevenção e correção de hipoglicemia. Em uma coorte de 90 pacientes e 115 infusões, o tempo mediano para atingir as metas glicêmicas foi de 7 horas (5 a 12h), a glicemia média foi de $179,3 \pm 26,2$ mg/dL, taxa de hipoglicemia < 70 mg/dL de 0,3% e hipoglicemia < 40 mg/dl de 0,02%. ⁷²
- De Block e cols. realizaram uma análise de dados agrupada com os resultados de dois estudos clínicos prospectivos e randomizados que avaliaram o desempenho de protocolos de insulina EV através do monitoramento contínuo de glicose (CGM) ^{70,73}. O protocolo de Yale demonstrou superioridade em comparação ao protocolo de Leuven com maior tempo em normoglicemia (37% vs. 26%; $p = 0,001$), menor incidência de hipoglicemia (<60 mg/dL: 0% vs. 5%; $p = 0,001$) e menor variabilidade glicêmica (desvio padrão mediano de 28 (21-37) vs. 47 (31-71) mg/dL, $p = 0,001$; Coeficiente de variabilidade de 23 (19-31) vs. 36 (26-50)%, $p = 0,001$). ⁷⁴

NOTA IMPORTANTE 6: PROTOCOLOS PARA INSULINA ENDOVENOSA

- Diversos protocolos de insulina EV para pacientes críticos foram descritos na literatura.
- O protocolo ideal deve ser seguro e eficaz, contendo orientações claras e objetivas para ajustes na velocidade de infusão da insulina de acordo com as glicemias e cenário clínico, além de medidas para prevenção e tratamento de hipoglicemia.
- Os ajustes na infusão de insulina EV devem considerar o valor da glicemia atual e comparar com a glicemia anterior, a fim de determinar a sensibilidade insulínica de cada paciente.
- Recomenda-se manter a monitorização de glicemia a cada 1 hora ou menos enquanto em uso de insulina EV. Em casos de estabilidade clínica e glicemias bem controladas com dose estável de insulina, as medidas de glicemia podem ser realizadas a cada 2 horas, devendo o intervalo das medidas ser reduzido novamente em casos de instabilidade clínica e/ou disglycemia.
- Monitorização de glicemia a cada 30 minutos pode ser necessária em casos hipoglicemia e/ou instabilidade glicêmica.
- O protocolo deve descrever orientações claras para correção e prevenção de hipoglicemia.
- A equipe do hospital deve estar treinada e capacitada para uso adequado do protocolo institucional.
- A maioria dos protocolos disponíveis orienta que os ajustes sejam realizados pela equipe de enfermagem com supervisão médica.
- Sugere-se a utilização de protocolos simples, adaptáveis às realidades locais, seguros e operacionalmente viáveis. Protocolos mais complexos, com múltiplos cálculos, podem aumentar o risco de erro e sobrecarga para a enfermagem, especialmente sem suporte informatizado.
- O objetivo da infusão contínua de insulina é encontrar uma dose na qual a glicemia permaneça estável, indicando a homeostase glicêmica do paciente, e não realizar correções rápidas de glicemia com interrupções frequentes de infusão, com períodos prolongados sem insulina.

R8 - PODE SER CONSIDERADO o uso de algoritmos automatizados para infusão endovenosa de insulina, com objetivo de padronizar as condutas, otimizar a

aderência aos protocolos de insulina, reduzir a ocorrência de hiperglicemia e hipoglicemia.**Classe IIb Nível B**

Sumário de Evidências:

- Saur e cols. em estudo prospectivo demonstraram que os pacientes críticos (n= 87) tratados com o protocolo por sistema automatizado (GlucoStabilizer®) apresentaram melhor controle glicêmico (glicemia média: 117 vs 135 mg/dL; p = 0,0008), maior tempo dentro da faixa-alvo (68% vs 52%; p = 0,0001), menor incidência de hipoglicemia (<70 mg/dL: 0,51% vs 1,44%; p = 0,04) e menor variabilidade glicêmica (desvio padrão: 29 vs 42 mg/dL; p = 0,01) do que os pacientes tratados com protocolo em papel (n= 110).⁸²
- Kaddoum e cols. em estudo clínico randomizado, avaliou o controle glicêmico do período intra- operatório de 59 pacientes com DM submetidos a cirurgias cardíacas e demonstrou que, apesar do tempo com glicemia entre 140-180 mg/dL não ter diferido entre os grupos, o uso de sistema automatizado se associou a maior proporção de pacientes com glicemias abaixo de 180 mg/dL por mais de 95% do tempo (83,3% vs. 41,4%; p = 0,001); redução dos episódios de hiperglicemia (16,7% vs. 58,6%; p < 0,001) e nenhuma ocorrência de hipoglicemia, em comparação ao sistema convencional. A análise pós-operatória mostrou que o grupo em uso do sistema automatizado teve menor incidência de hiperglicemia (13,3% vs. 46,4%; p= 0,009) e maior proporção de pacientes com glicemia entre 140-180 mg/dL (50% vs. 17,9%; p= 0,013).⁸⁵
- Câmara de Souza e cols publicaram um estudo prospectivo que incluiu 100 pacientes com DM em pós- operatório imediato de cirurgia de revascularização miocárdica randomizados para tratamento com insulina guiada pelo sistema de protocolo digital InsulinAPP-UTI® e controle glicêmico convencional. O grupo em uso do sistema de protocolo digital em comparação ao convencional apresentou: menores médias glicêmicas 167,2 ± 42,5 mg/dL vs 188,7 ± 54,4 mg/dL; P = 0,040); menor frequência

