

Hiperglicemia e uso da insulina na criança criticamente enferma

Hyperglycemia and use of the insulin in critically ill child

ELISA BALDASSO*
PEDRO CELINY RAMOS GARCIA**
JEFFERSON PEDRO PIVA***
RICARDO BRANCO****

RESUMO

Objetivo: Descrever as evidências sobre mecanismos da hiperglicemia e resistência à insulina na sepse grave e choque séptico, suas repercussões em morbimortalidade nas Unidades de Tratamento Intensivo Pediátrico, assim como resultados e segurança do uso da insulina.

Método: Revisão bibliográfica no banco de dados MEDLINE no período de 1998 a 2005, utilizando os termos insulina, hiperglicemia, sepsis e choque séptico.

Síntese dos dados: Estudos em adultos, relatam benefícios em mortalidade e morbidade com controle glicêmico estrito e uso de insulina. Os trabalhos envolvendo pacientes pediátricos, na maioria retrospectivos, apontam para resultados semelhantes. Os riscos de hiperglicemia não parecem significativos.

Conclusões: Embora ainda não se disponha de evidências adequadas, parece prudente oferecer, aos pacientes pediátricos, controle glicêmico e uso de insulina quando necessário. Sugere-se protocolo clínico de controle glicêmico e uso da insulina nestes pacientes.

DESCRIPTORIOS: HIPERGLICEMIA; CHOQUE SÉPTICO; INSULINA; SEPSE; UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA; CRIANÇA.

ABSTRACT

Objective: To describe the evidences on mechanisms of hyperglycemia and insulin resistance in sepsis and septic shock, its repercussions in morbidity and mortality in Pediatric Intensive Care Units, as well as results and security of the use of the insulin.

Methods: Literature review from MEDLINE database between 1998 and 2005, using the terms insulin, hyperglycemia, sepsis and septic shock.

Results: Studies in adults report benefits in mortality and morbidity with strict hyperglycemic control and use of insulin. Studies involving pediatric patients, in the majority retrospective, present similar results. The risk of hypoglycemia does not seem to be significant.

Conclusions: Although the published studies had not yet brought evidences definitive in pediatric patients, it seems rational to offer hyperglycemic control and use of insulin when necessary. Clinical protocols of hyperglycemia control and use of insulin in these patients are required.

KEY WORDS: SEPSIS, SHOCK SEPTIC, INSULIN, HYPERGLYCEMIA.

* Pediatra Intensivista. Mestranda em Pediatria pela Faculdade de Medicina da PUCRS.

** Professor Adjunto Doutor dos Departamentos de Pediatria e dos Cursos de Pós-Graduação em Pediatria da PUCRS. Médico-Chefe do Serviço de Pediatria Intensiva do Hospital São Lucas da PUCRS.

*** Professor Adjunto Doutor dos Departamentos de Pediatria e dos Cursos de Pós-Graduação em Pediatria da PUCRS e UFRGS. Chefe Associado do Serviço de Pediatria Intensiva do Hospital São Lucas da PUCRS.

**** Pediatra Intensivista. Fellow da UTI Pediátrica Addenbrooke's Hospital, Universidade de Cambridge, Inglaterra.

Há algumas décadas já se tem o conhecimento de que estresse, trauma e infecções estão relacionados a várias alterações metabólicas, ocorrendo hiperglicemia com provável resistência periférica à insulina. Resistência à insulina é definida pela presença de elevadas concentrações glicêmicas, com lipólise e catabolismo protéico, com níveis normais ou altos de insulina⁽¹⁾.

Com alguma frequência, a hiperglicemia é analisada somente como uma indicação da gravidade da doença, sendo tratada somente quando atinge valores muito elevados (200 a 250 mg/dl), que ultrapassam a capacidade renal de reabsorção de glicose, induzindo diurese osmótica. Há um grande temor da hipoglicemia e de suas conseqüências, em detrimento de um manejo ativo da manutenção da glicemia em níveis normais⁽²⁾.

Diversos trabalhos publicados recentemente, sendo a maioria retrospectivos, apontam associação da hiperglicemia com aumento significativo de morbimortalidade, em adultos e crianças. O objetivo desta revisão é descrever as evidências para controle glicêmico estrito e uso de insulina em situações de doença aguda grave em pediatria.

