

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares

CARMEN MARIA LAZZARI

**IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E INFLAMATÓRIAS DA INFUSÃO
CONTÍNUA DE INSULINA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
IMPLANTE DE *STENT* CORONARIANO E EM PACIENTES
GRAVEMENTE ENFERMOS**

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre
2011

CARMEN MARIA LAZZARI

**IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E INFLAMATÓRIAS DA INFUSÃO
CONTÍNUA DE INSULINA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
IMPLANTE DE *STENT* CORONARIANO E EM PACIENTES
GRAVEMENTE ENFERMOS**

**Tese de Doutorado entregue ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares
da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
como requisito para obtenção do título de Doutor.**

**Orientador: Prof. Dr. Marco Vugman Wainstein
Co-orientador: Profa. Dra. Beatriz D'Agord Schaan**

**Porto Alegre
2011**

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos...

Durante esta caminhada deparei-me com inúmeras barreiras, algumas tão difíceis que se não tivesse ao meu lado pessoas tão maravilhosas certamente minha jornada tornar-se-ia mais difícil. Dedico essa vitória a todos aqueles que de alguma forma ajudaram-me a tornar esse momento possível.

Agradeço ao meu pai (in memoriam), o grande impulsionador de toda esta trajetória educacional e por acreditar na minha capacidade de realizá-la;

À minha mãe, irmãs, irmão, cunhado, cunhada e sobrinhos queridos, pelo amor incondicional entendendo a ausência neste período de tempo;

Aos meus amigos, pelo apoio e carinho dedicados;

À enfermeira Eneida Rejane Rabelo da Silva, amiga e colega, por acreditar na minha capacidade de desenvolver este trabalho;

Ao meu orientador, Dr. Marco Vugman Wainstein pelo apoio, compreensão, paciência e competência demonstrados durante a execução deste trabalho;

À minha co-orientadora, Dra. Beatriz D'Agord Schaan pelos ensinamentos e apoio dedicados;

À amiga e colega, Simone de Souza Fantin companheira desta longa jornada, com quem foi possível dividir todas as angústias e anseios desta caminhada;

Agradeço em especial à Priscila Ledur, em breve, colega enfermeira, pelo auxílio dedicado a esta pesquisa, pelo trabalho desenvolvido e presença constante e incondicional diante das necessidades;

A todos meus colegas que trabalham no Centro de Tratamento Intensivo do HCPA que de uma forma ou outra, sempre me apoiaram nesta caminhada e muito me auxiliaram no reajuste de minha jornada de trabalhos par que eu pudesse cumprir com meus deveres;

A todos os funcionários do Serviço de Hemodinâmica-HCPA que direta ou indiretamente contribuíram para que a coleta de dados fosse possível;

Agradeço também a enfermeira Maria Karolina Feijó pela colaboração na coleta de dados;

À Melissa Markoski, Fernanda dos Santos Oliveira, Daiane Silvello e Elton Ferlini pelo apoio no processamento das amostra e cálculo dos resultados quando da identificação do sCD40L, IL-6 e ET-1 ;

...enfim, a todos que eu não tenha mencionado e que estiveram presentes nesta caminhada,

A vocês, o meu sincero MUITO OBRIGADA!

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Figura 1. Esquema ilustrativo dos fatores envolvidos na aterogênese	16
Tabela 1. Processos inflamatórios da disfunção endotelial, formação da placa aterosclerótica e principais efeitos biológicos.....	18
Quadro 1. Expressão de CD40 e CD40L em células vasculares ou imunes	34

ARTIGO 1

Figura 1. Desenho da alocação dos pacientes (CONSORT)	60
Figura 2. Glicemia e doses de insulina administradas nos grupos estudados	63
Figura 3. Marcadores inflamatórios antes e após a intervenção	64
Tabela 1. Características demográficas e clínicas basais da população estudada.....	61
Tabela 2. Características do procedimento de angioplastia	62
Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) diagram depicting subject flow	79
Figure 2. Glycemia and insulin doses administered in the groups studied	81
Figure 3. Inflammatory markers	85
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline	79
Table 2. Characteristics of the procedure of angioplasty	80

ARTIGO 2

Figura 1- Evolução da glicemia entre os grupos experimentais	95
Tabela 1 – Caracterização da amostra nos diferentes grupos	93
Tabela 2 – Comparação dos valores de glicemia entre os grupos experimentais	94
Figure 1- Evolution of blood glucose between the groups	103
Table 1 – Sample characterization by groups	102
Table 2 – Inter-groups blood glucose levels comparison	103

LISTA DE ABREVIATURAS

AGL - Ácidos Graxos Livres
BARI - Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
CRM - Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
CV - Cardiovascular
DAC – Doença Arterial Coronariana
DCCT - Diabetes Control and Complications Trial
DCV – Doença Cardiovascular
DIGAMI - Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
DM – Diabete Mellitus
DM2 – Diabete Mellitus tipo 2
ET-1 – endotelina 1
GIK - infusão de insulina, glicose e potássio
HbA1c – Hemoglobina Glicada
HDL – lipoproteína de alta densidade
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
IL-6 - Interleucina 6
IMC – Índice de Massa Corporal
ICP- Intervenção Coronariana Percutânea
IRAS - Insulin Resistance Atherosclerosis Study
LDL – lipoproteína de baixa densidade
MMPs – matriz metaloproteinases
NO – óxido nítrico
PAI-1 - Inibidor-1 do Ativador do Plasminogênio
PCR – Proteína C Reativa
PCR-us - Proteína C Reativa ultra sensível
ROS - Espécies Reativas de Oxigênio
sCD40L – Cluster de Diferenciação 40 Ligante Solúvel
SM – Síndrome Metabólica
TIMI - Trombólise em Infarto do Miocárdio
TNF α - Fator de Necrose Tumoral alfa
UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 HIPÓTESES	13
3 OBJETIVOS	13
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
4.1 INFLAMAÇÃO E ATEROGÊNESE	15
4.1.1 Inflamação	15
4.1.2 Aterogênese	15
4.2 HIPERGLICEMIA	19
4.2.1 Hiperglicemia e a função imune	19
4.2.2 Hiperglicemia e o sistema cardiovascular	19
4.2.3 Hiperglicemia e trombose	20
4.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETE MELLITUS E DOENÇA CARDIOVASCULAR	20
4.4 ANGIOPLASTIA CORONÁRIA	22
4.5 LESÃO ATEROSCLERÓTICA E ANGIOPLASTIA CORONÁRIA	23
4.6 Mecanismos para lesão cardiovascular no DM	23
4.6.1 Pré-condicionamento	23
4.6.2 Lesão isquemia-reperfusão	23
4.6.3 Reestenose	24
4.7 MECANISMOS CARDIOPROTETORES DA INSULINA	24
4.7.1 Efeito sobre o metabolismo dos substratos	24
4.7.2 Efeito sobre a vasodilatação coronariana	24
4.7.3 Efeito na sobrevivência celular	25
4.7.4 Efeito antioxidante	25
4.7.5 Efeito antiinflamatório	26
4.8 UTILIZAÇÃO DA INSULINA EM PACIENTES DIABÉTICOS	26
4.8.1 Pacientes diabéticos após infarto agudo do miocárdio	26
4.8.2 Pacientes diabéticos após angioplastia	27
4.9 MARCADORES DE INFLAMAÇÃO	28
4.9.1 Proteína C reativa (PCR)	28
4.9.2 Interleucina 6 (IL-6)	32
4.9.3 CD40, CD40L e sCD40L	33
4.9.4 Endotelina 1(ET-1)	37
4.10 TERAPIA INSULÍNICA NO PACIENTE CRÍTICO	39
4.11 ADSORÇÃO DA INSULINA	40
REFERÊNCIAS	43
ARTIGO 1 - MARCADORES INFLAMATÓRIOS APÓS INSULINA INTRAVENOSA EM INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA COM <i>STENT</i> EM DIABETE MELITUS TIPO 2: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO	54

ANEXO A - PROTOCOLO INSULINA ENDOVENOSA CONTÍNUA PÓS-ICP	71
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	72
ARTIGO 1 - INFLAMMATORY AND OXIDATIVE STRESS MARKERS AFTER INTRAVENOUS INSULIN IN PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION WITH STENT IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	73
ARTIGO 2 - EFICIÊNCIA DA SOLUÇÃO DE INSULINA: COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES TEMPOS DE MANUTENÇÃO DA SOLUÇÃO	90
ANEXO B - PROTOCOLO DE INFUSÃO DE INSULINA - HOSPITAL GERAL DE PORTO ALEGRE.....	98
ARTIGO 2 - EFFECTIVENESS OF INSULIN SOLUTION: A COMPARISON BETWEEN DIFFERENT TIMES FOR MAINTAINING THE SOLUTION	99

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica que tem aumentado sua incidência e prevalência em décadas recentes, no mundo todo, principalmente pelo aumento do DM tipo 2 (DM2), o qual representa cerca de 90% de todos os casos de diabetes. O DM não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. Essa hiperglicemia é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos [1]. O DM já afeta cerca de 246 milhões de pessoas em todo o mundo. A estimativa é de que, até 2025, esse número aumente para 380 milhões. No Brasil, a ocorrência média de DM na população adulta (acima de 18 anos) é de 5,2% [2]. Pacientes idosos são os mais afetados pela doença [3]. No Brasil, a diabetes atinge 18,6% da população com idade superior a 65 anos [2].

O DM cursa com complicações crônicas micro e macrovasculares que aumentam muito a morbidade e mortalidade nesses pacientes. A doença macrovascular (doença arterial coronária, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica) é responsável pela maioria da morbi-mortalidade associada ao DM2 [3]. O risco de morte entre pessoas com DM é duas vezes maior que nos sem DM de mesma idade [4]. DM foi a 7ª causa de morte nos USA em 2006 e a doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DM, sendo 2 a 4 vezes maior que nos sem DM [4].

Considerando-se especificamente a doença arterial coronariana (DAC), de ampla incidência na população, responsável por importante morbi-mortalidade nos dias atuais, sabe-se que a presença de DM é fator de risco independente para essa doença, determinando mais frequentemente lesões de múltiplas artérias, formação de ateromas instáveis (mais vulneráveis à ruptura), o que leva a pior prognóstico desses pacientes, menor sobrevida em curto prazo, maior risco de recorrência da doença e pior resposta aos tratamentos propostos [5-7]. O paciente diabético tem um pior prognóstico devido aos mecanismos diretamente relacionados à hiperglicemia sobre a função imunológica [8], leucocitária [9], sobre o crescimento de patógenos, permeabilidade vascular e por mecanismos relacionados a efeitos da hiperglicemia crônica sobre a vasculatura, determinando as complicações micro e macrovasculares crônicas do DM [10].

Suspeita-se que a hiperglicemia por si ou a resistência à insulina leva à coagulopatia em pacientes diabéticos [11]. Descobertas da presença de fatores

inflamatórios circulantes como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) levam a crer que possam ser causas da resistência à insulina e obesidade. Então, a inflamação causada por elevadas concentrações de glicose induz à vasoconstrição, estado pró-trombótico e produz trombose após inflamação [12].

No estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [13], o risco em 10 anos, para todas as complicações macrovasculares, foi quatro vezes maior do que para complicações microvasculares [3]. Segundo Monteiro et al. [3], a DAC é a principal causa de morte entre pacientes diabéticos, e mulheres têm um maior risco cardiovascular (CV) que os homens.

A aterosclerose é um processo multifatorial influenciado por fatores predisponentes como história familiar positiva, sexo masculino, idade a partir da quinta década, hipertensão arterial, DM, sedentarismo, tabagismo e condições de estresse [14, 15]. Altas concentrações de colesterol, principalmente da lipoproteína de baixa densidade (LDL), e baixas concentrações da lipoproteína de alta densidade (HDL), são importantes fatores de risco para aterosclerose [14-16].

O primeiro passo para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica é a presença de disfunção no endotélio cujo primeiro e mais importante marcador é a redução na atividade do óxido nítrico (NO) [15, 17]. A disfunção endotelial causa lesão no endotélio, altera sua homeostase e, conseqüentemente, afeta a sua permeabilidade, a vasoconstrição e a coagulação. Esse conjunto de alterações desencadeia uma resposta inflamatória e imunológica compensatória do endotélio, que pode levar ao desenvolvimento da placa aterosclerótica [15, 16].

A aterosclerose é então caracterizada como uma proliferação celular acompanhada de acúmulo de lipídios e que, com o seu desenvolvimento progressivo, tende a ocupar a luz arterial. Embora o estreitamento luminal causado pela instalação da placa aterosclerótica contribua para as manifestações clínicas da doença, o desenvolvimento de um trombo arterial sobreposto à placa com ruptura é o responsável pela maioria das manifestações agudas e potencialmente letais da doença [18].

Apesar de a angioplastia coronariana transluminal percutânea trazer um grande benefício aos pacientes com lesões estenóticas de artérias coronárias, esse tem sido limitado devido à alta incidência de reestenose. A introdução de *stents* coronarianos tem melhorado significativamente os resultados, a curto e longo prazo, mas a reestenose ainda

ocorre em aproximadamente 15-30% dos pacientes dentro de 6 meses [19]. Posteriormente, o surgimento de *stents* farmacológicos eluídores de medicamentos com propriedades anti-proliferativas, reduziu significativamente as taxas de reestenose angiográfica e clínicas para valores abaixo de 10% [20], porém não conseguiu reduzir as taxas de mortalidade total [21].

Reestenose é um processo fisiopatológico que ocorre após a lesão vascular com um balão ou *stent*. A lesão do vaso leva a uma excessiva reparação do mesmo e eventual proliferação neointimal [19]. Mesmo com a grande redução no número de fatalidades em pacientes que sofrem infarto do miocárdio [22-24] ao realizarem angioplastia coronária transluminal percutânea, a taxa de reestenose ou reestreitamento ainda é elevada [22-25]. Estas taxas são significativas porque a reestenose pode levar a eventos coronários como infarto do miocárdio ou necessidade de revascularização da lesão original. Em um estudo de 410 pacientes randomizados para receber *stent* Palmaz-Schatz ou angioplastia por balão, a revascularização, devido à recorrência de infarto do miocárdio, foi necessária em 10,2% da população que usou *stent* e 15,4% da população que fez angioplastia por balão [22].

Cutlip e colaboradores [26] demonstraram que o DM é um forte preditor para reestenose, com risco de quase 50%, no vaso-alvo revascularizado, em 1 ano de seguimento. Carrozza e colaboradores foram os primeiros autores a descreverem uma maior frequência de reestenose em diabéticos comparados a não-diabéticos que usaram o *stent* Palmaz-Schatz (49% vs. 32%) [27]. O risco aumentado de reestenose intra-*stent* nos pacientes com DM deve-se à maior hiperplasia neointimal secundária à resposta inflamatória exagerada. Parte do ganho luminal adquirido imediatamente após o procedimento fica comprometida, reduzindo-se novamente a luz do vaso tratado. Ainda assim, seu uso constituiu-se na melhor estratégia quando não se tratam de vasos pequenos [28]. Van Belle e colaboradores [29] apontaram uma taxa de reestenose de 63% para a angioplastia convencional contra 36% para os *stents*, em pacientes diabéticos tratados percutaneamente, dados esses que foram ratificados pelos achados do ‘*Stress trial*’ (60% vs. 24%) [22]. Embora longe do ideal, o uso de *stents* oferece vantagens quando comparado à angioplastia convencional e é a estratégia terapêutica preferida, especialmente naqueles pacientes com vasos maiores do que 3 mm de diâmetro e doença restrita a um ou dois vasos.

Dados obtidos em nosso meio demonstram que a taxa de sucesso clínico do procedimento de implante de *stent* é menor nos pacientes diabéticos (88% vs. 92%; $p=0,05$). Seguimento tardio dos pacientes (1 ano) mostra que os pacientes diabéticos apresentam taxas de eventos maiores do que os não diabéticos: eventos cardiovasculares maiores (8,4% vs. 4,9%; $p=0,06$), nova revascularização do vaso alvo (12,3% vs. 8,0%; $p=0,06$), óbito (5,4% vs. 2,5%; $p=0,03$) e reestenose clínica (nova angioplastia, nova cirurgia, infarto agudo do miocárdio ou óbito) (16,3% vs. 9,3%; $p=0,003$) [30].

Embora o tratamento da hiperglicemia tenha se mostrado eficaz em reduzir a incidência e desenvolvimento de complicações crônicas microvasculares [13, 31, 32], o mesmo vinha sendo questionado em relação às complicações macrovasculares. Em ambos, DM tipo 1 [31] e DM tipo 2 [13, 32, 33] o controle intensivo da glicose afetou a doença macrovascular menos que a microvascular.

Dados recentes, no entanto, mostram que também estas complicações podem ser reduzidas com o controle glicêmico intensivo [34, 35], embora a intensidade deste controle possa ser questionada [36-41]. Está agora bem estabelecido que elevados níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) estão fortemente relacionados com ambos, complicações micro e macrovasculares do DM [42].

Corpus e colaboradores [43] avaliaram o efeito do controle glicêmico prévio à revascularização de vaso-alvo durante a intervenção coronariana entre um grupo de pacientes diabéticos (179 pacientes) comparado com pacientes não-diabéticos (60 pacientes). Pacientes que tinham um controle glicêmico ótimo, definido como $HbA1c \leq 7\%$, tinham uma taxa de revascularização do vaso alvo de 15%, comparado com 34% entre os que apresentavam $HbA1c > 7\%$, comparável à que apresentavam os pacientes não diabéticos (18%). $HbA1c > 7\%$ foi o maior preditor independente para a revascularização do vaso alvo. Outro dado importante é a observação de taxas similares de revascularização entre pacientes diabéticos e não-diabéticos, ambos com ótimo controle glicêmico [44].

Portanto, apesar das intervenções coronarianas percutâneas desempenharem um papel fundamental no manejo dos pacientes com cardiopatia isquêmica, anormalidades vasculares e metabólicas características do DM resultam em maior incidência de reestenose e complicações e, pior evolução clínica.

Embora não bem entendido, a ocorrência de reestenose está associada com vários mecanismos incluindo redução da elasticidade, formação de trombos mediados por

plaquetas, proliferação de células musculares lisas e remodelamento vascular [22]. Fisiopatologicamente pode ser associado a uma cicatrização de ferida na qual há inflamação, granulação e formação de matriz. Inicialmente, há exposição de células endoteliais e agregação de plaquetas levando à trombose. As plaquetas contêm proteínas como fator de crescimento derivado de plaquetas que são liberados. Fatores de crescimento como os dos fibroblastos são também liberados e é iniciada a reendotelização do vaso danificado por células inflamatórias, células do músculo liso e endoteliais. Neste momento, as células de músculo liso são também induzidas à proliferação [25]. Prevenir a reestenose após uma bem sucedida angioplastia permanece uma das mais desafiantes tarefas no tratamento da doença coronária obstrutiva. Recentes estudos sugerem que o manejo farmacológico para reduzir a incidência e grau de reestenose é necessário e possível [45].

Os clássicos estudos *Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI) [46] e UKPDS [13] nos indicam a possibilidade de uso de insulina exógena no DM, o que levaria à redução da glicemia e melhora de outros parâmetros alterados relacionados ao mau controle glicêmico, reduzindo assim o risco de complicações e de mortalidade em longo prazo.

Na comparação de pacientes diabéticos em uso de insulina ou não que realizaram angioplastia, os dados são um pouco conflitantes. O estudo realizado por Joseph et al. [47] mostrou que a evolução em curto e médio prazo é similar. Em contrapartida, a mortalidade geral em longo prazo é maior nos pacientes com DM em uso de insulina (9,3% vs. 2,4%), provavelmente por se tratar de uma população de ainda maior risco e comorbidades associadas. Também Abizaid e colaboradores [48] observaram uma pior evolução dos pacientes com DM em uso de insulina quando comparados aos com DM não usuários de insulina. A mortalidade hospitalar foi de 2% vs. 0%, a incidência de revascularização do vaso alvo 28% vs. 18%, e a sobrevida livre de qualquer evento em 1 ano de 60% vs. 70%. Dois estudos em humanos utilizaram insulina após angioplastia, ambos sob a forma de infusão GIK (infusão de insulina, glicose e potássio) [49, 50], não objetivando níveis glicêmicos específicos, em pacientes após infarto, diabéticos ou não, que fizeram angioplastia primária. O primeiro estudo avaliou pequeno número de pacientes, demonstrando que não havia redução do estresse oxidativo após angioplastia primária em pacientes que usaram GIK [49]. Já no segundo, com grande número de pacientes avaliados, os resultados, com este tipo de esquema, não reduziram a mortalidade em 30 dias no total

de pacientes estudados, mas o fez no subgrupo de indivíduos sem insuficiência cardíaca [50].

Com relação ao processo inflamatório local, a inflamação pode ser detectada por técnicas de imagem bem como técnicas emergentes como identificação da temperatura ou heterogeneidade do pH (medida da concentração de íons hidrogênio). O mesmo processo inflamatório pode ser detectado sistemicamente por medida de marcadores inflamatórios [51]. Marcadores inflamatórios têm sido associados a futuros eventos cardiovasculares em estudos epidemiológicos e clínicos. O mais confiável e acessível para uso clínico é a proteína C-reativa ultra sensível (PCR-us) [51]. Altos níveis de PCR-us predizem maiores taxas de reestenose [52]. Os marcadores inflamatórios têm importante papel no prognóstico da reestenose após a realização de angioplastia coronária transluminal [16, 53]. A intensidade da infiltração de macrófagos no segmento arterial tratado foi maior nas artérias que evoluíram com reestenose, segundo estudo de Moreno e colaboradores [54]. A redução da expressão de moléculas de adesão pelo endotélio (P-selectina e E-selectina) pode diminuir a frequência de reestenose após angioplastia coronária transluminal [55, 56]. Nenhum trabalho até o momento avaliou o efeito antiinflamatório agudo da insulina após infusão intravenosa em pacientes com diabetes e DAC estável submetidos à angioplastia com colocação de *stent*.

Pietersma et al. [57] demonstraram que a presença de monócitos circulantes ativados foi preditor de maior perda luminal após 6 meses da realização da angioplastia. Seus dados sugeriram que a desativação da cascata inflamatória, principalmente nos indivíduos nos quais esse processo é intenso e sustentado, poderia limitar o grau de hiperplasia intimal e a frequência de reestenose clínica.

O estudo de Corpus e colaboradores [43] demonstrou que pacientes com controle glicêmico ótimo obtiveram menores índices de reestenose, reinternação por causa cardiológica e angina recorrente versus aqueles que apresentavam pior controle glicêmico, por ocasião da angioplastia, quando reavaliados após 12 meses. Portanto, idealmente, o melhor controle glicêmico possível deveria ser objetivado para a realização de angioplastia. Se o controle glicêmico agudo após o procedimento é efetivo na redução destas complicações, não se sabe.

O controle glicêmico agudo é obtido através da infusão contínua de insulina. Na literatura existem vários protocolos descritos com diferentes estratégias e recomendações

[58-60]. Estes objetivam níveis alvo adequados à situação de saúde e de acordo com características da instituição. Para a aplicação de um protocolo, a equipe de enfermagem deve estar preparada proporcionando um controle adequado e evitando eventos adversos, como hipoglicemia.

Diante das colocações feitas, acreditamos que normalizando a glicemia, com uso agudo de insulina, proporcionaria aos pacientes diabéticos com DAC estável uma redução no processo inflamatório desencadeado pelo procedimento de colocação de *stent* e pela própria hiperglicemia, reduzindo a possibilidade de reestenose.

2 OBJETIVOS

OBJETIVOS ARTIGO I

1. Avaliar o efeito do controle glicêmico agudo intensivo através da infusão contínua de insulina *vs.* controle glicêmico usual sobre o processo inflamatório imediatamente após angioplastia coronariana eletiva com o uso de *stent*;
2. Avaliar o efeito do controle glicêmico agudo intensivo através da infusão de insulina contínua *vs.* controle glicêmico usual sobre a taxa de sucesso clínico e ocorrência de eventos cardíacos adversos (morte, infarto do miocárdio, necessidade de novos procedimentos de revascularização e hospitalizações) em pacientes diabéticos submetidos à angioplastia coronariana com implante de *stent* nas fases precoce (internação hospitalar) e tardia (após 6 meses), do procedimento de angioplastia.

OBJETIVOS ARTIGO II

1. Comparar as glicemias obtidas durante o uso de dois protocolos diferentes de administração de insulina quanto ao tempo de troca da solução, nas primeiras 24 horas de uso, sendo a concentração da solução a mesma;
2. Comparar as taxas de hipoglicemias obtidas durante o uso de dois protocolos diferentes de administração de insulina quanto ao tempo de troca da solução, nas primeiras 24 horas de uso, sendo a concentração da solução a mesma.

3 HIPÓTESES

HIPÓTESE ARTIGO I – A infusão de insulina contínua, iniciada imediatamente após angioplastia eletiva em pacientes diabéticos, com o objetivo de normalizar a glicemia, poderá reduzir o processo inflamatório inerente a este procedimento e à hiperglicemia, resultando em melhoria destes parâmetros.

HIPÓTESE ARTIGO II - Não há diferença no controle glicêmico de pacientes críticos, ao se promover a troca da solução de insulina contínua, em 6 ou 24 horas.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 INFLAMAÇÃO E ATEROGÊNESE

4.1.1 Inflamação

Inflamação é um processo reacional complexo, no qual participam diversas células, moléculas mediadoras, sistemas enzimáticos e vias de sinalização, entre outras, como tentativa de destruir o agente agressor e reparar o dano tecidual. Na fase aguda, os leucócitos migram para a região lesada a fim de destruir os agentes potencialmente responsáveis pela lesão em desenvolvimento. Esta resposta é benéfica, porém na inflamação crônica pode ocorrer a completa degeneração de um tecido. Este infiltrado leucocitário, nas primeiras 24-48h é constituído principalmente de neutrófilos e após, vai tornando-se crônico e as células predominantes passam a ser do tipo mononuclear, como macrófagos e linfócitos. Um dos mediadores que intervém nessa transição, no recrutamento de neutrófilos para monócitos, é a IL-6, uma citocina pleiotrópica (múltiplos efeitos) considerada ativador da inflamação de fase aguda, mas que também intervém na resposta crônica como agente pró-inflamatório, sendo o principal indutor da proteína C reativa (PCR), do fibrinogênio e da proteína amilóide A.

4.1.2 Aterogênese

A aterosclerose é um processo inflamatório dinâmico do endotélio em resposta à lesão arterial (Figura 1) [6, 61, 62]. O endotélio é uma camada celular contínua, que separa o sangue da parede dos vasos, e é muito especializado metabolicamente. As células do endotélio secretam uma grande variedade de moléculas ativas e por possuírem permeabilidade seletiva também são uma importante barreira à passagem de células e proteínas [15, 17]. O período de vida esperado de uma célula endotelial em adultos é cerca de 30 anos. Após este período, as células tendem a morrer e são substituídas pelo crescimento de células vizinhas. O endotélio regenerado parece não possuir a mesma habilidade para liberação dos fatores que inibem a contração, e sua resposta a estímulos torna-se diminuída [63].

Uma das importantes moléculas ativas produzidas e secretadas pelo endotélio é o óxido nítrico (NO), um potente oxidante e vasodilatador endógeno [64]. Além de ser responsável pela manutenção do tônus vascular, o NO inibe a proliferação de células musculares lisas e a peroxidação dos lipídeos e, diminui a adesão de macrófagos e plaquetas ao endotélio [65]. Portanto, o endotélio é responsável pelo controle de importantes funções como a de provocar vasodilatação, inibir a migração e a adesão de leucócitos e a migração e a proliferação de células musculares lisas, participando ativamente das reações inflamatórias e imunes, além de inibir a adesão e a agregação plaquetária e, conseqüentemente, a coagulação [15].

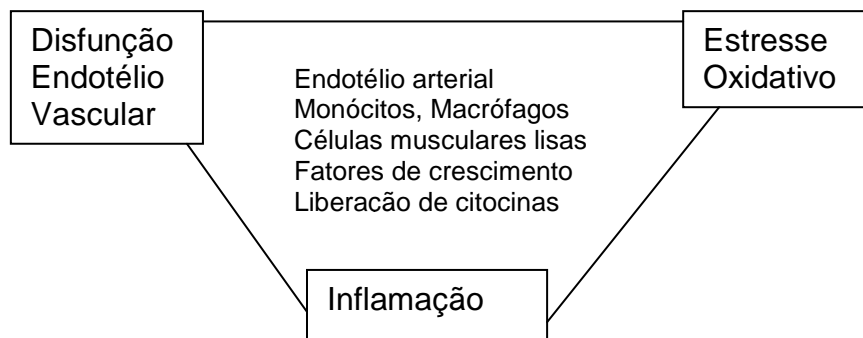


Fig. 1. Esquema ilustrativo dos fatores envolvidos na aterogênese
Fonte: Sousa et al.[66]

São vários os estímulos capazes de causar disfunção endotelial e entre eles podemos citar: a presença de lipoproteínas nas suas formas modificadas, por possuírem efeitos deletérios sobre o endotélio e células musculares lisas; a presença de hipertensão arterial, por aumentar a síntese protéica e causar hipertrofia do músculo liso; a presença de hiperglicemia por causar glicação de macromoléculas, inclusive lipoproteínas; a presença de tecido adiposo, principalmente visceral, por possuir ação pró-inflamatória; a presença de altas concentrações de homocisteína, por ser tóxico ao endotélio e pró-trombótica e, a presença de agentes infecciosos, principalmente o *citomegalovírus*, a *Escherichia coli* e a *Chlamydia pneumoniae* por produzirem estímulos inflamatórios [15, 16, 18].

