

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

Dissertação de Mestrado

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS GLICÊMICOS E DESFECHOS CLÍNICOS
EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES**

PRISCILA BELLAVER

PORTO ALEGRE
2019

Dissertação de Mestrado

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS GLICÊMICOS E DESFECHOS CLÍNICOS
EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES**

PRISCILA BELLAVER

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Tatiana Helena Rech
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristiane Bauermann Leitão

PORTO ALEGRE
2019

CIP - Catalogação na Publicação

Bellaver, Priscila
Associação entre parâmetros glicêmicos e desfechos clínicos em pacientes criticamente doentes / Priscila Bellaver. -- 2019.
60 f.
Orientadora: Tatiana Helena Rech.

Coorientadora: Cristiane Bauermann Leitão.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. controle glicêmico. 2. terapia intensiva. I. Rech, Tatiana Helena, orient. II. Leitão, Cristiane Bauermann, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Anamaris e
José Alberto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, acima de tudo, a Deus, que sempre guia meus passos e permite a realização dos meus sonhos.

Às minhas orientadoras, Dr^a. Tatiana Helena Rech e Dr^a. Cristiane Bauermann Leitão, por todos os ensinamentos técnicos, científicos e humanos ao longo dessa trajetória. Obrigada pela paciência, pela compreensão e por serem meus exemplos de mulheres, médicas, profissionais e pesquisadoras. Obrigada pela oportunidade de aprender e conviver com vocês e por me incentivarem na pesquisa. Vocês são uma fonte diária de inspiração para mim.

Aos meus incansáveis companheiros de pesquisa, Ariell Schaeffer e Diego Dullius, por toda ajuda, dedicação e apoio durante a construção desse projeto. Obrigada por terem vivido comigo com tanta intensidade cada etapa desta pesquisa. Vocês foram fundamentais.

À Marina Verçoza Viana que, embora distante fisicamente, sempre esteve disponível para contribuir com o desenvolvimento deste projeto.

Aos pacientes e suas famílias, que em um momento de tanta dor e sofrimento, consentiram em participar desta pesquisa.

Aos professores com quem tive a honra de aprender ao longo dessa caminhada, por todos os ensinamentos e por terem incutido em mim o gosto pela pesquisa e pelo crescimento acadêmico.

Aos colegas médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e demais profissionais da Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por sempre estarem dispostos a me auxiliar durante a inclusão dos pacientes.

Aos meus pais, Anamaris e José Alberto, por sempre terem sido meus exemplos de retidão e honestidade, por terem apoiado todas as minhas escolhas, por terem proporcionado a realização do sonho de ser médica e por terem dado-me as oportunidades de estudo necessárias para que eu chegasse até aqui.

À minha irmã, Joseane, por sempre ter sido um exemplo de dedicação e competência, por me mostrar o caminho certo e por ser uma das minhas maiores incentivadoras.

Aos meus afilhados, Bernardo e Henrique, por serem as crianças mais dóceis e compreensíveis, por me estimularem a ser melhor a cada dia e por me incentivarem a tornar o mundo um lugar melhor também.

Ao meu cunhado, Cristiano, por sempre ter apoiado minhas escolhas.

À minha dinda Bere e ao meu primo Estevan, por sempre estarem na torcida por mim e serem entusiastas das minhas conquistas.

Aos meus avós e ao meu dindo Alcionir que, embora tenham deixado uma saudade sem fim, sei que estão a vibrar e comemorar comigo cada etapa vencida.

À minha pequena companheirinha Belinha, por todo carinho, amor e alegria que me proporciona.

Aos meus amigos e aos meus colegas de Residência Médica, que tantas vezes ouviram meus desabaços, compreenderam o tempo escasso, entenderam o cansaço e permaneceram ao meu lado.

À minha família, em especial aos meus pais, à minha irmã e aos meus afilhados, muito obrigada por sempre estarem ao meu lado, por acreditarem em mim, por me incentivarem a seguir em frente e por compreenderem minha ausência e minha distância em tantos momentos. Sei que isso em nada diminui o amor incondicional e recíproco que sentimos.

RESUMO

Alterações endocrinológicas são comuns em pacientes criticamente doentes internados em unidades de terapia intensiva. Entre elas, as alterações da glicemia são as mais frequentes. O estresse gerado pela doença crítica aguda desencadeia respostas simpáticas e hormonais, que culminam em hiperglicemia. A hiperglicemia é uma resposta mal-adaptativa que apresenta diversos efeitos deletérios, incluindo disfunções imunológica, endotelial e inflamatória. A hipoglicemia, por sua vez, também é deletéria, podendo ocorrer de forma espontânea ou associada ao uso de insulina. Sob essa perspectiva, muito tem sido discutido sobre o controle glicêmico ideal a ser buscado nessa população de pacientes graves, mas ainda existem muitas controvérsias com relação aos alvos específicos a serem atingidos em cada paciente. Tanto hiperglicemia quanto hipoglicemia aumentam a mortalidade em pacientes criticamente doentes, nos quais o controle estrito da glicemia é limitado pelo risco de hipoglicemia.

Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto clínico de diversos parâmetros glicêmicos que poderiam ser úteis na definição individualizada dos alvos glicêmicos para cada paciente. Demonstramos nesta dissertação que tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia associam-se de forma independente à mortalidade nessa população e que parâmetros como *gap* glicêmico, razão de hiperglicemia de estresse e variabilidade glicêmica também impactam em desfechos clínicos relevantes, incluindo tempo de ventilação mecânica, incidência de choque e necessidade de terapia substitutiva renal, embora não se associem à mortalidade.

ABSTRACT

Endocrinological changes are common in critically ill patients admitted at the intensive care unit. Among them, changes in blood glucose are the most frequent ones. The stress induced by the critical illness triggers sympathetic and hormonal responses, culminating in hyperglycemia. Hyperglycemia is a maladaptive response that has several deleterious effects, including immune, endothelial and inflammatory dysfunctions. Hypoglycemia, on the other hand, is also harmful, and may occur spontaneously or associated with insulin use. From this perspective, much has been debated about the optimal glycaemic control to be achieved in this population of critically ill patients, but there are still controversies regarding the specific targets to be reached in each patient. Both hyperglycemia and hypoglycemia increase mortality in critically ill patients, in whom strict glycaemic control is limited by the risk of hypoglycemia.

Therefore, the objective of this study was to evaluate the impact of multiple glycaemic parameters in clinical outcomes, which may be useful to individualize glycaemic targets for each patient. In this study, we demonstrate that both hyperglycemia and hypoglycemia are independently associated with mortality in this population and that glycaemic parameters such as glycaemic gap, stress hyperglycemia ratio and glycaemic variability also impact clinical outcomes, including time on mechanical ventilation, incidence of shock and the need for renal replacement therapy, but not mortality.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina trifosfato
CI	<i>Confidence interval</i>
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
FA-UTI	Fraqueza muscular adquirida na unidade de terapia intensiva
GLUT-1	<i>Glucose transporter 1</i>
GLUT-4	<i>Glucose transporter 4</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICU	Intensive Care Unit
INSR	<i>Insulin receptor</i>
LOS	<i>Lenght of stay</i>
MV	<i>Mechanical ventilation</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
RR	<i>Relative risk</i>
RRT	<i>Renal replacement therapy</i>
SAPS-3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SLC2A1	<i>Solute carrier family 2 member 1</i>
SLC2A4	<i>Solute carrier family 2 member 4</i>
SHR	<i>Stress hyperglycemia ratio</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. CAPÍTULO I	11
Introdução	11
Referências	18
2. CAPÍTULO II	21
Association of multiple glycemic parameters at intensive care unit admission with mortality and clinical outcomes in critically ill patients: a prospective study	21
3. CAPÍTULO III	22
Considerações finais e perspectivas futuras	22
Referências	28

Esta dissertação de Mestrado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Ela é constituída de uma introdução em Português, um artigo em Inglês e considerações finais e perspectivas futuras em Português.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Alterações endocrinológicas têm mostrado associação com prognóstico de pacientes criticamente doentes¹. A hiperglicemia é desencadeada como uma resposta metabólica compensatória ao estresse agudo induzido por doenças graves em consequência do aumento de hormônios contrarreguladores da insulina e dos processos de glicogenólise e gliconeogênese. A presença de hiperglicemia reflete o desenvolvimento de resistência à ação da insulina a nível de receptor e pós-receptor, tanto no fígado quanto no músculo², sugerindo o desenvolvimento de uma resposta adaptativa a condições ameaçadoras da vida, o que garantiria uma oferta suficiente de glicose a tecidos vitais, como o cérebro, por exemplo, sendo um sinal de prognóstico desfavorável em pacientes criticamente doentes, tanto clínicos quanto cirúrgicos³. Estudos demonstram que a hiperglicemia pode associar-se à disfunção imunológica e endotelial, influenciando tanto a migração e a capacidade fagocítica de macrófagos quanto alterando o sistema do complemento e a produção de citocinas⁴. Além disso, estudos epidemiológicos encontraram correlação entre níveis glicêmicos elevados e mortalidade em pacientes com diabetes⁵.

