

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

**SUPORTE NUTRICIONAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE DE DIFERENTES REGIMES DE  
INSULINA PARA TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA E FATORES  
PROGNÓSTICOS EM PACIENTES CRÍTICOS DE BAIXO PESO**

**TESE DE DOUTORADO**

**MARINA VERÇOZA VIANA**

Porto Alegre, março de 2018.

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

**SUPORTE NUTRICIONAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE DE DIFERENTES REGIMES DE  
INSULINA PARA TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA E FATORES  
PROGNÓSTICOS EM PACIENTES CRÍTICOS DE BAIXO PESO**

**MARINA VERÇOZA VIANA**

**Orientadores:**

**Prof. Dra. Mirela Jobim de  
Azevedo (in memoriam)**

**Prof. Dra. Luciana Verçoza Viana**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Endocrinologia.

Porto Alegre, março de 2018.

CIP - Catalogação na Publicação

Viana, Marina Verçoza

SUPORTE NUTRICIONAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE DE DIFERENTES  
REGIMES DE INSULINA PARA TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA  
E FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES CRÍTICOS DE BAIXO  
PESO / Marina Verçoza Viana. -- 2018.

81 f.

Orientador: Luciana Verçoza Viana.

Coorientadora: Mirela Jobim de Azevedo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,  
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Nutrição. 2. Hiperglicemia. 3. Cuidados  
críticos. I. Viana, Luciana Verçoza, orient. II.  
Azevedo, Mirela Jobim de, coorient. III. Título.

Esta tese de Doutorado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Ela será constituída de: 1) Resumo da Tese; 2) Introdução; 3) Artigo de revisão já publicado no *Annals of Nutrition and Metabolism* em 2017; 4) Artigo original ainda não submetido 5) Perspectivas.

## DEDICATÓRIA

À minha família.

*“A nossa família sempre é assim, maior que a humanidade. “*

*Mia Couto*

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Mirela Jobim de Azevedo, pelo exemplo de profissional e pelo entusiasmo que sempre dedicou à pesquisa e ao ensino.

À minha irmã e orientadora Luciana Verçoza Viana, por ser minha ter sido a minha primeira professora e por toda a paciência e inestimável ajuda nesse projeto.

Aos meus pais por me ensinarem o valor do estudo e do trabalho.

Ao meu irmão pela sinceridade e pela amizade.

Aos alunos de iniciação científica Ana Laura Tavares, Luiza Azevedo Gross e Vicente Lobato Costa pela indispensável contribuição na coleta de dados e participação em todas as etapas dessa pesquisa com grande empenho e responsabilidade.

Aos meus colegas de terapia intensiva, em especial ao Tiago Tonietto pelo apoio na coleta de dados e pelo companheirismo, e ao Rafael Moraes pelo auxílio com o projeto e por sempre incentivar a pesquisa na terapia intensiva.

À equipe de nutrição do Hospital Nossa Senhora da Conceição, em especial a Jaqueline Fink pela amizade e paciência em esclarecer minhas dúvidas.

Às unidades de terapia intensiva dos hospitais Nossa Senhora da Conceição e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por permitirem a realização desse projeto.

Aos pacientes e seus familiares que a cada dia me mostram como lidar com as adversidades e que são a grande motivação para essa pesquisa.

## SUMÁRIO

Agradecimentos .....	V
Lista de tabelas e figuras .....	VII
Lista de Abreviaturas .....	IX
Capítulo 1: Resumo .....	10
Capítulo 2: Introdução .....	11
Capítulo 3: Artigo de Revisão .....	18
<i>-Insulin Regimens to Treat Hyperglycemia in Hospitalized Patients on Nutritional Support: Systematic Review and Meta-Analyses</i>	
Capítulo 4: Artigo original .....	56
<i>- Absence of an effect of nutritional therapy on intra-hospital mortality in malnourished critically ill patients</i>	
Capítulo 5: Perspectivas .....	81