FISIOPATOGENIA DA HIPERGLICEMIA E RESISTÊNCIA À INSULINA

Situações de estresse são associadas com ativação de eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com liberação de cortisol, sendo este fenômeno adequado para manutenção da homeostase orgânica e celular. Além do cortisol, também são liberados noradrenalina, adrenalina, glucagon e hormônio do crescimento⁽³⁾. O nível de insulina habitualmente está normal ou baixo, mesmo associado com resistência periférica⁽⁴⁾. Sugere-se que ocorra ativação de alfa-receptores pancreáticos, os quais suprimem a liberação de insulina, e que mediadores como interleucina-1 e fator de necrose tumoral-alfa causem tanto resistência periférica como inibição da sua liberação^(5,6).

Nas situações de sepsis ocorre, na fase mais precoce, um aumento na captação e oxidação da glicose, mediado pelo aumento de transportadores de glicose independentes da insulina (GLUT-1), induzido por citocinas, em tecidos ricos em fagócitos mononucleares, incluindo fígado, baço, íleo e pulmão. Com a evolução para a situação de resistência à insulina, a captação e oxidação da glicose podem diminuir, sendo estes efeitos

revertidos pela utilização de insulina exógena. Entretanto, a captação da glicose para depósito permanece bloqueada⁽⁷⁾.

A ocorrência da hiperglicemia decorre, então, de diversos fatores. Um dos mecanismos descritos é o aumento das concentrações dos hormônios contra-regulatórios, como glucagon e hormônio do crescimento, catecolaminas, glicocorticóides e citocinas (interleucinas-1 e 6, e fator de necrose tumoral-alfa). Além disso, encontra-se insulina em níveis normais ou baixos, somada a sua resistência periférica e à administração exógena de glicose, nutrição e catecolaminas. A gliconeogênese aumentada e a resistência à insulina são consideradas as principais responsáveis pela hiperglicemia⁽⁷⁾.

A gliconeogênese aumentada decorre da presença de níveis aumentados de glucagon, catecolaminas, cortisol e citocinas, que atuam nos hepatócitos. São utilizados, como substratos, lactato, alanina, glicerol e glicose exógena. Alguns autores consideram ser este o principal mecanismo responsável pela gênese da hiperglicemia em situações de estresse⁽⁷⁾.

A resistência periférica à insulina é proporcional à severidade da doença. O transportador GLUT-4, que é ativado pela insulina, e está presente no músculo esquelético e cardíaco e tecido adiposo, tem seu funcionamento prejudicado pelo aumento do fator de necrose tumoral-alfa. Catecolaminas também impedem a ligação da insulina ao transportador, bem como interfere no seu funcionamento. Glicocorticóides promovem *down-regulation* no transportador GLUT-4. O hormônio do crescimento atua de forma semelhante ao fator de necrose tumoral-alfa, diminuindo os receptores de insulina e impedindo a ativação do transportador e conseqüente captação da glicose nestes tecidos⁽⁷⁾. A captação de glicose no sistema nervoso central e células sangüíneas, que independe da insulina, está mantida.

PREVALÊNCIA

Os dados sobre prevalência de hiperglicemia são bastante variáveis, pois dependem do ponto de corte adotado. Van den Berghe et al. relatou no seu estudo em pacientes adultos em ventilação mecânica, internados em uma UTI de cuidados pós-cirúrgicos, glicemia acima de 110 mg/dl em 75% dos pacientes incluídos, e glicemia acima de 200 mg/dl em 12%. Destes, 13% tinham história de diabetes⁽⁸⁾.

Em um estudo com pacientes entre 1 mês e 21 anos, em ventilação mecânica e utilizando drogas vasoativas, ocorreu glicemia maior de 126 mg/dl em 86% em algum momento durante a internação⁽²⁾. Outro estudo em crianças internadas em UTIP, relata prevalência de hiperglicemia acima de 200 mg/dl, 16,7% ou, se considerado acima de 120 mg/dl, até 75%⁽⁹⁾. Em pacientes pediátricos menores de 18 anos, em pós-operatório de cirurgia cardíaca, relatou-se glicemia maior de 110 mg/dl em até 97,5%⁽¹⁰⁾.