Controle glicêmico em pacientes criticamente doentes

Muito tem-se estudado sobre o manejo dos níveis glicêmicos de pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), porém estudos

com resultados controversos impedem que haja um consenso acerca do controle glicêmico ideal⁶. Diversos estudos avaliaram o controle glicêmico em pacientes criticamente doentes⁷⁻¹³. No primeiro grande estudo, Van den Berghe et al⁷ avaliaram pacientes cirúrgicos internados em UTI, mostrando uma redução da mortalidade de 8% nos pacientes tratados com controle convencional (180-200 mg/dL) para 4,6% nos pacientes tratados com controle glicêmico intensivo (80-110 mg/dL). Os resultados desse estudo tiveram grande impacto internacional na época da sua publicação, determinando mudanças no tratamento da hiperglicemia neste grupo de pacientes. Os benefícios do controle glicêmico intensivo pareciam não estar apenas relacionados aos níveis mais baixos de glicemia, mas também aos efeitos anti-inflamatórios da insulina, levando à menor produção de radicais livres e à menor glicotoxicidade, com consequente proteção do metabolismo mitocondrial¹⁴. Porém, quando o mesmo grupo de pesquisadores conduziu um estudo com pacientes críticos não cirúrgicos, os benefícios na redução da mortalidade limitaram-se a pacientes com mais de três dias de permanência na UTI, apesar de o grupo randomizado para controle glicêmico intensivo ter apresentado menos disfunções orgânicas quando comparado ao grupo randomizado para controle convencional⁸.

No entanto, estudos subsequentes não corroboraram os achados iniciais dos benefícios do controle glicêmico intensivo^{9,10}. Por exemplo, Clayton et al¹¹ demonstraram alta incidência de hipoglicemia em pacientes com sepse grave (atualmente renomeada de sepse) que receberam controle glicêmico intensivo. Adicionalmente, outro ensaio clínico randomizado (ECR) que testava o impacto da prescrição de insulina em pacientes com sepse grave foi interrompido

precocemente em 2008, devido à elevada incidência de hipoglicemia (17% no grupo de tratamento intensivo versus 4% no grupo controle)⁹. Aqui, mais uma vez, o controle glicêmico intensivo era alvo de críticas, levantando dúvidas quanto aos benefícios de se buscar níveis glicêmicos estritos às custas do risco de eventos adversos potencialmente fatais.

Em 2009, a discussão sobre os alvos do controle glicêmico intensificou-se após a publicação dos resultados do estudo NICE-SUGAR, um ECR multicêntrico que randomizou 6.030 pacientes de UTIs mistas, incluindo pacientes clínicos e cirúrgicos, para receber controle glicêmico intensivo ou controle glicêmico convencional¹². Os resultados do estudo não demonstraram benefício do grupo de controle intensivo (80-108 mg/dL) em comparação ao grupo de controle convencional, que foi submetido a níveis glicêmicos moderados (144-180 mg/dL). Houve maior incidência de hipoglicemia no grupo intervenção (6,8%) em comparação com o grupo controle (0,5%). Além disso, houve aumento na mortalidade do grupo de controle intensivo (OR 1,14; IC 1,02-1,28; p=0,02).

Nessa mesma linha, o estudo Glucontrol¹⁰ incluiu 1.108 pacientes em 19 centros e não evidenciou diferença na mortalidade entre pacientes tratados com controle intensivo da glicemia quando comparados a pacientes com tratamento convencional. Novamente, a incidência de hipoglicemia no grupo de tratamento intensivo com insulina foi maior do que no grupo controle (8,7% versus 2,7%). Além disso, a hipoglicemia foi um fator de risco independente para mortalidade (OR 2,2; 95%IC 1,4-3,5 para glicose <40 mg/dL)¹⁰. A metanálise que resumiu o resultado destes estudos não encontrou diferença na

mortalidade entre o controle glicêmico intensivo quando comparado ao controle convencional (OR 0,9; 95%IC: 0,85-1,03)¹³.

Os estudos de Van den Berghe et al⁷ e o estudo NICE-SUGAR¹² apresentam diferenças importantes, principalmente no que se refere aos alvos do controle glicêmico, ao manejo nutricional e às taxas de hipoglicemia. Porém, estes estudos apresentam em comum a desvantagem de não terem levado em consideração o controle metabólico prévio dos pacientes à admissão na UTI.

Além dos estudos sobre hiperglicemia e hipoglicemia em pacientes criticamente doentes, um outro parâmetro glicêmico que tem sido motivo de investigação na última década é a variabilidade glicêmica, que corresponde à diferença entre a maior e a menor glicemia das 24 horas. Estudos demonstram que incrementos na variabilidade glicêmica em valores tão baixos quanto 18 mg/dL associam-se a aumento do risco de morte em 5%¹⁵.

Dessa forma, a pergunta que se impõe não é se o controle glicêmico deva ou não ser feito, mas sim como atingir alvos glicêmicos ótimos, que assegurem benefício com baixos índices de hipoglicemia. Além disso, parece haver vantagem na individualização dos alvos glicêmicos em populações distintas de pacientes criticamente doentes, havendo, por exemplo, benefício potencial de controle glicêmico intensivo em pacientes cirúrgicos. Por outro lado, pacientes sépticos parecem apresentar maior risco de hipoglicemia e assim beneficiariam-se de controle glicêmico mais permissivo¹⁶.

