

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CONTROLE INTENSIVO DE GLICEMIA NO TRAUMA CRÂNIO
ENCEFÁLICO GRAVE**

Ariane Coester

Orientadora: Prof. Dra. Maria Inês Schmidt

Porto Alegre, maio de 2009.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CONTROLE INTENSIVO DE GLICEMIA NO TRAUMA CRÂNIO
ENCEFÁLICO GRAVE**

Ariane Coester

Orientador: Profa.Dra. Maria Inês Schmidt

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2009

\

C673c Coester, Ariane

Controle intensivo de glicemia no trauma crânio encefálico grave / Ariane Coester ; orient. Maria Inês Schmidt. – 2009. 92 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Traumatismos encefálicos 2. Insulina 3. Prognóstico 4.

Resultado de tratamento 5. Glicemia I. Schmidt, Maria Inês II.

Titulo.

NLM: WL 354

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

BANCA EXAMINADORA

Prof .Dr. Bruce B. Duncan, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa . Dra . Silvia Regina Rios Vieira, Programa de Pós-graduação em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Beatriz Dagord Schaan, Programa de Pós Graduação em Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço ao CNPq, pela oportunidade de desenvolvimento proporcionada e financiamento desse projeto de pesquisa pioneiro no Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre (HP).

Aos médicos e enfermeiras da equipe da Unidade intensiva de trauma e da sala de Politraumatizados do HPS. A residência de medicina de emergência, pelo incentivo à pesquisa, em especial as Dras Juliana Zanettini e Ana Elisa Andrighetti pela colaboração na coleta de dados.

Ao programa de pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e seus professores. A Profa. Dra Maria Inês Schmidt pela confiança e disposição em me orientar. Um agradecimento especial para o Profa. Dra. Cristina Rolim Neumann pelo incentivo, entusiasmo e criação conjunta deste trabalho, pois sem sua ajuda não teria chegado até aqui; foi mais do que uma colaboradora, mostrou-se uma verdadeira orientadora e amiga. Ao Dr Álvaro Vigo pela auxílio imprescindível na análise estatística dos dados,

Aos meus pais Oskar e Elida e ao meu marido Marcelo por todo o apoio, força e motivação; principalmente nos últimos meses deste trabalho.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas.....	7
Resumo.....	8
Abstract.....	9
Apresentação.....	10
Introdução.....	11
<u>Revisão da Literatura</u>	
<i>Epidemiologia do Traumatismo Crânio Encefálico.....</i>	<i>13</i>
<i>Fisiopatologia do Trauma Crânio Encefálico.....</i>	<i>14</i>
<i>Fisiopatologia da Hiperglicemia no Trauma Crânio Encefálico.....</i>	<i>17</i>
<i>Efeito Hiperglicemia no paciente com Trauma Crânio Encefálico.....</i>	<i>18</i>
<i>Controle Intensivo da Glicemia com Insulina.....</i>	<i>21</i>
<i>Propriedades da Insulina.....</i>	<i>23</i>
<i>Hipoglicemia e o Controle Intensivo da Glicemia.....</i>	<i>24</i>
<i>Fisiopatologia da Hipoglicemia.....</i>	<i>27</i>
<i>Justificativa e Objetivos do Estudo.....</i>	<i>29</i>
<i>Referências Bibliográficas.....</i>	<i>30</i>
<i>Tablelas da Revisão.....</i>	<i>39</i>
<u>Artigo.....</u>	41
<i>Resumo.....</i>	<i>42</i>
<i>Introdução.....</i>	<i>43</i>
<i>Métodos.....</i>	<i>44</i>
<i>Resultados.....</i>	<i>47</i>
<i>Discussão.....</i>	<i>50</i>
<i>Conclusão.....</i>	<i>52</i>
<i>Figuras e Tabelas.....</i>	<i>53</i>
<i>Referências.....</i>	<i>60</i>
<i>Conclusões e Considerações.....</i>	<i>63</i>
<u>Apêndices</u>	
<i>Projeto de Pesquisa.....</i>	<i>64</i>
<i>Consentimento Informado.....</i>	<i>81</i>
<i>Escalas e Escores.....</i>	<i>82</i>
<i>Instrumento de Coleta de dados.....</i>	<i>88</i>

ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome

ARI - Acute Renal Insufficiency

CT - Computed Tomography

CTI -centro de tratamento intensivo

CGT - Conventional Glycemic Control

GCS - Glasgow Coma Scale

GOS - Glasgow Outcome Scale

ICU - Intensive Care Unit

IIT - Intensive Insulin Therapy

ISS - Injury Severity Score

RTS - Revised Trauma Score

SIADH - Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone Secretion

STBI - Severe Traumatic Brain Injury

TCE -Trauma Crânio Encefálico

TCG - Tratamento Convencional da Glicemia

TII- Tratamento Intensivo com Insulina

RESUMO

Introdução

Tem sido demonstrado que o tratamento intensivo com insulina (TII) reduz morbidade e mortalidade em pacientes criticamente doentes. No entanto, ainda não está avaliado se este tratamento melhora o prognóstico de pacientes com trauma crânio encefálico (TCE) grave.

Materiais e Métodos

Nós realizamos um ensaio clínico randomizado no qual pacientes adultos, portadores de TCE contuso grave, com escala de coma de Glasgow ≤ 8 , admitidos no centro de tratamento intensivo (CTI) do Hospital de Porto Socorro Municipal de Porto Alegre, foram randomizados para receber TII (com o objetivo de manter a glicemia capilar entre 80 e 110 mg/dl utilizando infusão contínua de insulina) ou tratamento convencional da glicemia (TCG) (com o objetivo de manter a glicemia menor do que 180 mg/dl com insulina subcutânea, no qual a infusão de insulina foi utilizada somente quando a glicemia ultrapassasse 220 mg/dl). O desfecho principal foi Escala de Glasgow de Desfecho 6 meses depois do trauma. Desfechos secundários foram: hipoglicemia, incidência de infecção e tempo de internação na CTI.