As diferentes formas de agressão levam as células endoteliais a expressarem em sua superfície moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) que aumentam a aderência do endotélio a leucócitos e plaquetas, assim como aumentam a permeabilidade do endotélio a lipoproteínas e outros constituintes plasmáticos. A agressão também induz o endotélio a

apresentar propriedades pró-coagulantes e a produzir moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento [16].

Quando a resposta inflamatória não neutraliza de forma efetiva os agentes causadores da agressão, ocorre estímulo à proliferação de células musculares lisas e à migração de monócitos e linfócitos T, pelo aumento na concentração de uma ou mais moléculas de adesão e de moléculas quimiotáticas (quimiotaxia é o nome dado ao processo de locomoção de células em direção a um gradiente químico) [16, 64]. Ao migrarem para o sítio da lesão, os monócitos e linfócitos aderem ao endotélio e penetram na íntima arterial, auxiliados por várias moléculas quimiotáticas. Uma vez na íntima, os monócitos se diferenciam em macrófagos e são capazes de reconhecer e internalizar lipoproteínas modificadas, como por exemplo, a LDL oxidada [14-16, 64]. A constante captação das lipoproteínas faz com que, no espaço subendotelial, os macrófagos se tornem repletos de lipídios, convertendo-se em células espumosas [64, 67]. Neste estágio a lesão apresenta-se sob a forma de estria gordurosa, caracterizada pela presença de células espumosas e linfócitos T, ambos situados abaixo da monocamada do endotélio [15].

A migração das células brancas para dentro da parede arterial se acompanha da liberação de agentes pró-inflamatórios, sobretudo de interleucinas, fator de necrose tumoral, CD40 ligante (CD40L), ciclooxigenase-2 e metaloproteinases (MMP). O estado de inflamação se retroalimenta positivamente, adquirindo alcance sistêmico, com liberação adicional de citocinas pelos leucócitos, maior agregação de partículas de LDL oxidado na superfície endotelial, produção e liberação hepática de substâncias inflamatórias, como a PCR, ativação da cascata inflamatória sistêmica e do sistema do complemento [68].

Nesse processo inflamatório crônico, forma-se um ciclo de acúmulo de células mononucleares, migração de células musculares lisas e formação de tecido fibroso [16]. Caracteriza-se assim a formação de um ateroma típico constituído por capa fibrosa e núcleo com tecido necrótico e lipídios. Nesse ponto do processo, a artéria não consegue mais compensar a dilatação, a lesão invade o lúmen gradativamente e altera o fluxo sanguíneo e a elasticidade das artérias [15, 69, 70]. A tabela 1 nos mostra os efeitos biológicos a partir da disfunção endotelial com formação da placa aterosclerótica.

Tabela 1. Processos inflamatórios da disfunção endotelial, formação da placa aterosclerótica e principais efeitos biológicos

Alteração da Função	Principais Mediadores Diretos	Elementos Celulares	Resposta Inflamatória	Efeito Biológico
Adesividade Permeabilidade	Moléculas adesão Integrinas Selectinas LDL-oxidado	Cél.endoteliais Monócitos Macrófagos Linfócitos T Plaquetas	↑Citocinas ↑IL1,2,6,7,8,18 ↑Interferon ↑CD40L ↑MMP ↑COX2	-Recrutamento adicional de elementos celulares -Agregação LDL oxidada -Ativação da cascata inflamatória -Ativação do complemento -Sequestro macrófagos (cél.espumosas) -Proliferação de CML
Proliferação celular	TNF-alfa IL-1 PDGF FGF MMP	Células musculares lisas	-Proliferação de CML -Síntese colágeno (capa fibrosa) -Degradação matriz extracelular	-Formação placa madura -Remodelamento positivo
Trombogênese	Fosfolipase A2 Angiotensina II Endotelinas Serotonina Tromboxane Leucotrienos Toxinas do cigarro Oxidantes	-Plaquetas -Células endoteliais	-Perda das propriedades anticoagulantes -Estado trombogênico	-Hemorragia intraplaca -Ruptura da capa fibrosa -Trombose -Embolização

IL: interleucina; CD40L: CD40 ligante; MMP: metaloproteinases; COX: ciclooxigenase; TNF: fator de necrose tumoral; PDGF: fator de crescimento plaquetário; FGF: fator de crescimento fibroblástico; CML: células musculares lisas.

Fonte: Albuquerque et al. [68]

Lesões estáveis avançadas usualmente possuem uma densa e uniforme capa fibrosa. A ruptura da capa fibrosa geralmente ocorre em locais onde, além da inflamação, há um núcleo rico em lipídeos extracelulares, principalmente colesterol e seus ésteres, e uma capa

fibrosa fina infiltrada por células espumosas, por serem estes os locais mais instáveis [18, 64]. A formação do núcleo rico em lipídeos extracelulares ocorre durante a progressão da aterosclerose, onde células endoteliais, macrófagos e células musculares lisas morrem por apoptose ou necrose e liberam seu conteúdo lipídico. Além disso, lipoproteínas aterogênicas podem se acumular na camada íntima e compor o núcleo lipídico da placa sem terem sido primeiramente internalizadas pelas células espumosas [64].

4.2 HIPERGLICEMIA

A hiperglicemia provoca prejuízos no organismo e para tentar elucidar quais os mecanismos envolvidos, estudos têm sido realizados tendo como alvo o sistema imunológico, mediadores inflamatórios, resposta vascular e resposta de células neuronais [71].

Umpierrez et al.[72] e Van den Berghe et al.[60] mostraram que tratar a hiperglicemia na hospitalização resulta em diminuição da morbidade. Esposito et al. [73] demonstraram que a indução do estado de hiperglicemia com infusão intravenosa de glicose com concomitante inibição da secreção de insulina endógena com somatostatina leva a um aumento plasmático na concentração de TNF- α e IL-6 e, Monnier et al. [74] correlacionaram excursões guiadas de glicose com indução do estresse oxidativo em indivíduos com DM2.

O *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) mostrou correlação entre índice de massa corporal (IMC), PCR e IL-6 aumentados. E como esperado, a sensibilidade à insulina estava reduzida e correlacionada com PCR elevada [75].

4.2.1 Hiperglicemia e a função imune – a associação de hiperglicemia e infecção tem sido reconhecida a longo tempo, porém a magnitude do problema ainda não está clara [76, 77]. Observa-se primariamente uma disfunção de fagócitos (defeitos em neutrófilos e monócitos) [76] que é revertida com a diminuição da hiperglicemia. Em pacientes com DM, a hiperglicemia está associada com redução de células T (tanto CD4 quanto CD8) e estas anormalidades são revertidas quando a glicemia é reduzida [78].

4.2.2 Hiperglicemia e o sistema cardiovascular – diante de hiperglicemia há uma redução no fluxo sanguíneo coronário colateral [79] e, a hiperglicemia aguda pode induzir a morte de miócitos cardíacos através da apoptose [80] ou por exagerada lesão celular na isquemia-reperfusão [81]. Também se observa alterações na pressão sanguínea, elevação de catecolaminas, anormalidades plaquetárias, alterações eletrofisiológicas e, prolongamento do segmento QT, que reverterem com a correção da hiperglicemia [82]. Outros pesquisadores têm associado hiperglicemia aguda com aumentada viscosidade, pressão sanguínea [83]. Na parede vascular, a hiperglicemia diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico e prostaglandina I₂ e aumenta a síntese de prostanóides vasoconstritores e endotelina via mecanismos múltiplos. A disfunção vascular resultante tem importante consequência funcional e estrutural [84].

4.2.3 Hiperglicemia e trombose – a hiperatividade plaquetária em pacientes com DM2 indicou uma aumentada biossíntese de tromboxane [85], a qual reduz ao se reduzir a glicose sanguínea. Os níveis de IL-6 elevados induzidos pela hiperglicemia têm sido associados a uma elevada concentração de fibrinogênio plasmático [86].

4.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Fatores como sobrepeso/obesidade, da proporção insulina/glicose, da pressão sanguínea, de triglicerídeos, dos fatores pró-coagulantes, de marcadores inflamatórios, baixo HDL, e alteração da vitamina K dependente de compostos estão associados à DCV em pacientes diabéticos [12, 87].

Como os pacientes com DM são parcela significativa da população com coronariopatia (20% a 24%), a compreensão dos mecanismos inflamatórios no DM e também na resistência à insulina é fundamental para um tratamento adequado [6].

A dislipidemia diabética é caracterizada por moderadamente alta concentração de colesterol sérico e triglicerídeos, pequena e densa partícula de LDL e baixa concentração de HDL. Recentes estudos têm mostrado o benefício das estatinas em pacientes diabéticos e não-diabéticos, então dando suporte para o tratamento da dislipidemia diabética para prevenção de DAC [3].

No *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC Study), pacientes com DCV e DM tinham as mesmas características: mesmo gênero, idade e etnia. Levavam uma vida sedentária, uso de tabaco, eram hipertensos, com baixos níveis de HDL, triglicerídeos elevados, hiperinsulinêmicos mesmo euglicêmicos, sem estresse, obesos (normalmente obesidade central) e resistentes à insulina. O risco de evento CV aumentou com o número individual destes fatores acumulados. Também foi notado que elevações de IL-6 são resultados de LDL aumentado e HDL diminuído [12].

Dados têm revelado que a concentração plasmática de mediadores inflamatórios, como TNF- α e IL-6, está aumentada nos estados de resistência à insulina da obesidade e DM2, levantando questões sobre os mecanismos inflamatórios envolvidos nestas duas condições [88].

Dois mecanismos podem estar envolvidos na patogênese da inflamação. Primeiramente, o consumo de glicose e macronutrientes causam estresse oxidativo e alterações inflamatórias (a obesidade pode então ser um estado pró-inflamatório com estresse oxidativo). O segundo mecanismo é que a aumentada concentração de TNF- α e IL-6, associado com obesidade e DM2, pode interferir com a ação da insulina diminuindo o seu efeito antiinflamatório, o qual por sua vez pode promover inflamação [88].

A hiperinsulinemia que acompanha a resistência insulínica é um fator de risco independente para DAC. A insulina, em condições fisiológicas, promove a liberação de NO. No entanto, indivíduos com resistência insulínica, exibem respostas vasodilatadoras diminuídas à infusão de insulina sugerindo um bloqueio desses efeitos fisiológicos [63].

A hiperinsulinemia estimula a produção de endotelina-1 (ET-1) pelas células endoteliais e isto pode, conseqüentemente, promover disfunção endotelial por se contrapor aos efeitos vasodilatadores do NO e por aumentar a produção de superóxido [63].

Níveis elevados de insulina têm sido relacionados como causa de disfunção endotelial em voluntários saudáveis [89], embora em diabéticos o tratamento com este hormônio melhore a vasodilatação endotélio-dependente [90]. Em indivíduos com síndrome metabólica, à medida que piora a tolerância à glicose, a disfunção endotelial se agrava [91]. Então, a resistência insulínica com hiperinsulinemia e aumento dos ácidos graxos livres seria o provável mecanismo inicial da disfunção endotelial e, com o desenvolvimento posterior da hiperglicemia, haveria piora do dano endotelial [63].

4.4 ANGIOPLASTIA CORONÁRIA

Estudo desenvolvido por Lopes et al. [92] mostra o cenário das intervenções percutâneas coronarianas no Brasil, período de início de 1999 a final de 2007, observando dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC). Foram registradas no período 197.139 intervenções, sendo 66,8% em homens. A média de idade foi superior nas mulheres ($64,0 \pm 11,6$ anos vs. $60,4 \pm 11,7$ anos; $p < 0,0001$), que apresentaram maior prevalência de DM (39,4% vs. 28,5%; $p < 0,0001$). Nos homens houve maior prevalência de hipertensão arterial, tabagismo, antecedentes de infarto do miocárdio, de intervenção coronariana percutânea (ICP) e de revascularização miocárdica cirúrgica prévia. Em pacientes com ICP prévia, a nova intervenção ocorreu mais frequentemente nos homens por progressão da doença, novas lesões, e, nas mulheres, por reestenose. As mulheres tenderam a ter taxa mais elevada de insucesso e efetivamente apresentaram maiores taxas de óbito e de infartos do miocárdio não-fatais [92].

Nos anos 90, com o advento do uso das endopróteses coronarianas, houve uma redução de 25 a 30% na taxa de reestenose vs. angioplastias sem *stent* [22]. Entretanto, estes resultados não foram tão impressionantes no subgrupo de pacientes com DM [93, 94].

O desfecho clínico após ICP entre pacientes com DM é menos favorável que o desfecho entre pacientes sem DM, e isto é demonstrado pela maior taxa de reestenose após angioplastia por balão [95, 96] e, por colocação de *stent* coronariano [23, 27, 48, 97]. O risco aumentado de reestenose após angioplastia e/ou *stent* em pacientes com DM é primariamente devido a uma exagerada hiperplasia intimal reativa que causa uma maior perda do lúmen tardiamente e redução na área do lúmen do vaso [28].

O estudo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (BARI) avaliou se cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) ou angioplastia percutânea era melhor após evento cardíaco inicial. Em pacientes sem DM, em 5 anos, a taxa de mortalidade foi indistinguível. Em pacientes com DM, a angioplastia apresentou uma taxa de mortalidade maior que a CRM (35% a 19%) [12].

4.5 A LESÃO ATEROSCLERÓTICA E ANGIOPLASTIA CORONÁRIA

O revestimento fibromuscular rompido pela compressão do balão acarreta alargamento da luz arterial, expondo o conteúdo das camadas profundas da placa, ativando leucócitos e plaquetas [56].

Adesão e agregação de leucócitos circulantes à parede das artérias são componentes essenciais à ocorrência de reestenose, inflamação e quimiotaxia, tendo papel central na sequência de eventos que ocorrem após a angioplastia transluminal coronária. A formação de agregados leucocitários agrava a lesão, lentifica o fluxo sanguíneo, piora a isquemia miocárdica e permite que mais leucócitos se acumulem nas proximidades da lesão [56]. O recrutamento de leucócitos circulantes e a formação de trombos ocorrem nas 48 horas iniciais após o procedimento [56]. A associação entre marcadores inflamatórios e reestenose é alvo de controvérsia. A elevação de marcadores inflamatórios pós-angioplastia têm sido preditora de reestenose em alguns estudos [54, 56]. Wainstein et al. [98], entretanto, demonstraram que a marcada elevação de ET-1 pós-implante de *stent* coronariano não está associada com a presença de reestenose.

4.6 MECANISMOS PARA LESÃO CARDIOVASCULAR NO DM

O resultado de estudos em animais indicou que a hiperglicemia é o maior determinante da extensão do infarto do miocárdio [99].

4.6.1 Pré-condicionamento – é o mecanismo pelo qual breves períodos de isquemia subletal pode render um coração mais resistente para períodos subsequentes de isquemia mais prolongada. A hiperglicemia antes e durante o período isquêmico tendeu a aumentar o tamanho do infarto e bloqueou a cardioproteção por pré-condicionamento [3].

4.6.2 Lesão isquemia-reperfusão – a hiperglicemia está também associada com a redução na reperfusão espontânea, redução na taxa de grau de fluxo TIMI 3 (trombólise em infarto do miocárdio), e uma maior taxa de não refluxo após intervenção coronariana primária em IAM (infarto agudo do miocárdio) [100]. Além disso, hiperglicemia crônica e altos níveis de HbA1c estão associados com uma menor taxa de sucesso em indivíduos com DM [43].

4.6.3 Reestenose – A lesão mecânica parietal promovida pela angioplastia transluminal coronária acarreta esfoliação e desnudamento endotelial, gerando uma reação inflamatória caracterizada por aumento dos fatores de crescimento, migração de células inflamatórias e liberação de citocinas para o segmento dilatado e, ativação de células musculares lisas [101, 102]. A sequência destes eventos culmina com hiperplasia intimal.

4.7 MECANISMOS CARDIOPROTETORES DA INSULINA

Desde a descoberta em 1921, a insulina tem sido considerada um hormônio com profundos efeitos no metabolismo da glicose e lipídeos, bem como na função cardiovascular. Na última década, dados têm emergido de diferentes efeitos da insulina e hiperglicemia no processo inflamatório [100].

Classicamente são conhecidos os efeitos da insulina sobre o metabolismo dos substratos, mas este hormônio tem também muitos outros efeitos. No coração, a insulina tem efeitos sobre a utilização dos substratos pelos cardiomiócitos [103, 104] sobre o fluxo coronariano [105], atua como antiinflamatório [106], tem efeitos diretos na sobrevivência celular miocárdica [107, 108] e efeitos antioxidantes [109, 110].

4.7.1 Efeito sobre o metabolismo dos substratos – os ácidos graxos livres são a principal fonte de energia dos cardiomiócitos. Na isquemia miocárdica, a glicose passa a ser o principal combustível cardíaco, tornando a energia celular dependente do metabolismo anaeróbico da glicose [111], de forma que o metabolismo miocárdico depende do aumento da glicólise e oxidação da glicose [112]. Esta maior captação da glicose e seu metabolismo durante isquemia miocárdica aguda associam-se à preservação da função miocárdica [104] e, uma forma de otimizar a utilização de glicose e reduzir a oxidação de ácidos graxos livres é o uso de infusão de glicose e insulina, que foi o suporte teórico do estudo DIGAMI e outros envolvendo esta terapêutica no pós-infarto [46].

4.7.2 Efeito sobre a vasodilatação coronariana – a resistência insulínica tem sido classicamente considerada uma pior resposta na captação de glicose insulino-mediada por células envolvidas no metabolismo dos substratos (adiposas, hepáticas, de músculo esquelético). No entanto, a resistência insulínica pode envolver outros efeitos biológicos da insulina. Em indivíduos saudáveis, a insulina aumenta não apenas o fluxo sanguíneo, mas

também o volume sanguíneo no músculo esquelético, o que lhe confere características de um hormônio vasodilatador [113]. Na vasculatura periférica a insulina causa vasodilatação dose e tempo-dependente, efeito este que está prejudicado em estados caracterizados por resistência insulínica, tais como na obesidade, hipertensão arterial e DM [114]. Em humanos, a maioria dos estudos concorda com o efeito da insulina em aumentar o fluxo sanguíneo miocárdico [115]. Como a insulina é um fator que causa predominantemente vasodilatação dependente do endotélio, indivíduos com disfunção endotelial teriam resposta reduzida à sua ação. Esta resistência insulínica em nível vascular estaria envolvida na gênese do processo aterosclerótico [105].

4.7.3 Efeito na sobrevivência celular – o efeito da insulina sobre a lesão miocárdica demonstrou-se benéfico por reduzir a área de infarto, desde que este tratamento seja iniciado no início da reperfusão [99]. Além disto, este efeito protetor do miocárdio conferido pela insulina ocorreu utilizando glicose ou piruvato como substrato na preparação da solução, de forma que o efeito da infusão de insulina poderia ser, pelo menos em parte, dependente de efeitos da insulina mais do que do substrato utilizado. Estes resultados questionam a exclusividade da hipótese metabólica quanto aos efeitos cardioprotetores da solução GIK (glicose, insulina e potássio) e implicam num mecanismo cardioprotetor dependente da insulina e independente da captação de glicose induzida por ela.

4.7.4 Efeito antioxidante – a hiperglicemia aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em células endoteliais aórticas em cultura [116] e, reduz a biodisponibilidade do NO através de sua combinação com o radical superóxido formando o peroxinitrito. Os radicais livres são citotóxicos às células miocárdicas, suprimindo a função miocárdica, pois inativam o NO endotelial e prostaciclina, potentes vasodilatadores e anti-agregantes plaquetários [117]. Em modelos animais de diabetes têm sido observado aumento de estresse oxidativo em vários tecidos, inclusive no tecido cardíaco, efeitos estes que podem ser revertidos pelo uso de insulina associada ou não a antioxidantes [110, 118, 119].

Estudos em humanos têm demonstrado que a insulina aumenta o fluxo sanguíneo em artérias, veias e em nível de microcirculação [120], efeitos que são NO dependentes. A insulina também inibe a agregação plaquetária através do efeito NO dependente [100].

4.7.5 Efeito antiinflamatório – foi demonstrado que a insulina exerce efeitos antiinflamatórios em células endoteliais de aorta de humanos em estudos *in vitro* [121] e em células mononucleares *in vivo* [122]. Nestes estudos, a infusão de insulina demonstrou rápida supressão da geração de ROS e fator de necrose kappa beta (NF-KB) pelas células mononucleares, com redução plasmática concomitante da molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1), do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), proteína 1 quimiotática do monócito (MCP-1) e PCR [122-124]. A ação da insulina parece ser particularmente relevante quanto à ruptura da placa aterosclerótica, já que neste caso as MMP têm papel central, e são suprimidas especificamente por ela [124]. Além disto, fatores teciduais e PAI-1, também suprimidos pela ação da insulina, são importantes no início da trombose e fibrinólise, respectivamente [122].

Estes dados sugerem que a hiperglicemia tem efeitos pró-inflamatórios e a insulina efeitos antiinflamatórios [123].

4.8 UTILIZAÇÃO DA INFUSÃO AGUDA DE INSULINA EM PACIENTES DIABÉTICOS

4.8.1 Pacientes diabéticos após infarto agudo do miocárdio

O estudo DIGAMI I arrolou pacientes com IAM que receberam insulina e glicose intravenosa ou tratamento convencional. Os resultados após um ano de seguimento mostraram uma queda de 30% na taxa de mortalidade no grupo tratamento intensivo. Estudos subsequentes sugeriram que pode haver efeito positivo, com o tratamento com insulina intravenosa, sobre vários aspectos da doença [3].

No estudo DIGAMI II, 3 estratégias de tratamento foram comparadas: infusão aguda de glicose e insulina seguida por insulina baseada no controle glicêmico, glicose e insulina seguida por um controle glicêmico convencional e, manejo da glicemia conforme prática local. O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas. O estudo DIGAMI II não sustentou os achados do DIGAMI I onde o tratamento agudo seguido pelo em longo prazo com insulina melhorou a sobrevida em diabéticos após IAM. No entanto, confirmam

que o valor da glicemia é um forte e independente preditor de mortalidade nestes pacientes, enfatizando que o controle glicêmico é importante no manejo destes [3].

Embora esses estudos tenham se mostrado benéficos em pacientes com DM, o uso de infusão de insulina e glicose após infarto em pacientes sem DM, sem almejar uma meta glicêmica, não tem se mostrado útil [125].

4.8.2 Pacientes diabéticos após angioplastia

Indolfi e colaboradores [126] avaliaram modelo experimental de hiperplasia neointimal induzida por balão em ratos diabéticos tratados ou não com insulina, observando que a lesão vascular induzida não se associava a um aumento de formação da neointima, primeiro achado que difere do que ocorre em humanos. Além disto, o uso de insulina exógena via subcutânea, por 14 dias, aumentou a insulinemia dos animais e levou à hiperplasia de neointima, o que levou os autores a sugerirem que a hiperinsulinemia, mais do que a hiperglicemia, causava esta alteração, e que a insulina deveria ser usada com cuidado em pacientes diabéticos. O uso de insulina no modelo animal estudado apenas reduziu, mas não normalizou a hiperglicemia, de forma que esta não pode ser descartada como fator causal das lesões observadas.

Estes resultados devem ser interpretados com cautela, tendo em vista a diferença do modelo experimental para com o DM em humanos: o uso de estreptozotocina induz a uma síndrome hiperglicêmica muito próxima ao DM1, e a maioria dos pacientes diabéticos são do tipo 2. Nestes, outros fatores estão envolvidos na gênese das lesões coronarianas, os quais não estão presentes no modelo estudado por Indolfi e colaboradores. Um dos fatores importantes presentes na vasta maioria dos pacientes com DM2 é a resistência à insulina e a inflamação, cujo efeito, este sim, pode estar ligado à aterogênese acelerada que estes pacientes apresentam, justamente por provável menor efeito da insulina em nível vascular (resistência à insulina em nível vascular) [127]. Como pacientes com resistência à insulina usualmente apresentam hiperinsulinemia, a esta podem ser erroneamente atribuídos os efeitos adversos da resistência à insulina.

Reforçando esta idéia estão resultados recentes do uso de rosiglitazona, um agente que reduz a resistência à insulina, em modelo animal de DM do tipo 2 (ratos obesos Zucker) com lesão vascular induzida por balão, mostrando redução da hiperplasia intimal

nos animais que usaram a droga, independente dos níveis lipídicos [128]. Também foi demonstrado que a pioglitazona pode reduzir a hiperplasia neointimal após lesão induzida por balão em modelo experimental. Estudo clínico com pequeno número de pacientes com DM2 com e sem uso de pioglitazona após angioplastia com *stent* demonstrou, por ultrassom intravascular, que esta droga pode reduzir a proliferação neointimal [129]. O estudo BARI-2D foi realizado com o objetivo de avaliar o efeito do uso de sensibilizadores à insulina em grande número de pacientes e, o mesmo mostrou uma taxa significativamente menor de eventos cardiovasculares, principalmente infarto do miocárdico não fatal [130].

4.9 MARCADORES DE INFLAMAÇÃO

Um marcador é uma variável mensurável que pode ser uma substância encontrada em uma amostra biológica disponível ou pode ser detectado na imagem tecidual. Ele pode refletir a fisiopatologia da doença, prever eventos futuros, bem como indicar a presença da afecção ou danos a um órgão. Um marcador pode também ser medido para avaliar o progresso do tratamento [131].

A reação de inflamação induzida pelos fatores de risco e a resposta imunológica associada são os principais eventos que conduzem ao processo de aterogênese conjuntamente com a Síndrome Metabólica (SM) [16, 51]. Portanto, os marcadores de inflamação podem também serem alvos potenciais de terapia na prevenção ou no tratamento da aterosclerose e suas complicações [132]. Os diversos marcadores associados com a inflamação podem ser divididos em categorias, como: citocinas pró-inflamatórias, citocinas anti-inflamatórias, adipocinas, quimiocinas, marcadores de inflamação derivados de hepatócitos, marcadores de consequência da inflamação e enzimas [132].

4.9.1 Proteína C Reativa (PCR)

A proteína C reativa é um reagente de fase aguda [133, 134] que se eleva muito durante a resposta inflamatória desencadeada pela lesão tecidual ou infecções. Processos não-inflamatórios, porém, podem aumentar os níveis plasmáticos das proteínas de fase aguda: infecções, traumatismos, cirurgias, queimaduras, infarto tecidual, processos

imunomediados e câncer em estado avançado. O conceito de proteína de fase aguda inclui variações de sua concentração plasmática, em pelo menos 25%, durante o processo inflamatório. As concentrações plasmáticas de PCR podem variar em até 50% ou 1000 vezes [51].

Sintetizada primariamente no fígado, esta pentraxina de longa meia-vida plasmática (cerca de 18 horas) tem sua liberação estimulada pela IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias [66, 135] e não é influenciada pelo ciclo circadiano [131].

A PCR é um marcador sensível, embora de baixa especificidade, de inflamação tecidual e, pela sua íntima inter-relação com a IL-6 e TNF- α , pode inclusive servir como um marcador dessas citocinas [131]. Pela proximidade da PCR com as citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α e, pela influência que exerce mediando a captação do LDL-oxidado pelos macrófagos e a expressão de moléculas de adesão celular, há forte indício de que a PCR tem uma participação mais direta no processo aterogênico [131].

A PCR é a proteína de fase aguda mais utilizada na avaliação dos pacientes com angina estável. A elevada frequência de sua mensuração advém do baixo custo e elevado valor preditivo positivo tanto em homens como em mulheres, idosos e tabagistas [66].

A PCR ativa o complemento, aumenta a lesão endotelial mediada por células T, induz a expressão de moléculas de adesão, estimula a produção de fator tecidual pelos macrófagos, reduz a produção de óxido nítrico, eleva a expressão e atividade do PAI-1 nas células endoteliais, inibe a angiogênese e promove espessamento mio-intimal [6, 135].

A PCR elevada pode predizer eventos como IAM, acidente vascular encefálico, arteriopatia periférica, necessidade de revascularização miocárdica, ou mesmo a morte súbita. Pacientes com angina estável ou instável, infarto ou submetidos à intervenção coronariana apresentam mais isquemia recorrente e óbito quando os níveis séricos de PCR estão elevados [134, 135].

A dosagem da PCR pode ser utilizada como uma ferramenta adicional na decisão acerca de estratégias diagnósticas ou terapêuticas. A elevação da PCR na aterosclerose é extremamente discreta, assim a sua quantificação é feita por métodos ultra-sensíveis (PCRus), em que valores <1,0 mg/l caracterizam baixo risco; 1,0 mg/l a 3,0 mg/l, risco intermediário e >3,0 mg/l, risco elevado [135].

O aumento de sua síntese hepática e a elevação de seus níveis plasmáticos não está completamente esclarecido nos pacientes com DAC. Acredita-se que componentes

inflamatórios da placa aterosclerótica seriam responsáveis pelo aumento da PCR plasmática em pacientes com DAC tanto sintomática como assintomática. A relação entre seus níveis plasmáticos e a instabilidade da placa tem sido utilizada no prognóstico evolutivo da DAC. Contudo, a elevação plasmática dessa proteína de fase aguda pode ocorrer em várias circunstâncias. Nos pacientes diabéticos, a insulina circulante também estimula a síntese hepática de PCR. E, nos indivíduos obesos, os adipócitos secretam IL-6 que por sua vez estimulam a liberação da PCR, como colocado anteriormente.

Os níveis de PCR estão aumentados em indivíduos não-diabéticos com aumentada resistência à insulina e na SM, em pacientes com DM2, e menos consistentemente em pacientes com DM1. Componentes da SM, incluindo obesidade, mais que hiperglicemia, contribuem para elevação dos níveis de PCR [136].

