

# Controle da hiperglicemia intra-hospitalar em pacientes críticos e não-críticos

*Control of hyperglycemia intra-hospital in critical and non-critical patients*

Patricia M. Gomes<sup>1</sup>, Milton C. Foss<sup>2</sup>, Maria Cristina Foss-Freitas<sup>3</sup>

## RESUMO

Hiperglicemia é uma condição frequente encontrada no ambiente intra-hospitalar. Quando presente em pacientes críticos internados pode levar a maior morbi-mortalidade, comprometendo o tratamento da doença de base. Essa revisão tem por objetivo padronizar a conduta terapêutica na hiper e hipoglicemias nos pacientes internados em ambiente hospitalar, de forma a reduzir tempo de internação e mortalidade.

**Palavras-Chave:** Diabetes Mellitus. Hiperglicemia. Hipoglicemia. Insulina.

## Introdução

Hiperglicemia de estresse é a elevação da glicose na presença de doenças agudas, sendo um fenômeno frequente em pacientes internados. Segundo levantamento recente, foi identificada hiperglicemia em 38% dos pacientes admitidos em hospital, dos quais 1/3 não tinha história prévia à admissão.<sup>1</sup>

Os fatores que contribuem para a hiperglicemia nestes pacientes incluem a liberação de hormônios de estresse (epinefrina, glucagon, GH e cortisol), o uso de medicações (corticóides e catecolaminas) e a liberação de citocinas inflamatórias, como nos casos de sepse ou trauma cirúrgico.<sup>2</sup>

Todas estas condições citadas inibem a liberação e a ação da insulina, e, portanto, aumentam a neoglicogênese e a glicogenólise, além de dificultar a captação periférica de glicose.

As soluções intravenosas de glicose também colaboram para a hiperglicemia, assim como os elevados níveis circulantes de ácidos graxos livres, que competem com a glicose como substrato energético para a célula e inibem a ativação do receptor de insulina.

A hiperglicemia em UTI se mostrou mais associada a desfechos adversos nos pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes, quando comparados àqueles sabidamente diabéticos<sup>1</sup>. Embora esta associação possa refletir uma maior gravidade da doença de base,

1. Médica assistente, Departamento de Clínica Médica – Divisão de Endocrinologia e Metabologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

2. Docente, Departamento de Clínica Médica – Divisão de Endocrinologia e Metabologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Correspondência:  
Patricia Moreira Gomes  
Divisão de Endocrinologia e Metabologia.  
Departamento de Clínica Médica - FMRP-USP  
Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre  
CEP 14049-900 - Ribeirão Preto (SP), Brasil

Artigo recebido em 02/04/2013  
Aprovado para publicação em 21/02/2014

sabe-se que a hiperglicemia, por si, contribui para elevar a gravidade da doença.

Vários mecanismos foram propostos para explicar como a hiperglicemia pode causar danos. Entre eles, o aumento na susceptibilidade a infecções, favorecendo estados sépticos em pacientes críticos; os distúrbios hidroeletrólíticos decorrentes do *shift* osmótico celular e da diurese osmótica; a disfunção endotelial, pela intensificação do quadro inflamatório e os fenômenos trombóticos, secundários à geração de radicais superóxidos e de citocinas inflamatórias.<sup>3</sup>

## Abordagem clínica e terapêutica

### Estudos sobre insulinoterapia intensiva

Na última década, vários estudos prospectivos, randomizados, demonstraram que o controle glicêmico intensivo reduzia, a curto e a longo prazos, a mortalidade, a falência de múltiplos órgãos, as infecções sistêmicas, a permanência no hospital e nas UTIs, e consequentemente, os custos hospitalares totais.<sup>4,5,6</sup>

Isto suscitou um consenso da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e da *American Diabetes Association* (ADA), propondo a necessidade do controle da glicemia na UTI, cujos objetivos vêm sendo adaptados nos últimos anos, de modo a promover um controle glicêmico menos agressivo que os protocolos iniciais, tendo em vista os resultados de estudos mais recentes que mostraram que a hipoglicemia também aumenta a mortalidade.<sup>7,8</sup>