de pacientes dia com glicemias acima de 180 mg/dL (51,3% vs 7,8%, $P = 0,011$); menor incidência de hipoglicemia (4% vs 16%, $P = 0,046$); redução do desfecho primário composto (infecção hospitalar, piora da função renal e arritmia) (16% vs 58%, $p < 0,010$); redução de custos (custo médio por estadia hospitalar (US\$ 2663,63 ± 922,46 vs US\$ 3231,00 ± 1937,93, $p = 0,012$) e menor tempo de internação (9,8 ± 12,8 dias vs 18,6 ± 17,7 dias, $p < 0,001$). ⁸⁶

NOTA IMPORTANTE 7: SISTEMAS DE APOIO À DECISÃO CLÍNICA (SADC)

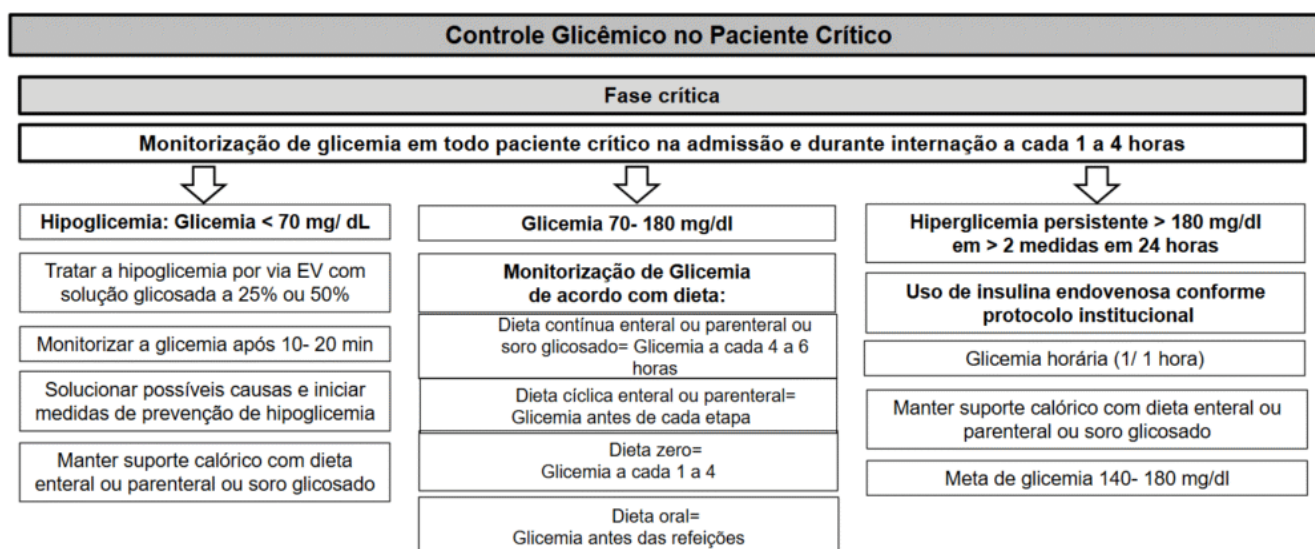
- Vários aplicativos, *softwares* médicos ou sistemas de apoio à decisão clínica (SADC) estão disponíveis clinicamente para auxiliar o controle glicêmico hospitalar, permitindo a padronização do tratamento, maior aderência aos protocolos, redução de falhas e otimização do tempo da equipe assistencial.
- Os SADC devem conter orientações para ajuste do tratamento e da frequência de monitorização de glicemia de acordo com as glicemias, terapêutica instituída e o cenário clínico.
- Devemos ficar atentos para identificar e utilizar apenas os *softwares* ou SADC validados para uso hospitalar.

O uso de aplicativos, *softwares* médicos ou SADC como protocolo de controle glicêmico hospitalar tem como objetivos:

- Padronizar o protocolo de insulino terapia hospitalar;
- Reduzir a complexidade dos esquemas e protocolos de insulina;
- Reduzir conflitos de prescrições e uniformizar as condutas;
- Eliminar condutas inadequadas em prescrições médicas;
- Aumentar a adesão às recomendações de diretrizes clínicas e protocolos institucionais;
- Orientar o início da insulino terapia EV e os ajustes nas doses de insulina e velocidade de infusão;
- Orientar a frequência de monitorização de glicemia;
- Orientar sobre medidas de prevenção e tratamento da hipoglicemia;
- Orientar a transição de insulina EV para SC;

- Auxiliar a transição do cuidado das unidades de terapia intensiva para unidades de cuidados intermediários (semi-intensiva) ou para enfermarias.

Figura 1: Fluxograma de controle glicêmico no paciente crítico



TRANSIÇÃO DA INSULINOTERAPIA ENDOVENOSA PARA SUBCUTÂNEA

R9 - DEVE SER CONSIDERADA a transição da insulina EV para a SC quando o paciente estiver fora da fase crítica aguda, apresentando estabilidade clínica, hemodinâmica e controle glicêmico apropriado.