Um estado pró-inflamatório prevalece também em indivíduos pré-diabéticos 5 anos antes do atual quadro de diabetes. Em indivíduos pré-diabéticos, a resistência insulínica aumentada, mais que um defeito na secreção de insulina define o estado pró-aterogênico, como exemplificado por elevada pressão sanguínea e dislipidemia, bem como inflamação [136].

Dada a forte correlação de inflamação com medidas de peso corporal e RI, e o fato de que a terapia insulínica muito consistentemente tem sido associada com ganho de peso, pode ser esperado que a terapia com insulina aumente os níveis de marcadores inflamatórios, incluindo PCR. Alternativamente, a terapia insulínica intensiva pode melhorar o risco de DCV conforme o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [31]. Então, pode-se especular que um regime intensivo de insulina pode ser benéfico com respeito à queda nos níveis circulantes de PCR [136]. Conforme Schaumberg e colaboradores [137], o tratamento intensivo com insulina no DCCT não modificou os níveis de PCR durante o período de 3 anos do estudo, mas também não permitiu a sua elevação, o que foi observado no grupo controle, possivelmente refletindo a progressão natural da doença, em particular naqueles com DM1 caracterizado por síndrome de resistência à insulina. O estudo de Schaumberg et al. [137], concluiu que pacientes do grupo de tratamento intensivo que ganharam mais peso tiveram um maior risco de DCV (por observar-se um aumento na PCR), enquanto que pacientes que ganharam menos peso, o risco de DCV pôde ser reduzido de fato (por decréscimo na PCR). Festa e Haffner [136] colocam que estes achados sugerem influência da dinâmica do peso corporal sobre o efeito

do tratamento intensivo na inflamação e possível risco de DCV. Os mesmos autores colocam que em indivíduos com DM2, a SM [hipertensão, dislipidemia (triglicéridos elevados, baixo HDL, LDL pouco denso) e altos níveis de PCR e PAI-1] aumenta o risco de mortalidade cardiovascular, especialmente em mulheres [136].

No estudo de Lu et al. [138], o nível de PCR-us foi maior no grupo DM2 com doença coronariana (estenose >70% de estreitamento do vaso) que no grupo DM2 sem DAC ou grupo controle (sem DM2).

Diante disso, PCR é o marcador inflamatório mais utilizado no prognóstico evolutivo de pacientes submetidos à angioplastia transluminal coronária. Nesses pacientes, os níveis séricos elevados de PCR frequentemente estão relacionados a maiores índices de complicações, tais como a oclusão subaguda e a reestenose. Após a angioplastia, os níveis séricos de PCR relacionam-se com a magnitude da inflamação e com o grau de hiperplasia intimal [6].

Winter et al. [139] mensuraram os níveis séricos de PCR em 501 pacientes (14% diabéticos) portadores de angina estável e lesões coronárias uni ou multiarteriais. Todos foram submetidos à angioplastia transluminal coronária eletiva. Após 2 anos de seguimento, a incidência de eventos (mortalidade cardíaca e IAM) foi significativamente maior nos pacientes com níveis séricos de PCR >3mg/l. Os autores sugerem que os níveis séricos basais de PCR constituem marcadores de prognóstico evolutivo em pacientes com angina estável submetidos à angioplastia transluminal coronária, independentemente de sexo, idade ou uso concomitante de estatinas.

No estudo *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease* (MONICA), houve associação entre níveis plasmáticos de PCR, idade avançada, tabagismo e incidência de futuros eventos cardiovasculares. Nos tabagistas ativos, as concentrações plasmáticas de PCR foram duas vezes maiores que nos não-tabagistas. Nos obesos, os níveis plasmáticos de PCR foram, também, superiores aos dos não-obesos, principalmente no subgrupo com índice de massa corporal > 30 Kg/m² [66].

Buffon et al. [140] mediram a PCR em 52 pacientes com angina estável submetidos a angioplastia transluminal coronariana e perceberam, após 1 ano, a incidência de 40% de reestenose onde 30% tinham PCR normal e 70% PCR elevado. Em pacientes com angina instável, os autores concluem que níveis elevados de PCR são preditores de reestenose.

Zairis et al. [141] revelaram que a mortalidade cardíaca e IAM após angioplastia eletiva foi 3,9 vezes maior nos pacientes que tinham PCR elevada antes do procedimento invasivo.

Segundo Pietersma et al. [57], níveis séricos persistentemente elevados (96h após implante de stent) podem refletir uma resposta inflamatória persistente, favorecendo o desenvolvimento de reestenose.

Gemici et al. [134] colocam que não é claro ainda se a PCR é um marcador inflamatório não específico ou mediador na patogênese da aterosclerose e, identificar o mecanismo pelo qual o aumento da PCR é preditor de eventos cardiovasculares maiores é essencial para o seguimento dos pacientes.

4.9.2 Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina, clonada em 1986, de ação pleiotrópica (múltiplos efeitos), secretada pelas células de Kupffer que age sobre várias células, com atuação tanto na resposta imune inata como na adaptativa. É a principal citocina pró-coagulante, pois determina a produção e a elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, proteína amilóide sérica A, e em especial, da PCR [51]. É liberada em quase todas as situações de perturbação da homeostase, como endotoxemia, trauma e infecção aguda. Tem papel na resposta inflamatória aguda que inclui febre, liberação de cortisol e produção hepática de inibidores de proteases da fase aguda de processos inflamatórios. Ela é sintetizada por macrófagos, monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também à estimulação por outras citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e TNF- α . Promove a estimulação da produção hepática de proteínas de fase aguda e está aumentada na síndrome isquêmica aguda, sugerindo maior correlação com a instabilização da doença coronariana e indicando a presença de inflamação aguda. O aumento dos níveis desta citocina é uma das principais causas da persistência da inflamação. É composta por 212 aminoácidos e é considerada uma interleucina, ou seja, uma citocina com efeito anti ou pró-inflamatório, conforme a fase da inflamação em que está implicada [142].

A IL-6 tem sido utilizada como marcador de risco em pacientes submetidos à angioplastia transluminal coronária. Níveis séricos elevados podem refletir vulnerabilidade de placas ateroscleróticas e traduzir o grau de hiperplasia intimal, fatores que favorecem a

maior incidência de reestenose após implante de *stent*. Suzuki et al. [143] concluíram que níveis elevados de IL-6 nas primeiras horas após procedimento de angioplastia transluminal coronária apresentaram uma frequência de reestenose maior. Esta citocina encontra-se elevada, principalmente em situações como IAM, angina instável e em intervenções percutâneas coronarianas, sendo por isso considerada como um bom marcador inflamatório de aterosclerose [144].

Ridker et al. [144] em seu estudo relatam que os pacientes que possuíam níveis elevados de IL-6, na realidade com valores contidos nos quartis superiores, possuíam valor preditivo de risco na ocorrência de eventos CV até 2 vezes maior do que os pacientes com níveis em quartis inferiores.

Spaziani et al. [145] avaliaram a possível correlação entre IL-6 e instabilidade da placa aterosclerótica em pacientes submetidos à angioplastia com colocação de *stent*. Nos pacientes com angina instável, o sucesso angiográfico da lesão tratada e a redução dos níveis séricos de IL-6 sugerem que a estabilização da placa reduz os níveis desse marcador inflamatório.

Segev et al. [146] avaliaram níveis de PCR e IL-6 em 216 pacientes portadores de angina estável, porém de baixo risco e com reduzido percentual de diabéticos. Nestes, a angioplastia aumentou os níveis de PCR e IL-6, porém os níveis séricos precocemente elevados não foram preditores de reestenose angiográfica. Estes resultados possivelmente não são aplicáveis a populações de maior risco e a portadores de síndromes coronárias agudas, já que envolveu somente pacientes com angina estável de baixo risco e com percentual reduzido de diabéticos. Também não está descartada a possibilidade de redução dos patamares séricos destes marcadores com a utilização prévia de aspirina e estatinas, medicamentos usados pelos pacientes do estudo.

4.9.3 CD40, CD40L e sCD40L

O CD40 (cluster de diferenciação) é uma glicoproteína que pertence à superfamília receptora de fator de necrose tumoral (TNFR). É expresso na superfície de todas as células B maduras (também muitas células B malignas, algumas células B precoces em leucemias linfocíticas agudas), plaquetas, monócitos e macrófagos, células endoteliais, células

musculares lisas, células mastócitos, fibroblastos, células dendríticas, neutrófilos e células T (quadro 1) [147-149]. Também é o receptor do CD40 Ligante (CD40L).

O CD40L [também conhecido como CD154, gp39, TRAP (TNF-related activation protein - proteína de ativação relacionada ao TNF) ou TBAM (moléculas de ativação de células B e células T)], membro da superfamília TNF e ligante multifuncional, é uma glicoproteína transmembrana estruturalmente relacionada à citocina TNF- α . Foi originalmente identificada em células T CD4 ativadas e mais tarde em mastócitos ativados e basófilos [147, 149, 150]. Estudos subsequentes demonstraram que o CD40L também é expressado em plaquetas [149] e, estima-se que mais de 95% do mesmo derivem destas [150]. As plaquetas carregam o CD40L pré-formado o qual é translocado para a superfície celular após ativação plaquetária.

Quadro 1. Expressão de CD40 e CD40L em células vasculares ou imunes

Células	CD40	CD40L
Plaquetas	+	+
Monócitos e macrófagos	+	+
Células endoteliais	+	+
Neutrófilos	+	-
Células musculares lisas	+	-
Mastócitos	+	+
Fibroblastos	+	-
Células T	+	+
Células B	+	-
Células dendríticas	+	-

Fonte: Rizvi M et al. [148]

CD40 e CD40L regulam o estresse oxidativo, gerando ROS que podem ter um papel significante na modulação das DCV e, participam de numerosas rotas inflamatórias que afetam o sistema imune e cardiológico. A interação entre eles tem sido identificada na aterosclerose, onde é conhecida por desestabilizar a placa aterosclerótica, por induzir a expressão de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, MMP e fatores pró-coagulantes. Esta interação é parte integrante do processo inflamatório e sugere que o

CD40L tem uma ampla função *in vivo* [148, 149]. Estudos têm demonstrado que a interrupção da interação dificulta o desenvolvimento de condições clínicas como doenças auto-imunes e a aterogênese [147] e tem sido sugerida como uma nova abordagem terapêutica para a prevenção da desestabilização e ruptura da placa aterosclerótica em complicações agudas da aterosclerose [148].

Mach e colaboradores [147] demonstraram que o tratamento com anticorpo contra CD40L em ratos reduziu o tamanho das lesões ateroscleróticas da aorta e seu conteúdo lipídico. Também reduziu a presença de macrófagos e células T nos ateromas.

O CD40L expressado na superfície plaquetária é clivado por MMP, em um período de minutos a horas, gerando um fragmento solúvel, o sCD40L. Concentrações aumentadas deste foram descritas em desordens associadas com ativação plaquetária, como a doença arterial coronariana estável e aguda [148, 151]. Também foi identificado o seu decréscimo, na DAC instável diante da colocação de *stent* sugerindo um possível benefício com a colocação de *stent* nestes pacientes [152].

Foram encontradas diferenças nos níveis de sCD40L quando comparados os períodos de luz e escuridão em pacientes com IAM, indicando a existência de diferenças circadianas na concentração de sCD40L nestes pacientes [151]. A concentração de sCD40L é muito maior no soro porque o CD40L plaquetário é liberado durante a formação do coágulo de sangue. Além disso, sCD40L aumenta durante a fase de processamento pré-analítica, sugerindo que *in vitro* a ativação plaquetária pode contar para a liberação de sCD40L. Em um recente estudo, Ivandic e colaboradores [153] relataram que a concentração plasmática de sCD40L deve ser interpretada com cuidado, porque pode ser resultado de ativação plaquetária *in vitro*.

4.9.3.1 Interação CD40-CD40L na aterosclerose

Esta interação é importante para inflamação e aterosclerose porque causa ativação plaquetária juntamente com a disfunção endotelial e diminuição da inibição plaquetária endógena levando à aterogênese. Esta interação desencadeia uma cascata de eventos envolvendo estágios precoces e tardios da aterosclerose. A disfunção endotelial é causada pela produção de ROS, as quais tornam inativo o NO, promovendo a aterogênese [148].

Balla et al. [154] investigaram a relação entre sCD40L e aterosclerose em artéria carótida e encontraram altos níveis do marcador em artérias doentes, comparado a controles de mesma idade.

Em estudo realizado por Peng et al. [155] foi demonstrado que os níveis de sCD40L e adesão molecular foram maiores em pacientes com síndrome coronariana aguda comparado a controles.

4.9.3.2 Interação CD40-CD40L no DM

A hiperglicemia no DM resulta na ativação de células endoteliais e recrutamento de monócitos associado com aumento de sCD40L na parede vascular. ROS também estão elevadas em pacientes diabéticos com elevados níveis de sCD40L e pode ser responsável pela disfunção endotelial. Pacientes com DM controlada e uma taxa normal de HbA1c não possuem níveis elevados de sCD40L o que sugere uma associação entre aterosclerose, ativação plaquetária e níveis de glicose sanguínea.

CD40, CD40L e sCD40L estão aumentados em pacientes com tipo 1 e 2 de DM, sendo maiores os níveis em pacientes com tipo 1. A disparidade pode ser devida à diferença na patogênese destas doenças. Também tem sido mostrado que a expressão de CD40L e níveis de sCD40L são proporcionais à HbA1c nestes pacientes e, sCD40L pode estar relacionado à gravidade da DM.

sCD40L plasmático elevado pode estimular outras quimiocinas e citocinas, moléculas de adesão e prostaglandinas. Mulheres saudáveis com níveis elevados de sCD40L tiveram risco aumentado para o desenvolvimento de aterosclerose. Por outro lado, pacientes tratados com troglitazone mostraram decréscimo nos níveis de marcadores inflamatórios incluindo o sCD40L, citocinas e moléculas de adesão [156].

4.9.3.3 Interação CD40-CD40L na trombose e inflamação

sCD40L é liberado de trombos ricos em plaquetas e contribui para a progressão de lesões ateroscleróticas e inflamação subsequente ao liberar citocinas pró-inflamatórias e MMP de células vasculares e do ateroma. Além disso, sCD40L estabiliza o trombo e inibe

a reendotelização do vaso agredido, levando à ativação e proliferação de células musculares lisas podendo causar reestenose [148].

sCD40L pode também representar um link entre hipercolesterolemia e trombose. Terapia com estatina pode reduzir significativamente os níveis de sCD40L e o estado protrombótico.

4.9.3.4 Interação CD40-CD40L na inflamação de células vasculares

É possível que plaquetas, monócitos e neutrófilos possam interagir um com o outro através da ligação CD40-CD40L amplificando assim o processo inflamatório através da geração de ROS. A interação entre plaquetas e neutrófilos pode ocorrer através de uma retroalimentação positiva envolvendo a interação CD40-CD40L. sCD40L derivado de plaquetas pode ligar-se a neutrófilos liberando ROS o que causaria ativação plaquetária e adicional liberação de sCD40L. A interação CD40-CD40L derivada de ROS pode também promover inflamação endotelial através de mediadores inflamatórios e produção de citocinas. CD40L expresso por plaquetas ativadas pode desencadear reação inflamatória em células endoteliais e propagar a inflamação mediada pelo CD40-CD40L [148].

4.9.4 Endotelina 1 (ET-1)

Em 1988, um peptídeo bioativo, de 21 aminoácidos, derivado do endotélio, foi clonado e nomeado endotelina 1. A secreção de ET é estimulada por epinefrina, angiotensina II, vasopressina e fator de transformação do crescimento Beta, trombina, IL-1 e hipóxia [62].

É o mais potente vasoconstritor conhecido, originalmente isolado de células endoteliais da aorta suína. Faz parte de uma família de 3 peptídeos vasoativos “mammalian” o que inclui ET-2 e ET-3. Todos os membros da família endotelina são sintetizados inicialmente como pré-propolipeptídeos de aproximadamente 200 aminoácidos codificados por genes separados. São proteoliticamente clivados para produzir propolipeptídeos biologicamente inativos de aproximadamente 40 aminoácidos terminados por “grandes endotelinas”. A grande ET-1 é clivada pela ação proteolítica de

uma metaloprotease (enzima conversora de ET – ECE1) produzindo um peptídeo de 21 aminoácidos ativo.

As endotelinas são produzidas por uma variedade de tecidos *in vivo*, incluindo pulmão e rins, cérebro, pituitária e tecidos endócrinos periféricos e, placenta. A ET-1, ao contrário da ET-2 e ET-3, é produzida por células endoteliais e células inflamatórias (leucócitos e macrófagos) onde temos a maioria das pesquisas de ET-1 *in vivo* [134].

A mais conhecida ação da ET-1 é a vasoconstrição. A injeção de uma simples dose de ET-1 produz um inicial decréscimo da pressão sanguínea sistêmica seguida por um prolongado aumento na pressão sanguínea, com duração de 1 a 3 horas. As endotelinas também produzem uma variedade de outros efeitos biológicos incluindo estimulação da contração cardíaca, regulação da liberação de substâncias vasoativas, e estimulação da mitogênese da musculatura lisa. Também estimula a proliferação de células que produzem citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e a IL-8 e estas, por sua vez, estimulam a produção de PCR no fígado. Então, indiretamente, a ET-1 induz a produção de PCR [134]. Endotelina 1 pode ser o elo entre PCR e aterosclerose, pois se encontra mais elevada na aterosclerose avançada e, maiores níveis predizem mortalidade após infarto do miocárdio [134].

Dois receptores para endotelina têm sido caracterizados e designados como ET-A e ET-B. Embora estes receptores sejam estrutural e funcionalmente distintos, eles possuem algumas similaridades. O receptor ET-A mostra uma maior afinidade para ET-1 que ET-2 e baixa para ET-3. O receptor ET-B mostra igual afinidade para cada uma das 3 endotelinas. Ambos receptores são expressos em uma grande variedade de tipos teciduais e podem variar na mediação da ação vasopressora dependendo de espécies e vasculatura envolvidas.

Níveis elevados de ET-1 no sangue têm sido reportados para uma variedade de condições de doença, como doença arterial coronariana, hipertensão arterial essencial e insuficiência cardíaca, possivelmente como parte de resposta ao estresse [62].

Sainani et al. [62], em seu estudo comparando pacientes com DAC e saudáveis, verificaram ser a ET-1 um marcador substituto na gênese da aterosclerose. A ET-1 parece ser um importante marcador da disfunção endotelial precoce, a qual é fator chave para a aterogênese. Também foi observado que os indivíduos com altos níveis de ET-1 (maior que a mediana encontrada) mostravam maior grau de DAC, envolvendo mais de um vaso,

o que já havia sido relatado na literatura por Lerman et al., segundo Sainani, que mostrou correlação entre os níveis de ET-1 e o número de sítios envolvidos na doença aterosclerótica.

Kanaya e colaboradores [157] realizaram um estudo transversal analisando 961 idosos de ambos os gêneros, procurando uma associação entre DAC (definida como história de IAM, cirurgia cardíaca, angina ou ECG com anormalidade de onda Q) e ET-1 após ajustes para fatores de risco conhecidos e medidas de aterosclerose. Um total de 248 mulheres e 156 homens tinha DAC. A mediana do nível de ET-1 foi similar entre os gêneros e maior entre aqueles com vs. aqueles sem DAC (3.3 vs. 3.1 pg/ml, $p < 0.001$). Após ajustes para idade, fumo, LDL, HDL, hipertensão, diabetes, uso de álcool, exercícios, aspirina, medicação para diminuir o colesterol e, uso de terapia hormonal, a ET-1 teve uma forte associação com DAC em mulheres. A idade modificou os efeitos da ET-1 com a DAC em homens. Concluíram que níveis elevados de ET-1 estão independentemente associados com DAC em mulheres, de qualquer idade e, em homens idosos apenas [157].

A coloração imuno-histoquímica de tecidos para ET-1 em espécimes de aorta confirmou a imunorreatividade para ET-1 nas células endoteliais, mas também foi localizada no citoplasma de células musculares lisas da camada média e íntima. Este fato sugere envolvimento da ET-1 na neovascularização e proliferação de células musculares lisas associadas à aterosclerose. Ao contrário, nas secções de artéria mamária, onde não havia processo aterosclerótico, a coloração marrom claro foi identificada apenas nas células endoteliais, mas não no citoplasma das células musculares lisas do vaso [62].

A medida de ET-1 circulante, em população onde prevalece a DAC, pode ser útil como medida preventiva, ao diagnosticar a disfunção endotelial, podendo guiar a terapia antes do desenvolvimento da aterosclerose sintomática [62].

4.10 TERAPIA INSULÍNICA NO PACIENTE CRÍTICO

Hiperglicemia e resistência insulínica são comuns em pacientes criticamente enfermos [158]. Atualmente, a hiperglicemia é reconhecida como um fator de risco para evolução clínica desfavorável e aumento da mortalidade. Acredita-se que os efeitos deletérios estejam relacionados principalmente à depressão da função imune e à indução de um estado pró-inflamatório e pró-coagulante [159]. Observa-se que um controle glicêmico

adequado melhora a função de macrófagos/neutrófilos [160]. Esta hiperglicemia é resultado de resistência à insulina, diminuição da secreção pancreática de insulina por ação catecolaminérgica, aumento dos níveis de angiotensina II e liberação de citocinas pró-inflamatórias que modificam o receptor de insulina [161]. De acordo com alguns trabalhos, a prevalência de DM em UTI é de 20% a 30%, e a de hiperglicemia aguda, 70% a 80% [161]. O reconhecimento da terapia insulínica no controle glicêmico intensivo, como possibilidade terapêutica de impacto na morbi-mortalidade dos pacientes críticos tem crescido. Sua implantação é de baixo custo, porém requer devido treinamento e disciplina das equipes [158].

A hipoglicemia é considerada a principal complicação da terapia insulínica no controle glicêmico intensivo, ocorrendo em torno de 4% a 7% dos pacientes e, caracteriza-se por manifestações adrenérgicas como sudorese, taquicardia, ansiedade, palpitações e manifestações neuroglicopênicas como cefaléia, confusão mental, convulsões e coma [162].

Nos pacientes críticos, a detecção dos episódios hipoglicêmicos fica dificultada nos inconscientes e naqueles em ventilação mecânica. São fatores de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia: protocolos de insulino-terapia venosa contínua com faixas estreitas de controle glicêmico, insuficiência renal aguda com necessidade de hemodiálise, sepses, utilização de fármacos vasoativos, corticóides e, qualquer redução na administração de terapia nutricional sem redução concomitante na taxa de infusão da insulina [159].

A manutenção da glicemia em níveis normais proporciona redução no tempo de internação na UTI e hospital, além de diminuir a incidência de complicações e o desenvolvimento de disfunção orgânica [163].

4.11 ADSORÇÃO DA INSULINA

A adsorção da insulina é um fenômeno de superfície inespecífico, pouco conhecido, que se inicia instantaneamente e interfere na demanda confiável de insulina ao paciente. Foi descrito pela primeira vez em 1951, quando foi demonstrada a adsorção da insulina no vidro; mais tarde, o mesmo evento foi demonstrado, também, em plásticos e vidros

siliconizados [164]. No que concerne ao plástico, os estudos mostram que a insulina adere em vários tipos disponíveis no mercado

Nas situações em que há dificuldade para controlar os níveis glicêmicos, sendo necessária a infusão de insulina intravenosa (IV), a adsorção da insulina apresenta relevância, pois a redução da concentração inicialmente prescrita pode acarretar alteração da resposta terapêutica [164].

No contexto atual, não há consenso acerca do preparo da infusão da insulina IV, e há, por parte da equipe de enfermagem, dúvidas importantes quanto ao tipo de frasco e de equipo, ao tempo de troca da solução, à concentração adequada, entre outras [164].

Para um tratamento adequado de uma infusão contínua de insulina, é necessário algum tipo de protocolo. De acordo com Van den Berghe e colaboradores [60], entre os benefícios de uma abordagem protocolizada citam-se a aplicação de melhores práticas baseadas em evidências, a padronização do tratamento, a redução da variabilidade no atendimento, a redução de complicações e melhor desfecho clínico. Devem incluir determinações frequentes de glicemia, recomendações específicas para alterar as taxas de infusão e exigir administração imediata de glicose hipertônica na vigência de um evento hipoglicêmico [159].

Na literatura existem vários protocolos descritos com diferentes estratégias e recomendações. E, embora não exista referência na literatura que indique a troca da solução de insulina contínua a cada 6 horas, algumas instituições têm seguido esta prática sistematicamente. Porém, mais importante do que a troca da infusão de insulino-terapia, é, a cada hora, mobilizar o frasco da solução para reduzir a taxa de adsorção [165].

A equipe de enfermagem tem sido responsável pela administração do ambiente físico e recursos materiais nas instituições hospitalares, cabendo ao enfermeiro-gerente considerar a relação custo/benefício do uso de protocolos [166].

A infusão de insulina contínua deverá ser preparada em solução fisiológica a 0,9%, permanecendo estável por 24 horas à temperatura ambiente ou refrigerada. No entanto, há relatos de que a adsorção desta aos frascos e sistema de infusão é significativa em soluções com menos de 100 a 200UI/l. A adsorção máxima relatada ocorre em 30 a 60 minutos e a quantidade adsorvida no sistema de infusão pode variar de 10 a 80%, dependendo de vários fatores como concentração de insulina, área da superfície do frasco, volume da solução, tipo e comprimento do equipo, temperatura, presença de albumina. O percentual

de adsorção de insulina é inversamente proporcional à sua concentração na solução [165]. Portanto, para minimizar estes problemas recomenda-se preencher o equipo e desprezar 50 ml da solução preparada, quando do primeiro uso do equipo, com o objetivo de saturar os locais de ligação no frasco.

REFERÊNCIAS

- [1] Diabetes SBD. Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2007 [cited 2010 12.04 às 14h]; Available from: http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/programas/0007/Diretrizes_SB_D_2007.pdf
- [2] Brasil. Diabetes. 2010 [cited 2010 12.04 às 14:20h]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=29793&janela=1
- [3] Monteiro P, Goncalves L, Providencia LA. Diabetes and cardiovascular disease: the road to cardioprotection. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005 Dec;91(12):1621-5.
- [4] Clearinghouse NDI. Statistics. 2010 14.03 às 10:50h [cited]; Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/#prevention>
- [5] Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994 Aug 27;344(8922):563-70.
- [6] Souza JR, Oliveira RT, Blotta MH, Coelho OR. Serum levels of interleukin-6 (Il-6), interleukin-18 (Il-18) and C-reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2008 Feb;90(2):86-90.
- [7] Schaan BD, Quadros A, Sarmiento-Leite R, Gottschall CAM. Diabetes e implante de stents coronarianos: experiência de um centro de referência em cardiologia intervencionista. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2006;50(1):38-45.
- [8] Hostetter TH. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: hemodynamic considerations. *Seminars in nephrology*. 1990 May;10(3):219-27.
- [9] MacCuish AC, Urbaniak SJ, Campbell CJ, Duncan LJ, Irvine WJ. Phytohemagglutinin transformation and circulating lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes*. 1974 Aug;23(8):708-12.
- [10] Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabet Med*. 1994 Dec;11(10):935-41.
- [11] Matsuda T, Morishita E, Jokaji H, Asakura H, Saito M, Yoshida T, et al. Mechanism on disorders of coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes*. 1996 Jul;45 Suppl 3:S109-10.
- [12] DeCherney GS. Type 2 Diabetes: an inflammatory disease process? *59th Annual Scientific Sessions of ADA*. San Diego - CA 1999.
- [13] UKPDS34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
- [14] Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. Annual review of genomics and human genetics. 2004;5:189-218.
- [15] Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Apr;31(4):386-93.
- [16] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
- [17] Hunt BJ. The endothelium in atherogenesis. *Lupus*. 2000;9(3):189-93.
- [18] Ihara S, Pinto L, Lopes I, Izar M, Filho SW, Martinez T, eds. *Aterogênese*. 1ed ed. Rio de Janeiro 2003.

- [19] Forte A, Cipollaro M, Cascino A, Galderisi U. Pathophysiology of stem cells in restenosis. *Histology and histopathology*. 2007 May;22(5):547-57.
- [20] Katriotis DG, Karvouni E, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing drug-eluting stents with bare metal stents. *The American journal of cardiology*. 2005 Mar 1;95(5):640-3.
- [21] Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *European heart journal*. 2006 Dec;27(23):2784-814.
- [22] Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1994 Aug 25;331(8):496-501.
- [23] Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation*. 1998 Nov 3;98(18):1875-80.
- [24] Bennett MR, O'Sullivan M. Mechanisms of angioplasty and stent restenosis: implications for design of rational therapy. *Pharmacology & therapeutics*. 2001 Aug;91(2):149-66.
- [25] Virmani R, Farb A, Burke AP. Coronary angioplasty from the perspective of atherosclerotic plaque: morphologic predictors of immediate success and restenosis. *American heart journal*. 1994 Jan;127(1):163-79.
- [26] Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Dec 18;40(12):2082-9.
- [27] Carrozza JP, Jr., Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 1993 Mar 1;118(5):344-9.
- [28] Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1366-9.
- [29] Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1454-60.
- [30] Quadros A, Leite RS, Gottshall C, Schaan B. Evolução clínica intra-hospitalar e em um ano de pacientes com diabetes mellitus tratados com angioplastia coronariana com implante de stents. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2004;48:S558.
- [31] DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
- [32] UKPDS33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- [33] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2

diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

[34] Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3556-65.