A doença crítica e o diabetes

Um grupo particular de pacientes em UTI são os pacientes com diabetes *mellitus* (DM). A doença aguda grave cursa comumente com resposta

inflamatória sistêmica¹⁷ e hiperglicemia³. A inflamação leva à ativação endotelial, dano mitocondrial e falência de múltiplos órgãos. Em um estudo retrospectivo publicado em 2013, Lanspa et al¹⁸ analisaram 3.529 pacientes e compararam um protocolo de controle glicêmico intensivo (80-110 mg/dL) com um protocolo de controle moderado (90-140 mg/dL), demonstrando que o controle moderado associava-se a um maior risco de morte em pacientes sem DM, mas a um menor risco de morte em pacientes com DM. Tais achados sugerem que a presença de DM e o controle metabólico prévio à internação na UTI possam influenciar o efeito do controle glicêmico em pacientes criticamente doentes. Além disso, pacientes com DM costumam apresentar maior variabilidade glicêmica.

A hemoglobina é a proteína presente nas hemácias cuja função é transportar oxigênio aos tecidos. Tendo em vista que a glicação é um processo irreversível, a hemoglobina glicada (HbA1c) é um parâmetro representativo das glicemias médias diárias durante as últimas 12 semanas, tempo médio de vida dos glóbulos vermelhos¹⁹. A HbA1c tem a vantagem de não sofrer influências da doença aguda. A American Diabetes Association sugere que se proceda à dosagem de HbA1c em todos os pacientes com DM ou hiperglicemia admitidos em hospitais que não tenham realizado este exame nos últimos três meses²⁰.

Níveis mais elevados de HbA1c associam-se de forma independente à mortalidade hospitalar^{21,22}. Valores acima de 6,5% associam-se à maior gravidade de disfunções orgânicas agudas e à maior mortalidade²³. Além disso, Egi et al²⁴ avaliaram o nível de HbA1c de pacientes antes da admissão em UTI e demonstraram que pacientes com pior controle metabólico prévio (HbA1c >6,8%) apresentavam maior mortalidade quando submetidos a controle

glicêmico intensivo, sugerindo que, em pacientes com controle metabólico ruim prévio à admissão, deva-se permitir níveis glicêmicos mais elevados. Assim, os níveis de glicemia seguros e desejáveis para alguns grupos de pacientes podem não ser para pacientes com DM com controle metabólico prévio inadequado expostos à hiperglicemia crônica. Desta forma, a medida da HbA1c no momento da admissão do paciente na UTI pode ter um papel importante na definição dos alvos de controle glicêmico.

Além de ser um marcador de prognóstico durante a doença crítica, a HbA1c consegue discriminar os pacientes com DM daqueles que cursam com hiperglicemia aguda induzida pelo estresse da doença crítica. Neste sentido, tem surgido a discussão a respeito do valor prognóstico do *gap* glicêmico e da razão da hiperglicemia de estresse (do inglês, *stress hyperglycemia ratio* [SHR]), dois marcadores de hiperglicemia aguda induzida pelo estresse, em pacientes internados em UTI. Tanto o *gap* glicêmico quanto a SHR têm a finalidade de isolar o efeito da hiperglicemia aguda, separando dos efeitos da hiperglicemia crônica. O *gap* glicêmico é definido pela diferença entre a glicemia na admissão na UTI e a glicemia média estimada, determinada a partir do valor de HbA1c (glicemia média estimada = $28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7 \text{ mg/dL}$)²⁵. O *gap* glicêmico tem sido estudado como um preditor de desfechos adversos em pacientes com infarto agudo do miocárdio²⁵ e pneumonia comunitária²⁶. Além disso, valores de *gap* glicêmico acima de 80 mg/dL parecem associar-se à maior mortalidade hospitalar em pacientes críticos com DM²⁷. A SHR, por sua vez, é definida como a razão entre a glicemia na admissão na UTI e a glicemia média estimada, determinada a partir do valor de HbA1c²⁷. Estudos têm

demonstrado que a SHR se associa de forma independente a maior risco de desenvolver doença crítica e de necessitar de internação em UTI²⁸.

Frente ao exposto, nota-se que não há consenso sobre os níveis de controle glicêmico mais adequados para pacientes criticamente doentes. Evidências sugerem que a implementação de protocolos para controle glicêmico deva ser individualizada, principalmente levando-se em consideração se o paciente tem diagnóstico prévio de DM ou não e se tem controle metabólico adequado ou inadequado. Nesse sentido, a dosagem de HbA1c pode ter um papel importante na admissão de pacientes na UTI, individualizando as metas glicêmicas e permitindo a avaliação mais ampla de parâmetros glicêmicos, além da hiperglicemia, da hipoglicemia e da variabilidade glicêmica, incluindo *gap* glicêmico e SHR.