Classe IIa Nível B

R10 - Na transição da insulina endovenosa para a subcutânea, PODE SER CONSIDERADO o início de insulina basal por via subcutânea antes da interrupção da insulina endovenosa.

Classe IIb Nível B

Sumário de evidências:

- Avanzini e cols publicaram um estudo observacional prospectivo com 142 pacientes com síndrome coronariana aguda para avaliar a eficácia do protocolo de transição de insulina EV para SC e os preditores de sucesso terapêutico. Conforme protocolo, a transição foi realizada no primeiro dia de início de dieta oral e com glicemias estáveis; a dose total diária (DTD) de insulina SC foi calculada a partir da dose total de insulina EV das 12 horas anteriores à interrupção da infusão IV; a dose insulina em basal (insulina glargina) correspondeu a 50% da DTD e foi iniciada 2 horas antes da suspensão da insulina IV; a insulina prandial (lispro) foi calculada com 50% DDT dividida pelas principais refeições. No primeiro dia de uso de insulina SC, 44,8% das glicemias estavam dentro das faixas de glicemia de 100 a 140 mg/dL pré-refeição e 100-180 mg/dL pós-refeição, e 70,8% estavam dentro da faixa mais ampla de 80 a 160 mg/dL pré-refeição e 80 a 200 mg/dL pós-refeição. Hipoglicemia (<70 mg/dL) foi observada em 7,7% e 26,9% dos pacientes no primeiro dia e 3 dias após a transição, respectivamente. Variáveis preditivas de transição malsucedida foram: idade avançada, ampla variação da glicemia nas 24h anteriores à transição e altas doses de insulina EV. ⁸⁸
- Gerhardt et col em estudo retrospectivo avaliaram a transição de insulina EV para SC através de um protocolo padronizado gerenciado por farmacêuticos. Os pacientes elegíveis (N= 41) deveriam estar com doses estáveis de insulina EV nas últimas 6 horas e não deveriam apresentar os seguintes fatores considerados como potenciais riscos para insucesso na transição de insulina IV para SC: cirurgia iminente, uso de corticosteróides, edema, emprego de vasopressores, mudanças recentes na nutrição. A transição foi feita com administração de insulina basal SC (NPH) na dose proporcional a 50% a 70% da DTD de insulina EV iniciada uma a duas horas antes da interrupção da insulina EV. Os resultados foram de baixas taxas de hipoglicemia (1,0%) e nenhuma hipoglicemia grave. Os alvos terapêuticos foram mantidos em 53%, 40% e 47% dos casos nas 12 horas, 24 horas e 48 horas após a transição, respectivamente. Houve necessidade de ajuste de dose 52% dos indivíduos nas primeiras 48 horas e 7% demandaram retomada de insulina EV. ⁸⁹
- Alshaya e cols. realizaram um estudo retrospectivo incluindo 200 pacientes e 4702 medidas de glicemias para avaliar protocolo de transição de insulina EV para SC. A

DTD de insulina SC foi calculada como 60% da dose total de insulina EV das últimas 6 horas extrapoladas para 24 horas (multiplicada por 4). 65% dos pacientes realizaram a transição com uso de insulina basal NPH ou glargina em doses mais baixas de 30%-50% da DTD de insulina SC e iniciada 2 horas antes da suspensão da insulina EV. Após a transição para insulina SC, a incidência de hipoglicemia moderada e grave foi significativamente menor do que com insulina IV, (glicemia 40- 60 mg/dL= 3% vs 14%, $p < 0,05$; glicemia < 40 mg/dL= 0% vs 3,5%, $p < 0,05$ respectivamente). Entretanto, a incidência de hiperglicemia foi significativamente maior após a transição para insulina SC (glicemia > 180 mg/dL= 84,5% vs 73,5%, $p < 0,05$, respectivamente) e as glicemias no intervalo alvo (80-180 mg/dL) caíram de 80,3% em insulina EV para 43,9% em insulina SC. ⁹⁰

NOTA IMPORTANTE 8: TRANSIÇÃO INSULINA INSULINA ENDOVENOSA (EV) PARA (SC)

- Para o sucesso na transição de insulina EV para SC, os seguintes fatores clínicos devem ser estar presentes: ausência de hiperglicemia e glicemias estáveis nas últimas 4 a 6 horas consecutivas; estabilidade clínica e hemodinâmica; não estar em uso de vasopressores; apresentar baixa variabilidade na dose de insulina EV; dieta estável enteral e/ou início de dieta oral.
- Os fatores associados à falência na transição de insulina EV para SC são: alta variabilidade nas taxas de infusão de insulina, variabilidade glicêmica, altas doses de insulina EV (maior do que 02 unidades/ hora), tempo de insulina EV menor do que 6 horas, hemoglobina glicada da admissão elevada, uso de corticoides, instabilidade clínica e hemodinâmica.
- A administração de insulina SC deve ocorrer antes da suspensão de insulina EV, sendo sugerido período mínimo de 1 horas para as insulinas de ação rápida e 2 a 3 horas para as insulinas basais. O principal erro na transição da insulina EV para SC está relacionado com a suspensão da insulina EV sem administração de nenhuma dose de insulina SC.
- O início de insulina basal deve ser considerado em pacientes com uso prévio de insulina basal e/ou com doses de insulina EV elevadas (dose de insulina EV > 02 UI/hora).