[35] Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *The New England journal of medicine*. 2008 Oct 9;359(15):1618-20.

[36] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.

[37] Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2288-98.

[38] Bonds DE, Kurashige EM, Bergenstal R, Brillon D, Domanski M, Felicetta JV, et al. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *The American journal of cardiology*. 2007 Jun 18;99(12A):80i-9i.

[39] Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: The ACCORD trial. *Diabetes care*. 2010 Jan 26.

[40] Reaven PD, Emanuele N, Moritz T, Klein R, Davis M, Glander K, et al. Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artery calcium in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes care*. 2008 May;31(5):952-7.

[41] Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM. The ADVANCE trial: clarifying the role of perindopril/indapamide fixed-dose combination in the reduction of cardiovascular and renal events in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(5):283-91.

[42] Horton ES. Defining the role of basal and prandial insulin for optimal glycemic control. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb 3;53(5 Suppl):S21-7.

[43] Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Jan 7;43(1):8-14.

[44] Mazeika P, Prasad N, Bui S, Seidelin PH. Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *American heart journal*. 2003 Jun;145(6):1013-21.

[45] Ferrero V, Ribichini F, Pesarini G, Brunelleschi S, Vassanelli C. Glucocorticoids in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: therapeutic potential. *Drugs*. 2007;67(9):1243-55.

[46] Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 Jul;26(1):57-65.

[47] Joseph T, Fajadet J, Laurent JP, Jordan C, Cassagneau B, Laborde JC, et al. [Implantation of coronary stents in diabetic patients. Short- and medium-term clinical results]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1998 Jun;91(6):715-20.

- [48] Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998 Sep;32(3):584-9.
- [49] Diaz-Araya G, Nettle D, Castro P, Miranda F, Greig D, Campos X, et al. Oxidative stress after reperfusion with primary coronary angioplasty: lack of effect of glucose-insulin-potassium infusion. *Critical care medicine*. 2002 Feb;30(2):417-21.
- [50] van der Horst IC, Zijlstra F, van 't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, et al. Glucose-insulin-potassium infusion inpatients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Sep 3;42(5):784-91.
- [51] Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II2-10.
- [52] Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *The American journal of cardiology*. 1998 Aug 15;82(4):515-8.
- [53] Quadros AS, Ribeiro JP, Manfroi WC, Leitao C, Ordovas K, Weiss L, et al. Plasma levels of immunoinflammatory markers in De Novo coronary atherosclerosis and coronary restenosis postangioplasty. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2001 May;76(5):379-89.
- [54] Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Newell JB, McMellon C, Gold HK, et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation*. 1996 Dec 15;94(12):3098-102.
- [55] Drachman DE, Simon DI. Inflammation as a mechanism and therapeutic target for in-stent restenosis. *Current atherosclerosis reports*. 2005 Feb;7(1):44-9.
- [56] Vieira N, Ramires J, eds. *Síndromes coronárias agudas*. São Paulo: Atheneu 2003.
- [57] Pietersma A, Kofflard M, de Wit LE, Stijnen T, Koster JF, Serruys PW, et al. Late lumen loss after coronary angioplasty is associated with the activation status of circulating phagocytes before treatment. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1320-5.
- [58] 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.
- [59] Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive care medicine*. 2004 May;30(5):804-10.
- [60] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
- [61] Noll G. Pathogenesis of atherosclerosis: a possible relation to infection. *Atherosclerosis*. 1998 Oct;140 Suppl 1:S3-9.
- [62] Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of endothelin-1 in genesis of coronary artery disease. *Indian heart journal*. 2005 Mar-Apr;57(2):121-7.
- [63] Bahia L, de Aguiar LG, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. [The endothelium in the metabolic syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Apr;50(2):291-303.
- [64] Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C7-12.
- [65] Baron AD. Vascular reactivity. *The American journal of cardiology*. 1999 Jul 8;84(1A):25J-7J.
- [66] Sousa AGMR, Piegas LS, Sousa JEMR. Papel da inflamação na etiopatogenia da doença arterial coronária. *Série Monografias Dante Pazzanese*. 2005;II.

- [67] Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *Jama*. 1990 Dec 19;264(23):3047-52.
- [68] Albuquerque LC, Narvaes LB, Filho JRH, Anes M, Maciel AA, Staub H, et al. Vulnerabilidade da doença aterosclerótica de carótidas: do laboratório à sala de cirurgia - Parte 1. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2006;21(2):127-35.
- [69] Cotran RSK, V.; Collins, T, ed. *Pathologic Basis of Disease* 1999.
- [70] Robbins SLC, R.S., ed. *Patologia estrutural e funcional*. 2ª ed ed: Editora Interamericana 1983.
- [71] Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care*. 2004 Feb;27(2):553-91.
- [72] 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002 Mar;87(3):978-82.
- [73] Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2067-72.
- [74] Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama*. 2006 Apr 12;295(14):1681-7.
- [75] Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, Carmichael S, Vitolins MZ, Rewers MJ, et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *The American journal of clinical nutrition*. 1997 Jan;65(1):79-87.
- [76] Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1999 Dec 16;341(25):1906-12.
- [77] Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1980 Jan-Feb;3(1):187-97.
- [78] Bouter KP, Meyling FH, Hoekstra JB, Masurel N, Erkelens DW, Diepersloot RJ. Influence of blood glucose levels on peripheral lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Diabetes research (Edinburgh, Scotland)*. 1992 Feb;19(2):77-80.
- [79] Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *American journal of physiology*. 2001 Nov;281(5):H2097-104.
- [80] Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, et al. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes*. 2002 Apr;51(4):1076-82.
- [81] Verma S, Maitland A, Weisel RD, Li SH, Fedak PW, Pomroy NC, et al. Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte injury: reversal with endothelin antagonism. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002 Jun;123(6):1120-4.
- [82] D'Amico M, Marfella R, Nappo F, Di Filippo C, De Angelis L, Berrino L, et al. High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia*. 2001 Apr;44(4):464-70.
- [83] Cinar Y, Senyol AM, Duman K. Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia. *American journal of hypertension*. 2001 May;14(5 Pt 1):433-8.

- [84] Cooper-DeHoff RM, Pacanowski MA, Pepine CJ. Cardiovascular therapies and associated glucose homeostasis: implications across the dysglycemia continuum. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb 3;53(5 Suppl):S28-34.
- [85] Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1990 Jun 21;322(25):1769-74.
- [86] Kado S, Nagase T, Nagata N. Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*. 1999 Jun;36(1-2):67-72.
- [87] Tracy R. The relationship between inflammation, coagulation and CVD. In: San Diego C, editor. *Type 2 diabetes: an inflammatory disease process?*; 1999; 59th Annual Scientific Sessions of ADA 1999.
- [88] Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in immunology*. 2004 Jan;25(1):4-7.
- [89] Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation*. 2002 Feb 5;105(5):576-82.
- [90] Vehkavaara S, Makimattila S, Schlenzka A, Vakkilainen J, Westerbacka J, Yki-Jarvinen H. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000 Feb;20(2):545-50.
- [91] Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 Sep;48(9):1856-62.
- [92] Lopes MACQ, Barros MAdV, Oliveira IRd, Martins HC, Paiva MS, Lima JAC, et al. Comparação do perfil epidemiológico, clínico e dos resultados das intervenções coronárias percutâneas entre gêneros masculino e feminino, na população brasileira: dados do registro CENIC. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008;16(4):463-73.
- [93] Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA, Johnston J, Jacobs A, King SB, 3rd, et al. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *The American journal of cardiology*. 2002 Nov 15;90(10):1062-7.
- [94] Marso SP, Giorgi LV, Johnson WL, Huber KC, Laster SB, Shelton CJ, et al. Diabetes mellitus is associated with a shift in the temporal risk profile of inhospital death after percutaneous coronary intervention: an analysis of 25,223 patients over 20 years. *American heart journal*. 2003 Feb;145(2):270-7.
- [95] Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1996 Oct 15;94(8):1818-25.
- [96] Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1995 Feb 15;91(4):979-89.
- [97] Lau KW, Ding ZP, Johan A, Lim YL. Midterm angiographic outcome of single-vessel intracoronary stent placement in diabetic versus nondiabetic patients: a matched comparative study. *American heart journal*. 1998 Jul;136(1):150-5.

- [98] Wainstein MV, Goncalves SC, Zago AJ, Zenker R, Burtet R, Couto Gde B, et al. Plasma endothelin-1 levels after coronary stenting in humans. *The American journal of cardiology*. 2003 Nov 15;92(10):1211-4.
- [99] Jonassen AK, Aasum E, Riemersma RA, Mjos OD, Larsen TS. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2000 Dec;14(6):615-23.
- [100] Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb 3;53(5 Suppl):S14-20.
- [101] Libby P, Schwartz D, Brogi E, Tanaka H, Clinton SK. A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression. *Circulation*. 1992 Dec;86(6 Suppl):III47-52.
- [102] Serrano CV, Jr., Ramires JA, Venturinelli M, Arie S, D'Amico E, Zweier JL, et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997 May;29(6):1276-83.
- [103] Taegtmeier H, Passmore JM. Defective energy metabolism of the heart in diabetes. *Lancet*. 1985 Jan 19;1(8421):139-41.
- [104] Zorzano A, Sevilla L, Camps M, Becker C, Meyer J, Kammermeier H, et al. Regulation of glucose transport, and glucose transporters expression and trafficking in the heart: studies in cardiac myocytes. *The American journal of cardiology*. 1997 Aug 4;80(3A):65A-76A.
- [105] Sundell J, Knuuti J. Insulin and myocardial blood flow. *Cardiovascular research*. 2003 Feb;57(2):312-9.
- [106] Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Mar;88(3):1082-8.
- [107] Gao F, Gao E, Yue TL, Ohlstein EH, Lopez BL, Christopher TA, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation*. 2002 Mar 26;105(12):1497-502.
- [108] Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circulation research*. 2001 Dec 7;89(12):1191-8.
- [109] Aikawa R, Nawano M, Gu Y, Katagiri H, Asano T, Zhu W, et al. Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. *Circulation*. 2000 Dec 5;102(23):2873-9.
- [110] Zobali F, Avci A, Canbolat O, Karasu C. Effects of vitamin A and insulin on the antioxidative state of diabetic rat heart: a comparison study with combination treatment. *Cell biochemistry and function*. 2002 Jun;20(2):75-80.
- [111] Opie LH. Metabolic response during impending myocardial infarction. I. Relevance of studies of glucose and fatty acid metabolism in animals. *Circulation*. 1972 Feb;45(2):483-90.
- [112] Garvey WT, Hardin D, Juhaszova M, Dominguez JH. Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. *The American journal of physiology*. 1993 Mar;264(3 Pt 2):H837-44.

- [113] Raitakari M, Knuuti MJ, Ruotsalainen U, Laine H, Makea P, Teras M, et al. Insulin increases blood volume in human skeletal muscle: studies using [¹⁵O]CO and positron emission tomography. *The American journal of physiology*. 1995 Dec;269(6 Pt 1):E1000-5.
- [114] Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Journal of vascular research*. 2001 Sep-Oct;38(5):415-22.
- [115] Sundell J, Nuutila P, Laine H, Luotolahti M, Kalliokoski K, Raitakari O, et al. Dose-dependent vasodilating effects of insulin on adenosine-stimulated myocardial blood flow. *Diabetes*. 2002 Apr;51(4):1125-30.
- [116] Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation endproducts in bovine endothelial cells. *The Journal of clinical investigation*. 1996 Mar 15;97(6):1422-8.
- [117] Laight DW, Kaw AV, Carrier MJ, Anggard EE. Interaction between superoxide anion and nitric oxide in the regulation of vascular endothelial function. *British journal of pharmacology*. 1998 May;124(1):238-44.
- [118] Muruganandan S, Gupta S, Kataria M, Lal J, Gupta PK. Mangiferin protects the streptozotocin-induced oxidative damage to cardiac and renal tissues in rats. *Toxicology*. 2002 Jul 15;176(3):165-73.
- [119] Strother RM, Thomas TG, Otsyula M, Sanders RA, Watkins JB, 3rd. Characterization of oxidative stress in various tissues of diabetic and galactose-fed rats. *International journal of experimental diabetes research*. 2001;2(3):211-6.
- [120] Grover A, Padginton C, Wilson MF, Sung BH, Izzo JL, Jr., Dandona P. Insulin attenuates norepinephrine-induced venoconstriction. An ultrasonographic study. *Hypertension*. 1995 Apr;25(4 Pt 2):779-84.
- [121] Aljada A, Ghanim H, Saadeh R, Dandona P. Insulin inhibits NFkappaB and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Jan;86(1):450-3.
- [122] Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002 Mar;87(3):1419-22.
- [123] Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Jul;86(7):3257-65.
- [124] Ghanim H, Mohanty P, Aljada A, Chowhan S, Tripathy D, Dandona P. Insulin reduces the pro-inflammatory transcription factor, activation protein-1 (AP-1) in mononuclear cells (MNC) and plasma matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) concentration. *Diabetes care*. 2001;50(suppl 2):A408.
- [125] Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *Jama*. 2005 Jan 26;293(4):437-46.
- [126] Indolfi C, Torella D, Cavuto L, Davalli AM, Coppola C, Esposito G, et al. Effects of balloon injury on neointimal hyperplasia in streptozotocin-induced diabetes and in hyperinsulinemic nondiabetic pancreatic islet-transplanted rats. *Circulation*. 2001 Jun 19;103(24):2980-6.

- [127] Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Jun;88(6):2422-9.
- [128] Desouza CV, Murthy SN, Diez J, Dunne B, Matta AS, Fonseca VA, et al. Differential effects of peroxisome proliferator activator receptor-alpha and gamma ligands on intimal hyperplasia after balloon catheter-induced vascular injury in Zucker rats. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2003 Dec;8(4):297-305.
- [129] Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Mizoguchi S, et al. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. *American heart journal*. 2003 Aug;146(2):E5.
- [130] Sobel BE, Frye R, Detre KM. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation*. 2003 Feb 4;107(4):636-42.
- [131] Filho AC, Araújo RGd, Galvão TG, Chagas ACP. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2003;11(3):14-9.
- [132] Volp ACP, Alfenas RdCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(3):537-48.
- [133] Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *The American journal of medicine*. 2004 Mar 22;116 Suppl 6A:9S-16S.
- [134] Gemici G, Erdim R, Tokay S, Tezcan H, Fak AS, Oktay A. Interaction between C-reactive protein and endothelin-1 in coronary artery disease. *Cardiology*. 2007;107(4):340-4.
- [135] Esporcatte R, Albuquerque DCd, Rocha RM, Rangel FOD. Aterosclerose, inflamação e infecção. *Revista da SOCERJ*. 2004.
- [136] Festa A, Haffner SM. Inflammation and cardiovascular disease in patients with diabetes: lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation*. 2005 May 17;111(19):2414-5.
- [137] Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ, Lyons TJ, Rifai N, Manson JE, et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial. *Circulation*. 2005 May 17;111(19):2446-53.
- [138] Lu L, Pu LJ, Zhang Q, Wang LJ, Kang S, Zhang RY, et al. Increased glycated albumin and decreased esRAGE levels are related to angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2009 Oct;206(2):540-5.
- [139] de Winter RJ, Heyde GS, Koch KT, Fischer J, van Straalen JP, Bax M, et al. The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients undergoing elective coronary angioplasty. *European heart journal*. 2002 Jun;23(12):960-6.
- [140] Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuffi AG, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999 Nov 1;34(5):1512-21.
- [141] Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Bilianou HI, et al. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine

on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Oct 16;40(8):1375-82.

[142] Gorla Junior JAJ, Fagundes DJ, Parra OM, Zaia CTBV, Bandeira COP. Fatores hepatotróficos e regeneração hepática. Parte II: fatores de crescimento. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2001;16(4).

[143] Suzuki T, Ishiwata S, Hasegawa K, Yamamoto K, Yamazaki T. Raised interleukin 6 concentrations as a predictor of postangioplasty restenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000 May;83(5):578.

[144] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000 Apr 18;101(15):1767-72.

[145] Spaziani D, De Servi S, Morelli B, D'Urbano M, Vandoni P, Mariani G, et al. Different patterns of interleukin-6 and von Willebrand factor antigen changes after coronary stenting in unstable versus stable angina. *Ital Heart J*. 2002 Oct;3(10):593-7.

[146] Segev A, Kassam S, Buller CE, Lau HK, Sparkes JD, Connelly PW, et al. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *European heart journal*. 2004 Jun;25(12):1029-35.

[147] Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature*. 1998 Jul 9;394(6689):200-3.

[148] Rizvi M, Pathak D, Freedman JE, Chakrabarti S. CD40-CD40 ligand interactions in oxidative stress, inflammation and vascular disease. *Trends in molecular medicine*. 2008 Dec;14(12):530-8.

[149] Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998 Feb 5;391(6667):591-4.

[150] Santilli F, Basili S, Ferroni P, Davi G. CD40/CD40L system and vascular disease. *Intern Emerg Med*. 2007 Dec;2(4):256-68.

[151] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, Kaski JC. Diurnal variation of soluble CD40 ligand in patients with acute coronary syndrome. Soluble CD40 ligand and diurnal variation. *Thrombosis research*. 2009 Feb;123(4):617-21.

[152] Wainstein MV, Bento da Silva DP, Ribeiro JP. Coronary stent implantation may seal the inflammatory response in patients with acute coronary syndromes. *International journal of cardiology*. 2008 Nov 28;130(3):503-4.

[153] Ivandic BT, Spanuth E, Haase D, Lestin HG, Katus HA. Increased plasma concentrations of soluble CD40 ligand in acute coronary syndrome depend on in vitro platelet activation. *Clin Chem*. 2007 Jul;53(7):1231-4.

[154] Balla J, Magyar MT, Bereczki D, Valikovics A, Nagy E, Barna E, et al. Serum levels of platelet released CD40 ligand are increased in early onset occlusive carotid artery disease. *Disease markers*. 2006;22(3):133-40.

[155] Peng DQ, Zhao SP, Li YF, Li J, Zhou HN. Elevated soluble CD40 ligand is related to the endothelial adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2002 May 7;319(1):19-26.

[156] Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, Calle-Pascual AL, Bernal MR, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients: a novel target of thiazolidinediones. *Circulation*. 2003 Jun 3;107(21):2664-9.

- [157] Kanaya AM, Barrett-Connor E, Wassel Fyr CL. Endothelin-1 and prevalent coronary heart disease in older men and women (the Rancho Bernardo Study). *The American journal of cardiology*. 2007 Feb 15;99(4):486-90.
- [158] Bernardo WM, Jatene FB, Nobre MRC. Como fazer o controle glicêmico em UTI? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2005.
- [159] Diener JRC, Prazeres CEE, Rosa CM, al. e. Avaliação da efetividade e segurança do protocolo de infusão de insulina de Yale para o controle glicêmico intensivo. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2006;vol. 18, n. 3.
- [160] Cerqueira MP. Terapia insulínica nos doentes críticos. *Serviço de Terapia Intensiva do Hospital São Rafael - BA*. 2006.
- [161] Garzon SI, Acquaroni CMM, Cano RA, al. e. Evaluación de un protocolo de perfusión continua de insulina en enfermos críticos. *Med Intensiva*. 2007;31(9).
- [162] Nasraway SJ. Hyperglycemia during critical illness. *J Parenteral Enteral Nutr*. 2006;30:254-8.
- [163] Antônio A, Silva M, Conishi R. Protocolo de assistência de enfermagem no controle glicêmico em UTI. *Diretrizes Assistenciais do Hospital Sírio-Libanês*. 2004.
- [164] Lima SA, Andreoli RLF, Grossi SAA, Secoli SR. Insulina intravenosa: controvérsias sobre o processo de adsorção nos dispositivos de infusão. *Rev Gaúcha Enferm*. 2008.
- [165] Schaan BD, Rabelo ER, Irigoyen MC. Insulina: efeitos cardiovasculares e aplicações terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;v. 48, n. 6.
- [166] Kurcgant P, ed. *Administração em enfermagem*. 5a ed. São Paulo: EPU 2001.

ARTIGO 1 – versão em português

J Clin Endocrin Metab. Publicado em fev.2011 / online em 17.11.2010

MARCADORES INFLAMATÓRIOS APÓS INSULINA INTRAVENOSA EM INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA COM *STENT* EM DIABETE MELITUS TIPO 2: ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO

Simone de Souza Fantin¹; Marco Vugman Wainstein¹; Carísi Anne Polanczyk¹; Priscila Ledur¹; Carmen Maria Lazzari¹; Cristini Klein²; Fernanda Hackenhaar²; Mara Benfato²; Beatriz D`Agord Schaan³

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

² Departamento de Biofísica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

³ Divisão de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Resumo

Contexto/Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da normalização da glicemia, através do uso de insulina intravenosa por 24h nos marcadores inflamatórios, em pacientes com diabetes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) com *stent*.

Pacientes/Método: Foi realizado um ensaio clínico controlado randomizado aberto, prospectivo, em um único centro, comparando insulina intravenosa contínua por 24h com alvo glicêmico menor que 110mg/dl (Grupo Tratamento – GT, n=35) e, tratamento padrão (Grupo Controle – GC, n=35) onde foi usado insulina regular subcutânea se glicemia maior que 200mg/dl. Amostras sanguíneas para glicemia, hemoglobina glicada (Hb1Ac), lipídeos, marcadores inflamatórios [proteína C reativa (PCR), CD40 ligante solúvel (sCD40L), interleucina 6 (IL-6) e endotelina 1 (ET-1)] foram coletados imediatamente e 24h após ICP.

Resultados: Setenta pacientes foram incluídos. A média de idade foi $60,5 \pm 10$ anos, 60% homens, Hb1Ac $8,1 \pm 1,8$ (GT) vs. $7,6 \pm 1,6\%$ (GC) com $p=0,39$. O GT teve menor glicemia ($P=0,006$) e maior insulinemia ($p<0,001$). Insulina não alterou a PCR [4,5(2,1-11,7) vs. 6,8(2,4-10,3), $P=0,35$], sCD40L [402(191-843) vs. 610(230-1200), $P=0,68$], IL-6 [6,21(3,1-10,4) vs. 10,37(5,9-15,3), $P=0,09$] e ET-1 [1,02(0,7-1,8) vs. 1,10(0,7-1,9), $P=0,657$]. PCR, IL-6 e ET-1 aumentaram após ICP em ambos os grupos ($p<0,05$). Houve uma correlação positiva entre PCR e glicemia ($r=0,29$, $P=0,002$).

Conclusão: Insulina contínua intravenosa por 24h aumentou os níveis de insulina e preveniu hiperglicemia. Infusão de insulina não preveniu a elevação dos marcadores inflamatórios e nenhuma diferença foi observada entre GT e GC após ICP com *stent*.

Palavras-chave: diabetes melitus tipo 2; insulina; marcador inflamatório; ensaio clínico controlado randomizado.

INTRODUÇÃO

Diabete Melitus (DM) está associada à maior incidência de doença aterosclerótica cardiovascular, a qual determina uma mortalidade e morbidade aumentada comparada com pacientes sem diabetes. Pacientes com DM têm taxas aumentadas de reestenose e piores resultados após procedimentos de revascularização do miocárdio do que aqueles sem a doença (1). Hiperglicemia ativa a transcrição de fatores pró-inflamatórios com concomitante aumento na expressão de matriz metaloproteinases e fatores teciduais por células mononucleares e, elevação em marcadores inflamatórios plasmáticos (TNF- α , IL-6) (2), possíveis contribuintes para estes piores resultados.

Baixas taxas de revascularização do vaso alvo, re-internação por problemas cardíacos, angina recorrente após intervenção percutânea coronariana (ICP) (3) e mortalidade após cirurgia de revascularização do miocárdio (4), podem ser atingidas através da otimização do controle glicêmico, em pacientes com diabetes, antes destes procedimentos. O controle glicêmico em longo prazo é também importante para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular em diabetes (5). A infusão de insulina intravenosa (IV) é uma estratégia para manter um controle glicêmico agudo em unidades coronarianas e de cuidado intensivo, mas o seu uso em pacientes com diabetes imediatamente após angioplastia, uma situação na qual a ação antiinflamatória (6) e antioxidante (7) pode ser potencialmente benéfica, não tem sido testada.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da insulina IV por 24h e normalização da glicemia, sobre marcadores inflamatórios [proteína C reativa (PCR), CD40 ligante solúvel (sCD40L), interleucina 6 (IL-6) e endotelina 1 (ET-1)], em pacientes com diabetes tipo 2, recentemente submetidos a ICP com *stent*.

PACIENTES E MÉTODOS

Elegibilidade e Desenho do Estudo

Este foi um estudo randomizado, prospectivo, aberto, realizado em um único centro, para comparar 2 estratégias terapêuticas após ICP com *stent* – uso de insulina IV vs. insulina subcutânea (SC) convencional em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana estável. Nós recrutamos pacientes que foram referenciados ao Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para ICP, entre maio de 2006 a

junho de 2008. Pacientes elegíveis foram aqueles com idade entre 30 e 80 anos, com DM tipo 2. Diabetes foi definida como a presença de uma concentração plasmática de glicose em jejum em 126mg/dl ou mais no dia da angioplastia. Nós também consideramos como indivíduos com diabetes aqueles com diagnóstico prévio ou uso de medicação específica, hipoglicemiantes orais ou insulina. DM 2 foi definida como um quadro de diabetes inicialmente tratados por dieta e/ou medicação antidiabética oral.

Foram considerados para inclusão, e arrolados, se a revascularização com *stent* metálico, não farmacológico, foi clinicamente indicada pelo cardiologista intervencionista (necessidade de angioplastia em vaso alvo com 2,5-3,5mm de diâmetro e menor ou igual a 23mm de extensão da lesão em qualquer coronária). Os critérios de exclusão foram: neoplasia maligna conhecida, hemodiálise, insuficiência renal, doença infecciosa ou inflamatória aguda e crônica, uso de drogas que podem interferir com a avaliação de marcadores inflamatórios (corticoesteróides, drogas antiinflamatória não-esteróides, imunossupressores), clara indicação para implante de *stent* farmacológico, reestenose do vaso alvo, procedimento de revascularização ou síndrome coronariana aguda nos últimos 30 dias.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A assinatura de um consentimento informado foi obtida, antes da randomização, de cada paciente (APÊNDICE A).

Protocolo do Estudo

Embora a angioplastia coronariana e o implante do *stent* estivessem a critério do cardiologista intervencionista, todos os sujeitos foram tratados com *stent* metálicos convencionais não-farmacológicos. O intervencionista foi encorajado a tratar todas as lesões que estavam, provavelmente, contribuindo para a isquemia e/ou tinham lesão com estenose de 70% do diâmetro ou mais. Todos os pacientes receberam a mesma dose de aspirina antes do procedimento. A dilatação do vaso estenótico foi considerada um sucesso se a estenose residual do lúmen foi menor do que 30%. Pacientes tratados com *stent* coronário foram mantidos com ticlopidina 250mg duas vezes ao dia ou clopidogrel 75mg/d, por um mês, associado à aspirina 100mg/dia

Os participantes do estudo foram randomizados para o controle da glicose com um dos 2 tipos de intervenção: tratamento com insulina IV visando controle glicêmico

intensivo (GT) ou tratamento padrão (GC). A randomização foi realizada por enfermeiros do serviço de Hemodinâmica, com uso de envelopes selados. O tratamento foi divulgado, à equipe clínica, subsequentemente à randomização. Todos os outros aspectos do cuidado do paciente, incluindo manejo nutricional, foram deixados a critério da equipe médica assistencial. Do tempo da randomização ao tempo final do protocolo (24h após) todas as medidas sanguíneas de glicose, administração de insulina e administração adicional de glicose IV foram registradas. Os sinais vitais e o uso de outras terapias também foram registrados.

No GT, o controle sanguíneo da glicose foi alcançado com o uso de uma infusão de insulina em SG 5%, 1 U por 10ml, por 24h após ICP, usando um protocolo modificado (ANEXO A) baseado em protocolos descritos na literatura (8, 9) com nível alvo de glicose entre 80 e 100mg/dl em período pré-refeição e menor que 140mg/dl em medidas de glicose aleatórias. Se os níveis de glicose caíssem abaixo da faixa desejável, a infusão de insulina era mantida a pelo menos 1UI/h, SG 5% era alterado para 10% e glicose 50% era injetada ou saches de glicose eram oferecidos, dependendo das condições do paciente e nível de glicose. Se o nível de glicose elevasse acima da faixa desejável, então a taxa de infusão de insulina era aumentada. Este protocolo foi mantido por 24h. No GC os pacientes receberam SF 0,9% IV em baixo gotejo e a hiperglicemia foi manejada com a prática clínica usual da instituição que compreende administração de insulina regular SC (4-8U SC) conforme necessidade, de acordo com cada situação clínica do paciente, com um alvo de 250mg/dl ou menos.

Todos os pacientes receberam uma prescrição de dieta para diabetes e, tiveram sua dose oral usual de hipoglicemiantes suspensa após iniciarem o NPO na manhã do procedimento da angioplastia e retomados após alta. Pacientes que usavam insulina receberam 50% da dose usual na manhã do procedimento de angioplastia e retomaram seu esquema usual na próxima prescrição (GC) ou não (GT). Pacientes randomizados para o GT que faziam uso de insulina, retomaram seu esquema usual ao término do protocolo.

Níveis de glicose sanguínea, de cada paciente, foram conferidos (amostras capilares com fitas reagentes; Optium; Abbott, São Paulo, Brasil) a cada hora no GT e a intervalos de 6h no GC. O manejo em ambos os grupos foi guiado por algoritmos de tratamento (ANEXO A). A intervenção não foi descontinuada se o paciente começou a comer ou se teve alta do Serviço de Hemodinâmica. Ele foi encerrado permanentemente após 24h.