EVIDÊNCIAS PARA CONTROLE DA HIPERGLICEMIA E USO DE INSULINA

Diversos estudos retrospectivos em adultos demonstraram a associação da hiperglicemia com aumento de morbimortalidade. Capes et al., relatou mortalidade 3 vezes maior em adultos após AVC que haviam apresentado glicemias maiores de 108-144 mg/dl, ocorrendo também aumento de seqüelas⁽¹¹⁾. O mesmo autor relatou aumento semelhante de mortalidade em pacientes após infarto do miocárdio, e maior risco de evolução para insuficiência cardíaca⁽¹²⁾. Outros estudos correlacionam hiperglicemia com pior prognóstico em traumas cranianos de adultos e crianças⁽²⁾.

Van den Bergue et al. realizou um importante estudo prospectivo, randomizado e controlado, envolvendo adultos admitidos em uma unidade de terapia intensiva de cuidados cirúrgicos, que necessitavam de ventilação mecânica. O objetivo foi demonstrar que a manutenção da glicemia dentro de valores normais reduz mortalidade e morbidade entre pacientes criticamente doentes. O autor relatou alta prevalência de hiperglicemia na admissão - 12%, se considerado glicemia maior de 200 mg/dl, ou 75%, se maior de 110 mg/dl. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento intensivo com insulina para manter a glicemia entre 80 e 110 mg/dl, ou tratamento convencional, onde os pacientes recebem insulina quando ocorre hiperglicemia acima de 215 mg/dl, com objetivo de manter os níveis entre 180 e 200 mg/dl. Foram admitidos 1548 pacientes, sendo o estudo interrompido após um ano por verificação de resultados significativamente melhores com o tratamento intensivo. Demonstrou-se redução de mortalidade de 8% para 4,6% com o tratamento intensivo ($p < 0,04$), principalmente reduzindo mortes por falência de múltiplos órgãos e sepse.

O tratamento intensivo com insulina também reduziu os episódios de septicemia em 46%, diminuindo juntamente a utilização de antibioticoterapia prolongada, e reduziu em 44% a ocorrência de polineuropatia, existindo correlação linear entre a glicemia e o risco de comprometimento. Observou-se ainda diminuição da ocorrência de insuficiência renal aguda requerendo suporte de diálise ou hemofiltração em 41% e menor número de transfusões sanguíneas⁽⁸⁾. Em uma nova análise com este mesmo grupo de pacientes, o autor comprova que normoglicemia, e não a dose de insulina em si, está relacionada com a redução de mortalidade, polineuropatia e bacteremia⁽¹³⁾.

Um outro grupo de pesquisadores realizou estudo prospectivo semelhante em pacientes adultos internados em uma UTI de cuidados cardiorrespiratórios, dividindo grupos de pacientes conforme faixas de glicemia, sendo que os pacientes recebiam insulina para manter glicemia entre 90 e 145 mg/dl. Os autores encontraram um aumento de mortalidade com o aumento da necessidade de insulina, a partir de um nível de glicemia maior de 111-144 mg/dl, sugerindo que o benefício do tratamento está na normalização dos níveis glicêmicos, e não nas doses de insulina. Sugerem ainda um valor especulativo de 145 mg/dl como valor de referência para glicemia nesta situação clínica⁽¹⁴⁾.

John Lin e Joseph Carcillo apresentaram um estudo em pacientes cirúrgicos com sepse, correlacionado o aumento da relação glicemia/taxa de infusão de glicose com desenvolvimento de acidose metabólica com *anion gap* alto. Relatam que o uso de insulina para normalizar a relação glicemia/ infusão de glicose reduz acidose metabólica, lactato e melhora a relação AVDO₂, parâmetros anteriormente relacionados à mortalidade. Concluem, então que além dos parâmetros hemodinâmicos e oxigenação, o uso apropriado de glicose e insulina são fundamentais para melhorar todo o metabolismo⁽¹⁵⁾.

Em pediatria, existem alguns trabalhos retrospectivos que apontam para resultados semelhantes aos expostos para adultos. Srinivasan et al. publicou recentemente uma análise retrospectiva de 152 pacientes, com idade entre 1 mês e 21 anos, internados em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, utilizando ventilação mecânica e drogas vasoativas. Encontrou-se hiperglicemia acima de 126 mg/dl em 54% dos pacientes na admissão e 86% durante a internação.