Dessa forma, esta dissertação tem como objetivo principal investigar a associação de múltiplos parâmetros glicêmicos (hiperglicemia, hipoglicemia, variabilidade glicêmica, *gap* glicêmico e SHR) com desfechos clínicos (mortalidade, tempo de ventilação mecânica, incidência de choque, necessidade de terapia substitutiva renal, tempo de permanência hospitalar e tempo de permanência em UTI) em pacientes criticamente doentes, com e sem DM, internados em UTIs clínico-cirúrgicas. Uma avaliação mais abrangente do estado metabólico do paciente crítico, incluindo múltiplos parâmetros glicêmicos simultaneamente, pode ser uma ferramenta auxiliar na escolha de alvos de controle glicêmico personalizados para cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. ELLGER B; DEBAVEYE J; VAN DEN BERGHE G. Endocrine Interventions in the ICU. *European Journ of Intern Medicine*, 16:71-82, 2005.
2. VAN DEN BERGHE G. Beyond diabetes: saving lives with insulin in the ICU. *International Journal of Obesity*, 26, Suppl 3, S3-S8, 2002.
3. KOHL BA; DEUTSCHMAN CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care*, 12(4):325-32, 2006.
4. CANTUARIA, APC. Efeito da hiperglicemia crônica na resposta imunológica em humanos. Monografia (Biomedicina) - Universidade Católica de Brasília, 49, 2014.
5. CHAO HY; LIU PH; LIN SC *et al.* Association of In-Hospital Mortality and Dylglycemia in Septic Patients. *PLoS ONE*, 20:12(1):1-15, 2017.
6. NIVEN DJ; RUBENFELD GD; KRAMER AA *et al.* Effect of published scientific evidence on glycemic control in adult intensive care units. *JAMA Intern Med*, 175(5):801-9, 2015.
7. VAN DEN BERGHE G; WOUTERS P; WEEKERS F *et a.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl Med*, 345(19):1359-67, 2001.
8. VAN DEN BERGHE G; WILMER A; HERMANS G *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 354(5):449-61, 2006.
9. BRUNKHORST FM; ENGEL C; BLOOS F *et al.* Intensive Insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 358(2):125-39, 2008.
10. PREISER JC; DEVOS P; RUIZ-SANTANA S *et al.* A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Int Care Med*, 35(10):1738-48, 2009.
11. CLAYTON SB; MAZUR JE; CONDREN S *et al.* Evaluation of an intensive insulin protocol for septic patients in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*, 34(12):2974-8, 2006.
12. NICE-SUGAR STUDY INVESTIGATORS: FINFER S; CHITTOCK DR; SU SY *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 360(13):1283- 97, 2009.
13. WIENER RS; WIENER DC; LARSON RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*, 300(8):933-44, 2008.

14. VANHOREBEEK I; DE VOS R; MESOTTEN M *et al.* Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*,365(9453):53-9, 2005.
15. EGI M; BELLOMO R *et at.* Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulintherapy? *Crit Care*, 13(2):302, 2009.
16. GRIESDALE DE; DE SOUZA RJ; VAN DAM RM *et al.* Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *Can Med Assoc J*, 180(8):821-7, 2009.
17. BOZZA FA; SALLUH JI; JAPIASSU AM *et al.* Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*, 11(2):R49, 2007.
18. LANSPA MJ; HIRSHBERG EL; PHILLIPS GD *et al.* Moderate glucose control is associated with increased mortality compared with tight glucose control in critically ill patients without diabetes. *Chest*, 143:1226-34, 2013.
19. NETTO AP; ANDRIOLO A; FRAIGE FILHO F *et al.* Update on glycated hemoglobin (HbA1C) for assessment of glycemic control and the diagnosis of diabetes: clinical and laboratory aspects. *Bras Patol Med Lab*, 45(1):31-48, 2009.
20. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*, 39;Suppl 1:S4-5, 2016.
21. GORNIK I; GORNIK O; GASPAROVIC V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diab Res and Clin Practice*, 77(1):120-5, 2007.
22. VIANA MV; MORAES RB; FABBRIN AR *et al.* Contrasting effects of preexisting hyperglycemia and higher body size on hospital mortality in critically ill patients: a prospective cohort study. *BMC End Dis*, 14:50, 2014.
23. KOMPOTI M; MICHALIA M; SALMA V *et al.* Glycated hemoglobin at admission in the intensive care unit: Clinical implications and prognostic relevance. *Journal Crit Care*, 30:150-55, 2015.
24. EGI M; BELLOMO R; STACHOWSKI E *et al.* The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med*, 39:105-11, 2011.
25. LIAO W; SHENG CHL; HSING CHL *et al.* An elevated Glycemic Gap is associated with adverse outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Sci Rep*, 6:27770, 2016.
26. CHUAN PC; LIAO WI; CHUAN YW *et al.* An elevated Glycemic Gap is associated with adverse outcomes in diabetic patients with community acquired pneumonia. *Medicine*, 94(34): 1-9, 2015.