Resultados

Dos 88 pacientes randomizados, 42 foram designados para receber TII e 46 foram designados para receber TCG. Houve, 3 exclusões no grupo de TII e 6 no grupo de TCG. Houve um pequeno benefício para o grupo de TII, com relação ao desfecho neurológico em 6 meses. O escore da Escala de Glasgow de Desfecho >3 , que caracteriza um bom desfecho neurológico foi observado em 15 (39,5 %) pacientes no TII e em 13 (32,5%) pacientes no TCG respectivamente, mas esta pequena diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,63$). Os pacientes do TII tiveram mais hipoglicemia: 23 (60,5%), comparado a 4 (10%) no grupo de TCG ($p< 0,001$). Não houve diferença no número de dias de internação na CTI ($18,2 \pm 27,6$ vs. $12,9 \pm 12,7$) tampouco nas taxas de sepsis (84,6%vs 80%) entre os dois grupos.

Conclusão

Neste estudo, o TII não melhorou o desfecho neurológico dos pacientes com TCE grave mas aumentou o risco de hipoglicemia quando comparado ao TCG.

ABSTRACT

Introduction

Intensive insulin therapy (IIT) has been shown to reduce morbidity and mortality in critical ill patients. Whether it improves the prognosis of patients with severe traumatic brain injury (STBI) has been little investigated.

Materials and Methods

We conducted a prospective controlled study where adult patients with blunt STBI, with Glasgow Coma Scale ≤ 8 , admitted to the Intensive Care Unit (ICU) were randomly assigned to receive either IIT (maintenance of blood glucose between 80 and 110 mg/dl with continuous insulin infusion) or conventional glycemetic therapy (CGT) (maintenance of blood glucose below 180 mg/dl with subcutaneous insulin and insulin infusion only if blood glucose levels exceeded 220 mg/dl). The main outcome was Glasgow outcome scale (GOS) 6 month after trauma. Secondary measures were: hypoglycemia, incidence of infections and days in ICU.

Results

Of the 88 patients randomized, 42 were assigned to IIT and 46 to CGT. There was no statistical difference ($P=0.63$) in neurological outcomes between treatment groups: GOS >3 was observed in 15 (39.5 %) patients in the IIT and in 13 (32.5%) patients in the CGT respectively. More patients in the IIT group had hypoglycemia: 23 (60.5%), compared to 4 (10%) in the CGT group ($p<0.001$). There were no differences in the number of days spent in the ICU (18.2 ± 27.6 vs. 12.9 ± 12.7) nor in the sepsis rates (84.6%vs 80%) between the groups.

Conclusion

In our study, IIT did not improve the neurological outcome of patients with STBI but did increase the risk of hypoglycemia compared to CGT.

Apresentação

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada Controle Intensivo de Glicemia no Trauma Crânio Encefálico Grave, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 11 de maio de 2009. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

Introdução

O trauma é a principal causa de morte entre 1 e 44 anos de idade [1] e é conseqüentemente o responsável por uma perda em anos de vida maior do que a soma resultante de doenças cardiovasculares e neoplásicas [2]. O traumatismo crânio-encefálico (TCE) foi a principal indicação de internação na CTI (54%) num estudo realizado no Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre[3]. Neste e em outros estudos observou-se que o TCE principais causas de mortalidade precoce[4].

Os fatores relacionados a morbi-mortalidade no TCE estão ligados à gravidade da lesão primária (que ocorre no momento do impacto e pode levar a dano celular irreversível por ruptura mecânica) e às lesões secundárias (qualquer evento fisiológico que ocorre minutos, horas ou dias após a lesão inicial e que leve a dano adicional sobre o tecido nervoso, contribuindo para a disfunção neurológica permanente). Classicamente os fatores responsáveis por lesões secundárias são hipotensão, hipóxia, hipertensão endocraniana e convulsões. Mais recentemente a hiperglicemia tem sido associada a mau prognóstico no TCE por exacerbar lesões neurológicas secundária e tem sido apontada como um preditor independente de mau prognóstico neurológico. [5-14]

Em 2001, Van den Berghe et al [15] comparou em um estudo prospectivo em uma CTI cirúrgica 783 pacientes criticamente doentes que estavam recebendo tratamento convencional da hiperglicemia com 765 pacientes que receberam tratamento intensivo com insulina. Os pacientes tratados com controle estrito da glicemia (manter glicemia entre 80 e 110mg/dl) tiveram menor mortalidade e morbidade quando foram comparados com os pacientes que receberam manejo convencional. Através de uma análise de regressão logística realizado por Van den Berghe et al. [15] foi demonstrado que os resultados obtidos com intervenção foram relacionados ao nível da glicemia e não a dose de insulina infundida sugerindo que o controle metabólico e não outras possíveis ações da insulina foram benéficas. Subseqüentemente a análise de 63 pacientes com vários tipos de lesão cerebral (somente 15 com cirurgia por trauma crânioencefálico, tumor ou empiema) não mostrou diminuição da mortalidade no grupo com tratamento intensivo com insulina mas esses pacientes apresentaram níveis menores de pressão intracraniana, menos convulsões, e um melhor prognóstico neurológico após 6 e 12 meses da alta hospitalar[16]. Alguns estudos também mostraram benefícios nos pacientes criticamente doentes que receberam controle intensivo com insulina[17-26]. Outros estudos [27-31] não

mostraram benefício algum do tratamento intensivo com insulina e vários [19, 27-29, 32-37] evidenciaram um maior risco de hipoglicemia nos pacientes submetidos a esse tratamento o que levou a uma preocupação maior com os possíveis efeitos deletérios da hipoglicemia nesses pacientes.

Revisão da Literatura

Epidemiologia do Traumatismo Crânio Encefálico

O trauma é a principal causa de morte entre 1 e 44 anos de idade [1] e é conseqüentemente o responsável por uma perda em anos de vida maior do que a soma resultante de doenças cardiovasculares e neoplásicas [2]. O traumatismo contuso em geral é o mecanismo de lesão mais freqüente. Os atropelamentos, em particular, são a principal causa de trauma, correspondendo a praticamente o dobro dos acidentes automobilísticos em Porto Alegre [3].