Os pacientes que não sobreviveram tiveram maiores níveis de glicemia comparados aos sobreviventes, na admissão (173 ± 110 versus 129 ± 40 mg/dl, $p < 0,001$) e nos valores de pico (311 ± 115 versus 205 ± 80 , $p < 0,001$). A duração da hiperglicemia também foi maior nos não sobreviventes ($71\% \pm 14\%$ dos dias de internação versus $37\% \pm 5\%$, $p < 0,001$). Tanto o pico de glicose, como a duração da hiperglicemia foram relacionados de forma independente com mortalidade⁽²⁾.

Outro estudo com 942 pacientes pediátricos com idade média de 3,2 anos internados em uma UTIP, relatou hiperglicemia acima de 120 mg/dl em 75% dos pacientes, com aumento de mortalidade de 6,68 vezes quando apresentavam glicemia maior de 120 mg/dl nos primeiros 10 dias de internação. Houve relação também com maior tempo de internação na UTIP⁽⁹⁾.

Um trabalho com pacientes em pós-operatório cardíaco menores de 18 anos relatou aumento de mortalidade com níveis glicêmicos maiores de 235 mg/dl e maior necessidade de tratamento dialítico quando apresentavam níveis maiores de 150 mg/dl⁽¹⁰⁾.

Outro trabalho com pacientes pediátricos entre 1 e 18 anos, com queimaduras graves, comparou pacientes que receberam insulina para manter glicose entre 120 e 180 mg/dl, comparando com um grupo que manteve glicemias semelhantes sem necessitar de insulina. Demonstrou-se diminuição no uso de albumina e diminuição de citocinas pró-inflamatórias e proteínas hepáticas de fase aguda. Os autores concluem que a insulina tem ações antiinflamatórias independentes da promoção da normalização da glicemia⁽¹⁶⁾.

Utilizando dados de uma UTIP local (Hospital São Lucas da PUCRS) referentes a pacientes pediátricos internados com choque séptico refratário a reposição com fluídos, relatou-se pico de glicemia maior entre os pacientes que evoluíram para óbito quando comparados aos sobreviventes (262 ± 110 mg/dl versus $167,8 \pm 55$ mg/dl, $p < 0,01$). O ponto de corte que melhor indicou risco para mortalidade foi 178 mg/dl (sensibilidade: 0,71, especificidade: 0,72), e o risco relativo de óbito para níveis glicêmicos maiores de 178 mg/dl foi 2,59 (1,37-4,88)⁽¹⁷⁾.

RISCO DE HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia é freqüentemente temida pelos pediatras, em especial quando é necessário o

uso de insulina. A maioria dos autores concorda que níveis menores de 50 mg/dl em neonatos e crianças maiores devem ser tratados prontamente. As manifestações clínicas decorrem de ativação do sistema nervoso simpático, com ansiedade, sudorese, taquicardia, palidez, tremores, náuseas e vômitos, e alterações centrais decorrentes da diminuição da utilização de glicose pelo cérebro, ocorrendo cefaléia, confusão mental, distúrbios visuais, alterações de comportamento, falta de concentração, incoordenação, disartria, convulsões, sonolência, letargia, coma, hemiplegia e afasia, parestesias, amnésia, posturas de descerebração e decorticação. Certamente vários destes sinais e sintomas não podem ser avaliados numa criança criticamente doente e sedada. Porém a maioria das seqüelas permanentes, que seriam retardo mental e atividade convulsiva, ocorrem em crianças submetidas a episódios recorrentes e severos de hipoglicemia, em especial se em lactentes com menos de seis meses, época de maior crescimento cerebral (18).

No estudo de Van den Berghe et al., ocorreu hipoglicemia <40 mg/dl em 39 pacientes do grupo de tratamento intensivo, contra seis pacientes no grupo controle (aumento de risco de 60%). Houve sintomas (sudorese e agitação) em 2 pacientes⁽⁸⁾.

Srinivasan et al. descreveu, na sua revisão de 152 pacientes pediátricos, hipoglicemia <50 mg/dl em 8% dos casos (12/152 pacientes), sendo que 17% destes (2/12 pacientes) apresentaram sintomas (letargia e taquicardia). Cinquenta por cento dos casos ocorreu em menores de um ano. Insulina foi administrada em 6% dos casos (9/152 pacientes), ocorrendo hipoglicemia em 23% (2/9 pacientes), assintomática. Não houve valor significativo para risco de hipoglicemia entre os pacientes que receberam e os que não receberam insulina⁽²⁾.