27. LIAO WI; WANG JC; CHANG WC *et al.* Usefulness of Glycemic Gap to predict ICU mortality in critically ill patients with diabetes. *Medicine (Baltimore)*, 94(36): e1525, 2015.
28. ROBERTS GW; QUINN SJ *et al.* Relative Hyperglycemia, a marker of critical illness: introducing the stress of hyperglycemia ratio. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(12): 4490-7, 2015.

CAPÍTULO II

ASSOCIATION OF MULTIPLE GLYCEMIC PARAMETERS AT INTENSIVE CARE UNIT ADMISSION WITH MORTALITY AND CLINICAL OUTCOMES IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A PROSPECTIVE STUDY

Priscila Bellaver, MD^{1,2}, Ariell F. Schaeffer³, Diego P. Dullius, MD⁴, Marina V. Viana, MD, PhD⁵, Cristiane B. Leitão, MD, PhD^{1,6}, Tatiana H. Rech, MD, PhD^{1,5}

Artigo original confidencial até sua publicação.

CAPÍTULO III

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Múltiplos parâmetros glicêmicos têm mostrado associação com desfechos clínicos em pacientes criticamente doentes, como relatado ao longo desta dissertação. Tão ou mais importante que demonstrar a associação das alterações da glicemia com desfechos clínicos é compreender os mecanismos pelos quais isso ocorre. Estudos demonstram que a hiperglicemia pode levar à disfunção imunológica e endotelial, influenciando tanto a migração e a capacidade fagocítica de macrófagos quanto alterando o sistema de complemento e a produção de citocinas¹. Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos do dano causado pela hiperglicemia ainda não são completamente compreendidos. Nesse sentido, parece ser relevante estudar os mecanismos moleculares que regulam a expressão dos genes dos transportadores de glicose e dos receptores de insulina.

O gene *INSR* (do inglês, *insuline receptor*) codifica uma proteína da família das tirosina-quinases. A ligação de insulina a este receptor ativa uma via de sinalização intracelular, culminando com a ativação de segundos mensageiros, como o *IRS1* e *IRS2*, que regulam a absorção e a liberação da glicose, bem como a síntese e o armazenamento de carboidratos, lipídeos e proteínas². Alterações no gene *INSR* levam à resistência à ação da insulina e à hiperglicemia crônica. A proteína *SLC2A1* (do inglês, *solute carrier family 2 member 1*), também conhecida por GLUT-1 (do inglês, *glucose transporter 1*), é amplamente difundida pelos tecidos e responsável pela manutenção dos níveis

celulares basais de glicose³. O GLUT-1 possui alta capacidade de transporte e alta afinidade pela molécula de glicose, não tendo sua atividade mediada por insulina⁴. Já a proteína *SLC2A4* (do inglês, *solute carrier family 2 member 4*), também conhecida por GLUT-4 (do inglês, *glucose transporter 4*)⁵, é regulada pela insulina. Na ausência de insulina, esta proteína integral da membrana está isolada dentro das células do tecido muscular e do tecido adiposo. Quando ocorre a estimulação pela insulina, o GLUT-4 é translocado para a superfície da célula, onde aumenta o transporte de glicose através da membrana celular, do exterior para o interior da célula. Alterações clássicas associadas a mutações nos genes codificadores dessas proteínas são o DM e a tolerância diminuída à glicose⁶. O transportador de glicose GLUT-4 é expresso em abundância nos músculos esquelético e cardíaco e no tecido adiposo. Processos inflamatórios, principalmente mediados pelo fator de necrose tumoral, diminuem a densidade dos GLUT na membrana, tornando o músculo mais resistente à captação de glicose. Em animais diabéticos, por exemplo, os níveis de GLUT-4 estão diminuídos, tanto em adipócitos quanto em células musculares cardíacas e esqueléticas⁷.

Diferentes autores têm sugerido que a hiperglicemia crônica possa ser capaz de gerar um condicionamento celular protetor contra o dano mediado pela hiperglicemia aguda durante a doença crítica⁸, o que poderia explicar em parte o “paradoxo do diabetes” na UTI, já que DM não é um fator independente para mortalidade em pacientes criticamente doentes⁹. Esse mecanismo de condicionamento celular consistiria na redução da expressão gênica (do inglês, *downregulation*) do *IRS2* (que participa das vias intracelulares sinalizadoras da insulina) e dos transportadores de glicose *GLUT-1* e *GLUT-4*

devido à exposição crônica à hiperglicemia. A análise da expressão desses genes pode esclarecer em parte o mecanismo relacionado às alterações da glicemia e do controle glicêmico em pacientes criticamente doentes. Com base nessa ideia, e a fim de compreender o mecanismo pelo qual a hiperglicemia causa lesão muscular, o nosso grupo de pesquisa propôs dois novos estudos, que apresentamos de forma sumária a seguir.