- Diversos protocolos estão disponíveis para orientar a transição de insulina EV para SC.
- A dose total diária (DTD) de insulina SC é usualmente calculada com base na dose total de insulina EV das últimas 6 horas extrapolada para 24 horas (multiplicada por 4), podendo ser reduzida em 20-40%.
- A dose total de insulina basal SC pode ser calculada como 50-60% da DTD calculada de insulina SC ou considerando a dose utilizada previamente e/ou dose por kilo de peso.
- Nos pacientes em uso de insulino terapia basal- bolus SC, a dose de bolus deve ser dividida pelas refeições e pode ser calculada como 40-50% a DTD calculada de insulina SC ou considerando a dose utilizada previamente ou dose por kilo de peso.
- Todos os pacientes devem ter prescrita monitorização de glicemia de acordo com dieta e insulina suplementar de correção de acordo com a glicemia.

TRANSIÇÃO DE CUIDADOS DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PARA ENFERMARIA

R11 - NÃO É RECOMENDADO que os pacientes que apresentem hiperglicemia mantida (mais de uma glicemia acima de 180mg/dL em 24 horas) após a transição de insulina EV para SC sejam tratados com uso isolado de insulina suplementar em escala de correção, por esta forma de insulino terapia estar associada a pior do controle glicêmico.

Classe III **Nível B**

R12 - É RECOMENDADO que os pacientes que apresentem hiperglicemia mantida (mais de uma glicemia acima de 180mg/dL em 24 horas) após a transição de insulina EV para SC sejam tratados com insulina basal associada à insulina suplementar de correção de acordo com glicemia ou insulina basal-bolus, conforme recomendado para controle glicêmico de pacientes não-críticos.

Classe I **Nível B**

Sumário de evidências:

Escalas de correção isoladas

- Todos os estudos realizados, especificados abaixo, comparando o esquema em escala de correção com outros esquemas mostraram inferioridade e ineficácia deste em controlar a hiperglicemia. Portanto, o uso de escalas de correção isoladas estão reservados a pacientes que não necessitem de tratamento para hiperglicemia, ou seja, menos de duas glicemias ao dia acima de 180mg/dL e nenhuma glicemia acima de 250mg/mL.
- Umpierrez e cols. em um estudo multicêntrico com 130 pacientes com DM2 internados, não cirúrgicos, não usuários de insulina, compararam a segurança e eficácia do esquema basal-bolus com glargina uma vez ao dia e glulisina antes das refeições com o esquema em escalonamento de doses. O grupo basal-bolus atingiu médias glicêmicas 27 mg/dL menores, sem aumento de hipoglicemias. No grupo de escalonamento de doses, apesar de as doses serem crescentes, 14% dos pacientes permaneceram com glicemias acima de 240 mg/dL. ⁹²

Basal associado à correção

- Umpierrez e cols. realizaram um estudo multicêntrico randomizado, com 375 pacientes divididos em três grupos: basal-bolus, basal associado à escala de correção (chamado de basal-plus) e apenas escala de correção. A seleção de pacientes contou com pacientes internados, com diagnóstico de DM2, em uso de medicamentos orais ou insulina até a dose de 0,4 UI/kg.dia. Os grupos basal-bolus e basal-plus obtiveram resultados semelhantes, com menos hiperglicemia e médias glicêmicas mais baixas que o grupo de escala de correção, sem aumento de hipoglicemias mais graves, entretanto, ambos apresentaram aumento de hipoglicemias leves em relação à escala de correção. ⁹³

Basal Bolus

- Umpierrez e cols. compararam em um estudo multicêntrico a segurança e eficácia do esquema basal-bolus com glargina uma vez ao dia e glulisina antes das refeições com o esquema em escala de correção em 213 pacientes com DM2 submetidos à cirurgia. A glicemia média após o primeiro dia de regime basal-bolus foi 145±32 mg/dL e no grupo de escalonamento de doses 172±47 mg/dL (p<0,01). Valores de glicemia abaixo

de 140 mg/dL ocorreram em 55% dos pacientes no grupo basal-bolus e apenas 31% dos pacientes no grupo de escalonamento de doses ($p < 0,001$). Houve redução de 64,6% no desfecho composto de mortalidade, infecção de sítio cirúrgico, pneumonia e lesão renal aguda no grupo com esquema basal-bolus, principalmente pela redução de infecção de sítio cirúrgico e de insuficiência renal aguda. ⁹⁴