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### CAPITULO 3

<b>Figure 1</b>	Flow diagram of literature search to identify studies evaluating different insulin regimens to treat hyperglycemia in hospitalized patients on nutritional support.	39
<b>Table 1</b>	General characteristics of studies included in the systematic review	40
<b>Figure 2</b>	Forest plot (indirect meta-analysis, random-effect model) of rapid insulin sliding scale (RISS), NPH, Premix, Glargine+Lispro insulin regimen effects on mean blood glucose (mg/dl) in hospitalized patients on enteral support.	46
<b>Figure 3</b>	Forest plots (meta-analyses, random-effects models) of the effect of different insulin regimens on mean blood glucose and on the frequency of hypoglycemia in parenteral nutrition support (Panel A1 and A2)	47
<b>Table S1</b>	Characteristics of insulin regimens and nutritional support in the studies included in the systematic review	48
<b>Table S2</b>	Quality assessment for randomized studies included in the systematic review.	52
<b>Table S3</b>	Quality assessment of cohort studies included in the systematic review.	53
<b>Table S4</b>	Quality assessment of systematic review for different insulin regimens	54



**CAPITULO 4**

<b>Table 1.</b>	Guideline recommendations for nutritional support in malnourished patients	69
<b>Supplemental</b>	Study design and logistics	70
<b>Fig. 1</b>	Screening, assessments and follow-ups included in the study and the reasons for exclusion	71
<b>Table 2.</b>	Patients characteristics and outcomes at the first evaluation based on nutrition support	72
<b>Table 3.</b>	Patients characteristics and outcomes at the second evaluation based on protein and caloric target	73
<b>Fig. 2</b>	Cox regression models for intra-hospital mortality: Panel A Feeding: Fed vs. non-fed group at the first evaluation. Panel B Calories: <20 kca/kg/day vs. $\geq$ 20 kcal/kg/day group at the second evaluation. Panel C Protein: <1.3 g/kg/dia vs. $\geq$ 1.3 g/kg/day group at the second evaluation.	74

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**APACHE II** – Acute physiology and chronic health evaluation II

**ASPEN** – American society of parenteral and enteral nutrition

**BMI** – Body mass index

**DM** – Diabetes mellitus

**ESICM** – European Society of Intensive Care Medicine

**ICU** – Intensive care unit

**MGB** – Mean blood glucose

**NOS** – Newcastle-Ottawa scale

**NS** – Nutrition support

**NUTRIC** – Nutritional risk in critically ill

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**RCT** – Randomized clinical trial

**SAPS 3** – Simplified acute physiology score 3

**SCCM** – Society of Critical Care Medicine

**SD** – Standard deviation

**SOFA** – Sequential organ failure assessment

**UTI** – Unidade de terapia intensiva

**WHO** – World Health Organization

## **Resumo**

A terapia nutricional tem um importante papel no cuidado do paciente hospitalizado, reduzindo o consumo muscular e mantendo o estado nutricional do paciente. Em paciente previamente desnutridos, é possível que um suporte nutricional especializado seja ainda mais benéfico.

Pacientes hospitalizados apresentam-se frequentemente com alteração glicêmica, seja por resposta ao estresse ou efeitos adversos de medicamentos e do suporte nutricional. A hiperglicemia, especialmente em pacientes sem diabetes, está associada a piores desfechos. A insulina faz parte do controle glicêmico de pacientes hospitalizados. Contudo, o melhor regime para administra-la ainda não está definido.

Dessa forma, o primeiro estudo dessa tese consiste em uma revisão sistemática de pacientes hospitalizados que recebem suporte nutricional para definir qual o melhor regime de insulina para tratar hiperglicemia desses pacientes. Essa revisão incluiu um total de 17 estudos e 3260 pacientes. Contudo, não foi possível determinar qual o esquema de insulina para controle glicêmico de pacientes hospitalizados sob suporte nutricional.

O segundo estudo dessa tese consiste em uma coorte que avaliou o suporte nutricional em 342 pacientes críticos desnutridos (índice massa corporal  $< 20$  kg/cm<sup>2</sup>). O estudo não mostrou associação entre mortalidade intra-hospitalar e suporte nutricional na primeira semana de internação na unidade de terapia intensiva.