O primeiro deles tem o objetivo de avaliar a expressão do *IRS2* e dos transportadores de glicose no tecido muscular esquelético e sua relação com o estado glicêmico na admissão na UTI. No período de abril a agosto de 2018, cinquenta pacientes internados na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram submetidos a biópsias cirúrgicas do músculo vasto lateral da coxa. Essas amostras de tecido muscular estão armazenadas, aguardando as análises de expressão gênica, que serão realizadas até o final de 2019. O estudo pretende também avaliar se há diferença na expressão desses genes em pacientes com e sem diagnóstico prévio de DM.

Nessa mesma linha, a literatura mostra uma associação independente entre hiperglicemia e fraqueza muscular adquirida na UTI (FA-UTI)¹⁰. A FA-UTI consiste na fraqueza muscular generalizada que se desenvolve no curso da internação na UTI e para qual nenhuma outra causa pode ser identificada além da doença aguda e do seu tratamento. Ela pode ocorrer tanto por polineuropatia quanto por miopatia, ou pela combinação de ambas¹¹, e o seu desenvolvimento parece ter associação com os níveis glicêmicos¹²⁻¹⁴. A incidência de FA-UTI é alta, variando entre 26 a 67% dependendo do momento da avaliação e da gravidade da população estudada. Além disso, 36% dos pacientes apresenta FA-UTI no momento da alta hospitalar¹⁵. A polineuropatia

e a perda de musculatura esquelética, que acometem tanto a musculatura apendicular quanto a axial, tem impacto negativo no tempo de ventilação mecânica¹⁶⁻¹⁸ e na mortalidade em cinco anos de pacientes com síndrome da angústia respiratória do adulto¹⁹.

A fisiopatologia da FA-UTI é complexa e envolve alterações funcionais e estruturais de músculos e nervos. Os mecanismos do desenvolvimento tanto da neuropatia quanto da miopatia não são claros¹¹, mas a hiperglicemia parece desempenhar um papel importante, principalmente quando relacionada a quadros de inflamação sistêmica. A maneira como a glicose lesa os tecidos tem sido extensamente estudada. Por exemplo, a glicotoxicidade leva à apoptose das células beta, um dos mecanismos de morte celular no diabetes²⁰. Além disso, altas concentrações de glicose resultam em estresse oxidativo, disfunção mitocondrial com redução da capacidade de síntese aeróbica de ATP, ativação de caspases e apoptose em neurônios¹². Da mesma forma, estudos tem demonstrado ativação de caspases, degradação de proteínas miofibrilares e ativação da via de degradação proteica da ubiquitina em células musculares expostas a altas concentrações de glicose em cultura, sugerindo que a hiperglicemia ative vias sinalizadoras envolvidas na atrofia muscular. Um estudo de biópsias musculares de pacientes com baixa sensibilidade à ação da insulina mostrou redução da expressão do transportador GLUT-4 no sarcolema das células musculares, o que resultou na redução da captação muscular de glicose. Essa redução da expressão de GLUT-4 parece estar envolvida no desenvolvimento da FA-UTI²¹. Somado a isso, um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de polineuropatia da doença crítica é a presença de inflamação sistêmica²², que por sua vez predispõe à hiperglicemia, produzindo

um ciclo vicioso entre hiperglicemia e inflamação. Essa inter-relação entre hiperglicemia e inflamação parece promover a perda proteica muscular, especialmente de miosina, favorecendo a lise e reduzindo a síntese proteica, potencializando assim o risco de fraqueza muscular¹¹.

Assim, o papel da hiperglicemia em modular os processos de toxicidade muscular parece envolver múltiplos aspectos, como indução de disfunção mitocondrial, endotelial, inflamação e estresse oxidativo¹². O entendimento sobre os mecanismos que levam à fraqueza muscular prolongada em pacientes críticos ainda é limitado. Acreditamos que o intrincado mecanismo que associa hiperglicemia, inflamação e FA-UTI deva ser melhor estudado em estudos mecanísticos, o que poderia reduzir o problema da falta de tratamentos específicos para uma patologia tão incidente em pacientes criticamente doentes. Com esse objetivo, o segundo trabalho foi desenhado. Atualmente, nosso grupo de pesquisa está desenvolvendo um estudo em colaboração com o *Laboratory of Exercise and Health do Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETH Zurich)*, na Suíça. Neste projeto, serão realizadas biópsias musculares sequenciais em vinte pacientes, no primeiro e no quinto dia de internação na UTI. Nos cortes congelados dessas biópsias, serão avaliados tamanho e espessura da fibra muscular visando à quantificação da atrofia das fibras musculares, com determinação do tipo de fibra (tipo 1 ou tipo 2). Além disso, técnicas de imunofluorescência serão utilizadas para identificar mionúcleos, células satélite, progenitores/fibroblastos fibroadipogênicos e vasos sanguíneos. A avaliação da expressão gênica de *IRS2*, *GLUT-1* e *GLUT-4* também será realizada nessas biópsias. As peças de parafina e os cortes congelados para as análises moleculares serão enviados