Durante todo o período de hospitalização, complicações quanto ao procedimento foram observadas e registradas: angina, sangramento, dissecção do vaso tratado, oclusão arterial periférica, trombose aguda, infarto agudo do miocárdio, hipotensão, hipo e hiperglicemia. Hipoglicemia foi definida como nível de glicose sanguínea menor ou igual a que 70mg/dl, na presença ou não de sintomas. Hipoglicemia grave foi definida como nível de glicose menor a 40mg/dl ou, menor que 70mg/dl em um paciente incapaz para receber carboidrato oralmente devido à neuroglicopenia (10).

Medidas Laboratoriais

Amostras sanguíneas venosas foram obtidas, com 12h de jejum, imediatamente após randomização e 24h após a infusão de insulina ou tratamento padrão, para glicose plasmática, insulinemia e avaliação dos marcadores inflamatórios. Lipídeos e hemoglobina glicada (HbA1c) foram avaliados apenas logo após a randomização. A glicose plasmática foi medida pelo método enzimático colorimétrico glicose-peroxidase (Biodiagnóstica, Pinhais, Brasil); colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos pelo método colorimétrico e, HbA1c pelo sistema de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (Merck-Hitachi L-9100; Merck, Darmstadt, Alemanha). A lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculada de acordo com a fórmula de Friedwald. Creatinina sérica foi medida pelo método Jaffé. Insulina sérica foi determinada por kit comercial de imunoenensaio enzimático (Abbott-Murex, Park, Ilinoís, EUA) e proteína C reativa ultrasensível (PCRus) por nefelometria. Os outros marcadores inflamatórios foram medidos em amostras duplicadas usando ELISA: sCD40L e ET-1 (R&D Systems Inc., Minneapolis, EUA) e IL-6 (eBioscience Inc., Califórnia, EUA).

Medidas de Desfecho

O desfecho principal foi a redução nos marcadores inflamatórios (PCRus, sCD40L, IL-6 e ET-1).

A medida de desfecho secundária foi a incidência de eventos cardiovasculares maior (ECVM) no período de 6 meses de seguimento. ECVM foi definido como a ocorrência de morte cardíaca, isquemia cerebral, infarto do miocárdio ou um procedimento de revascularização (seja percutâneo ou cirúrgico). Infarto do miocárdio foi definido de acordo com os critérios do Colégio Americano de Cardiologia (11).

Análise Estatística

O estudo foi originalmente desenhado para arrolar 70 pacientes. Com base em dados prévios (12), o tamanho da amostra foi calculada para prover um poder estatístico de 80% para detectar uma diferença absoluta na PCR entre os dois grupos de 0,5mg/dl, assumindo um nível alfa bi-caudal menor que 0,05. Dados categóricos são apresentados como frequências e suas diferenças foram analisadas usando o teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher. Dados quantitativos com distribuição normal são apresentados como média e desvio padrão e, suas diferenças são analisadas usando teste t de Student ou ANOVA para medidas repetidas. Variáveis não-paramétricas são apresentadas como mediana e interquartil (P25-P75) e analisadas pelo teste Mann-Whitney U. Análise de covariância foi usada para ajustar os dados de nível basal de cada marcador inflamatório. Um $P < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Os participantes foram recrutados e seguidos durante o período de maio de 2006 a junho de 2008 até ser completado o período de acompanhamento clínico do último paciente em dezembro de 2008. Foram avaliados 1077 indivíduos para elegibilidade e, 70 foram randomizados para um dos 2 grupos: 35 para o GT e 35 para o GC (figura 1). Seis pacientes foram perdidos durante o seguimento inicial (4 pacientes estavam indisponíveis para prover informações clínicas e, 2 sujeitos por terem suas amostras sanguíneas inapropriadas para análise bioquímica). Portanto, os dados do estudo compreenderam 32 pacientes em cada grupo. Ao longo de 180 dias, um adicional de 2 pacientes no GT e nenhum no GC foram perdidos.

As características basais dos grupos foram similares (tabela 1). A média de idade foi de $60,5 \pm 10$ anos, 60% foram homens e a HbA1c foi de $8,0 \pm 1,8\%$. Os parâmetros angiográficos relacionados ao procedimento de intervenção coronariana foram similares entre os grupos (diâmetro do *stent*, $P=0,74$; comprimento do *stent*, $P=0,52$; tempo de fluoroscopia, $P=0,21$; artéria coronária relacionada ao procedimento, $P=0,65$; tabela 2).

Considerando todas as medidas de glicemia realizadas durante as 24h do período experimental, a média da glicose sanguínea foi menor no GT comparado ao GC ($P < 0,001$, fig. 2A). A figura 2B mostra a quantidade de insulina infundida em ambos os grupos.

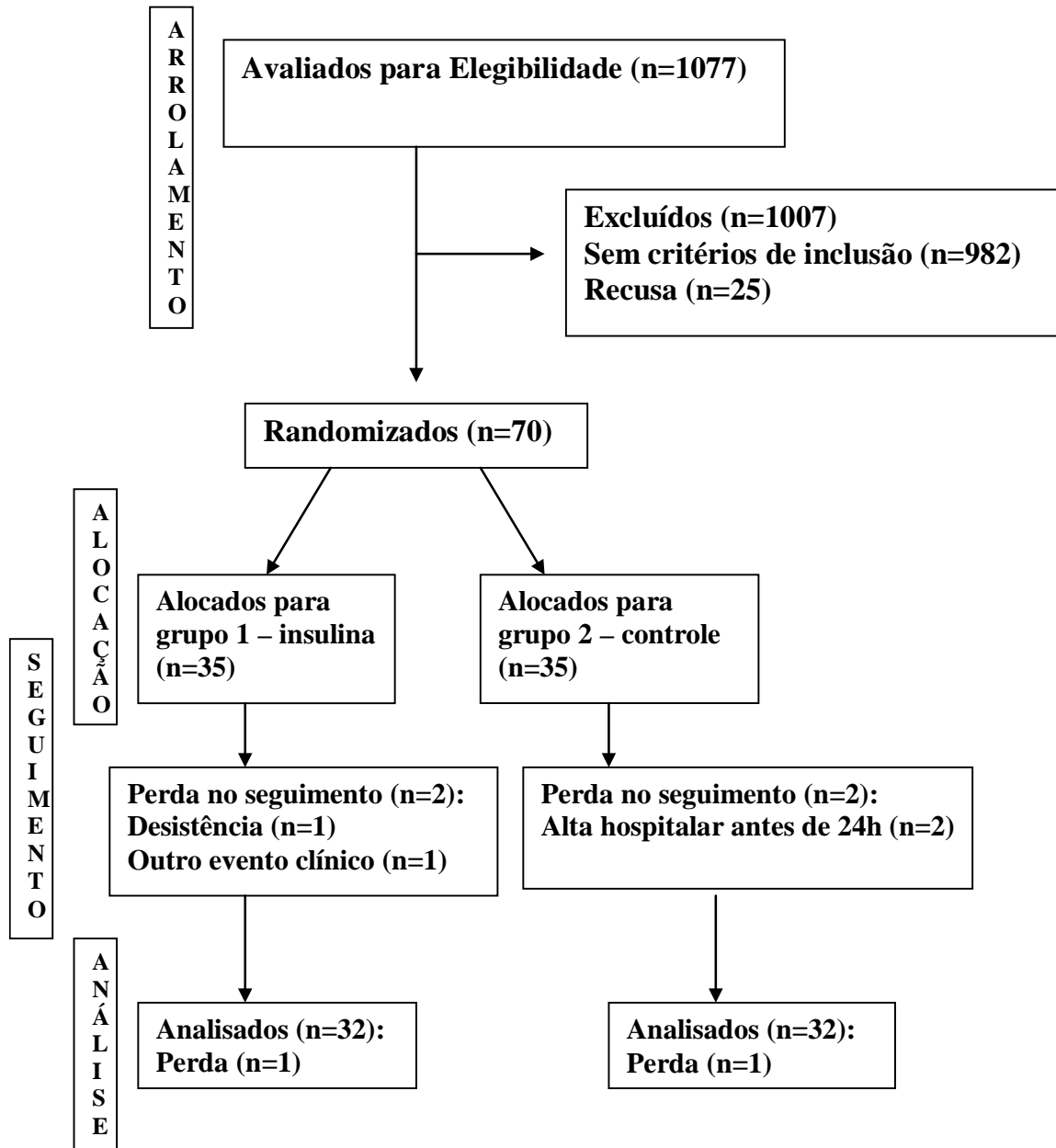


Figura 1. Desenho da alocação dos pacientes (CONSORT)

Como esperado, pacientes submetidos ao tratamento com insulina IV apresentaram menores níveis de glicose plasmática (160 ± 63 vs. 199 ± 98 , $P < 0,001$), receberam maior dose de insulina [$47(29-127)$ vs. $0(0-5)$ U, $P < 0,001$] e apresentaram maior insulinemia [$171(59-549)$ vs. $25(11-50)$ $\mu\text{U/l}$, $P < 0,001$] que aqueles submetidos ao tratamento convencional. Houve um episódio de hipoglicemia grave (2,9%) (glicemia menor que 40 mg/dl), o qual ocorreu no GT. O GT teve maiores taxas de hipoglicemia (19 episódios em

17 pacientes vs. nenhum episódio, $P < 0,001$) comparado com GC. Não houve ou foi reportado, em longo prazo, seqüela de hipoglicemia ou evento adverso sério.

Tabela 1 – Características demográficas e de perfil clínico basais da população estudada

Variável	GT N=35	GC N=35	P
Idade ^a (anos)	60,3 ± 10	60,7 ± 10,3	0,97
Sexo masculino n (%)	21 (60)	21 (60)	1,00
Tempo de DM ^a (anos)	9,1 ± 7,8	13,3 ± 12	0,13
Evento CV prévio n (%)			
Angina instável	13 (37,1)	19 (54,3)	0,23
Infarto Miocárdio	12 (34,3)	14 (40)	0,81
Intervenções cardiovasculares prévias			
ICP n (%)	10 (28,6)	5 (14,3)	0,24
CRM n (%)	3 (8,6)	4 (11,4)	1,00
Raça n (%)			0,50
Branco	31 (88,6)	32 (91,4)	
Negro	3 (8,6)	2 (5,7)	
Outra	1 (2,9)	1 (2,9)	
Tabagismo n (%)			0,56
Fumante	3 (8,6)	6 (17,1)	
Ex-fumante	16 (45,7)	14 (40)	
Nunca fumou	16 (45,7)	15 (42,9)	
Peso ^a (Kg)	81,3 ± 14,5	79 ± 17,1	0,55
IMC ^a (kg/m ²)	30 ± 5,6	29,5 ± 5,4	0,81
Uso de medicação n (%)			
Insulina	9 (25,7)	13 (37,1)	0,44
Antidiabético Oral	27 (77,1)	23 (65,7)	0,43
Inibidores da ECA	21 (60)	16 (45,7)	0,34
Aspirina	26 (74,3)	30 (85,7)	0,37
Beta-bloqueador	17 (48,6)	21 (60)	0,47
Diurético tiazídico	13 (37,1)	13 (37,1)	1,00
Estatinas	21 (60)	23 (65,7)	0,81
HbA1c ^a (%)	8,0 ± 1,8	7,5 ± 1,6	0,39
Glicose plasmática ^a (mg/dL)	140 ± 65,7	157 ± 73,4	0,57
Colesterol ^a (mg/dL)			
Total ^a	151,9 ± 40,5	154,6 ± 65,9	0,84
HDL ^a	34,5 ± 9,5	32,7 ± 7,1	0,38
Triglicerídeos ^a (mg/dL)	114(85,2-161,5)	115 (58,5-170)	0,68
Creatinina ^a (mg/dl)	0,86 ± 0,3	0,93 ± 0,3	0,29

Dados são reportados como *média ± dp, **mediana (interquartil P25-P75) ou n (%). Teste t Student não pareado, Mann-Whitney U e Qui-quadrado de Pearson.

Níveis de creatinoquinase fração MB e creatinoquinase elevaram-se durante as 24h após o procedimento de angioplastia, por 44% ($P=0,001$) e 36% ($P=0,49$), respectivamente, em ambos os grupos estudados; nenhuma diferença foi observada entre os grupos ($P=0,36$ e $P=0,96$, respectivamente).

Tabela 2. Características do procedimento de angioplastia

Variável	Grupo Tratamento (N=35)	Grupo Controle (N=35)	P
Stent			
Diametro (mm)	2,86 ± 0,4	2,92 ± 0,5	0,74
Comprimento (mm)	16,54 ± 3,69	17,26 ± 5,33	0,52
Tempo de Fluoroscopia (min)	8,43 (2,0-26,3)	6,49 (1,9-25,1)	0,21
Contraste n (%)			0,32
Hexabrix	33 (94,3)	27 (77,1)	
Iopamiron	0	6 (17,1)	
Pielograf	2 (5,7)	2 (5,7)	
Volume de Contraste (ml)	108,3 (50-230)	117,86 (50-370)	0,80
Artéria coronária relacionada ao procedimento			0,65
Art descendente anterior esquerda	12 (34,2)	15 (42,8)	
Art circunflexa	9 (25,8)	12 (34,2)	
Art coronária direita	14 (40,0)	8 (23,0)	

Dados são reportados como média ± dp ou n (%). Teste t Student não pareado e Qui-quadrado de Pearson.

Os marcadores inflamatórios são apresentados na figura 3. Níveis de PCR dobraram 24h após ICP em ambos os grupos estudados [3,4(0,2-61,9) para 4,5 (0,4-44,8) mg/dl e 2,5 (0,3-16,2) para 6,8(0,7-103) mg/dl no GT e GC, respectivamente, P<0,001] e nenhuma diferença foi observada entre grupos considerando a intervenção insulina (P=0,35). IL-6 dobrou no GT [3,8(2,1-6,0) para 6,2(3,1-10,4) pg/ml e triplicou no GC, 3,2(2,1-7,2) para 10,4(5,9-15,3) pg/ml, P<0,001], mas nenhuma diferença foi observada entre grupos considerando a intervenção insulina (P=0,09). Níveis de ET-1 foram aproximadamente 30% maiores 24h após ICP vs. imediatamente após o procedimento em ambos os grupos [0,75(0,61-1,21) para 1,02(0,72-1,79) pg/ml e 0,76(0,62-1,35) para 1,10(0,67-1,95) pg/ml, no GT e GC, respectivamente, P=0,02] e nenhuma diferença foi observada entre os grupos após intervenção (P=0,66). Nenhuma mudança significativa foi observada no sCD40L determinado, seja pelo procedimento (P=0,68) ou pela insulina IV [402,1(191-843) vs. 609,8(230-1200) pg/ml no GT e GC, respectivamente, P=0,65]. Após ajustes para os níveis basais, os deltas de PCR, IL-6, ET-1 e sCD40L não foram diferentes entre GT e GC (figura 3). Houve uma correlação positiva entre PCR e níveis de glicemia (r=0,29, P=0,002).

Durante o seguimento de 180 dias após randomização, nenhum paciente do GT e 1 dos 35 pacientes (2,8%) do GC (P=1,00) morreu. ECVm ocorreu em 5 pacientes (14,3%) do GT e 3 (8,6%) do GC (P=1,00). Três pacientes apresentaram reestenose, 2 no GT e 1 no GC (P=0,91) e, 14 necessitaram hospitalização relacionada a sintomas cardiovasculares, 8 no GT e 6 no GC (P=0,58).

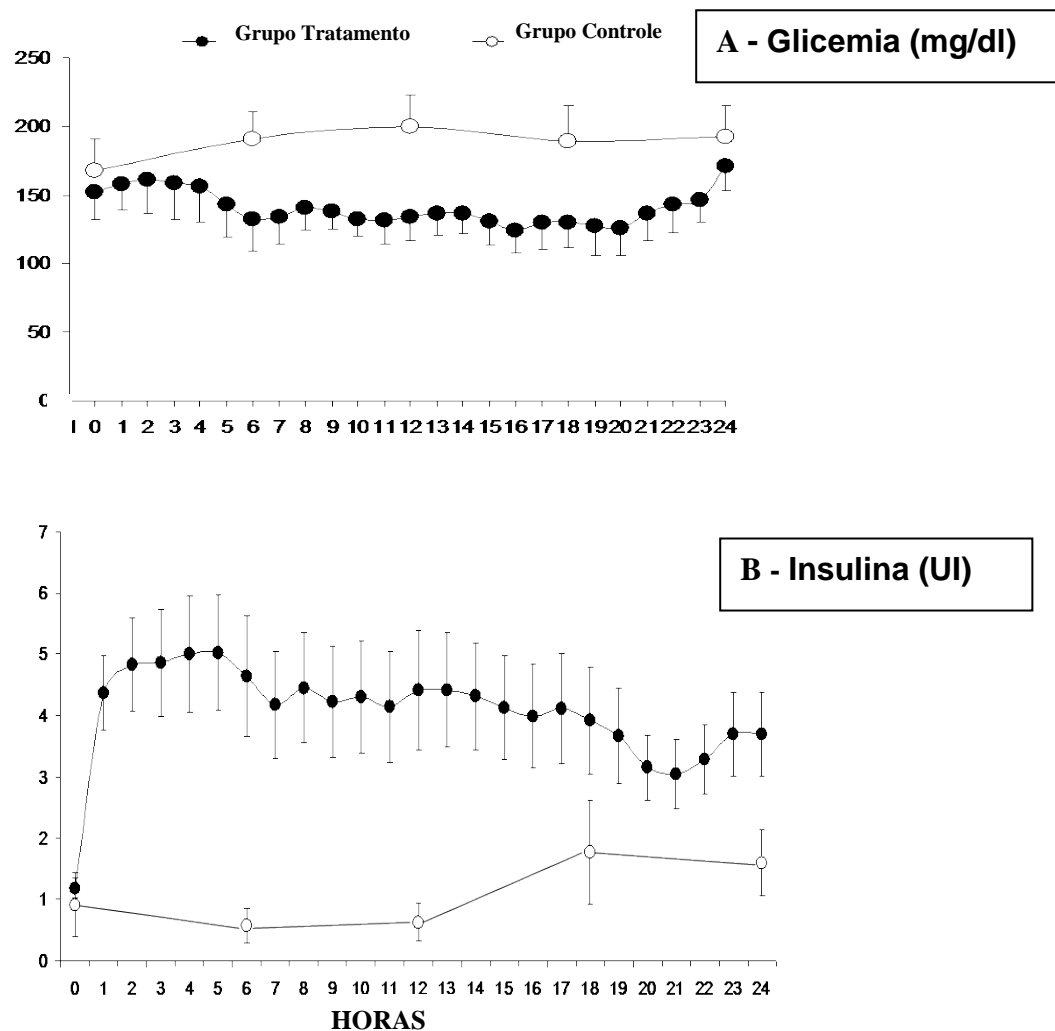
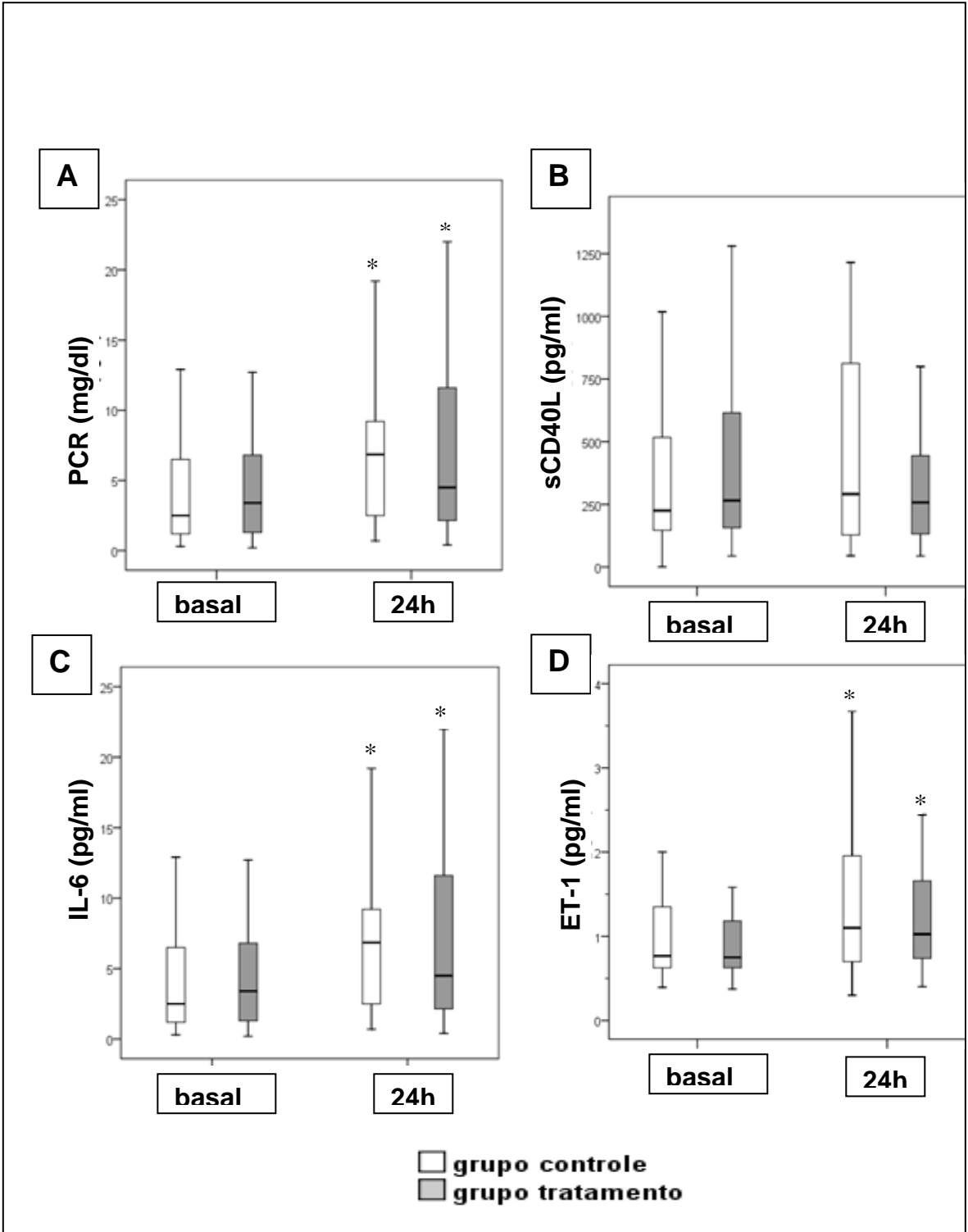


Figura 2. Glicemia (A) e doses de insulina administradas (B) nos grupos estudados (círculos fechados, GT; círculos abertos, GC). * $P < 0,001$ entre os grupos nas figuras A e B, ANOVA dupla-entrada. Não houve diferença da glicose plasmática ao longo do tempo em cada grupo.

DISCUSSÃO

Hiperglicemia em pacientes hospitalizados com diabetes está inequivocamente associado com desfechos adversos (13). Intervenções diretas para reduzir níveis sanguíneos com terapia insulina IV contínua ou SC têm resultado em melhores desfechos em alguns (14), mas não em todos, os estudos (15). Por estes protocolos claramente levarem a altas taxas de hipoglicemia, a qual não é isenta de efeito adverso, é importante definir em quais situações clínicas eles devem ser usados, quais alvos devem ser objetivados, e qual algoritmo deve ser usado.



Marcador Inflamatório	Grupo	Antes	Após	Delta	Δ ajustado	P**
PCR (mg/dl)	GT	5,4±6,5	8,2±9,3	4,64	4,69	0,251
	GC	4,5±4,1	12,3±20,4			
sCD40L (pg/ml)	GT	440,9±404	394,3±482	47,13	49,87	0,344
	GC	486,5±761	502,3±530			
IL-6 (pg/ml)	GT	4,69±3,7	10,79±12,9	55,23	101,41	0,251
	GC	4,45±3,6	53,9±184,1			
ET-1 (pg/ml)	GT	1,07±0,67	1,44±0,91	-0,044	-0,112	0,560
	GC	0,87±0,37	1,20±0,61			

Fig 3. Marcadores inflamatórios (A, CRP; B, sCD40L; C, IL-6; e D, ET-1) antes e após a intervenção (GT ou GC). *, $P < 0,05$ comparado com o basal, ANOVA dupla entrada (ANOVA para medidas repetidas, teste pós-hoc Student Newman-Keuls). Na base nós mostramos os mesmos valores expressos em média e \pm dp, deltas observados e deltas ajustados (**, ANCOVA).

O presente estudo é o primeiro a investigar o papel da insulina IV em pacientes com diabetes e DAC estável submetidos à angioplastia com implante de stent metálicos convencionais. Estes pacientes são usualmente manejados com insulina administrada por via SC, seguindo protocolos para pacientes hospitalizados, os quais geralmente falham em atingir a glicose plasmática alvo (15), um achado que nós também observamos (glicose plasmática antes do procedimento: 167,5mg/dl; após o procedimento: 192,7mg/dl no GT). Por outro lado, o uso de um protocolo para infusão de insulina IV, baseado em protocolos prévios usados para pacientes criticamente enfermos, determinou menores níveis de glicose plasmática que aqueles do GC, embora mais elevados que os objetivados no desenho do estudo. Nós acreditamos que as refeições usuais que os pacientes receberam foram as responsáveis pelo pico nos níveis de glicose durante o período das 24h do protocolo e, um ajuste com dose extra de insulina antes das refeições deve ser planejada para evitar o pico de glicose. Como esperado, estes resultados foram alcançados com maiores taxas de hipoglicemia, mas nenhum episódio de hipoglicemia grave com evento adverso sério foi registrado. Provavelmente estes episódios não ocorreram porque a faixa estreita de glicose (80-110mg/dl) não foi alcançada.

Não há dados de ensaios clínicos randomizados, prospectivos, para estabelecer diretrizes específicas no que concerne ao controle glicêmico em pacientes não criticamente doentes com diabetes: as recomendações correntes para o alvo glicêmico são baseadas em experiências e julgamentos clínicos. Para a maioria dos pacientes não criticamente doentes tratados com insulina, a glicose alvo pré-refeição recomendada deve ser menor que 140mg/dl e valores de glicose randomizados menores que 180mg/dl, evitando níveis

menores que 100mg/dl (16). Estes alvos são mais estreitos que aqueles alcançados no presente estudo.

O aumento na PCR, IL-6 e ET-1, induzido pela angioplastia em todos os pacientes avaliados, não reduziu pelo uso de insulina IV e/ou pela redução dos níveis de glicose no GT. sCD40L não aumentou após o procedimento e não foi influenciado pela insulina. Estudos prévios mostraram resultados similares: intervenção percutânea renal (17, 18) e coronária (19) rapidamente dispararam aumentos transitórios na PCR, IL-6 e ET-1, traduzindo uma resposta disfuncional endotelial e inflamatória devido à ruptura da placa aterosclerótica. Embora pacientes com diabetes tenham maiores níveis de sCD40L que não diabéticos e um melhor controle metabólico tenha sido associado com a redução de sCD40L plasmático em alguns destes pacientes (20), nenhum estudo mostrou antes os efeitos da insulina aguda neste marcador, em pacientes com diabetes.

Estudos prévios sugerem uma conexão entre hiperglicemia e alterações vasculares e uma provável associação com alterações inflamatórias (21, 22). Cultura de células mononucleares sanguíneas humanas quando incubadas em meio com elevada glicose, produzem elevados níveis de IL-6 e TNF- α (23), uma resposta inflamatória que foi também observada em células do músculo liso vascular *in vitro* (24). Em humanos, a elevação da glicose para 270mg/dl tem sido associada com aumento da IL-6, IL-18 e TNF- α (2), e IL-18 tem sido proposta como fator desestabilizador da placa aterosclerótica, levando a uma síndrome isquêmica aguda, a qual está em acordo com o impacto clínico como um biomarcador de pior prognóstico (25). Nosso achado de uma correlação positiva entre PCR e glicose plasmática está em acordo com estes dados. A infusão de insulina é sugerida por ter um efeito antiinflamatório (26): redução dos níveis de PCR foi mostrada em pacientes criticamente doentes (6), em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (27, 28) e em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (29) independente de sua capacidade em diminuir os níveis de glicose sanguínea. Estes pacientes estavam criticamente doentes ou em pós-cirurgia/infarto do miocárdio e então com maiores níveis de marcadores inflamatórios, diferente daqueles do presente estudo. No presente estudo, a terapia insulínica, em curto período, não reverteu o aumento da PCR associada ao procedimento. Assim sendo, não podemos excluir que a associação observada entre glicemia e PCR é de fato indicativa que esta diferença poderia ter tornado-se significativa se houvesse mais indivíduos incluídos no presente estudo.

Embora observado somente em ratos (30) e homens saudáveis (31), a hipoglicemia induzida por insulina mostrou-se associada com aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8), marcadores de peroxidação de lipídeos e espécies reativas de oxigênio. Portanto, embora um poder sugira que o possível efeito da hipoglicemia no GT possa ter contrabalançado o efeito benéfico da insulina nos marcadores inflamatórios, isto é improvável, considerando que somente um paciente desenvolveu nível de glicemia menor que 40mg/dl.