- Christensen MB e cols., realizaram revisão sistemática e metanálise para avaliar segurança e eficácia de esquema basal-bolus em pacientes internados com DM2. Cinco ensaios clínicos e sete estudos observacionais foram incluídos. As metanálises demonstraram glicemia média diária 14 a 29 mg/dL menor com uso de esquema basal-bolus, comparado ao uso de escalonamento de doses. O risco de hipoglicemia foi maior no grupo em uso de esquema basal-bolus, comparado com escalonamento de doses (glicemia ≤ 70 mg/dL, RR 5,75; IC95% 2,79-11,83), (glicemia ≤ 60 mg/dL, RR 4,21; IC95% 1,61-11,02). Não houve diferença nas taxas de hipoglicemia abaixo de 40 mg/dL entre os grupos. ⁹⁵
- Bellido e cols. em um estudo prospectivo, aberto e randomizado, comparando uma mistura de insulina de ação intermediária (NPH)/regular 70/30 com um regime basal-bolus em pacientes hospitalizados encontraram resultados glicêmicos comparáveis, mas uma incidência significativamente maior de hipoglicemia no grupo que recebeu a mistura de insulina. Portanto, o uso de insulinas pré-misturadas não deve ser utilizado na transição entre UTI e Enfermaria. ⁹⁶
- Não existem estudos que avaliem a transição de esquemas de insulinização, entretanto, quando o método utilizado não for efetivo, recomenda-se utilizar um esquema mais efetivo, que no caso seria o basal-bolus.
- Umpierrez e cols., em seu estudo de comparação entre o esquema de insulino-terapia basal-bolus e o basal-plus, substituíram o esquema basal-plus pelo basal-bolus quando a média diária das glicemias ou duas glicemias consecutivas fossem maiores que 240 mg/dL. ⁹³

Tabela de recomendações

RECOMENDAÇÃO	CLASSE	NÍVEL
R1 - É RECOMENDADO utilizar o critério de hiperglicemia hospitalar para todo paciente que apresente glicemia acima de 140 mg/dL por estar associada a piores desfechos clínicos.	I	B
R2 - É RECOMENDADO realizar monitorização da glicemia em todo paciente crítico, clínico ou cirúrgico, independente do diagnóstico prévio de diabetes.	I	B
R3 - DEVE SER CONSIDERADO o início de insulino-terapia para controle glicêmico em pacientes críticos na presença de hiperglicemia persistente definida por glicemia maior ou igual a 180 mg/dL em duas ou mais medidas nas 24 horas, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade.	IIa	A
R4 - DEVE SER CONSIDERADO adotar o alvo glicêmico não estrito de 140 a 180 mg/dL para pacientes críticos em insulino-terapia.	IIa	A
R5 - NÃO É RECOMENDADO uso de insulino-terapia para manter controle glicêmico estrito (glicemias entre 80 a 110 mg/dL) nos pacientes críticos, devido ao risco de hipoglicemia.	III	A
R6 - É RECOMENDADO o uso de insulina endovenosa em infusão contínua para tratamento de hiperglicemia em pacientes críticos por ter maior eficácia em atingir as metas terapêuticas.	I	A
R7 - É recomendado o uso de um protocolo padronizado para infusão contínua de insulina endovenosa, que seja de fácil execução, seguro e adaptável à sensibilidade individual à insulina.	I	A
R8 - PODE SER CONSIDERADO o uso de algoritmos automatizados para infusão endovenosa de insulina, com objetivo de padronizar as condutas, otimizar a aderência aos protocolos de insulina, reduzir a ocorrência de hiperglicemia e hipoglicemia.	IIb	B

R9 - DEVE SER CONSIDERADA a transição da insulina EV para a SC quando o paciente estiver fora da fase crítica aguda, apresentando estabilidade clínica, hemodinâmica e controle glicêmico apropriado.

R10 - Na transição da insulina endovenosa para a subcutânea, PODE SER CONSIDERADO o início de insulina basal por via subcutânea antes da interrupção da insulina endovenosa.

R11 - NÃO É RECOMENDADO que os pacientes que apresentem hiperglicemia mantida (mais de uma glicemia acima de 180mg/dL em 24 horas) após a transição de insulina EV para SC sejam tratados com uso isolado de insulina suplementar em escala de correção, por esta forma de insulino-terapia estar associada a pior do controle glicêmico.

R12 - É RECOMENDADO que os pacientes que apresentem hiperglicemia mantida (mais de uma glicemia acima de 180mg/dL em 24 horas) após a transição de insulina EV para SC sejam tratados com insulina basal associada à insulina suplementar de correção de acordo com glicemia ou insulina basal-bolus, conforme recomendado para controle glicêmico de pacientes não-críticos.

IIa	B
IIb	B
III	B
I	B

Referências

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):978-82.
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001 Oct;32(10):2426-32.
3. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2005 Jul;59(1):80-3.
4. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003 Dec;78(12):1471-8.
5. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al.

- Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1018-27.
6. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1798-807.
 7. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, Dávalos A, Nuñez AG, Egido J, Díez-Tejedor E; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):562-8.
 8. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009 Dec;37(12):3001-9.
 9. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Nov 1;3(6):1292-301.
 10. Leite SA, Locatelli SB, Niece SP, Oliveira AR, Tockus D, Tosin T. Impact of hyperglycemia on morbidity and mortality, length of hospitalization and rates of re-hospitalization in a general hospital setting in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2010 Jul 21;2:49.
 11. Zhang X, Wu Z, Peng X, Wu A, Yue Y, Martin J, Cheng D. Prognosis of diabetic patients undergoing coronary artery bypass surgery compared with nondiabetics: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Apr;25(2):288-98
 12. Lipton JA, Barendse RJ, Van Domburg RT, Schinkel AF, Boersma H, Simoons MI, Akkerhuis KM. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013 Dec;2(4):306-13.
 13. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013 Mar 1;17(2):R37.
 14. Wang Z, Ren J, Wang G, Liu Q, Guo K, Li J. Association Between Diabetes Mellitus and Outcomes of Patients with Sepsis: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:3546-55.
 15. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan G-O, Dunson DB. Effect of A1C and glucose on postoperative mortality in noncardiac and cardiac surgeries. *Diabetes Care*. 2018 Apr;41(4):782-8.
 16. Chang MW, Huang CY, Liu HT, Chen YC, Hsieh CH. Stress-Induced and Diabetic Hyperglycemia Associated with Higher Mortality among Intensive Care Unit Trauma Patients: Cross-Sectional Analysis of the Propensity Score-Matched Population. *Int J*

- Environ Res Public Health. 2018 May 15;15(5):992
17. Zohar Y, Zilberman Itskovich S, Koren S, Zaidenstein R, Marchaim D, Koren R. The association of diabetes and hyperglycemia with sepsis outcomes: a population-based cohort analysis. *Intern Emerg Med*. 2021 Apr;16(3):719-728.
 18. Fong KM, Au SY, Ng GWY. Glycemic control in critically ill patients with or without diabetes. *BMC Anesthesiol*. 2022 Jul 16;22(1):227.
 19. Ruan J, Huang W, Jiang J, Hu C, Li Y, Peng Z, Cai S. Association between hyperglycemia at ICU admission and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: Analysis of the MIMIC-IV database. *J Intensive Med*. 2024 Jun 25;4(4):526-536.
 20. Yan F, Chen X, Quan X, Wang L, Wei X, Zhu J. Association between the stress hyperglycemia ratio and 28-day all-cause mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective cohort study and predictive model establishment based on machine learning. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 May 9;23(1):163
 21. Honarmand K, Sirimaturros M, Hirshberg EL, Bircher NG, Agus MSD, Carpenter DL, Downs CR, Farrington EA, Freire AX, Grow A, Irving SY, Krinsley JS, Lanspa MJ, Long MT, Nagpal D, Preiser JC, Srinivasan V, Umpierrez GE, Jacobi J. Society of Critical Care Medicine Guidelines on Glycemic Control for Critically Ill Children and Adults 2024. *Crit Care Med*. 2024 Apr 1;52(4):e161-e181.
 22. Yan F, Chen X, Quan X, Wang L, Wei X, Zhu J. Association between the stress hyperglycemia ratio and 28-day all-cause mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective cohort study and predictive model establishment based on machine learning. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 May 9;23(1):163
 23. Cheng S, Shen H, Han Y, Han S, Lu Y. Association between stress hyperglycemia ratio index and all-cause mortality in critically ill patients with atrial fibrillation: a retrospective study using the MIMIC-IV database. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Oct 14;23(1):363
 24. Li XH, Yang XL, Dong BB, Liu Q. Predicting 28-day all-cause mortality in patients admitted to intensive care units with pre-existing chronic heart failure using the stress hyperglycemia ratio: a machine learning-driven retrospective cohort analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2025 Jan 8;24(1):10
 25. Bowman CF, Nichols JH. Comparison of accuracy guidelines for hospital glucose meters. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 May;14(3):546-52.
 26. Diretriz para a Gestão e Garantia de Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial. 2 Edição, Minha

Editora 2016. ISBN 978-85-7868-231-6

27. DuBois JA, Slingerland RJ, Fokkert M, Roman A, Tran NK, Clarke W, Sartori DA, Palmieri TL, Malic A, Lyon ME, Lyon AW. Bedside Glucose Monitoring-Is it Safe? A New, Regulatory-Compliant Risk Assessment Evaluation Protocol in Critically Ill Patient Care Settings. *Crit Care Med*. 2017 Apr;45(4):567-574.
28. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997 May 24;314(7093):1512-5.
29. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 1999 Feb;67(2):352-60; discussion 360-2.
30. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
31. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004 Aug;79(8):992-1000.
32. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract*. 2004;10 Suppl 2:21-33.
33. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005 Apr;26(7):650-61.
34. 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 Feb 2;354(5):449-61.
35. Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest*. 2006 Mar;129(3):644-50.
36. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):125-39.
37. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical

- and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008 Dec;36(12):3190-7.
38. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Aug 27;300(8):933-44. Erratum in: *JAMA*. 2009 Mar 4;301(9):936.
 39. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1283-97.
 40. Magaji V, Nayak S, Donihi AC, Willard L, Jampana S, Nivedita P, et al. Comparison of insulin infusion protocols targeting 110-140 mg/dL in patients after cardiac surgery. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Nov;14(11):1013-7.
 41. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009 Apr 14;180(8):821-7.
 42. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2010 Mar;137(3):544-51.
 43. COIITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Jan 27;303(4):341-8.
 44. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011 Feb 15;154(4):268-82.
 45. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012 Oct 22;16(5):R203.
 46. Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*. 2012 Sep;23(6):564-74.
 47. Magaji V, Nayak S, Donihi AC, Willard L, Jampana S, Nivedita P, et al. Comparison of insulin infusion protocols targeting 110-140 mg/dL in patients after cardiac surgery. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Nov;14(11):1013-7.
 48. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1665-72.
 49. 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 Jan;43(1):1-15.
50. Krinsley JS, Maurer P, Holewinski S, Hayes R, McComsey D, Umpierrez GE, et al. Glucose control, diabetes status, and mortality in critically ill patients: the continuum from intensive care unit admission to hospital discharge. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jul;92(7):1019-29.
 51. Lanspa MJ, Krinsley JS, Hersh AM, Wilson EL, Holmen JR, Orme JF, et al. Percentage of time in range 70 to 139 mg/dl is associated with reduced mortality among critically ill patients receiving IV insulin infusion. *Chest.* 2019 Nov;156(5):878-86.
 52. Becker CD, Sabang RL, Nogueira Cordeiro MF, Hassan IF, Goldberg MD, Scurlock CS. Hyperglycemia in Medically Critically Ill Patients: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Am J Med.* 2020 Oct;133(10):e568-e574.
 53. Gunst J, Debaveye Y, Güiza F, Dubois J, De Bruyn A, Dauwe D, et al. Tight Blood-Glucose Control without Early Parenteral Nutrition in the ICU. *N Engl J Med.* 2023 Sep 28;389(13):1180-90.
 54. Chander, S.; Deepak, V.; Kumari, R.; Leys, L.; Wang, H.Y.; Mehta, P.; Sadarat, F. Glycemic Control in Critically Ill COVID-19 Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2555.
 55. Ma J, Wang X, Zhang Y, Ge C. Effect of liberal glucose control on critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2025 Feb 12;25(1):36.
 56. Cavalcanti AB, Silva E, Pereira AJ, Caldeira-Filho M, Almeida FP, Westphal GA, Beims R, Fernandes CC, Correa TD, Gouvea MR, Eluf-Neto J. A randomized controlled trial comparing a computer-assisted insulin infusion protocol with a strict and a conventional protocol for glucose control in critically ill patients. *J Crit Care.* 2009 Sep;24(3):371-8.
 57. Tran KK, Kibert JL 2nd, Telford ED, Franck AJ. Intravenous Insulin Infusion Protocol Compared With Subcutaneous Insulin for the Management of Hyperglycemia in Critically Ill Adults. *Ann Pharmacother.* 2019 Sep;53(9):894-898.
 58. Aron A, Wang J, Collier B, Ahmed N, Brateanu A. Subcutaneous versus intravenous insulin therapy for glucose control in non-diabetic trauma patients. A randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Feb;38(1):24-30.
 59. Goyal A, Mathew UE, Golla KK, Mannar V, Kubihal S, Gupta Y, Tandon N. A practical guidance on the use of intravenous insulin infusion for management of inpatient hyperglycemia: Intravenous Insulin Infusion for Management of Inpatient Hyperglycemia. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Sep-Oct;15(5):102244.

60. Gradel AKJ, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, Seested T, Gram-Nielsen S, Kristensen NR, Refsgaard HHF. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *J Diabetes Res*. 2018 Jul 4;2018:1205121.
61. Braithwaite SS, Clark LP, Idrees T, Qureshi F, Soetan OT. Hypoglycemia Prevention by Algorithm Design During Intravenous Insulin Infusion. *Curr Diab Rep*. 2018 Mar 26;18(5):26.
62. Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB. The rationale and management of hyperglycemia for inpatients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2430-7.
63. Hamilton-Wessler M, Buchanan T, Hathout E, et al. Time-action profile for intravenously infused insulin aspart and insulin lispro in type 1 diabetic subjects. *Diabetes*. 2002;51(2):A99-A99.
64. Ihlo CA, Lauritzen T, Sturis J, Skyggebjerg O, Christiansen JS, Laursen T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of different modes of insulin pump delivery. A randomized, controlled study comparing subcutaneous and intravenous administration of insulin aspart. *Diabet Med*. 2011 Feb;28(2):230-6.
65. Ihlo CA, Lauritzen T, Sturis J, Skyggebjerg O, Christiansen JS, Laursen T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of different modes of insulin pump delivery. A randomized, controlled study comparing subcutaneous and intravenous administration of insulin aspart. *Diabet Med*. 2011 Feb;28(2):230-6.
66. Udwardia F, Bhattacharyya A, Seshiah V, et al. Intravenous insulin aspart in a hospital setting: results from an observational study examining patient outcomes and physician preferences. *Diabetes Manage*. 2012;2(2):103-110.
67. Chawla M, Malve H, Shah H. Safety of intravenous insulin aspart compared to regular human insulin in patients undergoing ICU monitoring post cardiac surgery: an Indian experience. *J Diabet Metab Disord*. 2015;14(20):1-5
68. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, Semakula C, Umpierrez D, Peng L, Cerón M, Robalino G. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1164-9.
69. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):461-7.
70. De Block C, Manuel-Y-Keenoy B, Van Gaal L, Rogiers P. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*.