para o *Laboratory of Exercise and Health*, da *ETH Zurich*, onde serão processados para as análises histológicas, imunohistoquímicas e moleculares. A presença de FA-UTI será definida clinicamente pela presença de fraqueza muscular flácida, difusa e simétrica da musculatura esquelética apendicular e respiratória, sem envolvimento de nervos cranianos²³. Além disso, será realizada avaliação ultrassonográfica do tecido muscular esquelético nos mesmos dias das biópsias, para definição da estrutura muscular por meio da ecogenicidade do tecido.

Dessa forma, por meio destes dois estudos que estão em andamento, pretendemos compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos e moleculares pelos quais a hiperglicemia causa lesão muscular esquelética. Além disso, será estudada a relação entre hiperglicemia e o desenvolvimento de FA-UTI, condição muito frequente e que resulta em desfechos desfavoráveis para os pacientes criticamente doentes a curto e longo prazos. Como não há opções específicas de tratamento da FA-UTI, esforços devem ser feitos para identificar, controlar e prevenir os seus fatores de risco, especialmente a hiperglicemia, a fim de reduzir sua incidência e suas consequências.

REFERÊNCIAS

1. CANTUÁRIA, APC. Efeito da hiperglicemia crônica na resposta imunológica em humanos. 2014. 49 f. Monografia (Biomedicina) - Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2014.
2. INSR insulin receptor [*Homo sapiens* (human)] - Gene ID: 3643, PubMed, updated on 2-Jul-2017.
3. SLC2A1 solute carrier family 2 member 1 [*Homo sapiens* (human)] - Gene ID: 6513, PubMed, updated on 2-Jul-2017.
4. BROWN, GK. Glucose transporter: Structure, function and consequences of deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis*, 23, p. 237-246, 2000.
5. SLC2A4 solute carrier family 2 member 4 [*Homo sapiens* (human)] - Gene ID: 6517, PubMed, updated on 2-Jul-2017.
6. WATSON RT; PESSIN JE. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *The End Society*. April, 2005.
7. KIRWAN JP; AGUILA LF. Insulin signaling, exercise and cellular integrity. *Biochem Society Transactions*, 31 part 6, 2003.
8. KLIP A; TSAKIRIDIS T; MARETTE A *et al.* Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J*, 8(1):43-53, 1994.
9. KRINSLEY JS; FISER M. The diabetes paradox: diabetes is not independently associated with increased mortality in critically ill patients. *Hosp Pract*, 40(2):31-5, 2012.
10. NANAS S; KRITIKOS K; ANGELOPOULOS E *et al.* Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand*, 118: 175-81, 2008.
11. HERMANS G; VAN DEN BERGHE G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*, 19: p. 274, 2015.
12. CALLAHAN LA; SUPINSKI GS. Hyperglycemia and acquired weakness in critically ill patients: potential mechanisms. *Crit Care*, 13(2): p.125, 2009.
13. DE JONGHE B; LACHERADE JC; SHARSHAR T *et al.* Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med*, 37:S309-15, 2009.

14. YANG T; LI Z; JIANG L *et al.* Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 138:104-114, 2018.
15. FAN E; DOWDY DW; COLANTUONI E *et al.* Physical Complications in Acute Lung Injury Survivors: A Two-Years Longitudinal Prospective Study. *Crit Care Med*, 42: 849-59, 2014.
16. DE JONGHE B; BASTUJI-GARIN S; DURAND MC *et al.* Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*, 39:2007–2015, 2007.
17. HERMANS G; WILMER A; MEERSSEMAN W *et al.* Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*, 175: 480-9, 2007.
18. WEBER-CARSTENS S; KOCH S; SPULER S *et al.* Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med*, 37: 2632–2637, 2009.
19. DINGLAS VD; ARONSON FL; COLANTUONI E *et al.* Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. *Crit Care Med*, 45(3): p. 446-453, 2017.
20. CNOP M; WELSH N; JONAS JC *et al.* Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*, 54 Suppl 2: S97-107, 2005.
21. WEBER-CARSTENS S; SCHNEIDER J; WOLLERSHEIM T *et al.* Critical illness myopathy and GLUT4: significance of insulin and muscle contraction. *Am J Respir Crit Care Med*, 187: 387-96, 2013.
22. PUTHUCHEARY ZA; RAWAL J; MCHPHAIL M *et al.* Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA*, 310: 1591-1600, 2013.
23. BIERBRAUER J; KOCH S; OLBRICHT C *et al.* Early type II fiber atrophy in intensive care unit patients with nonexcitable muscle membrane. *Crit Care Med*, 40: 647-650, 2012.