*Kosiborod e col.* publicaram um estudo de associação da glicemia média dos pacientes, durante a internação por infarto agudo do miocárdio, com a mortalidade. Os achados revelaram uma curva em J, reforçando a ideia de que a hipoglicemia deve ser evitada a todo custo.<sup>9</sup> Estes resultados foram confirmados por *Falciglia e col.* para todos os tipos de patologias clínicas e cirúrgicas admitidas em 173 hospitais americanos.<sup>10</sup>

Em 2010, a ADA propôs o limite de 140 mg/dl, a partir do qual se define hiperglicemia hospitalar. Em pacientes com hiperglicemia recém-diagnosticada recomenda-se que a hemoglobina glicada (HbA1c) seja medida; valores acima de 6,5% indicam existência prévia de diabetes e a necessidade de orientações específicas, por ocasião da alta. Deve-se, no entanto, afastar a presença de anemia falciforme ou hemoglobinopatias como fatores de erro na interpretação da HbA1c.<sup>11</sup>

Atualmente, a AACE e a ADA propõem para pacientes em UTI, início de insulina endovenosa (EV) para valores acima de 180 mg/dl, com metas entre 140 e 180 mg/dl, evitando-se glicemias inferiores a 100 mg/dl, e definindo hipoglicemia em valores < 70mg/dl e hipoglicemia grave < 40 mg/dl. A incapacidade do doente crítico em utilizar mecanismos de defesa contra hipoglicemia, já foi apontada como motivo suficiente para não usar metas glicêmicas muito rígidas.

Recomenda-se um protocolo validado para cada instituição, de fácil entendimento e execução, associado a treinamento sistemático assistencial da enfermagem, promovendo a compreensão da farmacocinética das insulinas, local de aplicação e taxas de absorção dos diferentes tipos de insulina, além de sinais clínicos de hipoglicemia, uma vez que esse parâmetro é um indicador de segurança hospitalar.<sup>12</sup>

### Infusão endovenosa de insulina em pacientes críticos

A administração de insulina por bomba de infusão EV contínua é o sistema mais eficiente, seguro e fácil para controlar a glicemia. Utiliza-se preferencialmente a insulina regular humana em soluções de 100 unidades em 100 ml de solução salina a 0,9% (1 U/ml), com homogeneização do meio. A meia vida curta da insulina EV, ao redor de 4-5 minutos, permite rápido controle de eventuais hipoglicemias, tão logo se suspenda a infusão pela bomba. Recomenda-se também a utilização de acessos venosos diferentes para a infusão de soluções para hidratação, reposição eletrolítica e administração de medicamentos, para que estes não sejam afetados numa eventual interrupção da infusão de insulina.

A enfermagem deve desprezar 10% da solução através do equipo plástico, pois parte da insulina corrente adsorve ao equipo e pode atrasar a ação da insulina. Convém efetuar a troca da bolsa de solução pelo menos a cada 6 horas, em razão da precipitação e perda de efetividade da insulina. Recomenda-se também trocar o cateter de infusão.

Na presença de glicemias acima de 300 mg/dl deve-se quantificar a cetonemia para afastar a possibilidade de cetoacidose diabética, principalmente no portador de diabetes mellitus tipo 1 ou pancreatetectomizado.

O ritmo de infusão inicial pode ser calculado por Ritmo (ml/h) = Glicemia atual x Fator de Correção (FC). A glicemia mínima depende de cada caso, podendo ser estabelecida em 100 mg/dl. O FC depen-

de da resistência insulínica estimada do paciente, sendo comum iniciar com  $FC = 0,02$ , elevando-se este fator em  $0,03-0,05$  para casos mais resistentes ou reduzindo-se para  $0,01$  nos pacientes mais sensíveis à insulina.

Exemplo: paciente com glicemia de  $240 \text{ mg/dl}$ . Ritmo de infusão inicial =  $(240-100) \times 0,02 = 2,8 \text{ ml/h}$ .