Segundo estudo prospectivo de pacientes vítimas de trauma internados no centro de tratamento intensivo (CTI) do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, onde foram analisados 100 pacientes cuja média de idade foi de 29,5 anos, o crânio foi a região do corpo mais freqüentemente atingida no trauma (58%), seguida pelo tórax (34%), membros (31%) e abdômen (9%). Nestes pacientes o traumatismo crânioencefálico foi a principal indicação de internação na CTI (54%). Neste e em outros estudos observou-se que o trauma crânioencefálico e a hemorragia foram as principais causas de mortalidade precoce, enquanto que a sepse e a falência de múltiplos órgãos foram as principais causas de mortalidade tardia[4]. Estudo prospectivo (1984-1987) de pacientes com grave trauma crânioencefálico (classificados conforme a Escala de Coma de Glasgow como ≤ 8) estimou que a mortalidade esperada em centros especializados deve ser em torno de 35% [38]. A Escala de Coma de Glasgow [39] é utilizada para avaliação inicial do estado de consciência de pacientes. É uma escala baseada na resposta verbal, na abertura ocular e na resposta motora do paciente ao estímulo verbal ou doloroso e graduada de 3 a 15 (onde 3 corresponde ao coma profundo e 15 ao paciente consciente).

Fisiopatologia do Trauma Crânio Encefálico

Os fatores relacionados a morbi-mortalidade no trauma crânioencefálico estão ligados à gravidade da lesão primária, aquela diretamente causada pelo trauma, e às lesões secundárias, aquelas que ocorrem após a lesão primária e que resultam da resposta inflamatória ao trauma e se caracterizam pela produção de radicais livres e neurotransmissores excitatórios. As lesões secundárias do trauma crânioencefálico decorrem do edema cerebral e das alterações na taxa de metabolismo cerebral os quais podem ser influenciados por fatores como hipotensão, hipóxia, distúrbios metabólicos e infecciosos. Depois de uma lesão traumática a capacidade do organismo de manter homeostase fica alterada, tornando o paciente mais propenso aos fatores predisponentes para extensão da lesão encefálica. As diretrizes e os protocolos institucionais para manejo intensivo do trauma crânioencefálico visam principalmente à diminuição destas lesões. Para avaliar a prevalência de fatores de risco para lesões secundárias e sua repercussão no prognóstico dos pacientes com trauma crânioencefálico, Jeremitsky et al[40] realizaram um estudo retrospectivo com 81 indivíduos com trauma crânioencefálico contuso grave e pesquisaram 11 fatores que poderiam levar a dano cerebral secundário nas primeiras 24h (hipotensão, hipóxia, hipercapnia, hipertermia, hipotermia, acidose metabólica, convulsões, coagulopatia, hiperglicemia e hipertensão intracraniana). Hipotensão, hiperglicemia e hipotermia estavam associadas a um aumento de mortalidade. Pacientes com episódios de hipocapnia, acidose e hipóxia tiveram tempo de internação maior em CTI. Além disso, esses pacientes, junto com os que apresentaram hiperglicemia, também tiveram um tempo de internação hospitalar aumentada. Outro estudo [11] com 133 pacientes analisou a influência dos níveis de pressão sanguínea, hemoglobina, glicemia, sódio e albumina séricos e temperatura corporal em pacientes com trauma crânioencefálico grave. Nesse estudo a idade, a hipotensão e a Escala de Coma de Glasgow no primeiro dia de tratamento, além da hiperglicemia e da hipoalbuminemia foram preditivos de prognóstico desfavorável. Um estudo observacional com 338 pacientes[14] que analisou a relação entre hiperglicemia, pressão arterial média e prognóstico em pacientes com trauma crânioencefálico grave mostrou que a glicemia e a pressão arterial média exerciam efeitos independentes na mortalidade e que a glicemia parecia ter mais efeito do que a pressão arterial média. Dentre os fatores secundários de lesão à hiperglicemia tem sido relatada em vários estudos.

Pacientes com lesão cerebral aguda como acidente vascular isquêmico, hemorragia intracerebral ou trauma crânioencefálico frequentemente apresentam hiperglicemia[41] que, nesses casos, está associada a uma maior morbidade e mortalidade e a um pior prognóstico [42-44]. Rosner et al[45] demonstrou que a hiperglicemia ocorre em minutos em gatos que sofrem trauma crânioencefálico e que a mesma está relacionada com a gravidade do trauma. Yang et al comparou 48 pacientes com trauma crânioencefálico com 35 adultos normais e mostrou que os níveis séricos de catecolaminas e glicose estão relacionados com a Escala de Coma de Glasgow e com a gravidade do trauma. Pacientes com glicemia maior que 9,6 mmol/l tiveram 90% de mortalidade comparado com 15% no grupo de pacientes com glicemia abaixo desse nível [10]. Tanto estudos experimentais como clínicos demonstraram que a hiperglicemia exacerba a gravidade da lesão cerebral durante situações isquêmicas ou de hipóxia e tem impacto no prognóstico neurológico [42, 46]. Vários estudos em humanos confirmam a hipótese de que a hiperglicemia pós-trauma crânioencefálico estaria relacionada com um pior prognóstico. Byron Young et al. [7] realizaram um estudo com 59 pacientes em que se observou correlação entre o maior pico de glicemia nas primeiras 24h pós trauma crânioencefálico e a evolução da escala de Glasgow e o prognóstico em 18 dias, 3 meses e 1 ano de acompanhamento. Os pacientes que apresentaram pico de glicemia maior nas primeiras 24h pós-trauma crânioencefálico tiveram pior prognóstico neurológico em 18 dias. Por exemplo, pacientes que até o 18º dia do trauma crânioencefálico haviam morrido, ficado em estado vegetativo, apresentado seqüelas graves ou se recuperado moderadamente ou bem tiveram pico de glicemia nas primeiras 24h de respectivamente 273, 220, 212 e 165 mg/dl. Além disso, pacientes com pico de glicemia nas primeiras 24h maior que 200mg/dl apresentaram um acréscimo de 2 pontos na Escala de Coma de Glasgow até o 18º dia do estudo; já naqueles cujo pico de glicemia foi menor que 200 mg/dl nas primeiras 24h o incremento na Escala de Coma Glasgow foi de 4 pontos no mesmo período. Essa melhora na Escala de Coma de Glasgow nos pacientes com pico de glicemia menor ou igual a 200mg/dl na admissão se manteve quando os pacientes foram avaliados no terceiro mês e após um ano do TCE.