- 2006;29(8):1750-6.
71. Wilson M, Weinreb J, Hoo GWS. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):1005-11.
 72. Shetty S, Inzucchi SE, Goldberg PA, Cooper D, Siegel MD, Honiden S. Adapting to the new consensus guidelines for managing hyperglycemia during critical illness: the updated Yale insulin infusion protocol. *Endocr Pract*. 2012 May-Jun;18(3):363-70.
 73. De Block CE, Gios J, Verheyen N, Manuel-y-Keenoy B, Rogiers P, Jorens PG, et al. Randomized evaluation of glycemic control in the medical intensive care unit using real-time continuous glucose monitoring (REGIMEN Trial). *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(12):889-98.
 74. De Block CEM, Rogiers P, Jorens PG, Schepens T, Scuffi C, Van Gaal LF. A comparison of two insulin infusion protocols in the medical intensive care unit by continuous glucose monitoring. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):115.
 75. Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucommander: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2418-23.
 76. Boord JB, Sharifi M, Greevy RA, Griffin MR, Lee VK, Webb TA, et al. Computer-based insulin infusion protocol improves glycemia control over manual protocol. *J Am Med Inform Assoc*. 2007 Feb 28;14(3):278-87.
 77. Vogelzang M, Loef BG, Regtien JG, van der Horst ICC, van Assen H, Zijlstra F, et al. Computer-assisted glucose control in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008 Aug;34(8):1421-7.
 78. Davidson PC, Steed RD, Bode BW, Hebblewhite HR, Prevosti L, Cheekati V. Use of a computerized intravenous insulin algorithm within a nurse-directed protocol for patients undergoing cardiovascular surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 May;2(3):369-75.
 79. Blaha J, Kopecky P, Matias M, Hovorka R, Kunstyr J, Kotulak T, et al. Comparison of three protocols for tight glycemic control in cardiac surgery patients. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):757-61.
 80. Newton CA, Smiley D, Bode BW, Kitabchi AE, Davidson PC, Jacobs S, et al. A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med*. 2010 Oct;5(8):432-7.
 81. Yamashita S, Ng E, Brommecker F, Silverberg J, Adhikari NKJ. Implementation of the glucommander method of adjusting insulin infusions in critically ill patients. *Can J*

- Hosp Pharm. 2011 Sep;64(5):333-9.
82. Saur NM, Kongable GL, Holewinski S, O'Brien K, Nasraway SA. Software-guided insulin dosing: tight glycemic control and decreased glycemic derangements in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2013 Sep;88(9):920-9.
 83. Marvin MR, Inzucchi SE, Besterman BJ. Minimization of hypoglycemia as an adverse event during insulin infusion: further refinement of the yale protocol. *Diabetes Technol Ther.* 2016 Aug;18(8):480-6.
 84. Park SW, Lee S, Cha WC, Hur KY, Kim JH, Lee MK, et al. An Electronic Health Record-Integrated Computerized Intravenous Insulin Infusion Protocol: Clinical Outcomes and in Silico Adjustment. *Diabetes Metab J.* 2020 Feb;44(1):56-66.
 85. Kaddoum R, Khalili A, Shebbo FM, Ghanem N, Daher LA, Ali AB, et al. Automated versus conventional perioperative glycemic control in adult diabetic patients undergoing open heart surgery. *BMC Anesthesiol.* 2022 Jun 16;22(1):184.
 86. Câmara de Souza AB, Toyoshima MTK, Cukier P, Lottenberg SA, Bolta PMP, Lima EG, et al. Electronic glycemic management system improved glycemic control and reduced complications in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass surgery: A randomized controlled trial. *J Diabetes Sci Technol.* 2024 Aug 3;19322968241268350.
 87. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, Busi G, Carbone S, Bellato L, et al. Transition from intravenous to subcutaneous insulin: effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care.* 2011 Jul;34(7):1445-50.
 88. Gerhardt JM, Dine SA, Foster DR, Lodolo AC, McIntire AM, Peters MJ, et al. Development of a pharmacist-managed protocol for the transition from intravenous to subcutaneous insulin in critically ill adults. *Am J Health Syst Pharm.* 2022 Aug 19;79(Suppl 3):S86-93.
 89. Alshaya AI, DeGrado JR, Lupi KE, Szumita PM. Safety and efficacy of transitioning from intravenous to subcutaneous insulin in critically ill patients. *Int J Clin Pharm.* 2022 Feb;44(1):146-52.
 90. Kreider KE, Lien LF. Transitioning safely from intravenous to subcutaneous insulin. *Curr Diab Rep.* 2015 May;15(5):23.
 91. Furnary AP, Braithwaite SS. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *Am J Cardiol.* 2006 Aug 15;98(4):557-64.
 92. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial).

- Diabetes Care. 2007; 30:2181-6.
93. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, et al. Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2169-74.
94. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, Umpierrez D, Newton C, Olson D, Rizzo M. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011 Feb;34(2):256-61.
95. Christensen MB, Gotfredsen A, Nørgaard K. Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Jul;33(5).
96. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M, Casal F, Delgado E, Menendez E, Umpierrez GE. Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2211-6.

Cite este artigo

Denise Momesso, Emerson Cestari Marino, Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima, Leandra Negretto, Beatriz Schaan, Alina Feitosa, Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto, Marcello Bertoluci, Rogerio Silicani Ribeiro. Hiperglicemia hospitalar no paciente crítico. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2025)*. DOI: , ISBN: 978-65-5941-367-6.