O ritmo de infusão deve ser ajustado para manter a glicemia no alvo desejado, lembrando que quedas glicêmicas exageradas devem ser evitadas, reduzindo-se o ritmo de infusão, enquanto quedas insatisfatórias exigem aceleração do ritmo. Desta forma, o comportamento dinâmico da glicemia, analisado pelas últimas três medidas, é importante para o ajuste do ritmo de infusão de insulina.

### Considerações sobre monitorização

A monitorização da glicemia pode ser feita com amostras colhidas de diferentes locais, tais como cateteres venosos, arteriais, ou capilar. É preciso estar atento para não haver contaminação por soluções endovenosas ricas em glicose, ou prejuízo pela presença de edema, hipoperfusão ou anemia.

A frequência de monitorização deve obedecer tanto os níveis absolutos como as oscilações glicêmicas. De uma maneira geral, durante a infusão de insulina EV, a glicemia deve ser medida a cada hora, podendo este intervalo ser aumentado a cada 2 ou 3 horas, nos indivíduos com controle glicêmico dentro do alvo, nas últimas 6 ou 12 horas, respectivamente.

A variabilidade glicêmica, ou seja, a amplitude nas oscilações das glicemias é importante fator de aumento de mortalidade, independente do valor da glicemia, pela indução de estresse oxidativo celular.<sup>13</sup> Neste contexto, o desenvolvimento e uso hospitalar do CGMS (*Continuous Glucose Monitoring System*) com leitura em tempo real pode ser um recurso necessário.

### Considerações sobre nutrição

Os pacientes críticos se encontram em estado catabólico e, por diversas razões, com seu apetite suprimido. Deve-se, portanto, garantir um aporte de pelo menos  $5-10 \text{ g/hora}$  de glicose. Considerando os objetivos propostos para os níveis de glicemia, é recomendado que o suporte nutricional no paciente crítico em jejum seja preferencialmente por via enteral, introduzindo gradualmente, evitando-se a infusão de grandes quantidades de glicose intravenosa.

As infusões controladas de glicose podem ser utilizadas provisoriamente nas eventuais pausas de dieta enteral. Com relação à nutrição parenteral, as infusões lipídicas estão associadas a aumento do risco de mortalidade e infecções em pacientes críticos. Da mesma forma, o excesso de triglicérides e ácidos graxos circulantes são preditores prognósticos tão poderosos quanto à hiperglicemia.<sup>14</sup>

## Manuseio do Diabetes e da Hiperglicemia em pacientes internados não críticos

Alguns estudos também demonstraram que a hiperglicemia em pacientes não críticos aumenta a morbimortalidade. Apesar de frequente, a hiperglicemia em pacientes hospitalizados não críticos é pouco valorizada.<sup>15,16</sup>

### Controle terapêutico da glicemia

Embora os agentes orais sejam amplamente utilizados em pacientes ambulatoriais, existem muitas desvantagens em mantê-los durante a internação. Os agentes orais só devem ser mantidos no paciente com diabetes do tipo 2 bem controlado, em internações eletivas, de curta duração, desde que não estejam em uso de medicações ou com alterações nutricionais que possam deteriorar o controle glicêmico.

Ao contrário destes, a insulina age rapidamente, responde bem às titulações da dose, e pode ser utilizada em praticamente todos os pacientes e em qualquer condição clínica para controle da glicemia. A via de administração endovenosa é a preferida nos pacientes críticos, enquanto opta-se pela via subcutânea nos pacientes não críticos.

### Alvos glicêmicos em pacientes não críticos durante a internação

Até o momento as recomendações das metas de glicemia a serem atingidas se baseiam inteiramente em opiniões de especialistas, tendo em vista não haver estudos clínicos comparando diferentes objetivos glicêmicos com seus respectivos resultados. Conforme a força tarefa da ACE/ADA em 2009<sup>17</sup> propõe-se glicemia de jejum ou pré-prandial inferior a  $140 \text{ mg/dl}$ , não sendo recomendados valores inferiores a  $100 \text{ mg/dl}$  ou acima de  $180 \text{ mg/dl}$ , em qualquer momento.