Amália Cochran et al[8] realizaram um estudo em 293 crianças que sofreram trauma crânioencefálico com média de Escala de Coma de Glasgow de 11. Os pacientes com pior evolução neurológica (medidos pela Escala de Glasgow de Desfecho de 1-2) tiveram glicemia de admissão maior que 200mg/dl. A Escala de Glasgow de Desfecho é uma escala que classifica os pacientes conforme as suas capacidades após o trauma (1= óbito, 2 = estado vegetativo 3=

disfunção neurológica grave, na qual o paciente é capaz de obedecer comandos, mas incapaz de viver com independência 4=disfunção neurológica leve na qual o indivíduo é capaz de viver com relativa independência, mas incapaz de retornar ao trabalho ou a escola, 5=boa recuperação) [47]. Nos pacientes que evoluíram para óbito a glicemia de admissão foi significativamente maior, 267 ± 130 mg/dl, do que nos pacientes com Escala de Glasgow de Desfecho de 3, 139 ± 66 mg/dl; 4, 168 ± 50 mg/dl e 5, 128 ± 38 mg/dl. Além disso, todos os pacientes com glicemia de admissão maior do que 300mg/dl morreram. Outro estudo [6] avaliando 169 pacientes que sofreram craniotomia para drenagem de hematoma intracraniano e/ou para colocação de cateter para monitorização da pressão intracraniana em pacientes com Escala de Coma de Glasgow menor do que 8 evidenciou que uma glicemia maior do que 200 mg/dl está associada com um pior prognóstico. Nesse estudo pacientes que permaneceram em estado vegetativo ou morreram apresentavam níveis séricos de glicose na admissão e no período pós-operatório significativamente maiores do que aqueles com um desfecho bom ou que ficaram com seqüelas moderadas (217 ± 12 mg/dl e 167 ± 6 mg/dl, respectivamente, na admissão e 240 ± 16 mg/dl e 156 ± 5 mg/dl, respectivamente, no período pós-operatório. Outros estudos em TCE demonstraram que glicemias acima de 216 mg/dl estão associadas a pior prognóstico neurológico [13] e as maiores que 270mg/dl, a 100% de mortalidade [48]. Jeremitsky et al estudaram a sobrevivência em 5 dias de 77 pacientes com TCE grave: nos pacientes que não sobreviveram as glicemias foram progressivamente piores [12]. No entanto isso pode ser uma consequência da magnitude da resposta ao estresse, e não um resultado da hiperglicemia *per se* [10].

Embora a maior parte dos estudos que avaliaram os efeitos da hiperglicemia tenha sido em pacientes clínicos, alguns artigos em trauma relatam o efeito deletério da hiperglicemia de estresse no prognóstico desses pacientes [49-51]. Além do efeito deletério no TCE já relatados anteriormente, foi demonstrado por Saikrishna Yendamuri et al. que no trauma em geral a hiperglicemia também está relacionada com um pior prognóstico. Esse estudo comparou pacientes com hiperglicemia (glicemia maior que 200mg/dl) com pacientes com hiperglicemia moderada (glicemia maior que 135mg/dl) e pacientes normoglicêmicos e observou que a hiperglicemia é um fator de risco independente para o aumento do tempo de internação na CTI e da mortalidade em pacientes que sofreram trauma. Além disso, a hiperglicemia mesmo leve aumenta a morbidade por infecção [9].

Bochicchio et al estudaram pacientes vítimas de trauma submetidos a intervenção cirúrgica de urgência, demonstrando que a mortalidade e o tempo de hospitalização era maior [49] naqueles cuja glicemia de admissão era superior a 200mg/dl. Estudo subsequente, com 942 pacientes com trauma, estratificados conforme o nível sérico de glicose (baixo= ≤ 139 mg/dl, médio-alto = de 140 a 219mg/dl e alto $\Rightarrow > 220$ mg/dl) analisou os resultados conforme as medidas de glicemia coletadas em cada paciente (todas baixas, todas moderadas, todas altas, melhorando, piorando e extremamente variável). O autor constatou que nos pacientes com glicemia alta, com piora progressiva e altamente variável na primeira semana havia maior tempo de hospitalização e de permanência na CTI, além de maior tempo em ventilação mecânica, taxa de infecção e taxa de mortalidade. No entanto a hiperglicemia nas semanas subsequentes não estava associada com infecção e mas havia uma associação fraca com mortalidade [50]. Além disso, em pacientes que não ficaram euglicêmicos na primeira semana havia um risco de infecção aumentado em 85% e de mortalidade aumentada em 98%. Isso levantou a hipótese de que a normoglicemia na primeira semana de hospitalização teria um efeito protetor e que o controle intensivo da glicemia com insulina poderia melhorar o prognóstico bloqueando a resposta inflamatória e diminuindo a resistência à insulina. Numa série retrospectiva de 516 pacientes de trauma, Laird [52] relatou que a hiperglicemia maior ou igual a 200 mg/dl estava associada com taxas maiores de infecção e mortalidade, independentemente das características da lesão. Esses resultados não se aplicaram quando foi alterado o ponto de corte da hiperglicemia para acima de 110 mg/dl ou para acima de 150 mg/dl. Mais recentemente, um estudo prospectivo com 1003 pacientes concluiu que os pacientes com hiperglicemia (glicemia > 200 mg/dl) têm uma taxa de infecção maior e um tempo maior de internação na CTI além de 2,2 vezes maior risco de mortalidade [53].

Fisiopatologia da Hiperglicemia no Trauma Crânio Encefálico

O trauma está associado com alterações no metabolismo e função hormonal, freqüentemente referidas como resposta ao estresse. A hiperglicemia de estresse é definida por uma elevação transitória de glicose sérica maior que 200 mg/dl [54] e é comum em pacientes com TCE grave acometendo 87% dos pacientes admitidos na CTI [13]. Alguns acreditam que a hiperglicemia é meramente o reflexo de uma resposta ao estresse excessivo a uma lesão grave [55]. Outros acreditam que a hiperglicemia é um insulto secundário que piora a gravidade da lesão cerebral primária [6].