**Palavras-chaves:** terapia nutricional; desnutrição; pacientes críticos; controle glicêmico; insulina.

## **Introdução**

O conceito de desnutrição engloba todos pacientes com algum desequilíbrio nutricional<sup>1</sup>. A desnutrição contribui de forma significativa para o aumento de morbimortalidade, diminuição da qualidade de vida, aumento da necessidade de internação hospitalar e estadia prolongada no hospital<sup>1; 2; 3</sup>. Além disso, essa condição afeta cerca de 50% dos pacientes hospitalizados<sup>3</sup>.

Pacientes críticos frequentemente agravam seu estado nutricional devido a resposta inflamatória, estresse metabólico e imobilidade<sup>4</sup>. As evidências atuais sugerem que terapia nutricional precoce (24 a 48 horas) em pacientes admitidos na unidade de tratamento intensivo (UTI) é capaz de alterar desfechos favoravelmente desses pacientes<sup>5</sup>. Contudo, nem todos pacientes críticos terão o mesmo benefício de terapia nutricional especializada. O efeito favorável pode ser mais evidente em pacientes com estado nutricional inadequado quando comparado com pacientes eutróficos<sup>6; 7</sup>. A incapacidade de fornecer um aporte calórico e proteico adequado para os pacientes está associada à perda de massa magra, maior mortalidade e aumento no tempo internação hospitalar<sup>4; 7</sup>.

Dessa forma, as diretrizes de nutrição orientam que pacientes hospitalizados em enfermarias incapazes de ter alimentação adequada por via oral ( $\geq 60\%$  das necessidades calóricas) por mais de sete a 14 dias devem ser candidatos a suporte nutricional especializado<sup>8</sup>. O aporte nutricional pode ser ofertado nessas condições através de nutrição enteral ou parenteral, variando conforme o caso, porém a via preferencial é a enteral. A via enteral oferece a vantagem de manter a integridade estrutural e funcional do trato gastrointestinal e reduzir a resistência insulínica, além de oferecer um aporte calórico e proteico para manter a massa magra<sup>7</sup>.

Em pacientes críticos as atuais diretrizes europeias e americanas de medicina intensiva recomendam o início de nutrição enteral precoce (24-48 horas da admissão na

UTI) naqueles pacientes que não podem receber dieta via oral<sup>9; 10</sup>. A recomendação para o momento de início da nutrição parenteral em pacientes críticos considera o estado e risco nutricional, sendo sugerido início precoce (48-72 horas) naqueles pacientes de alto risco ou desnutridos em que a nutrição enteral não é possível e para pacientes de baixo risco o início deve ser após uma semana na UTI<sup>9</sup>.

Neste sentido a avaliação do risco nutricional nos pacientes críticos torna-se de extrema importância na tomada de decisão. Tradicionalmente, avaliações de risco nutricionais consideram os pacientes críticos como de alto risco, não estratificando, entretanto, esse mesmo grupo de pacientes. Os pacientes de mais alto risco, por exemplo, poderiam se beneficiar de uma tentativa mais agressiva de atingir o alvo calórico, embora este seja ainda um tema controverso<sup>7; 11</sup>. A maioria dos escores de risco nutricional não foram validados na UTI e consideram principalmente o estado nutricional isoladamente do paciente, não considerando a gravidade da situação clínica<sup>7</sup>. O escore NUTRIC foi avaliado em pacientes críticos e leva em consideração a idade, a gravidade da doença (escore APACHE II e SOFA), número de comorbidades, dias de admissão hospitalar prévios à admissão na UTI e nível de interleucina 6<sup>11</sup>. A adequação do aporte calórico modifica a associação entre o escore e a mortalidade em 28 dias<sup>11</sup>.