Deve-se atentar para o controle intra-hospitalar do paciente idoso. O controle da hiperglicemia e sintomas associados, durante a internação, minimiza o aparecimento das síndromes geriátricas, acelerando a recuperação do paciente, bem como sua falta. Porém, hipoglicemia, mais do que a hiperglicemia no idoso deve ser evitada pelo risco de desencadear quadros de delírio, comuns neste paciente durante a internação hospitalar. O mesmo deve ser observado para pacientes com doenças terminais onde o desconforto de repetidas hipoglicemias e os poucos benefícios de um controle intensivo não justificam uma abordagem tão restrita.

### Reposição fisiológica de insulina

O programa de insulinização do paciente internado necessita ser suficientemente flexível para permitir a manutenção do controle glicêmico, mesmo na presença de condições mais adversas.

Um regime de insulina subcutânea, no paciente não crítico, deve mimetizar a secreção fisiológica de insulina. No entanto, quando hospitalizados, os pacientes sofrem uma mudança radical de sua rotina, pelo estresse da doença que motivou a internação, pela alteração do esquema nutricional e pelo uso de medicações que podem influenciar na glicemia. Ou seja, além dos componentes fisiológicos, incluindo insulina basal e prandial, devemos realizar ajustes com a insulina de correção de acordo com a evolução clínica do paciente.

A dose total de insulina (DTI) é a soma da necessidade basal e prandial, e representa a quantidade de insulina requerida em um dia. Aproximadamente 50% da DTI é de insulina basal e 50% de insulina prandial.<sup>18</sup> A dose de correção é dada quando o regime basal mais prandial prescrito não atinge as metas desejadas. Em certas circunstâncias a proporção de insulina basal pode ser menor, como nos casos de insuficiência renal, pelo aumento da meia-vida da insulina, ou em indivíduos com insuficiência hepática, pela menor reserva de glicogênio, que aumentam o risco de hipoglicemia no período noturno.

A insulina basal a ser utilizada pode ser a insulina glargina uma vez ao dia, devido à sua duração de ação (24h) e à ausência de pico pouco pronunciado, ou então, a insulina detemir, com um pico pouco pronunciado, porém, com mais curta duração e necessitando duas aplicações diárias e, finalmente, a insulina NPH duas a três vezes ao dia, igualmente eficaz,

porém com maior incidência de hipoglicemias em função do pico de ação. Indivíduos com DM1 ou pancreatectomizados jamais devem ficar sem reposição basal, mesmo em jejum oral, pelo risco de descompensação cetótica.

A insulina prandial é representada pelos análogos de ação rápida (lispro, asparte ou glulisina), aplicados imediatamente antes da refeição (oral ou dieta enteral). A insulina regular apresenta o inconveniente de início de ação mais retardado o que, no ambiente hospitalar, representa uma dificuldade a mais para a enfermagem, que deve aplicá-la 30 minutos antes da refeição, aumentando o risco de hipoglicemia, tanto por sua ação mais prolongada como pela imprevisibilidade do horário da dieta. Inclusive, nos pacientes onde a dieta oral é imprevisível, pela redução do apetite ou presença de náuseas, ou ainda em crianças e pacientes confusos, cuja aceitação alimentar é duvidosa, opta-se pela aplicação do análogo de ação ultrarrápida logo ao término da dieta. Nestes casos a dose de insulina pode ser proporcional ao volume da dieta ingerida, desde que garantido um mínimo de aporte de carboidratos.

Para as doses de correção, ou suplementar, deve ser utilizada a mesma insulina prandial, sendo adicionada na mesma aplicação. Para estabelecer as doses de correção é necessária a monitorização glicêmica antes das refeições, levando em conta a sensibilidade do paciente à insulina.