O TCE grave ativa o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal que leva a uma resposta simpatomedular aguda caracterizada por um aumento de norepinefrina, epinefrina e dopamina. [45, 56-60]. Os níveis séricos de catecolaminas estão relacionados com os níveis da Escala de Coma de Glasgow [45, 61] e conseqüentemente com a severidade do dano cerebral [10, 57] e provocam, gluconeogênese e glicogenólise, que associados à liberação de cortisol em resposta ao estresse podem aumentar a glicose sérica. A epinefrina induz glicogenólise, lipólise e aumenta a produção de lactato independentemente do estado redox celular [62]. As catecolaminas aumentam a produção de glucagon que diminui a secreção de insulina ao estresse ou trauma [6, 63-65] além de provocarem um aumento da resistência periférica à insulina [66] o que diminui a utilização periférica de glicose para garantir aporte de substrato [67]. Elas também parecem ser preditores neurológicos confiáveis na fase aguda e crônica do TCE [10, 61, 68]. O aumento das catecolaminas circulantes também aumenta a pressão intracraniana [69], provoca uma resposta cardiovascular hiperdinâmica [57] e aumenta a necessidade de oxigênio cerebral [45]. Bessey et al [70] demonstraram que em humanos uma infusão tripla de glucagon, catecolaminas e cortisol causa hiperglicemia similar à observada no estresse leve à moderado, mas a infusão de só um desses hormônios não causa hiperglicemia o que sugere que a hiperglicemia após uma lesão seja por um efeito hormonal sinérgico. Há relatos de intolerância a glicose associada ao TCE [71-72]. O cortisol sérico também tem sido correlacionado com a mortalidade após TCE. Ainda não foi estabelecido qual desses mecanismos de hiperglicemia é predominante e é mais provável que se trate de uma combinação de todos eles. Yang e colegas compararam 48 pacientes com TCE com 35 adultos normais e determinaram que as catecolaminas realmente aumentam no primeiro grupo. Além disso, o estudo mostrou que os níveis séricos de catecolaminas e glicose estão relacionados com a Escala de Coma de Glasgow e com a gravidade do trauma [10].

Efeito da Hiperglicemia no paciente com Trauma Crânio Encefálico

Em estudos experimentais a hiperglicemia tem sido relacionada com uma deterioração acentuada do metabolismo energético, da alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, do edema e de danos morfológicos cerebrais [42, 73-76]. As possíveis causas de dano celular durante a hiperglicemia têm sido estudadas extensamente em experimentos animais e podem ser atribuídas a dois mecanismos: distúrbios fisiopatológicos locais e alterações bioquímicas.

Estudos têm demonstrado que o dano tecidual após isquemia transitória cerebral durante hiperglicemia não é causado por alterações na osmolalidade [77] nem por comprometimento do fluxo cerebral local[78] ou obstrução capilar[79]. Conseqüentemente, os efeitos deletérios da hiperglicemia são presumivelmente relacionados a fatores, que podem ser revelados por análises bioquímicas e microdiálise.

O mecanismo bioquímico pelo qual a hiperglicemia afeta a isquemia cerebral não está bem elucidado, mas uma das teorias mais aceitas é a de que a hiperglicemia promova uma maior conversão da glicose em lactato ao invés de piruvato, levando a dano cerebral secundário por acúmulo de ácido láctico e acidose intracelular [42, 73-75]. A acidose tecidual, por sua vez, aumentaria o risco de isquemia na área de penumbra [80-81]. Áreas de penumbra são as áreas circunjacentes às mais intensamente lesadas onde os danos neurológicos são leves, mas são muito suscetíveis aos danos secundários. Vários estudos têm demonstrado que o maior efeito da hiperglicemia pré-isquêmica é aumentar a acidose intra- e extra-celular durante a isquemia e no período imediatamente pós-isquêmico [82-84]. O ácido láctico aparece no líquido raquimedular como resultado de excesso de substrato, comprometimento do metabolismo ou ambos [48, 63]. Um estudo sugeriu que as alterações metabólicas estão associadas mesmo com a hiperglicemia leve ou moderada [85]. No entanto, outro estudo com cateter de microdiálise em pacientes com TCE grave constatou que a hiperglicemia moderada não foi suficiente para alterar os níveis intracerebrais de lactato, piruvato, glutamato, glicerol ou ainda a taxa lactato/piruvato (marcadores usados como parâmetro para avaliar o dano do metabolismo celular) [86-92]. As concentrações de lactato só aumentavam em pacientes com hiperglicemia pronunciada (>270mg/dl) e a acidose láctica prolongada só foi observada em um paciente com hiperglicemia prolongada e acentuada (> 270mg/dl) [93]. Isso pode ser explicado por alguns estudos [93-94] que observaram que a concentração de glicose do interstício cerebral é menor que a glicose sérica. Dados semelhantes obtidos em estudos com animais, têm sugerido que existe uma compartimentalização da glicose intracerebral com uma diferença entre a concentração intracelular e intersticial. De acordo com essa hipótese a glicose seria primeiramente acumulada nos astrócitos para ser liberada posteriormente como glicose ou lactato para o metabolismo dos neurônios quando aumentaria a sua demanda metabólica [95-96]. Entretanto, várias circunstâncias metodológicas, também podem contribuir para que os níveis intersticiais de glicose tenham sido baixos nesses estudos. A taxa metabólica local, o fluxo sanguíneo cerebral e a glicemia afetam a concentração da glicose intersticial avaliada pela técnica de microdiálise

usada nesses estudos [97-100]. Além disso, em outro estudo o dano neuronal relacionado à hiperglicemia não se desenvolve progressivamente mas pareceu ter um limiar em 170mg/dl [101].