Algumas limitações do estudo devem ser pontuadas: 1) o efeito da insulina nos marcadores inflamatórios foi menor que o esperado e, a amostra estudada pode não ter tido poder o suficiente para detectar a pequena diferença entre grupos; 2) a significância clínica destes achados é que, talvez, maior efeito benéfico nos resultados possa ser alcançado, objetivando níveis menores de glicose plasmática ou atingindo normoglicemia, por um período de tempo maior que o que estudamos, embora a taxa de hipoglicemia obviamente irá aumentar e pode tornar-se inaceitável clinicamente; 3) é possível que a resposta inflamatória induzida pela intervenção foi tão intensa que ela poderia não ser reduzida no curto período de tempo de 24h. Considerando isto, efeitos benéficos da terapia com insulina IV poderiam ser vistos em poucos dias após a intervenção. Apesar disso, nós acreditamos que nossos achados verdadeiramente refletem a inexistência de efeito agudo da infusão de insulina em pacientes com diabetes submetidos a ICP.

Nós concluímos que, apesar de que a insulina contínua IV efetivamente aumentou os níveis de insulina e preveniu hiperglicemia, um claro aumento nos marcadores inflamatórios foi observado após ICP. Nenhum efeito de tratamento foi observado nos marcadores inflamatórios em pacientes submetidos a implante de *stent* coronariano.

Reconhecimentos

Todos os autores contribuíram na concepção e desenho do estudo, aquisição de dados e, análise e interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito. O número de registro do ensaio clínico é NCT00967642 (www.clinicaltrials.gov).

Este trabalho foi apoiado com suporte da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (05/19366), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e, Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Não há conflitos de interesse a serem declarados.

REFERÊNCIAS

1. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A 1998 Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 32:1866–1873
2. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D 2002 Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106:2067–2072
3. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, Timmis GC, Balasubramaniam M, O'Neill WW 2004 Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 43:8–14
4. D'Alessandro C, Leprince P, Golmard JL, Ouattara A, Aubert S, Pavie A, Gandjbakhch I, Bonnet N 2007 Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134:29–37
5. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N 2009 Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373:1765–1772
6. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G 2003 Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1082–1088
7. Aikawa R, Nawano M, Gu Y, Katagiri H, Asano T, Zhu W, Nagai R, Komuro I 2000 Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. *Circulation* 102:2873–2879
8. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE 2004 Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 27:461–467
9. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R 2001 Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367
10. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ 2009 Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94:709–728
11. Smith Jr SC, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith Jr SC 2001 ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 103:3019–3041
12. Martens FM, Visseren FL, de Koning EJ, Rabelink TJ 2005 Shortterm pioglitazone treatment improves vascular function irrespective of metabolic changes in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 46:773–778

13. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE 2002 Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:978–982
14. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A 2003 Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1007–1021
15. Malmberg K, Ryde'n 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 2005 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* 26:650–661
16. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE 2009 American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32:1119–1131
17. Alhadad A, Guron G, Fortuna-Nowakowska E, Saeed A, Mattiasson I, Jensen G, Lindblad B, Gottsa'ter A, HerlitzH2007 Renal angioplasty causes a rapid transient increase in inflammatory biomarkers, but reduced levels of interleukin-6 and endothelin-1 1 month after intervention. *J Hypertens* 25:1907–1914
18. Li JJ, Fang CH, Jiang H, Hunag CX, Tang QZ, Wang XH, Li GS 2004 Increased C-reactive protein level after renal stent implantation in patients with atherosclerotic renal stenosis. *Angiology* 55:479–484
19. WainsteinMV, Gonc,alves SC, Zago AJ, Zenker R, Burttet R, Couto G de B, Tomazi F, Ribeiro JP 2003 Plasma endothelin-1 levels after coronary stenting in humans. *Am J Cardiol* 92:1211–1214
20. Cipollone F, Chiarelli F, Davi G, Ferri C, Desideri G, Fazio M, Iezzi A, Santilli F, Pini B, Cuccurullo C, Tumini S, Del Ponte A, Santucci A, Cuccurullo F, Mezzetti A 2005 Enhanced soluble CD40 ligand contributes to endothelial cell dysfunction in vitro and monocyte activation in patients with diabetes mellitus: effect of improved metabolic control. *Diabetologia* 48:1216–1224
21. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC 2001 Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H2097–H2104
22. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Paolisso G, Tagliamonte MR, Giugliano D 2000 Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23:658–663
23. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F 1996 Glucose dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 45:954–959
24. Hattori Y, Hattori S, Sato N, Kasai K 2000 High-glucose-induced nuclear factor κ B activation in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 46:188–197
25. Furtado MV, Rossini AP, Campani RB, Meotti C, Segatto M, Vieta G, Polanczyk CA 2009 Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up. *Coron Artery Dis* 20:327–331
26. Dandona P, Aljada A, Mohanty P 2002 The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 45:924–930
27. Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Rimpiläinen J, Vainionpää V, Ohtonen PP, Surcel HM, Juvonen T, Ala-Kokko TI 2006 Antiinflammatory effect of high-dose insulin

treatment after urgent coronary revascularization surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:962–969

28. Visser L, Zuurbier CJ, Hoek FJ, Opmeer BC, de Jonge E, de Mol BA, van Wezel HB 2005 Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 95:448–457

29. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P 2004 Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 109:849–854

30. Singh P, Jain A, Kaur G 2004 Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Mol Cell Biochem* 260:153–159

31. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani MM, Gozashti MH, Omidfar K, Taheri E 2009 Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 58:443–448

ANEXO A - PROTOCOLO INSULINA ENDOVENOSA CONTÍNUA PÓS ICP

Metas do controle glicêmico – 80 – 140 mg/dl

Insulina endovenosa contínua

- Preparo da solução: 25U em 250 ml SG5% (bomba de infusão), glicemia capilar h/h;
- **H0**- Dose inicial: 1,0 U/h contínua em bomba de infusão (= 10ml/h);
- Ingesta alimentar;
- Mensurar glicemia capilar em 1 hora;
- **H1**- Iniciar infusão 0,1 U/kg/h contínua em bomba de infusão (p.ex. peso: 70kg = $70 \times 0,1 = 7U/h$ que é 70 ml/h);
- Mensurar glicemia capilar em 1 hora;
- **H2**- Seguir infusão contínua em bomba de infusão, conforme referência no quadro abaixo;
- Mensurar glicemia capilar em 1 hora;
- Até H24- Seguir infusão contínua em bomba de infusão, conforme referência no quadro abaixo;
- **H25**- Suspender infusão de insulina. Coletar amostras de sangue para exames laboratoriais e mensurar glicemia capilar. Final do protocolo.

Se houve redução em relação ao HGT da hora anterior: ↓ de 50 a 70mg/dl ou ↓ de 30%	Se não houve redução em relação ao HGT da hora anterior
HGT > 250 manter dose	HGT > 250 = ↑ 3,0
HGT 221-250 manter dose	HGT 221-250 = ↑ 2,5
HGT >190-220 = manter 0,1U/kg/h	HGT 191-220 = ↑ 2,0
HGT 161-190 = ↓ 0,5	HGT 161-190 = ↑ 1,5
HGT 131-160 = ↓ 1,0	HGT 131-160 = ↑ 1,0
HGT 101-130 = ↓ 1,5	HGT 101-130 = ↑ 0,5
HGT 86-100 = ↓ 2,0	HGT 86-100 = manter dose
HGT 70-85 = ↓ 2,5	HGT 70-85 = reduzir 0,5

**HGT < 70mg/dl = reduzir para 1,0U/h. HGT em 15 minutos.
Instalar SG5% 30 gts/min ou oferecer alimentação**

Se sinais de hipoglicemia:

1° Oferecer sachê de glicose. Se não aceitar:

2° Glicose 50% IV (40ml) + instalar SG10%, infundir 100ml/h. HGT cada 15 min até atingir 90mg/dl.

NÃO SUSPENDER INSULINA. INFUSÃO MÍNIMA 1,0U/h



APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Efeitos da otimização do controle glicêmico sobre marcadores inflamatórios e eventos cardiovasculares clínicos em pacientes com diabetes mellitus submetidos à intervenção coronariana percutânea com *stents*

(Nome completo do PACIENTE - preencher em letra de forma) RG / Estado

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sabemos que ocorre um processo de inflamação no local em que é realizada a angioplastia e colocado o *stent*. Este estudo tem por objetivo avaliar se o uso de insulina contínua para manter o nível de glicose normal diminuirá a inflamação. Para sabermos os resultados, faremos exames de sangue logo após a angioplastia e 24 horas após o uso de insulina e, entraremos em contato, por telefone, para sabermos se o Sr(a). teve algum sintoma ou problema em relação ao coração neste período que será de 6 meses. Esta pesquisa terá 2 grupos: um deles receberá insulina contínua e o outro receberá insulina de forma intermitente, se necessário. Você poderá ser sorteado para qualquer um dos 2 grupos (grupo tratamento ou grupo controle). Ficou esclarecido a mim que será realizado um teste de glicose com coleta de uma gota de sangue do dedo e, que conforme o grupo, este teste será realizado a cada hora ou com espaço de 6 horas. Para o grupo que utilizar insulino terapia intensiva, haverá a possibilidade de ocorrer queda de açúcar no sangue, o que é raro e facilmente reversível, conforme outras pesquisas já realizadas.

Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso me traga prejuízo.

A informação será utilizada somente para fins de pesquisa.

A minha assinatura neste Consentimento Livre e Esclarecido dará autorização ao coordenador do estudo, ao Comitê de Ética do hospital de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

O voluntário que assina este documento declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade. O pesquisador responsável pelo estudo é o Prof. Dr. Marco Wainstein. Posso contatar com ele pelo telefone (51) 99160826 ou com a enfermeira Carmen M. Lazzari no telefone (51) 3217 4499 ou 9986 5854 para esclarecimento de qualquer dúvida.

Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

Porto Alegre, _____, _____, _____.
(dia) (mês) (ano)

Assinatura do Voluntário: _____

Assinatura do(s) Pesquisadores (s) Responsáveis pelo projeto:

Enfa. Carmen M. Lazzari

Dr. Marco Wainstein

ARTIGO 1 – versão em inglês

J Clin Endocrin Metab. Publicação online em 17.11.2010 / fev 2011 96(2):478-485.

**INFLAMMATORY AND OXIDATIVE STRESS MARKERS AFTER
INTRAVENOUS INSULIN IN PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION
WITH STENT IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A RANDOMIZED
CONTROLLED TRIAL**

Simone de Souza Fantin, RN¹; Marco Vugman Wainstein, MD, PhD¹; Carísi Anne Polanczyk, MD, PhD¹; Priscila Ledur¹, Carmen Maria Lazzari, RN, MsC¹, Cristini Klein, RN²; Fernanda Hackenhaar, Bsc², MsC, Mara Benfato, MD, PhD²; Beatriz D`Agord Schaan, MD, PhD³

¹Graduate Program in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

²Biophysics Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

³Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Abstract

Context/Objective: The objective of the study was to evaluate the effects of normalizing glycemia through intravenous insulin/24h on markers of oxidative stress and inflammation in patients with diabetes submitted to percutaneous coronary intervention (PCI) with stent.

Patients/Methods: This was a prospective, open label, randomized controlled trial, comparing continuous intravenous (iv) insulin per 24h targeting glycemia less than 110 mg/dl iv insulin treatment (IIT, n=35) to standard treatment (ST, n=35, regular insulin if glycemia was greater than 200 mg/dl). Blood samples for glycemia, glyated hemoglobin (HbA1c), lipids, inflammatory markers [C reactive protein (CRP), soluble CD40 ligand (sCD40L), interleukin 6 (IL-6), and endothelin 1(ET-1)] and oxidative stress (total antioxidant status, carbonyl) were collected immediately after and 24 hours after PCI.

Results: Seventy patients were included. Mean age was 60.5 ± 10 years old, 60% were men, HbA1c was 8.1 ± 1.8 (IIT) vs. $7.6 \pm 1.6\%$ (ST) (P=0.39). The intensive insulin group had lower glycemia (p=0.006) and higher insulinemia (p< 0.001). Insulin did not change CRP [4.5 (2.1-11.7) vs. 6.8 (2.4-10.3), P= 0.35], sCD40L [402 (191-843) vs. 610 (230-1200), P=0.68], IL-6 [6.21 (3.1.-10.4) vs. 10.37 (5.9-15.3), P=0.09], and ET-1 [1.02 (0.7 -1.8) vs. 1.10 (0.7-1.9), P=0.657]. CRP, IL-6 and ET-1 increased after PCI in both groups (P<0.05). No change was observed on protein oxidation (carbonyl, P=0.70; total antioxidant status, P=0.33). There was a positive correlation between CRP and glycemia (r = 0.29, P=0.002).

Conclusions: Continuous iv insulin for 24h increased insulin levels and prevented hyperglycemia. Insulin infusion did not prevent the rise in inflammatory markers, and no differences were observed between IIT and ST after PCI with stent.

Key terms: diabetes mellitus, type 2; insulin; inflammation mediators; randomized controlled trial.

Diabetes mellitus is associated with a greater incidence of atherosclerotic cardiovascular disease, which determines increased mortality and morbidity compared to patients without diabetes. Patients with diabetes mellitus have increased rates of restenosis and worse clinical outcomes after myocardial revascularization procedures than those without the disease (1). Hyperglycemia activates proinflammatory transcription factors with concomitant increases in the expression of matrix metalloproteinases and tissue factor by mononuclear cells, rise in plasma inflammatory markers (tumor necrosis factor- α , interleukin-6) and oxidative stress (2), possible contributors to these worse outcomes.

Low rates of target vessel revascularization, cardiac rehospitalization, recurrent angina after percutaneous coronary intervention (PCI) (3) and mortality after coronary artery bypass grafting (4) can be attained by obtaining optimal glycemic control in patients with diabetes before these procedures. Also, long-term glucose control is important in reducing cardiovascular morbidity and mortality in diabetes (5). Intravenous insulin infusion is a strategy to maintain tight glycemic control in critical care and coronary units, but its use in patients with diabetes immediately after angioplasty, a situation where its anti-inflammatory (6) and antioxidant (7) actions could prove to be beneficial has never been tested.

The aim of this study was to evaluate the effects of intravenous insulin for 24h and normalized glycemia upon markers of oxidative stress (protein oxidation and total antioxidant status) and inflammation [C reactive protein, interleukin 6(IL-6), endothelin 1(ET-1), and soluble CD40 ligand (sCD40L)] in patients with diabetes recently submitted to PCI with stent.

Subjects and Methods

Eligibility and study design:

This was a randomized, prospective, single-center study to compare two therapeutic strategies after PCI with stent, iv insulin vs. conventional subcutaneous insulin use in patients with diabetes and stable coronary artery disease. We recruited patients who were referred for PCI at the Catheterization Laboratory at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, between May 2006 and June 2008. Eligible patients were those between the ages of 30 to 80 years old, with type 2 diabetes. Diabetes was defined as the presence of a fasting plasma glucose concentration 126 mg/dl or greater on the day of the angioplasty. We also considered as subjects with diabetes those with a previous diagnosis or use of specific medication, oral drugs, or insulin. Type 2 diabetes was defined as the onset of diabetes after the age of 40 years, initially treated by diet and/or oral anti-diabetic medication.

They were considered for inclusion and enrolled if revascularization with a bare-metal stent was clinically indicated by the interventional cardiologist (need for angioplasty, a 2.5-3.5mm target vessel and \leq 23mm extension lesion diameter in any coronary). Exclusion criteria included known malignant neoplasia, hemodialysis, renal failure, acute and chronic inflammatory or infectious diseases, use of drugs that could interfere with the evaluation of inflammatory markers (corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants), clear indication for drug-eluting stent implantation, reestenosis of the target vessel, revascularization procedures in the last 30 days, or acute coronary syndromes in the last 30 days.

The study was approved by the Ethics Committees of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A written informed consent before randomization was obtained from each patient.

Study Protocol:

Although coronary angioplasty and stent implantation procedure were left at operator's discretion, all subjects were treated with bare metal stents. The interventional cardiologist was encouraged to treat all arteries that were likely to contribute to ischemia and/or had lesion with 70% or greater diameter stenosis. All patients received the same dose of aspirin before the procedure. Dilatation of a stenotic vessel was considered successful if the residual stenosis of the lumen diameter was less than 30%. Patients treated with coronary stents were maintained on ticlopidine 250 mg twice daily or clopidogrel 75 mg/day for 1 month in addition to aspirin.

Study participants were randomly assigned to glucose control with one of two types of interventions: intravenous insulin treatment (IIT) or a standard-control treatment (ST). Patients were randomly assigned to one of the treatment groups by the Catheterization Laboratory nurse, with the use of sealed envelopes. The treatment assignments were concealed before randomization, but subsequently it was opened to clinical staff. All other aspects of patient care, including nutritional management, were carried out at the discretion of the treating clinicians. From the time of randomization to the time of the end of the protocol (24h after) all blood glucose measurements, insulin administration, and additional intravenous glucose administered were recorded. The vital signs and the use of other therapies were also recorded.

In the iv insulin treatment, control of blood glucose was achieved with the use of an intravenous infusion of insulin in dextrose 5%, 1 U per 10ml for 24h after PCI, using a modified protocol (Supplemental Appendix 1, published on The Endocrine Society's Journals Online web site at <http://jcem.endojournals.org>) based on previous protocols described in literature (8,9) targeting glucose levels between 80 to 100 mg/dl in premeal periods and lower than 140 mg/dl in

random glucose measurements. If glucose levels dropped under the desirable range, insulin infusion was maintained at least at 1 IU/h, dextrose 5% was changed for dextrose 10%, and dextrose 50% was injected or glucose sachets were offered, depending on the patient condition and glucose levels. If glucose levels risen above the desirable range, then the insulin infusion rate was raised. This protocol was maintained for 24h. In the standard treatment, patients received intravenous saline at low drip rates, and hyperglycemia was managed with the usual clinical practice of the institution that comprises subcutaneous (sc) regular insulin administration (4-8 U sc) as needed, according to each patient's clinical situation, with a target of 250 mg or less per deciliter. Although sliding scale insulin is not a recommended practice, it is frequently used, and there was no intervention on the usual clinical practice of attending physicians.

All patients received a prescription of diet for diabetes and had their usual oral dose of antidiabetic treatment suspended in the morning of the procedure of angioplasty and resumed afterwards. Patients who were on insulin received 50% of their usual morning dose in the morning of the procedure of angioplasty and resumed their usual scheme in the next prescribed dose (ST) or not (IIT). Patients randomized to the IIT group who were on insulin resumed their usual insulin scheme in the end of the protocol.

Blood glucose levels in each patient were checked (capillary samples, reagent strips; Optium; Abbott, São Paulo, Brazil) each hour in the IIT group, and at 6h intervals in the ST group. In both groups management was guided by treatment algorithms (for details of the treatment algorithm, see appendix 1). The trial intervention was not discontinued if the patient began to eat or was discharged from the Catheterization Laboratory room. It was discontinued permanently after 24h.

During all hospitalization periods, procedure complications were observed and recorded: angina, bleeding, plaque dissection, peripheral artery occlusion, acute thrombosis, acute myocardial infarction, hypotension, hypoglycemia, and hyperglycemia. Hypoglycemia was defined as blood glucose lower than 70 mg/dl, irrespective of the presence or absence of symptoms. Severe hypoglycemia was defined as a blood glucose level lower than 40 mg/dl or less than 70 mg/dl in a unable or unwilling patient, because of neuroglycopenia, to take carbohydrate orally(10).

Laboratory measurements:

Venous blood samples were obtained in 12h fasting immediately after randomization and 24h after the insulin infusion of standard treatment for plasma glucose, insulinemia, oxidative stress, and inflammatory markers evaluation. Lipids and glycated hemoglobina (HbA1c) were evaluated at baseline. Plasma glucose was measured by the glucose-peroxidase colorimetric enzymatic method (Biodiagnóstica, Pinhais, Brazil), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), and triglycerides by a colorimetric method and HbA1c by a high-performance

liquid chromatography (HPLC) system (Merck-Hitachi L-9100; Merck, Darmstadt, Germany). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was calculated according to the Friedwald formula. Serum creatinine was measured by the Jaffé method. Serum insulin was determined by enzyme immunoassay commercial kits (Abbott-Murex, Park, IL, USA) and high-sensitivity C-reactive protein (CRP) by nephelometry. The other inflammatory markers were measured in duplicate samples using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA): sCD40L and Endothelin-1 (R&D Systems Inc, Minneapolis, USA) and IL-6 (eBioscience Inc., California, USA).

The quantitative determination of the total antioxidant status in serum was performed using the RANDOX (County Antrim, UK) kit at 600 nm. Briefly, 2,2'-azino diethyl-benzothiazoline sulfonic acid is incubated with a peroxidase and H₂O₂ to generate the cation 2,2'-azino diethyl-benzothiazoline sulfonic acid +, a relatively stable blue compound. The antioxidants present in the sample inhibit this reaction, producing a decrease in the color intensity, which is proportional to the total antioxidant concentration.

For carbonyl assay, triplicate aliquots of plasma (0.8 ml) were added with 0.2 ml of 10% trichloroacetic acid. The samples were centrifuged and 1 ml of either 2 M HCl or 10 mM 2,4-dinitrophenylhydrazine in 2 M HCl was added to the precipitates and incubated at 37° C for 90 min. Dinitrophenylhydrazine excess was removed with ethanol-ethyl acetate 1:1 (vol/vol). The protein was then dissolved by the addition of 6 M of guanidine hydrochloride. Quantification was performed using a spectrophotometer at 370 nm. The carbonyl content was calculated using a millimolar absorption coefficient of the hydrazone (21,000 M⁻¹/cm⁻¹). Values of carbonyl content for crude extracts are given in nanomoles per milligram of protein, which was evaluated by the Bradford method (11, 12).

Outcome measures:

The primary outcome measure was reduction in inflammatory markers (CRP, sCD40L, IL-6, and ET-1) and markers of oxidative stress (protein oxidation and total antioxidant status).

Secondary outcome measures were the incidence of major cardiovascular events (MACE) in the 6-month follow-up period. MACE were defined as the occurrence of cardiac death, ischemic stroke, myocardial infarction, or a revascularization procedure (either percutaneous or surgical). Myocardial infarction was defined according to the criteria of the American College of Cardiology (13).

Statistical Analysis

The study was originally designed to enroll 70 patients. On the basis of previous data (14), sample size was calculated to provide a statistical power of 80% to detect an absolute difference in CRP between the two groups of 0.5 mg/dl, assuming at a two-sided alpha level of less than 0.05. Categorical data are presented as frequencies and their differences were analyzed using the chi-

square or Fisher's exact test. Quantitative data with normal distribution are presented as mean \pm SD and their differences were analyzed using the Student's *t* test or repeated-measures ANOVA. Non-parametric variables are presented as median \pm interquartile range (IQR) (P25-P75) and analyzed by Mann-Whitney's U test. Outcomes were analyzed according to the intention-to-treat principle. Within each group, changes (Δ) in inflammatory markers were calculated by subtracting the baseline values from the values measured after the intervention. Between-group differences were calculated by subtracting the change observed in the IIT group from the change observed in the ST group. Analysis of covariance was used to adjust the data for each baseline inflammatory marker level. A $P < 0.05$ was considered significant.

Results

Participants were recruited and followed during the period of May 2006 to June 2008 through December 2008; 1007 were assessed for eligibility; 70 were randomly assigned to one of the two treatment groups: 35 to IIT and 35 to ST (Figure 1). Six patients were lost during initial follow-up (4 patients were unwilling to provide clinical information and two subjects had their blood samples unavailable for biochemical analysis). Therefore, study data comprehends 32 patients in each group. At 180 days, an additional 2 patients in the IIT group and none in the ST group were lost to follow-up.

Baseline characteristics of the groups were similar (Table 1). Mean age was 60.5 ± 10 yr, 60% were men, and HbA1c was $7.8 \pm 1.7\%$. Clinical parameters related to the interventional coronary procedure were similar between groups (stent diameter, $P=0.74$; stent length, $P=0.52$, fluoroscopy time, $P=0.21$; procedure-related coronary artery, $P=0.65$; Table 2).

Considering all glycemia measurements performed during the 24h experimental period, mean blood glucose level was significantly lower in the IIT group compared to the ST group ($P<0.001$, Figure 2A). Figure 2B shows the amount of insulin infused in both groups. As expected, patients submitted to iv insulin treatment presented lower plasma glucose (160 ± 63 vs. 199 ± 98 , $P<0.001$), received larger insulin doses [47 (29-127) vs. 0 (0-5) U, $P<0.001$], and presented higher insulinemia [171 (59-549) vs. 25 (11-50) μ U/liter, $P<0.001$] than those undergoing conventional treatment. There was one episode of severe hypoglycemia (2.9%) (glycemia lower than 40 mg/dl), which occurred in the IIT group. The IIT group had higher rates of hypoglycemia (no episodes vs. 19 episodes in 17 patients, $P<0.01$) compared with the ST group. No long-term sequelae of hypoglycemia or other serious adverse events were reported.

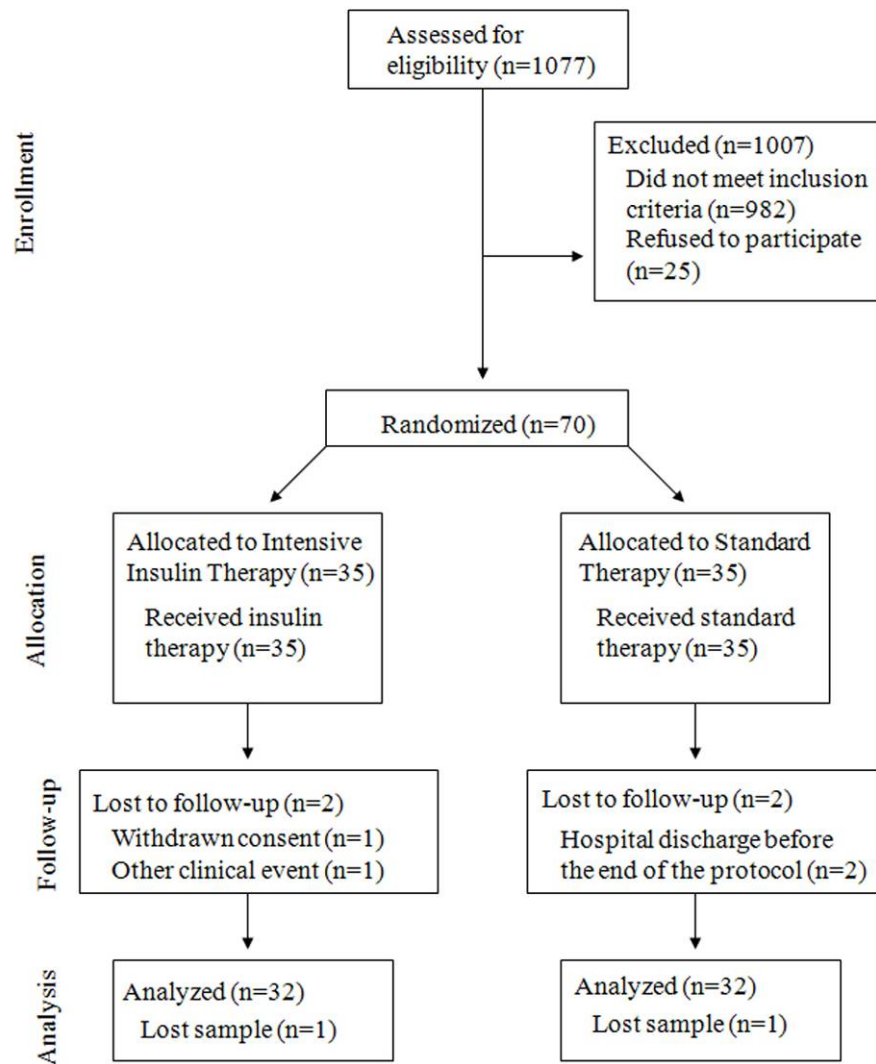


Fig. 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) diagram depicting subject flow.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline			
Variable	Intensive Insulin Therapy (N=35)	Standard Therapy (N=35)	P
Age (yr)	60.3 ± 10	60.7 ± 10.3	0.97
Male sex n° (%)	21(60)	21(60)	1.00
Duration of diabetes (yr)	9.1 ± 7.8	13.3 ± 12	0.13
Previous cardiovascular event n° (%)			
Unstable angina	13 (37.1)	19 (54.3)	0.23
Myocardial Infarction	12 (34.3)	14 (40.0)	0.81

Previous myocardial revascularization n° (%)	10 (28.6)	5 (14.3)	0.24
Percutaneous intervention	3 (8.6)	4 (11.4)	1.00
Coronary artery bypass surgery			
Race n° (%)			0.50
White	31 (88.6)	32 (91.4)	
Black	3 (8.6)	2 (5.7)	
Other	1 (2.9)	1 (2.9)	
Cigarette-smoking status n° (%)			0.56
Current	3 (33.3)	6 (17.1)	
Former	16 (45.7)	14 (40)	
Never	16 (45.7)	15 (42.9)	
Weight (Kg)	81.3 ± 14.5	79 ± 17.1	0.55
BMI (kg/m ²)	30 ± 5.6	29.5 ± 5.4	0.81
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	149.7 ± 29.6	154.9 ± 27.3	0.45
Diastolic	86.4 ± 13.9	83.9 ± 15.0	0.46
Medications n° (%)			
Insulin	9 (25.7)	13 (37.1)	0.44
Oral antidiabetic	27 (77.1)	23 (65.7)	0.43
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor	21 (60.0)	16 (45.7)	0.34
Aspirin	26 (74.3)	30 (85.7)	0.37
Beta-blocker	17 (48.6)	21 (60)	0.47
Any thiazide diuretic	13 (37.1)	13 (37.1)	1.00
Statins	21 (60.0)	23(65.7)	0.81
HbA1c (%)	8.0 ± 1.8	7.5 ± 1.6	0.39
Plasma glucose (mg/dL)	140 ± 65.7	157 ± 73.4	0.57
Cholesterol (mg/dL)			
Total	151.9 ± 40.5	154.6 ± 65.9	0.84
High-density lipoprotein	34.5 ± 9.5	32.7 ± 7.1	0.38
Triglycerides (mg/dL)	114 (85.2-161.5)	115 (58.5-170)	0.68
Creatinine (mg/dL)	0.86 ± 0.3	0.93 ± 0.3	0.29

Data are reported as means ± SD, median (25th to 75th percentiles) or n (%) (Student unpaired *t*-test, Mann-Whitney U test, Pearson Chi-square).