Sempre que as doses de correção estejam sendo usadas com frequência é sinal de insuficiência das doses basal-prandial, que devem ser corrigidas. Uma proporção de 50% da insulina de correção usada no dia anterior deve ser distribuída entre basal e prandial, para o dia seguinte.

A hiperglicemia hospitalar requer do médico uma atitude pró-ativa, exigindo acertos diários da dose que, em geral, são baseados no comportamento glicêmico do dia anterior.

O uso de tabelas progressivas de insulina de acordo com a glicemia isoladamente, sem levar em conta o perfil fisiológico basal-prandial, se baseia num conceito equivocado, de tratar hiperglicemia com estratégia reativa. Neste tipo de tratamento a insulina só é aplicada quando o controle metabólico já foi perdido e, frequentemente, a dose é excessiva, provocando episódios indesejáveis de hipoglicemia e grande variabilidade glicêmica. Portanto, o uso de tabelas, apesar de amplamente utilizadas, é contraindicado nestes pacientes.<sup>19</sup>

## Abordagem prática para um esquema fisiológico de insulina

### Tratamento com insulina

#### Esquema basal-bolus

##### 1. Prescrição de insulina

- No momento da admissão hospitalar, suspender todos os antidiabéticos orais
- Iniciar tratamento com insulina, calculando-se a dose total diária (DTD) de 0,5 UI/Kg de peso corporal
- Em pacientes com mais de 70 anos ou com creatinina sérica  $\geq 2$ mg/dl, reduzir a DTD para 0,3 UI/Kg de peso corporal
- Administrar metade da DTD como insulina glargina ou NPH e metade como análogo de ação ultrarrápida ou insulina regular
- Administrar insulina glargina uma vez ao dia, sempre no mesmo horário, ou insulina NPH 2 a 3 vezes ao dia
- Administrar análogos de ação ultrarrápida ou insulina regular em três doses igualmente divididas, antes de cada refeição. Não aplicar se o paciente não estiver se alimentando.

##### 2. Insulina Suplementar

- Administrar uma dose suplementar de análogos de insulina de ação ultrarrápida ou de insulina regular de acordo com a escala de doses do protocolo, sempre que a glicemia estiver acima de 140 mg/dl.
- Se o paciente for capaz de se alimentar completamente em cada refeição, administrar o análogo de insulina de ação ultrarrápida antes de cada refeição
- Se o paciente não for capaz de se alimentar completamente em cada refeição, administrar o análogo de insulina de ação ultra-rápida a cada 6 horas
- Se utilizar insulina regular, esta deve ser administrada 30 minutos antes das refeições.

##### 3. Ajuste da dose de insulina

- Se a Glicemia de Jejum (GJ) e do pré-jantar estiver entre 100-140mg/dl, na ausência de hipoglicemia no dia anterior: sem alteração.
- Se a GJ e do pré-jantar estiver entre 140-180mg/

dl, na ausência de hipoglicemia no dia anterior: aumentar a dose total de insulina em 10% a cada dia.

- Se a GJ e do pré-jantar estiver acima de 180mg/dl, na ausência de hipoglicemia no dia anterior: aumentar a dose total de insulina em 20% a cada dia.
- Se a GJ e do pré-jantar estiver entre 70-99mg/dl, na ausência de hipoglicemia no dia anterior: reduzir a dose total de insulina em 10% a cada dia.
- Se o paciente desenvolver hipoglicemia (glicemia  $< 70$ mg/dl), a dose de insulina deve ser reduzida em 20%.

##### 4. Monitorização

- A glicemia deve ser medida antes de cada refeição e ao deitar, ou a cada 6 horas se o paciente não estiver se alimentando. Os testes podem ser realizados com o auxílio de monitor de glicemia.

Para pacientes sendo transferidos da UTI para a enfermaria, e que vinham em uso de insulina endovenosa, utilize a quantidade média de insulina recebida por hora (de preferências nas últimas 6 horas), na bomba de infusão, e multiplique por 20, obtendo assim a DTD. Desligar a bomba somente 2 horas após a aplicação da dose da insulina basal, período este necessário para obtenção de nível circulante mínimo para se evitar descompensação cetótica. Indivíduos não-diabéticos previamente a internação podem não necessitar do esquema basal-bolus. Nesse momento, é importante definir o aporte nutricional adequado a cada paciente.