Em um estudo recente, foi constatado uma forte relação entre a concentração de glicose plasmática da área pré-isquêmica e o pH da área intra-isquêmica do tecido extracelular em pacientes com concentrações plasmáticas de glicose acima de 14 mmol/l [102]. O limiar do pH extracelular foi de 6,3-6,5 abaixo do qual o dano cerebral foi exagerado, e foram desencadeadas convulsões pós-isquêmicas. O mecanismo pelo qual o pH extracelular causa dano ao tecido não é bem conhecido. Uma hipótese estudada é a de que a diminuição do pH cause um aumento adicional na produção de espécies reativas ao oxigênio [103-104]. A acidose no tecido cerebral tem sido associada com mortalidade após TCE [105]. O suprimento abundante de glicose durante a isquemia incompleta pode permitir a continuação da glicólise anaeróbica, a qual levaria ao acúmulo do lactato e subsequente acidose tecidual [106-107]. As células cerebrais lesadas podem não estar aptas a metabolizar excesso ou mesmo níveis normais de glicose pela via oxidativa. A acidose láctica acionaria a entrada de cálcio sérico na célula, liberação lipolítica de ácidos graxos livres citotóxicos, glutamato, levando eventualmente a morte celular, o que tipicamente ocorre com um pH de 5,3 [108-109].

O tratamento da hiperglicemia teoricamente poderia diminuir a produção de lactato, aumentar o pH, resultando em menor dano neuronal e melhorando o prognóstico dos pacientes. No entanto, em um estudo de pH cerebral [85] não foi possível detectar efeito do tratamento com insulina no pH cerebral de pacientes com hiperglicemia significativa (>11,1 mmol/l), mesmo tendo a glicose sérica diminuído significativamente. No entanto, a melhora significativa do pH cerebral quando a análise foi restringida aos episódios em que a glicemia caiu mais de 2,5 mmol/l sugeriu que o efeito do tratamento da insulina no pH poderia ser mediado por alterações na glicemia. Como a glicose é a única fonte de energia do cérebro sua redução excessiva pode ser questionada [110]. Durante a isquemia, o lactato é o produto principal da glicólise, podendo entrar no ciclo do ácido tricarboxílico para manter a produção de adenosina. Assim, embora a redução de glicose possa melhorar a acidose tecidual por diminuir a produção de lactato, também pode estar depletando as únicas fontes de energia cerebral (glicose e lactato).

Também tem sido sugerido que a hiperglicemia aumenta o dano cerebral por aumentar o nível de glutamato extracelular [111]. Na lesão tecidual induzida por glutamato, a mitocôndria

pode ser o primeiro alvo já que o glutamato mede o influxo maciço de cálcio o que desencadeia a abertura do poro de permeabilidade mitocondrial [112]. No entanto, estudos de microdiálise não demonstraram aumento significativo no glutamato durante a hiperglicemia [93].

A hiperglicemia também parece induzir imunossupressão [113-117] o que pode aumentar a morbidade por infecção. Estudos em pacientes diabéticos demonstram que a hiperglicemia pode levar a desidratação induzindo diurese além de induzir disfunção imune por promover inflamação causada por alterações na função das células brancas [118-119]. Isso inclui adesão de granulócitos, quimiotaxia, fagocitose, formação de superóxidos e morte intracelular [120]. Além disso, a hiperglicemia também afeta negativamente a cicatrização[121].

Uma série de estudos têm associado a magnitude da hiperglicemia com mau prognóstico do trauma [9, 49-52, 122]. Estudos metabólicos sugerem que a hiperglicemia pode promover proteólise [123]. Em um desses estudos [122] a relação da hiperglicemia com a mortalidade foi mais acentuada em pacientes com trauma do que em outros pacientes. Uma pergunta que ainda não foi respondida é se a hiperglicemia resulta em mau prognóstico ou se é um marcador da gravidade da doença, analogamente a hipoalbuminemia[53].

Controle intensivo da glicemia com insulina

Em 2001, Van Den Berghe publicou um estudo prospectivo em que foram arrolados 1548 pacientes internados em CTI cirúrgica em ventilação mecânica, designados aleatoriamente ou para tratamento intensivo com insulina (TII i.e. se glicemia > 110mg/dl infusão contínua de insulina para manter glicemia entre 80-110mg/dl) ou para tratamento convencional da glicemia (TCG-i.e. se glicose >215 mg% infusão contínua de glicose para manter glicemia entre 180 e 200 mg/dl). O controle intensivo de glicose nos pacientes mais graves (com tempo de internação no CTI superior a 5 dias) promoveu uma redução de mortalidade na CTI de 42% (8% e 4,6% - TCG e TII). A manutenção da glicose sanguínea entre 80 e 110 mg/dl, proporcionou ainda redução da incidência das seguintes complicações: mortalidade total em 34%, septicemia em 46%, insuficiência renal com necessidade de diálise em 41%, necessidade de transfusão sanguínea em 50%, polineuropatia relacionada a doença aguda em 44%, tratamento com antibiótico em cursos superiores há 10 dias em 35%. Também houve redução no número de dias

na internação na CTI (3 dias a menos que no grupo de tratamento intensivo com insulina) e no hospital [15].

Nesse mesmo estudo [15] o grupo que sofreu tratamento intensivo da glicemia mostrou uma redução dos níveis de proteína C reativa ao longo do tratamento quando comparado com o grupo com TCG, o que sugere que o maior controle glicêmico está relacionado à menor liberação de mediadores inflamatórios [124]. Análise de regressão logística mostrou que os resultados obtidos com a intervenção estavam relacionados ao nível da glicemia e não à dose de insulina infundida, sugerindo que o controle metabólico e não outras possíveis ações da insulina foi benéfico. Após esse estudo, vários estudos começaram a ser realizados nessa área alguns estudos mostraram diminuição da mortalidade [17, 19-21, 125] outros confirmaram a diminuição na incidência de infecção mas não mostraram diminuição da mortalidade [22-26]. Outros estudos não mostraram benefício algum [27-32], dificuldade em atingir controle glicêmico mesmo em uso de tratamento intensivo com insulina [27] e a maioria mostrou incidência maior de hipoglicemia nos pacientes em controle intensivo de glicemia [19, 27-29, 32-34, 36]. Recentemente, 2 metas-análises e um grande ensaio clínico randomizado foram publicados.