Table 2. Characteristics of the procedure of angioplasty

Variable	Intensive Insulin Therapy (N=35)	Standard Therapy (N=35)	P
Stent			
Diameter (mm)	2.86 ± 0.4	2.92 ± 0.5	0.74
Length (mm)	16.54 ± 3.69	17.26 ± 5.33	0.52
Fluoroscopy time (min)	8.43 (2.0-26.3)	6.49 (1.9-25.1)	0.21
Contrast n (%)			0.32
Hexabrix	33 (94.3)	27 (77.1)	
Iopamiron	0	6 (17.1)	
Pielograf	2 (5.7)	2 (5.7)	
Contrast volume (ml)	108.3 (50-230)	117.86 (50-370)	0.80
Procedure-related coronary artery			0.65
Left anterior descending artery	12 (34.2)	15 (42.8)	
Circumflex artery	9 (25.8)	12 (34.2)	
Right coronary artery	14 (40.0)	8 (23.0)	

Data are reported as means ± SD or n (%) (Student unpaired *t*-test, Pearson Chi-square).

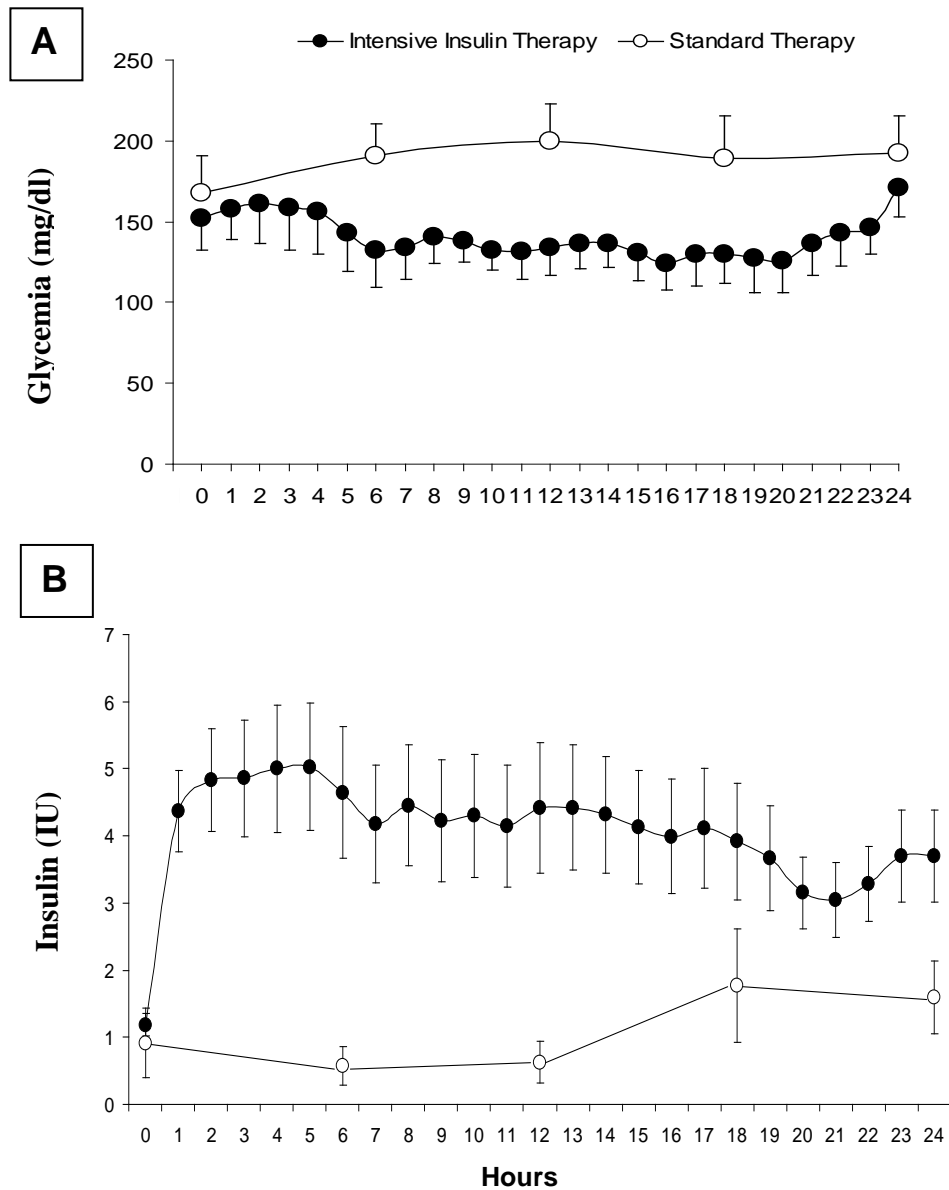


Fig. 2. Glycemia (A) and insulin doses administered (B) in the groups studied (closed circles, IIT; open circles, ST). $P < 0.01$ between groups in A and B, two-way ANOVA. There were no differences between plasma glucose over time in each group.

Levels of creatine kinase isoenzyme MB and creatine kinase ascended during the 24h after the procedure of angioplasty, by 44% ($P=0.001$) and 36% ($P=0.49$), respectively, in both groups studied; no difference was observed between groups ($P=0.36$ and $P=0.96$, respectively).

Total antioxidant status in serum was similar between groups immediately after the procedure of angioplasty (1.58 ± 0.27 vs. 1.59 ± 0.25 mmol/liter, in the IIT and ST, respectively, $P = 0.823$) and higher vs. baseline 24 h after the procedure in both studied groups (1.66 ± 0.23 vs. 1.63 ± 0.22 mmol/liter, in the IIT and ST, respectively, $P = 0.04$), with no effect on this rise ($P = 0.33$) by the insulin intervention. Carbonyl content in plasma was similar between groups immediately after

the procedure of angioplasty (0.13 ± 0.94 vs. 0.11 ± 0.05 nmol/mg, in the IIT and ST, respectively, $P = 0.278$) and did not change during the 24-h period (0.13 ± 0.12 vs. 0.12 ± 0.94 nmol/mg, in the IIT and ST, respectively, $P = 0.57$). Insulin infusion did not reduce ($P = 0.69$) these values.

Inflammatory markers are presented in Figure 3. CRP levels doubled 24h after PCI in both studied groups [3.4 (0.2-61.9) to 4.5 (0.4-44.8) mg/dl and 2.5 (0.3-16.2) to 6.8 (0.7-103) mg/dl in the IIT and ST groups, respectively, $P < 0.001$], and no difference was observed between groups considering the insulin intervention ($P = 0.35$). IL-6 doubled in the IIT group [3.8 (2.1-6.0) to 6.2 (3.1-10.4) pg/ml], and tripled in the ST group [3.2 (2.1-7.2) to 10.4 (5.9-15.3) pg/ml], $P < 0.001$, but no difference was observed between groups considering the insulin intervention ($P = 0.09$). ET-1 levels were approximately 30% higher 24h after PCI vs. immediately after the procedure in both studied groups [0.75 (0.61-1.21) to 1.02 (0.72-1.79) pg/dl and 0.76 (0.62-1.35) to 1.10 (0.67-1.95) pg/ml, in the IIT and ST groups, respectively, $P = 0.02$], and no difference was observed between groups after the intervention ($P = 0.66$). No significant change was observed in sCD40L determined by neither the procedure ($P = 0.68$), nor iv insulin [402.1 (191-843) vs. 609.8 (230-1200) pg/ml in the IIT and ST groups, respectively, $P = 0.65$]. After adjustment for baseline levels, CRP, IL-6, ET-1, and sCD40L deltas were no different between IIT and ST groups (Fig. 3, bottom panel). There was a positive correlation between CRP and glycemia levels ($r = 0.29$, $P = 0.002$).

During follow-up, 180 days after randomization, no patient in the IIT group and one of 35 patients (2.8%) in the ST group ($P = 1.00$) died. MACE occurred in 5 patients (14.3%) from the IIT group and 3 (8.6%) from the ST group ($P = 1.00$). Three patients presented restenosis, 2 in the IIT group and 1 in the ST group ($P = 0.91$), and 14 needed a hospitalization related to cardiovascular symptoms, 8 in the IIT group and 6 in the ST group ($P = 0.58$).

Discussion

Hyperglycemia in hospitalized patients with diabetes is unequivocally associated with adverse outcomes (15). Interventions directed toward reducing blood glucose levels with sc or continuous iv insulin therapy had resulted in improved outcomes in some (16), but not all, studies (17). Because these protocols clearly lead to high rates of hypoglycemia, which is not out of adverse effects, it is important to define in which settings they would be useful, what targets should be aimed and what algorithm should be used.

The present study is the first to investigate the role of iv insulin in patients with diabetes and stable coronary artery disease submitted to angioplasty with bare-metal stent implantation. These patients are usually managed with insulin administered sc, following protocols for hospitalized patients, which generally fail to attain plasma glucose targets (17), a finding we also observed (plasma glucose before the procedure: 167.5 mg/dl; after the procedure: 192.7 mg/dl in

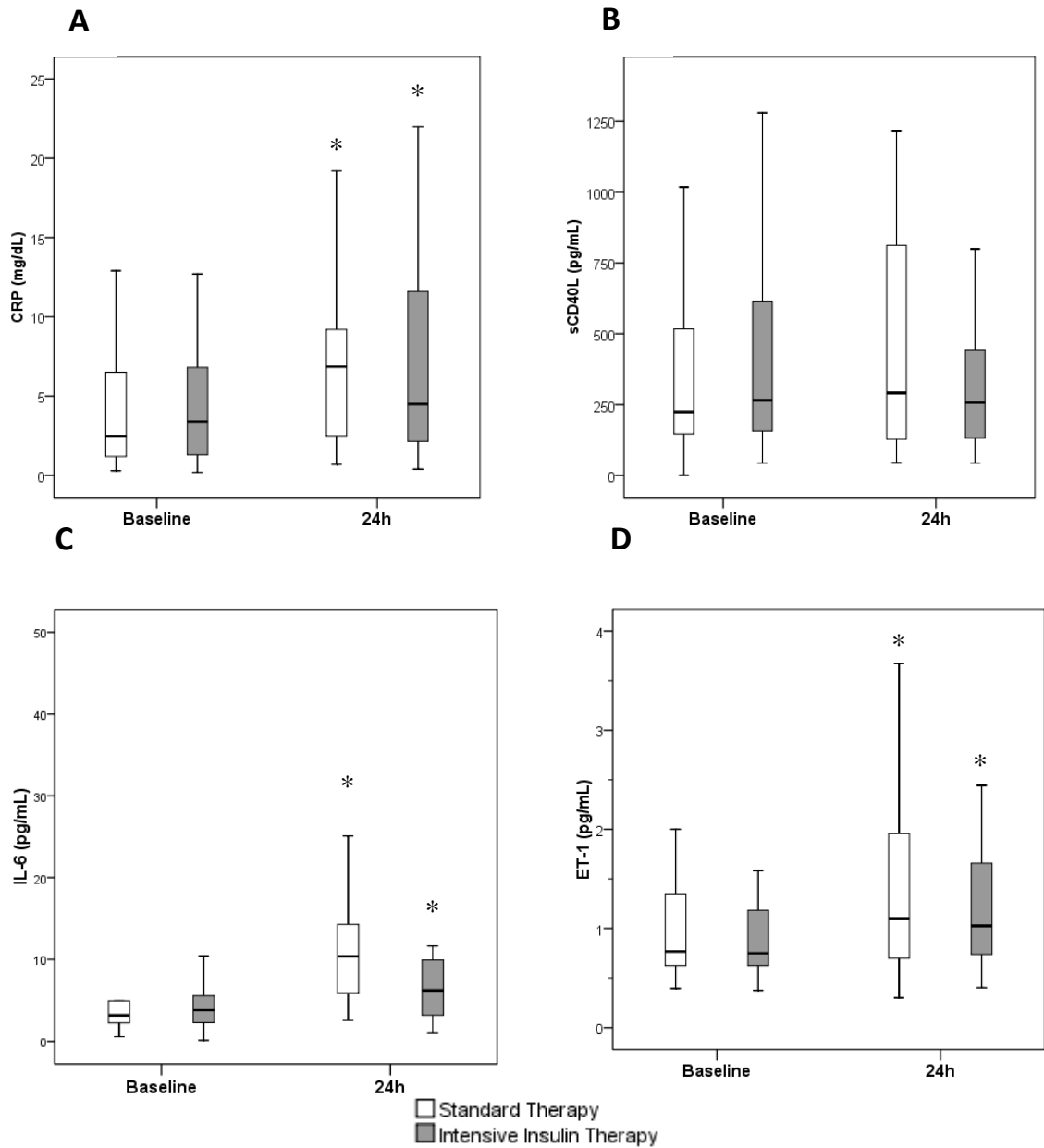
the ST group). On the other hand, the use of an iv insulin protocol, based on previous protocols used for critically ill patients, determined lower plasma glucose levels those of the ST group, although higher than aimed on the study design. We believe that the usual meals patients received were responsible for peak glucose levels during the 24h period of the protocol, and an adjustment with extra insulin doses before meals should have been planned to avoid glucose peaks. As expected, these results were attained with higher rates of hypoglycemia, but no severe hypoglycemic episode or serious adverse event was recorded. Probably these episodes did not occur because a very tight glucose target (80–110 mg/dl) was not achieved.

There is no prospective, randomized clinical trial data for establishing specific guidelines concerning glycemic control in noncritically ill patients with diabetes: the current recommendations for a glucose target are based on clinical experience and judgment. For the majority of noncritically ill patients treated with insulin, premeal glucose targets are recommended to be lower than 140 mg/dl and random glucose values lower than 180 mg/dl, avoiding levels to decline less than 100 mg/dl (18). These targets are very close to those attained in the present study.

The rise in CRP, IL-6 and ET-1 induced by the angioplasty procedure in all patients evaluated was not reduced by the use of iv insulin and/or reduction of glucose levels in the IIT group. sCD40L did not rise after the procedure, and it was not influenced by insulin. Previous studies showed similar results: percutaneous renal (19, 20) and coronary (21) angioplasty trigger rapid transient increases in CRP, IL-6 and ET1, translating an inflammatory and endothelial dysfunction response due to mechanical disruption of the atherosclerotic plaque. Although patients with diabetes have higher sCD40L levels *vs.* nondiabetics and improved metabolic control was associated with a reduction of plasma sCD40L in some of these patients (22), no study showed before acute insulin effects on this marker in patients with diabetes.

Previous studies suggest a connection between hyperglycemia and vascular changes and a probable link with inflammatory changes (23, 24). Cultured human peripheral blood mononuclear cells, when incubated in high glucose medium produce increased levels of IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α (25), an inflammatory response that was also observed in vascular smooth muscle cells *in vitro* (26). In humans, elevation of glucose to 270 mg/dl has been associated with increased IL-6, IL-18, and TNF- α (2), and IL-18 has been proposed to destabilize atherosclerotic plaques, leading to acute ischemic syndromes, which is in accordance with its clinical impact as a biomarker of worse prognosis (27). Our finding of a positive correlation between CRP and plasma glucose is in accordance with these data. Insulin infusion is stated to have anti-inflammatory effects (28): reduction of CRP levels was show in critically ill patients (6) and in patients submitted to coronary artery bypass (29, 30) and patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction (31) irrespective of its ability to lower blood glucose levels. These patients were critically ill or

after cardiac surgery/myocardial infarction and thus with higher levels of inflammatory markers, different from those of the present study. In the present study, short-term insulin therapy did not reverse the procedure associated increments in CRP; thus, we cannot exclude that the observed association between CRP and glycemia is in fact indicating that these differences would have become significant if there were more subjects.



Inflammatory marker	Group	Before	After	Delta	Δ -adjusted	P**
CRP (mg/dL)	IIT	5.4 ± 6.5	8.2 ± 9.3	4.64	4.69	0.251
	ST	4.5 ± 4.1	12.3 ± 20.4			
sCD40-L (pg/mL)	IIT	440.9 ± 404	394.3 ± 482	47.13	49.87	0.344
	ST	486.5 ± 761	502.3 ± 530			
IL-6 (pg/mL)	IIT	4.69 ± 3.7	10.79 ± 12.9	55.23	101.41	0.251
	ST	4.45 ± 3.6	53.9 ± 184.1			
ET-1 (pg/mL)	IIT	1.07 ± 0.67	1.44 ± 0.91	-0.044	-0.112	0.560
	ST	0.87 ± 0.37	1.20 ± 0.61			

FIG. 3. Inflammatory markers (A, CRP; B, sCD40L; C, IL-6; and D, ET-1) before and after the intervention (IIT or ST). *, $P < 0.05$ compared with baseline, two-way ANOVA (ANOVA for repeated measures, post hoc Student Newman-Keuls test). In the bottom we show the same values, expressed as mean \pm SD, observed deltas, and adjusted deltas (**, ANCOVA).

Acute experimental hyperglycemia induces reactive oxygen species generation (32), determining tissue injury (2, 32, 33), that can possibly be reversed by insulin independent of its effect on blood glucose. Cell culture studies have shown that insulin reduces oxidative stress (7, 34, 35), an effect that is dose dependent (34). However, in the clinical setting, we could not observe any beneficial effect of either glucose reduction or insulin infusion upon the oxidative stress parameters evaluated. In addition, we do not know whether the insulin dose used would be the minimum necessary to produce an antioxidant effect; higher doses could produce beneficial effects.

Although observed only in rats (36) and healthy men (37), insulin-induced hypoglycemia was shown to be associated with increased proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-8), markers of lipid peroxidation and reactive oxygen species. Therefore, although one might suggest that the possible effect of hypoglycemia in the IIT group could have counterbalanced the beneficial effect of insulin in the inflammatory markers, it is unlikely considering that only one patient developed glycemia level lower than 40mg/dl.

Some limitations of this study should be pointed out: 1) the effect of insulin on inflammatory markers and oxidative stress was lower than expected, and the sample studied could not have enough power to detect the smaller differences between groups; 2) clinical significance of these findings is that, perhaps, major beneficial effects on outcomes could be obtained targeting lower plasma glucose levels, or attaining normoglycemia for a longer period of time than we studied, although the hypoglycemia rate obviously will rise and could become clinically unacceptable; 3) it is possible that the inflammatory response and oxidative stress induced by the intervention were so intense that they could not be reduced in the very short period of time of 24h. Considering this, beneficial effects of iv insulin therapy would be seen few days after the intervention; and 4) we evaluated only protein oxidation and total antioxidant status as oxidative stress evaluation; other markers could be susceptible to the effects of insulin infusion. Nonetheless,

we believe that our findings truly reflect the inexistence of acute effect of intensive insulin infusion in patients with diabetes submitted to PCI.

We conclude that, despite that continuous iv insulin effectively increased insulin levels and prevent hyperglycemia, a clear rise in inflammatory markers was observed after PCI. No effect of treatment was observed on oxidative stress and inflammatory markers.

Acknowledgments

All authors contributed in the conception and design of the study, the acquisition of data, and the analysis and interpretation of data. All authors approved the final version of the manuscript. The clinical trial registration number is NCT00967642 (www.clinicaltrials.gov).

Address all correspondence and requests for reprints to:

Beatriz D'Agord Schaan, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4th Floor, 90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: beatrizschaan@gmail.com.

This work was supported by grants from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (Grant 05/19366), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, and Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Disclosure Summary: There is no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A 1998 Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 32:1866–1873
2. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D 2002 Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106:2067–2072
3. CorpusRA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, DevlinWH, Timmis GC, Balasubramaniam M, O'NeillWW 2004 Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 43:8–14
4. D'Alessandro C, Leprince P, Golmard JL, Ouattara A, Aubert S, Pavie A, Gandjbakhch I, Bonnet N 2007 Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134:29–37
5. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N 2009 Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373:1765–1772
6. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G 2003 Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1082–1088
7. Aikawa R, Nawano M, Gu Y, Katagiri H, Asano T, Zhu W, Nagai R, Komuro I 2000 Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. *Circulation* 102:2873–2879

8. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE 2004 Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 27:461–467
9. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R 2001 Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367
10. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ 2009 Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94:709–728
11. Bradford MM 1976 A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72:248–254
12. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER 1990 Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 186:464–478
13. Smith Jr SC, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith Jr SC 2001 ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 103:3019–3041
14. Martens FM, Visseren FL, de Koning EJ, Rabelink TJ 2005 Shortterm pioglitazone treatment improves vascular function irrespective of metabolic changes in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 46:773–778
15. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE 2002 Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:978–982
16. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A 2003 Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1007–1021
17. Malmberg K, Ryde'n 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 2005 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* 26:650–661
18. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE 2009 American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32:1119–1131
19. Alhadad A, Guron G, Fortuna-Nowakowska E, Saeed A, Mattiasson I, Jensen G, Lindblad B, Gottsa'ter A, Herlitz H 2007 Renal angioplasty causes a rapid transient increase in inflammatory biomarkers, but reduced levels of interleukin-6 and endothelin-1 1 month after intervention. *J Hypertens* 25:1907–1914
20. Li JJ, Fang CH, Jiang H, Hunag CX, Tang QZ, Wang XH, Li GS 2004 Increased C-reactive protein level after renal stent implantation in patients with atherosclerotic renal stenosis. *Angiology* 55:479–484

21. Wainstein MV, Gonçalves SC, Zago AJ, Zenker R, Burtet R, Couto G de B, Tomazi F, Ribeiro JP 2003 Plasma endothelin-1 levels after coronary stenting in humans. *Am J Cardiol* 92:1211–1214
22. Cipollone F, Chiarelli F, Davi G, Ferri C, Desideri G, Fazio M, Iezzi A, Santilli F, Pini B, Cucurullo C, Tumini S, Del Ponte A, Santucci A, Cucurullo F, Mezzetti A 2005 Enhanced soluble CD40 ligand contributes to endothelial cell dysfunction in vitro and monocyte activation in patients with diabetes mellitus: effect of improved metabolic control. *Diabetologia* 48:1216–1224
23. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC 2001 Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H2097–H2104
24. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Paolisso G, Tagliamonte MR, Giugliano D 2000 Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23:658–663
25. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F 1996 Glucose dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 45:954–959
26. Hattori Y, Hattori S, Sato N, Kasai K 2000 High-glucose-induced nuclear factor B activation in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 46:188–197
27. Furtado MV, Rossini AP, Campani RB, Meotti C, Segatto M, Vietta G, Polanczyk CA 2009 Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up. *Coron Artery Dis* 20:327–331
28. Dandona P, Aljada A, Mohanty P 2002 The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 45:924–930
29. Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Rimpiläinen J, Vainionpää V, Ohtonen PP, Surcel HM, Juvonen T, Ala-Kokko TI 2006 Antiinflammatory effect of high-dose insulin treatment after urgent coronary revascularization surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:962–969
30. Visser L, Zuurbier CJ, Hoek FJ, Opmeer BC, de Jonge E, de Mol BA, van Wezel HB 2005 Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 95:448–457
31. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P 2004 Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 109:849–854
32. Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R 2000 Molecular mechanisms of tumor necrosis factor gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 275:17728–17739
33. Booth G, Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R 2001 Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E848–E856
34. Aljada A, Dandona P 2000 Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 49:147–150
35. Aljada A, Saadeh R, Assian E, Ghanim H, Dandona P 2000 Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2572–2575

36. Singh P, Jain A, Kaur G 2004 Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Mol Cell Biochem* 260:153–159
37. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani MM, Gozashti MH, Omidfar K, Taheri E 2009 Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 58:443–448

ARTIGO 2 – versão em português**Rev Bras Ter Intensiva. 2010; 22(4):358-362****EFICIÊNCIA DA SOLUÇÃO DE INSULINA: COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES TEMPOS DE MANUTENÇÃO DA SOLUÇÃO**Carmen Maria Lazzari¹, Taína Volkart²

1. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiológicas pela UFRGS, Especialista em Enfermagem em Terapia Intensiva, Professora no curso de graduação em Enfermagem e pós-graduação em Terapia Intensiva na Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), Enfermeira Intensivista no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
2. Enfermeira graduada pela UNISINOS, Enfermeira Assistencial no Centro Clínico Gaúcho – Porto Alegre.

RESUMO

Objetivos: A hiperglicemia ocorre com frequência nos doentes críticos, sendo um fator de risco para evolução clínica desfavorável e aumento da mortalidade. Nos últimos anos, o controle glicêmico intensivo, obtido pela infusão venosa contínua de insulina, passou a ocupar lugar de destaque no manejo dos pacientes críticos. Há dúvidas frequentes e importantes sobre o tempo de eficiência da solução de insulina, por não existir referência na literatura. Sabe-se que a falta de evidências frequentemente favorece práticas impróprias. O objetivo deste estudo foi comparar glicemias entre dois protocolos diferentes, utilizados na unidade de terapia intensiva de uma instituição de Porto Alegre, quanto ao tempo de troca da solução, nas primeiras 24 horas de uso, sendo a concentração da solução a mesma; e verificar a taxa de hipoglicemia relacionada aos protocolos.

Métodos: Foram avaliados 80 prontuários de pacientes que utilizaram insulino terapia por mais de 24 horas no ano de 2008, sendo que 40 deles fizeram uso do protocolo com troca da solução de insulina a cada 6 horas e 40 com troca a cada 24 horas.

Resultados: Observou-se entre os motivos de internação elevada incidência de pacientes hipertensos (68,8%) e diabéticos (45%). Não houve diferenças significativas entre as trocas a cada 6 e 24 horas durante todo o período da coleta com relação a glicemia capilar. Houve apenas 3 casos de hipoglicemia leve, todos no grupo de troca a cada 6 horas.

Conclusão: Com o presente estudo, concluiu-se que é possível manter infusões de insulina promovendo a troca da solução a cada 24 horas. Sugerem-se, porém, estudos avaliando maior tempo de infusão em busca de possíveis eventos hipoglicêmicos com o avanço da insulino terapia.

Descritores: Hiperglicemia; Insulino terapia; Paciente crítico.

Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Geral de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

INTRODUÇÃO

O paciente criticamente doente, independentemente de ter história de diabetes, tende a manter níveis elevados de glicose no sangue. Essa hiperglicemia, chamada “hiperglicemia de estresse”, caracteriza-se pela resistência à insulina, diminuição da secreção pancreática de insulina por ação catecolaminérgica, aumento dos níveis de angiotensina II e liberação de citocinas pró-inflamatórias que modificam os receptores de insulina (1).

A hiperglicemia é uma reação natural do organismo ao estresse metabólico, em decorrência das alterações hormonais. Além disso, os cuidados ao paciente crítico aumentam a resposta hiperglicêmica com o uso de corticosteróides, agentes adrenérgicos e suporte nutricional rico em glicose. Apesar de ser uma resposta normal do organismo, a redução dos níveis de glicemia melhora a evolução e diminui o risco de complicações, especialmente infecciosas (2). Níveis glicêmicos elevados alteram a função imunológica e o controle glicêmico adequado melhora a função de macrófagos/neutrófilos. A insulina exerce efeito antiinflamatório, já tendo sido demonstrada queda na produção de proteína C-reativa. Ela tem efeito anabolizante, melhora os níveis lipídicos e a função endotelial e tem efeitos favoráveis na coagulação e fibrinólise (3).

Nos últimos anos, o controle glicêmico intensivo obtido pela infusão venosa contínua de insulina passou a ocupar lugar de destaque no manejo dos pacientes críticos. A premissa é de que a manutenção da normoglicemia está associada a menores taxas de infecções e de falências orgânicas e, conseqüentemente, a menor mortalidade (4).

A hipoglicemia é considerada a principal complicação associada à insulino-terapia venosa contínua e a hipoglicemia grave ocorre em torno de 4% a 7% dos pacientes. É considerada hipoglicemia grave quando o nível está abaixo de 40mg/dl; moderada, de 41 a 60mg/dl e leve, de 61 a 70mg/dl (4).

Algumas hipóteses foram sugeridas como prováveis motivos do aumento na incidência de hipoglicemia no controle glicêmico intensivo: o excesso de insulina administrada, deficiência na resposta ao glucagon e à epinefrina, rebaixamento prévio do nível de consciência (sedação ou outras causas clínicas), outras deficiências hormonais, outros fármacos associados, interrupção do suporte nutricional ou disfunção de órgãos (5).

A adsorção da insulina é um fenômeno de superfície inespecífico, pouco conhecido, que se inicia instantaneamente e interfere na demanda confiável de insulina ao paciente.

Em função desse fenômeno, as trocas das soluções são realizadas, na maioria das instituições, a cada 6 horas. Questiona-se se ocorrem mudanças na glicemia quando da troca de soluções de infusão em tempo mais prolongado (6). O objetivo deste estudo foi comparar glicemias entre dois protocolos diferentes quanto ao tempo de troca da solução e verificar a taxa de hipoglicemia relacionada aos mesmos.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, com análise quantitativa, onde se utilizaram dados de prontuários de 80 pacientes que estiveram internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Geral de Porto Alegre e que fizeram uso de insulino-terapia por mais de 24 horas, sendo que 40 deles fizeram uso do protocolo com troca da solução de insulina a cada 6 horas e 40 fizeram uso do protocolo com troca da solução a cada 24 horas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Geral de Porto Alegre, após assinatura do termo de compromisso para utilização de dados.