Em pacientes com esquema de redução de corticoterapia, reduzir a oferta de insulina, em termos percentuais, em metade da redução do corticoide com objetivo de se evitar as hipoglicemias.

#### Exemplo de prescrição

1. Dieta
2. Glicemia capilar 4x/dia (pré-refeições e às 22 horas)
3. Insulina Basal: Glargina 0,2 UI/Kg/dia 1x/dia SC ou NPH 0,1 UI/kg/dia 2x/dia SC ou Detemir 0,1 UI/kg/dia 2x/dia SC
4. Insulina Prandial: Lispro/Asparte/Glulisina 0,06 UI/kg SC antes do café, almoço e jantar (ou insulina regular 30 minutos antes das refeições)
5. Lispro/Asparte/Glulisina de acordo com glicosimetria (adicionar ao item 4), utilizando a tabela 1.

**Tabela 1 - Correção da Glicemia/Glicosimetria**

Glicemia/glicosimetria (mg/dl)	Correção com insulina
70-100	Menos 1UI
101-140	Zero
141-180	+ 2UI
181-220	+ 4UI
221-260	+6 UI
261-300	+ 8UI
>300	+ 10UI e reavaliar

### Conduta na Hipoglicemia

A hipoglicemia hospitalar, além de trazer grande desconforto ao paciente e apreensão nos familiares, pode aumentar a morbimortalidade. A hipoglicemia estimula o sistema nervoso simpático, propiciando a ocorrência de arritmias, aumenta a demanda de oxigênio pelo miocárdio, favorecendo quadros anginosos e aumentando a liberação de citocinas inflamatórias.<sup>20</sup>

A hipoglicemia deve ser sempre prevenida: evitar atrasos de dieta, individualizar as correções da glicemia de acordo com cada paciente, ajustar a dose de insulina com o desmame do corticoide, e observar quadros de sepse e insuficiência de órgãos.

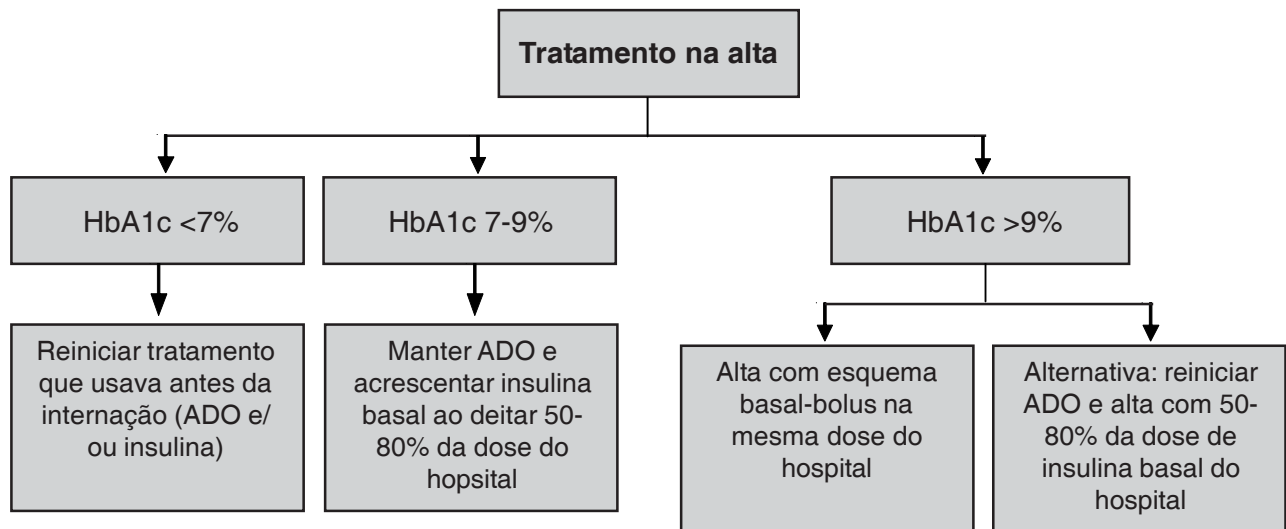
Nos pacientes conscientes e capazes de ingerir líquidos por via oral, a hipoglicemia pode ser corrigida oferecendo 15g de carboidrato (1 colher de sopa de mel ou 1 copo de suco de laranja) e repetir a glicemia em 15 minutos, oferecendo o carboidrato até a glicemia atingir 100mg/dl.