A primeira meta-análise avaliou 35 estudos, a maioria deles com infusão de insulina e potássio sem uma determinação dos níveis glicêmicos a serem atingidos e em pacientes com infarto agudo do miocárdio (só 5 com infusão de insulina, dos quais só dois com alvo glicêmico pré determinado (DIGAMI, Van Den Berghe). O estudo concluiu que houve uma redução de 29% da mortalidade nos dois estudos em que havia controle estrito da glicemia em comparação ao grupo controle em que não havia glicemia alvo a ser atingida [17]. Essa meta-análise mostrou que o efeito benéfico da terapia com insulina é maior em pacientes com diabetes melito. Isso se explica porque os pacientes com diabetes melito têm mais hiperglicemia e mais complicações durante a internação do que os não diabéticos [126]. Até 40% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio sem história de diabetes melito e com hiperglicemia de estresse têm diabetes melito não diagnosticado [127].

A segunda meta-análise com 29 ensaios clínicos randomizados [128], totalizando 8432 pacientes, mostrou que o controle intensivo aumenta o risco de hipoglicemia e não traz benefícios.

O ensaio clínico randomizado com 6104 pacientes mostrou que os pacientes submetidos ao TII apresentavam hipoglicemias mais graves e uma maior mortalidade, além de não terem nenhum benefício como redução na incidência de infecção ou redução no tempo de permanência na CTI [129].

Apenas alguns estudos analisaram o impacto do tratamento intensivo com insulina no TCE grave. Em 2005, Van den Berghe et al analisou um subgrupo de 63 pacientes de um estudo maior de controle intensivo de glicemia em pacientes críticos previamente publicado. Os pacientes dessa sub-análise apresentavam vários tipos de lesões cerebrais primárias (somente 15 com cirurgia por trauma, tumor ou empiema) e não mostraram diminuição de mortalidade. No entanto, apresentaram outros benefícios tais como: uma pressão intracraniana menor, menos convulsões e um melhor prognóstico neurológico em 6 e 12 meses após a alta [16]. Outro estudo [28] com 48 pacientes também com vários tipos de lesão cerebral primária (somente 7 com TCE grave) não encontrou benefícios. Nesse estudo, os autores não conseguiram estabelecer uma glicemia média diferente entre os dois grupos de estudo, 138.9 mg/dl, (125.6-174) no grupo TII vs. 148.4 mg/dl, (131.5-188.6) no grupo TCG, mas observaram uma redução relativa da mortalidade de 27%. Em outro ensaio clínico randomizado com 97 pacientes, Bilotta et al, também compararam o TCG (infusão de insulina quando a glicose sérica for maior que 220mg/dl) *versus* TII (manter glicemia entre 80-120mg/dl). Nos pacientes no grupo de controle intensivo desse estudo observaram um menor tempo de permanência em CTI, mas não houve redução da incidência de infecção, da mortalidade nem melhora da evolução neurológica. Mais recentemente, Bilotta [130] publicou um estudo com 495 pacientes neurocirúrgicos (portadores de vários tipos de lesão primária, incluindo os 97 do estudo prévio). Esses pacientes, além de terem um período de internação em CTI mais curto, também apresentaram uma taxa menor de infecção. Nesse estudo, os pacientes do grupo de controle intensivo de glicemia não apresentaram maior sobrevida ou benefícios neurológicos, mas sofreram mais episódios de hipoglicemia.

Propriedades da Insulina

Estudos têm atribuído à Insulina propriedades antiinflamatórias e antioxidantes, além da capacidade de reduzir a quantidade de citocinas circulantes [124, 131-132]. Com base nisso, alguns autores propuseram que o benefício do tratamento com insulina no trauma, ao invés de ser atribuído ao controle da glicemia, deveria ser atribuído à atenuação da resposta inflamatória [131, 133-135]. Realmente alguns trabalhos demonstraram que a insulina no trauma teria um

papel independente do controle da glicemia, inibindo o fator de necrose tumoral que causa disfunção endotelial e ativa a cascata de coagulação e o depósito de fibrina [136-137]; e inibindo o fator inibidor de macrófagos, que pode proteger contra endotoxinas e choque tóxico. Jeschke et al. [133-134] relataram que a insulina diminui os marcadores inflamatórios em pacientes queimados e em modelos animais de sepsis [131]. Além disso, investigações clínicas da administração de insulina têm mostrado diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa [124, 133]. No entanto, análise de regressão logística realizada por Van den Berghe et al. [15] demonstrou que os resultados obtidos com manejo intensivo da glicemia com insulina estavam relacionados ao nível da glicemia e não à dose de insulina infundida, sugerindo que o controle metabólico e não outras possíveis ações da insulina seria a explicação para o benefício obtido. Nesse estudo o aumento da dose da insulina estava relacionado com um aumento na incidência de insuficiência renal. Além disso, Finney e colegas [138] mostraram que um aumento na administração da insulina está associado com um aumento de mortalidade na CTI, independente do nível sérico de glicemia. Em um estudo experimental, Brundage e colegas [139] demonstraram que a insulina não tem propriedades antiinflamatórias e que, na verdade aumenta o nível protéico de citocinas proinflamatórias de macrófagos ativados. Outro estudo recente mostrou que um período curto de hiperinsulinemia *per se* pode também induzir resposta proinflamatória em voluntários euglicêmicos e saudáveis[140]. Vários estudos têm descrito uma associação entre a hiperinsulinemia e a inflamação na presença de níveis de glicose normal [138, 140]. A necessidade persistente de insulina sugere resistência insulínica em função do desarranjo metabólico secundário à lesão grave ou sepsis. Segundo Zauner et al [141] a sensibilidade à insulina pode estar reduzida em até 70% em pacientes críticos e a resistência insulínica está associada à gravidade da patologia, índice de massa corporal e gastos energéticos em repouso. Outro estudo experimental levantou a possibilidade da infusão de insulina aumentar os níveis de TNF- alfa levando a um aumento da resistência insulínica e à hiperinsulinemia[139]. Além disso, os níveis de insulina parecem estar correlacionados com o grau de coma após TCE[71]