Além de avaliar o risco nutricional desses pacientes também é importante classificar seu estado nutricional. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica desnutrição no adulto segundo o IMC como leve (IMC 17 – 18,49 kg/m<sup>2</sup>) moderada (IMC 16 – 16,99 kg/m<sup>2</sup>) e grave (<16 kg/m<sup>2</sup>) associado ou não a edema<sup>12</sup>. Contudo em pacientes críticos um índice de massa corporal (IMC) inferior a 20 kg/m<sup>2</sup> já está associada a maior mortalidade, mas não está definido o impacto que a terapia nutricional adequada tem nesses pacientes<sup>13; 14; 15</sup>.

Em condição de estresse como a que ocorre no paciente crítico, em especial naqueles com status nutricional alterado associado a baixo peso, o aporte calórico adequado através de suporte nutricional especializado é prioritário. Entretanto, deve ser lembrado que o suporte nutricional nesta população pode estar associado a complicações ou situações de risco, como a hiperglicemia. A hiperglicemia é um evento frequente em pacientes que recebem nutrição especializada, podendo ocorrer em até 30% e 50% dos pacientes em regime de nutrição enteral e parenteral respectivamente <sup>16</sup>. Ainda, a presença da hiperglicemia está associada a uma maior taxa de complicações e mortalidade<sup>8;17</sup>. A ocorrência de hiperglicemia não se restringe a pacientes com diabetes mellitus. Alguns dados sugerem que os desfechos são piores em pacientes com hiperglicemia durante a internação sem o diagnóstico prévio de diabetes <sup>18</sup>. De fato, a avaliação e manejo adequado, da hiperglicemia em pacientes submetidos a suporte nutricional não deve ser subestimada quando do emprego da terapia de nutrição especializada. Em 2001 o ensaio clínico randomizado em pacientes críticos cirúrgicos mostrou uma redução de mortalidade com controle rigoroso (80-110 mg/dl) quando comparado com controle convencional (180 – 200 mg/dl) <sup>19</sup>. O estudo randomizado multicêntrico NICE-SUGAR mostrou aumento de mortalidade com controle glicêmico rigoroso (81-108 mg/dl) comparado com controle convencional (140-180 mg/dl) <sup>20</sup>. As recomendações atuais quanto ao alvo glicêmico para pacientes consistem em manter valores de glicemia abaixo de 180 mg/dl em paciente críticos e, dessa forma, intervenções devem ter início quando glicemia estiver acima de 150 mg/dl <sup>21</sup>. A Sociedade Americana de Endocrinologia sugere para pacientes hospitalizados manter a glicemia entre 100-140 mg/dl antes das refeições e abaixo 180 mg/dl em medida randômica <sup>22</sup>.

O controle glicêmico em pacientes hospitalizados passa normalmente por ajustes no conteúdo da dieta e uso de terapias farmacológicas <sup>16; 18</sup>. As dietas enterais para

controle glicêmico apresentam menor quantidade de carboidratos e maior quantidade de gordura monossaturada, fibras e frutose quando comparadas com a dieta enteral padrão<sup>23</sup>. Um ensaio clínico randomizado mostrou que uso de dietas específicas para diabetes estavam associadas a redução da necessidade de insulina, melhor controle glicêmico, redução da taxa de infecção quando comparada com as dietas convencionais<sup>24</sup>.

O principal tratamento farmacológico da hiperglicemia em paciente hospitalizados é a insulina. O regime de insulina para pacientes hospitalizados varia de insulina endovenosa contínua, insulina subcutânea de intermediária, longa e rápida e ultrarrápida ação em diferentes esquemas e ajustes, além da prática de acrescentar insulina na nutrição parenteral dos pacientes. A eficácia e segurança desses regimes de insulina ainda não está clara<sup>23</sup>.

Diante do exposto os dois artigos que compõe essa tese de doutorado abordam:

- Revisão sistemática com meta-análise sobre o papel de diferentes regimes de insulino terapia no controle da hiperglicemia associada ao suporte nutricional em pacientes hospitalizados.

- O impacto do suporte nutricional em pacientes críticos de baixo peso na mortalidade intra-hospitalar através de um estudo coorte prospectivo realizado em dois hospitais de Porto Alegre.

1. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2012;36(3):275-83.
2. Henriksen C, Gjelstad IM, Nilssen H, Blomhoff R. A low proportion of malnourished patients receive nutrition treatment - results from nutritionDay. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1391667.
3. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001;17(7-8):573-80.
4. Berger MM, Pichard C. Best timing for energy provision during critical illness. *Critical care*. 2012;16(2):215.
5. Hegazi, R. A.; Wischmeyer, P. E. Clinical review: Optimizing enteral nutrition for critically ill patients--a simple data-driven formula. *Critical Care*, 2011; 15(6): 234.
6. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive care medicine*. 2009;35(10):1728-37.
7. McClave SA, Martindale RG, Rice TW, Heyland DK. Feeding the critically ill patient. *Critical care medicine*. 2014;42(12):2600-10.
8. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Current diabetes reports*. 2013;13(1):155-62.
9. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support



Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Critical care medicine*. 2016;44(2):390-438.

10. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):380-98.

11. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Critical care*. 2011;15(6):R268.

12. Organization WH. *Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers*. 1999.

13. Tremblay A, Bandi V. Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest*. 2003;123(4):1202-7.

14. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Torman VB, Vieira SR, et al. Contrasting effects of preexisting hyperglycemia and higher body size on hospital mortality in critically ill patients: a prospective cohort study. *BMC endocrine disorders*. 2014;14:50.

15. O'Brien JM, Jr., Phillips GS, Ali NA, Lucarelli M, Marsh CB, Lemeshow S. Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury. *Critical care medicine*. 2006;34(3):738-44.

16. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Current Diabetes Reports*. 2013;13(1):155-62.

17. Van Den Berghe G. Intensive insulin therapy in the ICU-reconciling the evidence. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(6):374-8.

18. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *The New England journal of medicine*. 2006;355(18):1903-11.
19. 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;345(19):1359-67.
20. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1283-97.
21. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2012;40(12):3251-76.
22. Clark NG, Fonseca V, Garber AJ, Inzucchi SE, Moghissi ES. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocrine Practice*. 2006;12(SUPPL. 3):4-12.
23. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2012;41(1):175-201.
24. Mesejo A, Montejo-Gonzalez JC, Vaquerizo-Alonso C, Lobo-Tamer G, Zabarte-Martinez M, Herrero-Meseguer JI, et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Critical care*. 2015;19:390.

## PERSPECTIVAS

O primeiro artigo dessa tese consiste de uma revisão sistemática sobre diferentes regimes de insulina no tratamento da hiperglicemia em pacientes hospitalizados sob suporte nutricional. Não foi possível, contudo, determinar qual regime é mais eficiente e seguro. Novos estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados de boa qualidade, são necessários para definir qual a melhor forma de tratar essa complicação do suporte nutricional especializado.

Já o segundo trabalho avaliou o impacto do suporte nutricional em pacientes críticos desnutridos em mortalidade intra-hospitalar. Nesse estudo de coorte não houve benefício em uma terapia nutricional mais agressiva na primeira semana de internação com relação a mortalidade intra-hospitalar. As possíveis complicações da terapia nutricional, como distúrbios eletrolíticos e síndrome de realimentação, também não ocorreram de forma mais frequente naqueles que iniciaram precocemente o suporte nutricional. Esse resultado traz maior segurança para inclusão desses pacientes em futuros estudos de nutrição em paciente crítico. No passado, pacientes desnutridos foram excluídos de estudos por acreditar que teriam maior benefício da terapia nutricional.

Também com objetivo de esclarecer melhor o benefício da terapia nutricional e suas complicações temos dois projetos em andamento. O primeiro uma análise secundária do banco de dados dos pacientes desnutridos para avaliar se a hiperglicemia nessa população também está associada a maior mortalidade e qual sua associação com o suporte nutricional. O segundo consiste no seguimento de um ano dos pacientes desnutridos através de ligação telefônica para avaliar se a terapia nutricional na primeira semana de UTI afeta a funcionalidade desses pacientes em longo prazo.