No paciente com rebaixamento do nível de consciência, ou quando está contraindicada a via oral, ou no paciente em jejum, utiliza-se solução de glicose hipertônica a 50%, onde o volume calculado pela fórmula:  $100 - \text{glicemia aferida} \times 0,04$  (dose em ml). Nas hipoglicemias graves (<40mg/dl) oferta-se o dobro de glicose. Repetir a glicemia a cada 15 minutos.

Em pacientes com acesso venoso difícil, utiliza-se o Glucagon na dose de 1mg, que pode ser administrado por qualquer via (EV, IM ou VO). Quando o paciente recuperar o nível de consciência, oferecer carboidrato por via oral.

### Na alta hospitalar

A educação ao paciente que receber alta com insulina e seus acompanhantes deve incluir: disponibilização de medicamentos, insulina, seringas, agulhas, monitor de glicemia, lancetas e tiras reagentes; explicar os objetivos do tratamento; conduta frente à hiper/hipoglicemia; contato de telefone de emergência; consulta de retorno agendada até 30 dias da alta; planejamento das refeições; braceletes ou identificação que contenha o diagnóstico de diabetes.



Fluxograma para orientação do tratamento do paciente com hiperglicemia intra-hospitalar na alta.

## ABSTRACT

Hyperglycemia is a common condition found in-hospital environment. When present in critically ill patients admitted can lead to increased morbidity and mortality, affecting the treatment of the underlying disease. This protocol aims to standardize the therapeutic approach in hyper-and hypoglycemia in patients admitted to hospital in order to reduce length of stay and mortality.

**Key-Words:** Diabetes Mellitus. Hyperglycemia. Hypoglycemia. Insulin.

## Referências Bibliográficas

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hiperglicemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:978-82.
2. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med.* 2006; 355:1903-11.
3. Kavanagh BP, McCowen KC. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med.* 2010; 363:2540-6.
4. Gustafsson I, Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, et al. Randomized study of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:57-65.
5. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:1471-8.
6. Van Den Berhe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz Met al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359-67.
7. Zander R, Boldt J, Engemann J, Mertzlufft F, Sirtl C, Stuttmann R. The design of the VISEP study: critical appraisal. *Anaesthesist.* 2007; 56:71-7.
8. Glucontrol study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00107601>.
9. 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; 117:1018-27.
10. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Álessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med.* 2009; 37:3001-9.
11. Standards of Medical in Diabetes Care / ADA 2011. *Diabetes Care.* 2011; 34:S11-S61.
12. Controle da Hiperglicemia intra-hospitalar em pacientes críticos e não críticos. Posicionamento Oficial SBD nº 02/2011.
13. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2009; 3:1292-301.
14. Mesotten D1, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 219-26.
15. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among patients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care.* 2007; 30:367-9.
16. Schnipper JL, Barsky EE, Shaykevich S, Fitzmaurice G, Pendergrass ML. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia among general medicine patients at a large teaching hospital. *J Hosp Med.* 2006; 1:145-50.
17. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009; 32:1119-31.
18. DeSantis AJ, Schmeltz LR, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Rhee C, Wells A, et al. Inpatient management of hyperglycemia: the Northwestern experience. *Endocr Pract.* 2006; 12:491-505.
19. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. 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; 34:256-61.
20. Gill GV, Woodward A, Cason IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes -the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009; 52:42-5.