Em setembro de 2008 houve alteração do protocolo de insulino-terapia, onde se manteve a mesma concentração da solução, porém se passou a fazer as trocas das mesmas a cada 24h (ANEXO A). Os prontuários foram selecionados aleatoriamente no período pré e pós-mudança do protocolo e avaliados para responder aos objetivos propostos.

A preparação da solução de insulina em ambos os protocolos (troca 6 horas e troca 24 horas) fez-se com insulina regular 50UI diluída em soro fisiológico 0,9% 100ml, sendo infundida obrigatoriamente em bomba de infusão na velocidade estabelecida pelo protocolo da instituição. As verificações de controle da glicemia capilar foram feitas a cada hora.

Foram comparadas as médias glicêmicas entre os dois protocolos nas 7^a, 13^a, 19^a e 25^a horas e observado o percentual de eventos hipoglicêmicos relacionados ao tempo de troca da solução.

Foi utilizada a estatística descritiva para apresentar os resultados por meio das médias aritméticas e seus respectivos desvios-padrões (dp). As comparações entre os momentos “antes – depois” intragrupos foram analisadas por meio do teste de Wilcoxon e as comparações intergrupos (“troca 6h” versus “troca 24h”) foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney. Todos os procedimentos estatísticos foram executados por meio do software SPSS (versão 16), adotando nível de significância em $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Foi caracterizada a população de pesquisa conforme idade, sexo, motivo de internação e comorbidades (Tabela 1). Os motivos mais frequentes de internação estão relacionados a problemas cardiovasculares, observando-se incidência elevada de pacientes hipertensos, diabéticos e o uso elevado de corticóides e noradrenalina em ambos os grupos experimentais. Os pacientes estudados têm idade variada entre 27 e 90 anos (média de $72,2 \pm 12,2$ anos no grupo que faz a troca de solução de insulina a cada 6 horas e $64,0 \pm 16,4$ no grupo que faz a troca a cada 24 horas).

Tabela 1 – Caracterização da amostra nos diferentes grupos

Variável	Troca 6 horas (N=40)	Troca 24 horas (N=40)	Valor de p
Gênero masculino	17 (42,5)	24 (60,0)	0,12
Idade (anos)	$72,2 \pm 12,2$	$64,0 \pm 16,4$	
Motivo da Internação			
AVE/aneurisma cerebral	6 (15,0)	11 (27,5)	
Sepse	4 (10,0)	7 (17,5)	
Infarto agudo do miocárdio	5 (12,5)	7 (17,5)	
Insuficiência respiratória	7 (17,5)	4 (10,0)	0,10
BCP/DPOC/ enfisema pulmonar	7 (17,5)	3 (7,5)	
Insuficiência cardíaca congestiva	4 (10,0)	1 (2,5)	
Outros	7 (17,5)	7 (17,5)	
Comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica	26 (65,0)	29 (72,5)	
Diabete mellitus	21 (52,5)	13 (32,5)	
Câncer	6 (15,0)	5 (12,5)	
DPOC	7 (17,5)	4 (10,0)	0,42
Infecção do trato urinário	4 (10,0)	5 (12,5)	
Insuficiência renal	4 (10,0)	2 (5,0)	
AVE	4 (10,0)	1 (2,5)	
Outros	11 (27,5)	8 (20,0)	
Dieta			
Enteral	23 (57,5)	13 (32,5)	
Nada por via oral	14 (35,0)	20 (50,0)	0,07
Via oral	3 (7,5)	7 (17,5)	
Diálise			
Não	38 (95,0)	36 (90,0)	0,40
Hemodiálise venovenosa contínua	2 (5,0)	4 (10,0)	

Corticóide			
Não	14 (60,0)	16 (40,0)	
Hidrocortisona	22 (55,0)	24 (60,0)	0,12
Metilprednisolona	4 (10,0)	0	
Drogas vasoativas			
Não	11 (27,5)	13 (32,5)	
Noradrenalina	24 (60,0)	24 (60,0)	0,08
Outros	5 (12,5)	3 (7,5)	

AVE – acidente vascular encefálico; BCP – broncopneumonia; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica. Resultados expressos em número (%) ou média \pm desvio padrão.

Considerando que H0 é a hora de início da infusão e comparando as médias glicêmicas dos dois protocolos na troca da solução de insulina, percebe-se que não há alteração na eficiência da solução de insulina na 25^a hora. As médias glicêmicas nas 7^a, 13^a, 19^a e 25^a horas não apresentam alterações significativas quando os dois grupos são comparados (Tabela 2, Figura 1).

Houve apenas 3 casos de hipoglicemia leve (61 a 70mg/dl) no grupo de troca 6 horas e nenhum entre o grupo 24 horas, embora essa diferença entre os grupos não seja significativa. As hipoglicemias ocorreram na 24^a e 25^a hora.

Tabela 2 – Comparação dos valores de glicemia entre os grupos experimentais

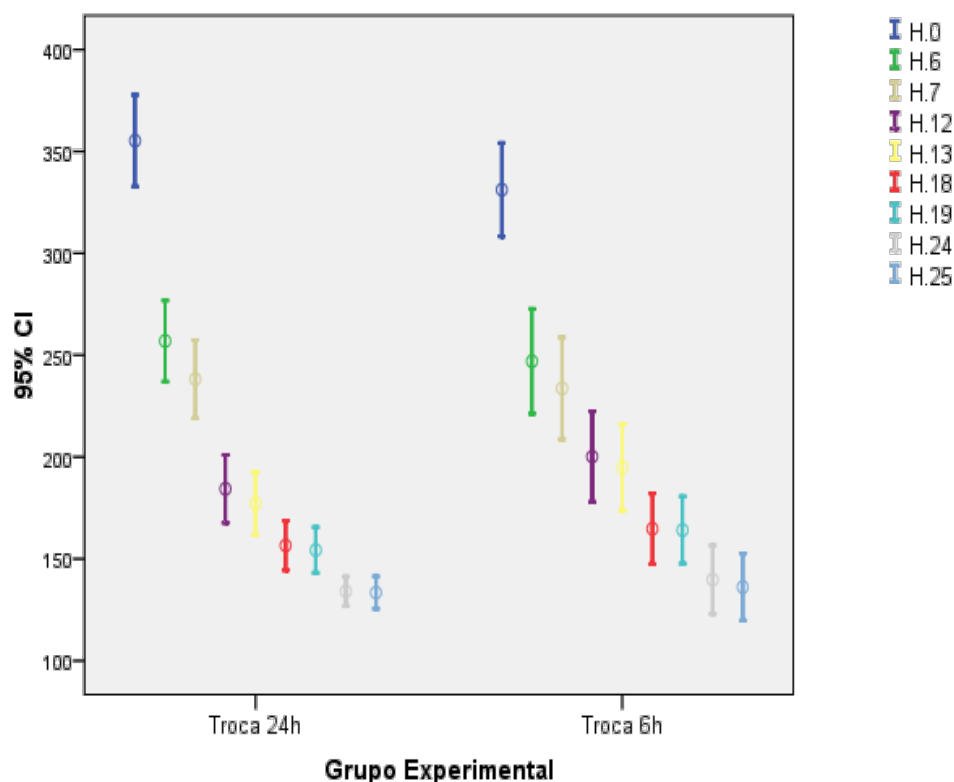
Coleta	Troca 6 horas (N=40) Média \pm dp	Troca 24 horas (N=40) Média \pm dp	Valor de p
HGT 0 hora	331,2 \pm 71,8	355,3 \pm 70,3	0,10
HGT 6 hora	247,0 \pm 80,5	257,0 \pm 62,4	0,53
HGT 7 hora	233,7 \pm 78,2	238,2 \pm 60,0	0,98
HGT 12 hora	200,2 \pm 69,3	184,4 \pm 52,1	0,34
HGT 13 hora	194,9 \pm 66,2	177,1 \pm 48,4	0,24
HGT 18 hora	164,8 \pm 54,3	156,6 \pm 37,9	0,84
HGT 19 hora	164,1 \pm 51,6	154,3 \pm 35,0	0,59
HGT 24 hora	139,8 \pm 52,5	134,1 \pm 22,5	0,46
HGT 25 hora	136,2 \pm 51,5	133,5 \pm 24,8	0,33

HGT – glicemia capilar. Resultados expressos em média \pm desvio padrão.

DISCUSSÃO

Com os resultados apresentados, identificamos a eficiência da solução de insulina e do protocolo instituído. É possível perceber que os pacientes de ambos os protocolos estão recebendo as doses de insulina necessárias para a redução da glicemia, não sofrendo influências significativas caso a troca da solução seja realizada em 6 ou 24 horas.

Verifica-se na prática hospitalar que a enfermagem tem sido responsável pela administração do ambiente físico das unidades nas instituições onde a clientela recebe a assistência à saúde. Com relação à administração de recursos materiais, cabe ao enfermeiro as etapas de previsão, provisão, organização e controle desses materiais. Para compreender os objetivos e a importância da administração dos recursos materiais nas organizações de saúde, deve-se destacar o ônus nos custos. Ou seja, é a questão custo/benefício que deve ser considerada por todo gerente (7). As instituições que utilizam protocolos de insulino terapia, à procura da normalização da glicemia, fazem-no com base nas características de sua clientela e equipe técnica. O protocolo é que vai indicar como deve ser o preparo da solução, sua concentração, cuidados na infusão e controle do paciente sob uso de insulino terapia.



IC – intervalo de confiança.

Figura 1- Evolução da glicemia entre os grupos experimentais.

Não há na literatura estudos que indiquem qual é, realmente, o tempo de eficiência da solução de insulina e se há maior incidência de hipoglicemia relacionada ao tempo de troca da solução.

O estudo mostra-nos que os dois protocolos utilizados, o que efetua a troca da solução de insulina em 6 horas e o que a faz em 24 horas, são seguros em relação à ocorrência de hipoglicemias e eficientes ao reduzirem a glicemia capilar a níveis desejados. Percebe-se que não há alteração na eficiência da solução de insulina na 25ª hora, o que nos sugere ser então desnecessária a troca da solução a cada 6 horas. A hipoglicemia preocupa-nos por ser a principal complicação associada à insulino-terapia venosa contínua, o que neste estudo ocorreu em um índice baixo. Foram observados apenas casos de hipoglicemia leve, enquanto as trocas de solução eram mais frequentes (a cada 6 horas); devemos lembrar-nos, porém, que, por serem as primeiras horas de uso do protocolo, as glicemias estão ainda em fase de normalização, chegando ao nível desejado e que, portanto, existe a possibilidade posterior de maior índice de ocorrência.

Com a finalização do estudo, foi constatado que a prática das instituições que fazem a troca das soluções de insulino-terapia venosa a cada 24 horas não está errada e isso não implica danos ao paciente. Podemos considerar os dois protocolos seguros, mas devemos levar em consideração que as trocas anteriores às 24 horas de infusão implicam maior gasto de recursos materiais e fármaco e necessidade de maior disponibilidade da equipe de enfermagem, pela demanda aumentada no preparo da solução de insulina.

Devemos lembrar que o estudo é retrospectivo e avaliou um número pequeno de pacientes em cada grupo e essa avaliação ocorreu nas primeiras 24 horas de uso do protocolo, quando as glicemias se estão ajustando. Ao compararmos, porém, as glicemias a cada 6 horas de infusão, observamos que as médias glicêmicas são semelhantes.

CONCLUSÃO

Apesar de o presente estudo avaliar um pequeno número de pacientes e a avaliação ser realizada apenas nas primeiras 24 horas da infusão, conclui-se que é possível manter infusões de insulina promovendo a troca da solução a cada 24 horas. Sugerem-se estudos avaliando maior tempo de infusão, em busca de possíveis eventos hipoglicêmicos, com o avanço da insulino-terapia.

REFERÊNCIAS

1. Salaverría Garzón I, Cruz Acquaroni MM, Raigal Caño A, Alonso García A, Sánchez Rodríguez P. Evaluación de un protocolo de perfusión continua de insulina en enfermos críticos. *Med Intensiva*. 2007;31(9):485-90.
2. Nasraway SA Jr. Hyperglycemia during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30(3):254-8.

3. Cerqueira MP. Terapia insulínica nos doentes críticos. In: Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Assad A, editores. *Medicina Perioperatória*. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro; 2006. Cap. 100. p. 897-901.
4. Diener JRC, Prazeres CEE, Rosa CM, Alberton UC. Avaliação da efetividade e segurança do protocolo de infusão de insulina de Yale para o controle glicêmico intensivo. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):268-75.
5. 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;345(19):1359-67.
6. Lima SA, Andreoli RLF, Grossi SAA, Secoli SR. Insulina intravenosa: controvérsias sobre o processo de adsorção nos dispositivos de infusão. *Rev Gaúcha Enferm*. 2008;29(2):292-300.
7. Kurcgant P, coordenador. *Administração em enfermagem*. 5a ed. São Paulo: EPU; 2001.

ANEXO B – PROTOCOLO DE INFUSÃO DE INSULINA - HOSPITAL GERAL DE

PORTO ALEGRE

Solução Padrão:

- Soro Fisiológico 0,9%: 100ml
- Insulina Regular: 50UI
- Realizar glicemia capilar 1/1h.
- Início da Infusão: glicemia capilar 120-160, iniciar com 4ml/h; 160-200, iniciar com 8ml/h; 200-300, iniciar com 12ml/h.
- Glicemia capilar <40mg/dl: Suspender infusão por 30 min. ***Avisar Médico*** Administrar glicose 50% - 30ml;
- Glicemia capilar 80-120 mg/dl: Manter infusão igual.
- Glicemia capilar 120-160 mg/dl: Menor que o anterior, manter infusão igual. Igual ou maior que o anterior, aumentar em 2ml/h.
- Glicemia capilar 160-200 mg/dl: Menor que o anterior, manter infusão igual. Igual ou maior que o anterior, aumentar em 4ml/h.
- Glicemia capilar 200-300 mg/dl: Aumentar em 8ml/h. Se glicemia capilar persistir >300 mg/dl por 3 testes consecutivos, aumentar a taxa de infusão em 50%. Repetir Glicemia capilar em 30 min. ***Avisar Médico***.
- Glicemia capilar >300 mg/dl: ***Avisar Médico***.

OBSERVAÇÕES:

- Se glicemia capilar diminuir por mais de 50%, diminuir a infusão em 50%.
- Se glicemia capilar não diminuir para menos de 200 mg/dl após 8h do início do protocolo ***Avisar Médico***
- Após o término da dieta, diminuir infusão de insulina pela metade.

ARTIGO 2 – versão em inglês

Rev Bras Ter Intensiva. 2010; 22(4):358-362

EFFECTIVENESS OF INSULIN SOLUTION: A COMPARISON BETWEEN DIFFERENT TIMES FOR MAINTAINING THE SOLUTION

Carmen Maria Lazzari¹, Taína Volkart²

1. MSc, Post-Graduation PhD Student of the Cardiology Sciences Post-Graduation Program of Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS- Porto Alegre (RS), Brasil, and Professor for the Nursing Graduation Course and Intensive Care Post-Graduation Program of Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS - São Leopoldo (RS), Brazil.

2. Nurse Graduated of the Universidade do Vale do Rio dos Sinos and Nurse in Gaucho Clinic Center - Porto Alegre (RS), Brazil.

ABSTRACT

Background: Hyperglycemia is frequent in the critically ill patient, and is a risk factor for unfavorable clinical outcomes, including mortality. During the recent years, intensive blood glucose control using intravenous insulin infusion has gained a prominent role in the critically ill patient management. There is important concern on insulin solution continued efficacy over the time, as little the literature available on this subject is poor. Lack of evidence is known to lead to inappropriate practices. This study aimed to compare the blood glucose levels between two different protocols in an intensive care unit in Porto Alegre, using the same solution concentration and two different replacement times during the first 24 hours, and additionally to assess the protocol-related hypoglycemia rate.

Methods: The medical charts of 80 patients under insulin therapy for over 24 hours during 2008 were revised; 40 patients had their insulin solution replaced every 6 hours and for 40 patients the insulin solution was replaced after 24 hours.

Results: The causes for admission to the intensive care unit included more frequently hypertensive (68.8%) and diabetic (45%) patients. No significant capillary blood glucose differences were seen for the every 6 or 24 hours solution replacement groups. Only 3 mild hypoglycemia cases were observed in the every 6 hours replacement group, and no hypoglycemia was seen in the 24 hours replacement group.

Conclusion: We concluded that keeping insulin infusion, replacing the solution every 24 hours is feasible. However, longer infusion time studies are required to check for possible hypoglycemic events as insulin therapy advances.

Keywords: Hyperglycemia; Insulin therapy; Critical patient

INTRODUCTION

The critically ill patient, either previously diabetic or not, tends to show increased blood glucose levels. This hyperglycemia, called “stress hyperglycemia” is characterized by insulin resistance, catecholaminergic reduced pancreas insulin secretion, increased angiotensin II levels, and proinflammatory cytokines release changing the insulin receptors (1).

Hyperglycemia is a natural body response to metabolic stress caused by hormone changes. Additionally, the critically ill patient care increases hyperglycemic response due to corticosteroids, adrenergic agents and glucose rich nutrition support use. Although being a physiologic body response, blood glucose levels reduction improves the outcome and reduces complications risk, particularly infective (2).

Increased blood glucose levels change the immune function and appropriate glucose control improves the macrophage/neutrophil function. Insulin has anti-inflammatory effects, as demonstrated by reduced C-reactive protein production. Has anabolic effects, and favorable effects on coagulation and fibrinolysis (3).

In the last years, intensive blood glucose control, using continued intravenous infusion, took over a relevant role on the critically ill patient management. The premise is that maintaining normal blood glucose levels is associated with lower infection and organ failure rates, and therefore, lower mortality rates (4).

Hypoglycemia is considered the main complication associated with continued venous insulin therapy, and severe hypoglycemia is seen in 4% to 7% of these patients. Severe hypoglycemia is considered when the blood glucose level is below 40 mg/dl; moderate from 41 to 60 mg/dl; and mild from 61 to 70 mg/dl (4).

Some explanations are suggested as likely causes of increased hypoglycemia rates during intensive blood glucose control: excess insulin administration, failure of glucagon response to epinephrine, previously reduced consciousness level (sedation and other clinical causes), other hormone deficiencies, other associated drugs, discontinuity of the nutrition support, or organ dysfunction (5).

Insulin adsorption is an unspecific surface phenomenon, poorly understood, which starts suddenly and disturbs trustful insulin offer to the patient. Due to this phenomenon, in most of the institutions the solution is replaced every 6 hours. It is discussed if glycemic changes would occur in longer time infusion solution replacements (6). This study aimed to compare the glycemic levels between two different protocols involving different solution replacement times, and to identify protocol-associated hypoglycemic rates.

METHODS

A retrospective, descriptive with quantitative analysis study was conducted, using the medical charts from 80 patients who stayed in the intensive care unit of the Hospital Geral de Porto Alegre and underwent insulin therapy for more than 24 hours; 40 patients

were in the protocol with insulin solutions replaced every 6 hours, and 40 patients were in the 24 hours insulin solution replacement protocol. The study was approved by the Hospital Geral de Porto Alegre's Ethics Committee, after signature of a commitment with data use document.

In September 2008 the insulin therapy protocol was changed, keeping the same solution concentration but changing the solution replacement time to every 24 hours. The medical charts were randomly selected both pre- and post- protocol change, and evaluated for the study purposes.

For both protocols (replacement either every 6 or 24 hours), the insulin solutions were similarly prepared, with 50 IU regular insulin in 100ml 0.9% normal saline, obligatorily infused with an infusion pump at the institution's protocol-defined infusion rate. Capillary blood glucose assessments were made hourly.

The mean blood glucose levels were compared between the protocols on the 7th, 13th, 19th and 25th hours, and hypoglycemic events were checked by the solution replacement times.

The results are presented with descriptive statistics, using arithmetic means and respective standard deviations (SD). The inter-group "before-after" comparisons were analyzed using the Wilcoxon test and the inter-groups comparisons ("6 hours" versus "24 hours") analyzed with the Mann-Whitney test. All statistical procedures were performed using the SPSS software (version 16), with a $P \leq 0.05$ significance level.

RESULTS

The study population was characterized according to age, gender, admission cause and comorbidities (Table 1). The most frequent admission causes were related to cardiovascular diseases, showing high incidence of hypertensive and diabetic patients, and increased use of corticosteroids and norepinephrine for both groups. The studied patients had ages ranging between 27 and 90 years (mean 72.2 ± 12.2 years for the group with every 6 hours solution replacement, and 64.0 ± 16.4 for the group with replacement after 24 hours).

Considering H0 as the time of infusion start, and comparing the mean blood glucose levels between the protocols by the insulin solution replacement times, we identified no change on the 25th hour insulin solution effectiveness. The groups

comparison failed to show any significant difference for the mean 7th, 13th, 19th and 25th hours blood glucose levels (Table 2, Figure 1).

Only 3 mild hypoglycemia (61 to 71 mg/dl) cases were observed for the every 6 hours solution replacement group, and no hypoglycemia was identified for the 24 hours replacement group. However, this difference was not statistically significant. Hypoglycemia cases were seen on 24th and 25th hours.

Table 1 – Sample characterization by groups

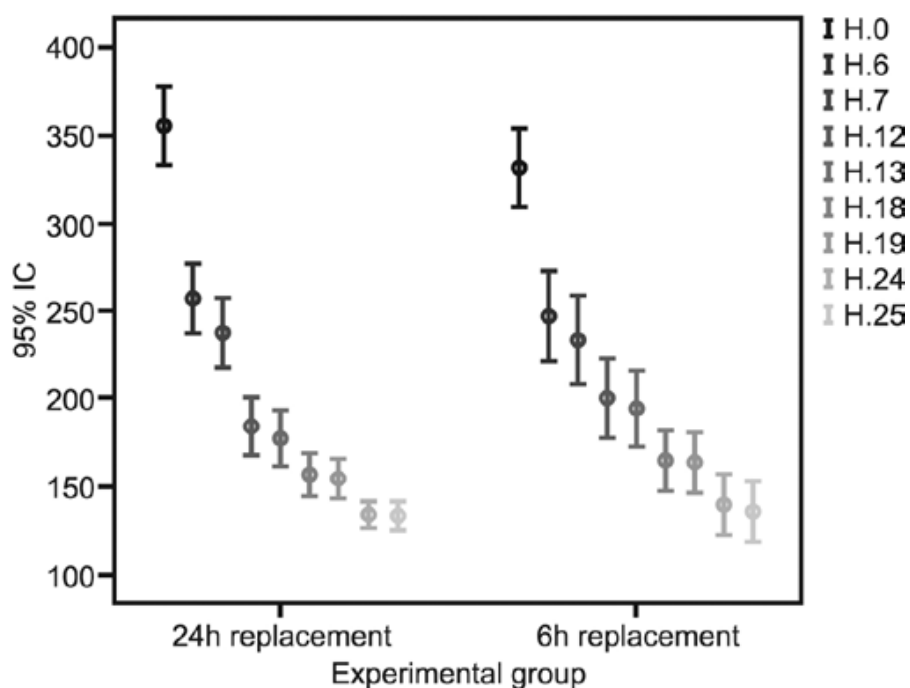
Variable	6 hours re- placement (N=40)	24 hours replacement (N=40)	p value
Male gender	17 (42.5)	24 (60.0)	0.12
Age (years)	72.2 ± 12.2	64.0 ± 16.4	
Cause of admission			
Stroke/cerebral aneurism	6 (15.0)	11 (27.5)	
Sepsis	4 (10.0)	7 (17.5)	
Acute myocardial infarction	5 (12.5)	7 (17.5)	
Respiratory failure	7 (17.5)	4 (10.0)	0.10
BCP/COPD/ pulmonary emphysema	7 (17.5)	3 (7.5)	
Congestive heart failure	4 (10.0)	1 (2.5)	
Others	7 (17.5)	7 (17.5)	
Comorbidities			
Systemic arterial hypertension	26 (65.0)	29 (72.5)	
Diabete mellitus	21 (52.5)	13 (32.5)	
Cancer	6 (15.0)	5 (12.5)	
COPD	7 (17.5)	4 (10.0)	0.42
Urinary tract infection	4 (10.0)	5 (12.5)	
Renal failure	4 (10.0)	2 (5.0)	
Stroke	4 (10.0)	1 (2.5)	
Others	11 (27.5)	8 (20.0)	
Diet			
Enteral	23 (57.5)	13 (32.5)	
No oral ingestion	14 (35.0)	20 (50.0)	0.07
Oral	3 (7.5)	7 (17.5)	
Dialysis			
No	38 (95.0)	36 (90.0)	0.40
Continued hemodialysis	2 (5.0)	4 (10.0)	
Corticoid			
No	14 (60.0)	16 (40.0)	
Hydrocortisone	22 (55.0)	24 (60.0)	0.12
Methylprednisolone	4 (10.0)	0	
Vasoactive drugs			
No	11 (27.5)	13 (32.5)	
Noradrenaline	24 (60.0)	24 (60.0)	0.08
Others	5 (12.5)	3 (7.5)	

Results are expressed as number (%) or mean ± standard deviation.

Table 2 – Inter-groups blood glucose levels comparison

Collection		6 hours replacement (N=40) Mean \pm SD	24 hours replacement (N=40) Mean \pm SD	p value
CBG	0	331.2 \pm 71.8	355.3 \pm 70.3	0.10
hours				
CBG	6	247.0 \pm 80.5	257.0 \pm 62.4	0.53
hours				
CBG	7	233.7 \pm 78.2	238.2 \pm 60.0	0.98
hours				
CBG	12	200.2 \pm 69.3	184.4 \pm 52.1	0.34
hours				
CBG	13	194.9 \pm 66.2	177.1 \pm 48.4	0.24
hours				
CBG	18	164.8 \pm 54.3	156.6 \pm 37.9	0.84
hours				
CBG	19	164.1 \pm 51.6	154.3 \pm 35.0	0.59
hours				
CBG	24	139.8 \pm 52.5	134.1 \pm 22.5	0.46
hours				
CBG	25	136.2 \pm 51.5	133.5 \pm 24.8	0.33
hours				

CBG – capillary blood glycemia. Results are expressed in mean \pm standard deviation.



CI – confidence interval.

Figure 1 - Evolution of blood glucose between the groups

DISCUSSION

From the results, both insulin solution and protocol were shown to be effective. We could identify that patients in both protocols are receiving the insulin doses required to lower their blood glucose levels, with no significant influence of the time for the solution replacement, either after 6 or 24 hours.

In hospital practice, the nursing team is responsible for the health care facilities management. Regarding material resources management, the nurse is responsible for forecasting, providing, organizing and controlling these materials. As an example of the purposes and relevance of management of healthcare resources management, we could mention the costs issue. I.e., every manager should take into consideration the cost-benefit ratio (7). Institutions that use insulin therapy for blood glucose normalization do so based on their patients characteristics and their technical team. The protocol will guide how the solution must be prepared, its concentration, cautions for infusion and insulin therapy patients' management.

In our literature research, we couldn't find any guidance on the insulin solution time of effectiveness; neither could find any information on relationship of the hypoglycemia rate with the time of the solution replacement.

This study showed that both protocols, either replacing the insulin solution after 6 hours or 24 hours, are safe regarding hypoglycemia, and effective for lowering capillary blood glucose to the target levels. No change was observed on the 25th hour solution effectiveness, thus suggesting that it is not necessary replacing the solution every 6 hours. Hypoglycemia is concerning, as it is the main continued venous insulin therapy complication, however was infrequently seen in this study. Only mild hypoglycemia cases were identified in the most frequent solution replacement (every 6 hours); however, one should bear in mind that, as those were the first 24 hours in the protocol and during this time blood glucose levels are still normalizing, hypoglycemia incidence rates may increase later.

From this study we concluded that institutions replacing the venous insulin therapy solutions every 24 hours are not wrong, as this causes no harm to the patient. Both protocols may be considered safe, however one should have in mind that shorter than every 24 hours replacements lead to increased material and human resources expenditures.

We should highlight that this was a retrospective trial evaluating a very small number of patients per group, and that this evaluation only covered the protocol first 24

hours, while the blood glucose levels are still adjusting. However, comparing the blood glucose levels at 6 hours intervals, the blood glucose levels were found similar.

CONCLUSION

Although this trial evaluated a small number of patients, and the evaluation covered only the first 24 hours of infusion, we conclude that it is possible to keep the insulin solution infusion with every 24 hours replacement. Studies evaluating longer infusion times, looking for eventual hypoglycemic events as insulin therapy advances, are suggested.

REFERENCES

1. Salaverría Garzón I, Cruz Acquaroni MM, Raigal Caño A, Alonso García A, Sánchez Rodríguez P. Evaluación de un protocolo de perfusión continua de insulina en enfermos críticos. *Med Intensiva*. 2007;31(9):485-90.
2. Nasraway SA Jr. Hyperglycemia during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30(3):254-8.
3. Cerqueira MP. Terapia insulínica nos doentes críticos. In: Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Assad A, editores. *Medicina Perioperatória*. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro; 2006. Cap. 100. p. 897-901.
4. Diener JRC, Prazeres CEE, Rosa CM, Alberton UC. Avaliação da efetividade e segurança do protocolo de infusão de insulina de Yale para o controle glicêmico intensivo. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):268-75.
5. 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;345(19):1359-67.
6. Lima SA, Andreoli RLF, Grossi SAA, Secoli SR. Insulina intravenosa: controvérsias sobre o processo de adsorção nos dispositivos de infusão. *Rev Gaúcha Enferm*. 2008;29(2):292-300.
7. Kuregant P, coordenador. *Administração em enfermagem*. 5a ed. São Paulo: EPU; 2001.