EFEITOS DELETÉRIOS DA HIPERGLICEMIA E BENEFÍCIOS DA INSULINA

A glicose mostrou ter efeitos pró-inflamatórios importantes, promovendo liberação de radicais livres por leucócitos e mononucleares, aumentando níveis plasmáticos de interleucina-8, que é importante quimioatrativo de neutrófilos. A glicose também exerce efeitos pró-trombóticos, aumentando a peroxidação lipídica, aumentando concentrações de metaloproteinases e diminuindo níveis do óxido nítrico endotelial, causan-

do anormalidades na perfusão orgânica e reatividade vascular⁽⁷⁾.

O sistema nervoso central e periférico, os hepatócitos, as células endoteliais, epiteliais e do sistema imune captam glicose independente de insulina, através de receptores GLUT-1, GLUT-2 e GLUT-3, sendo estas células suscetíveis à sobrecarga de glicose intracelular. Pode ocorrer, então, toxicidade pela glicose, com aumento de radicais livres, gerados pela glicólise ativada e fosforilação oxidativa; e deficiente *clearance* dos mesmos, por esgotamento dos mecanismos responsáveis⁽¹⁹⁾.

Estudos experimentais em modelos de isquemia cerebral mostraram que a hiperglicemia pode aumentar a acidose intracelular e o acúmulo de glutamato extracelular, promover formação de edema cerebral e lesão da barreira hematoencefálica, com tendência a transformação hemorrágica do AVC. Em modelos de isquemia miocárdica de ratos a hiperglicemia aumenta a produção de superóxido e radicais livres de oxigênio, que aumentam a apoptose de células miocárdicas^(2,20). Outros estudos mostraram efeitos deletérios da hiperglicemia em tecidos renais e pulmonares, através de mecanismos envolvendo glicosilação não enzimática do colágeno, produção de radicais livres de oxigênio, produção de sorbitol e depleção de glutatión intracelular⁽²⁾.

A hiperglicemia está relacionada à suscetibilidade para infecções, fato bem conhecido em pacientes diabéticos. Estudos em pacientes pós-cirúrgicos e queimados demonstraram benefício com a manutenção de níveis glicêmicos normais, para redução de episódios de sepse^(2,7). Estes efeitos podem ser explicados pelos efeitos negativos da hiperglicemia sobre a função de neutrófilos e macrófagos, e pela provável ação trófica da insulina sobre barreiras cutâneas e mucosas⁽⁸⁾.

Por outro lado, alguns estudos mostram efeitos antiinflamatórios, antitrombóticos e fibrinolíticos da insulina. O efeito antiinflamatório pode estar relacionado a diminuição da ativação do fator nuclear *kappa B*, pelo uso de insulina e controle glicêmico. Este fator de transcrição nuclear está envolvido na transcrição de mais de 150 genes relacionados à inflamação, e é um marcador de mau prognóstico na sepse^(7,19).

Descreveu-se ainda melhora do perfil lipídico com uso de insulina. Nos pacientes criticamente doentes ocorre aumento dos triglicérides e diminuição dos níveis de HDL e LDL, com aumento dos níveis de VLDL, considerado mais aterogênico. A insulina promove quase normaliza-

ção da hipertrigliceridemia e melhora dos níveis de HDL e LDL⁽¹⁹⁾.

PROTOCOLO DE CONTROLE GLICÊMICO E UTILIZAÇÃO DE INSULINA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Como exposto acima, atualmente já há evidências claras do benefício do controle glicêmico e uso de insulina em pacientes adultos. Porém, crianças, estudos retrospectivos sugerem benefícios semelhantes. Sugere-se aqui protocolo de controle glicêmico e utilização de insulina em pacientes pediátricos, de acordo com experiência dos autores.

Monitorização da glicemia

Dosar glicemia ao menos três vezes ao dia em todos os pacientes que necessitem suporte hemodinâmico. Ao iniciar a infusão de insulina, recomenda-se dosar glicemia a cada 60 minutos até que ocorra estabilização dos níveis glicêmicos. Após, recomenda-se o controle da glicemia ao menos três vezes ao dia. Ao alterar a infusão da insulina, recomendam-se no mínimo dois controles da glicemia com intervalo de 60 minutos.

Infusão da insulina

Inicia-se quando os níveis glicêmicos forem sustentadamente acima de 140 mg/dl (duas medidas com intervalo mínimo de 4 horas), com objetivo de manter glicemia entre 100 e 140 mg/dl. Inicia-se com infusão de 0.05 UI/kg/h por duas horas, ajustando-se a infusão de acordo com a glicemia. Sugerem-se os seguintes ajustes:

- *glicemia entre 100 mg/dl e 140 mg/dl*: manter a infusão de insulina (reduzir a dose caso tenha havido uma grande redução da glicemia) e repetir a dosagem da glicemia em 1 hora;
- *glicemia abaixo de 100 mg/dl*: suspender a infusão de insulina;
- *glicemia entre 80 mg/dl e 60 mg/dl*: suspender a infusão de insulina e garantir uma infusão mínima de glicose de 4 e 6 mg/kg/min;
- *glicemia menor que 40 mg/dl*: suspender a infusão de insulina e infundir glicose em *bolus* na dose 250 mg/kg (em SG 10% ou SG 50%) e repetir dosagem glicêmica; repetindo-se glicose em *bolus* se glicemia persistir menor que 40 mg/dl. Garantir uma

infusão mínima de glicose de 6 mg/kg/min (ou 2 mg/kg/min a mais que a taxa de infusão antes do episódio hipoglicêmico).

Infusões glicosadas intravenosas

Crianças de 1 a 6 meses: infusão intravenosa de glicose entre 2 e 4 mg/kg/min nos pacientes em NPO; crianças maiores que 6 meses: glicose intravenosa a critério clínico, não ultrapassando 4 mg/kg/min.

Cuidados com dieta enteral

Iniciar infusão parenteral com glicose quando paciente suspender dieta enteral (por exemplo, para troca de tubo endotraqueal, para procedimentos, etc.). Em pacientes recebendo dieta enteral em *bolus*, preferem-se intervalos menores (1 ou 2 horas) e procurar dosar glicemia antes do início dos *bolus* de dieta.

CONCLUSÃO

No presente momento, existem evidências suficientes para utilização de protocolos bem definidos para controle glicêmico em doenças críticas em adultos, já que diversos estudos comprovam benefícios em mortalidade e morbidades importantes.

Em crianças, os estudos apontam para benefícios semelhantes, porém ainda são necessários estudos prospectivos que comprovem de forma inequívoca a eficácia e segurança do uso da insulina. Porém, é prudente bom senso clínico, oferecendo um tratamento potencialmente benéfico também aos pacientes pediátricos. Deve-se, certamente, manter vigilância para ocorrência de hipoglicemia quando em uso de insulina, mas os riscos desta não parecem sobrepor os benefícios descritos com a manutenção de níveis glicêmicos normais.

REFERÊNCIAS

- Carlson GL. Insulin resistance in sepsis. *Br J Surg*. 2003;90:259-60.
- Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, et al. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:329-36.
- Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic illness. *Crit Care Clin*. 2002;18:509-28.
- Dahn MS, Jacobs La, Smith S, et al. The relationship of insulin production to glucose metabolism in severe sepsis. *Arch Surg*. 1985;120:166-72.
- Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15:533-51.
- Mehta VK, Hao W, Brooks-Worrell BM, et al. Low-dose interleukin 1 and tumor necrosis factor individually stimulate insulin release but in combination cause suppression. *Eur J Endocrinol*. 1994;130:208-14.
- Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004;30:748-56.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
- Faustino EVS, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005;146:30-4.
- Landers C, Douglas W. Hyperglycemia in Pediatric Post-Operative Cardiac Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:108.
- Capes SE, Hunt D, Malberg K, et al. Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426-32.
- Capes SE, Hunt D, Malberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
- Van den Berghe G, Wouters P, Wouters PJ, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 2003;31:359-66.
- Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003;290:2041-7.
- Lin JC, Carcillo JA. Increased glucose/glucose infusion rate ratio predicts anion gap acidosis in pediatric shock. *Crit Care Med*. 2004;32 Suppl:A5.
- Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg*. 2004;239:553-60.
- Branco RG, Seibel V, Casartelli CH, et al. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:470-2.
- Sperling MA. Hypoglycemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.505-18.
- Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004;114:1187-95.
- Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA*. 2002;288:2167-9.

Endereço para correspondência:

ELISA BALDASSO
Av. Francisco Petuco, 45, 606B1 - Boa Vista
CEP 90520-620, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51)3028-6118
E-mail: ebaldasso@yahoo.com.br