Hipoglicemia e o controle intensivo de glicemia

Com o aumento da implementação de programas de manejo intensivo da glicemia nas CTIS em todo o mundo, surgiram questões como: qual os pacientes que se beneficiam e qual o nível de hiperglicemia que deve ser tratado, além da importância de se determinar o risco de hipoglicemia grave uma vez que, em pacientes críticos, os sintomas autonômicos da

hipoglicemia como ansiedade, palpitação, transpiração e tremores ou sintomas neuroglicopenicos (tontura, irritabilidade, parestesias e confusão) podem passar despercebidos. Além disso, a reação fisiológica contra a hipoglicemia que consiste de uma resposta de contra-regulação hormonal e a ocorrência de sinais e sintomas para estimular a ingestão de carboidratos também pode não ser constatada em pacientes críticos [142]. Como se não fosse o bastante, teoricamente pacientes críticos são muito mais vulneráveis aos danos que a hipoglicemia pode causar no cérebro porque eles já podem ter dano cerebral prévio por anóxia, isquemia ou convulsões. A isquemia, as convulsões e a hipoglicemia causam lesões fisiopatologicamente diferentes [143] e atingem regiões diferentes do cérebro humano [144]. Hipoteticamente, a hipoglicemia sobreposta a isquemia e as convulsões poderia piorar o dano neurológico, o que já foi demonstrado em estudos experimentais [145]. Se o manejo apropriado da hipoglicemia não é realizado, pode ocorrer perda de função cognitiva, convulsões e eventualmente coma. Pouco se sabe do impacto da hipoglicemia em pacientes com controle intensivo de glicemia, mas casos de seqüelas graves têm sido relatados [34, 146] e estima-se que a hipoglicemia seja de 3 a sete vezes mais comum nesses pacientes [17, 35]

A taxa de hipoglicemia grave (definida como glicemia menor do que 40 mg/dl) do primeiro estudo sobre controle intensivo de glicemia em uma CTI cirúrgica de Van Den Berghe foi de 0.8% no grupo controle e de 5.1% entre os pacientes do grupo de controle intensivo [15]. No segundo estudo da autora, em pacientes clínicos, houve uma taxa de hipoglicemia de 3.1% e 18.7% no grupo controle e no grupo de tratamento intensivo com insulina respectivamente [24]. O estudo de Krinsley et al que comparou taxa de hipoglicemia grave antes e depois da implantação do controle intensivo de glicemia em CTI mista não encontrou diferença nas taxas: 0.35% no grupo histórico e 0.34% no grupo intervenção [22]. Tanto Van Den Berghe quanto Krinsley afirmaram que os episódios de hipoglicemia não estavam associados com efeitos adversos. Entretanto, a alta incidência de hipoglicemia grave no segundo estudo de Van Den Berghe estava independentemente associada com aumento de risco de mortalidade. Quando o grupo de pacientes cirúrgicos e clínicos foi analisado em conjunto, essa associação não foi encontrada [21]. Outro estudo de caso controle em CTI adulta mista que avaliou o desfecho de pacientes com hipoglicemia grave (definida como glicose menor que 45 mg/dL), constatou que a hipoglicemia grave não aumentou independentemente o risco de mortalidade [34]. Esses investigadores compararam pacientes de estudo com controle baseado somente no tempo de internação de CTI antes do desenvolvimento das complicações. Recentemente um estudo retrospectivo evidenciou que apenas um único episódio de hipoglicemia está relacionado com aumento da mortalidade. A mortalidade nesse estudo foi de

55,9% entre os 102 pacientes com hipoglicemia grave e 39,5% entre os 306 controles ($p=0.0057$). Uma regressão logística multivariada identificou a hipoglicemia grave com um preditor independente de mortalidade para toda a coorte (odds ratio, 2.28; 95% intervalo de confiança, 1.41-3.70; $p = 0.0008$). O nível do escore APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – escore de gravidade desenvolvido para o paciente em CTI), o uso de ventilação mecânica, a história prévia de diabetes melito e o controle intensivo da glicemia foram identificados como fatores de risco para hipoglicemia [33].

Devido a alta taxa de hipoglicemia induzida pelo uso de insulina, dois estudos multicêntricos foram interrompidos, e os efeitos negativos levaram a um debate sobre os benéficos do controle intensivo da glicemia [147-148]. O estudo de volume e terapia com insulina na sepse grave e no choque séptico (VISEP) e o estudo GluControl foram interrompidos precocemente pelo comitê de monitoramento por causa do aumento da incidência hipoglicemia e da falta de benefícios clínicos nos pacientes tratados com controle intensivo de glicemia [147, 149]. No VISEP a hipoglicemia foi um fator independente de risco para óbito[147]. No estudo Glucontrol também foi relatado um aumento no risco de óbito nos pacientes que apresentaram hipoglicemia [149]. Em favor do controle intensivo da glicemia pode ser dito que esses estudos não apresentavam poder para achar uma diferença de mortalidade de 3%[150]. Por outro lado, pode ser hipotetizado que a hipoglicemia é mais prevalente nos ambientes fora de estudos, porque o monitoramento da glicemia pode ser menos frequente. Em outro estudo com pacientes de uma CTI, foi encontrada associação entre hipoglicemia e mortalidade no grupo de controle intensivo de glicemia [24]. Uma meta-análise recente analisou a prevalência de hipoglicemia em dez estudos, constatando que os pacientes em controle intensivo de insulina apresentavam o triplo das chances de apresentar hipoglicemia que o grupo controle [17]. Numa meta-análise ainda mais recente [128] com 8432 pacientes, o controle intensivo de glicemia também estava associado a um aumento do risco de hipoglicemia. No mais recente ensaio clínico randomizado publicado com 6104 pacientes[129], os pacientes do grupo de controle intensivo não só sofreram hipoglicemias mais graves como apresentavam uma maior mortalidade. Por essas razões, o risco de mortalidade e as conseqüências da hipoglicemia nos pacientes graves tratados com controle intensivo se tornou uma preocupação [33-35, 37]. A preocupação aumenta em relação a pacientes com TCE grave, depois que Vespa e colegas, mostraram, através de um estudo microdiálise, que a glicose cerebral igual ou menor que 0,2mmol/l (os valores normais de glicose cerebral por microdiálise vão de 0,4-1,5 mmol/l) é um preditor independente de mal prognóstico em pacientes com TCE. Nos pacientes com TCE recebendo terapia intensiva de insulina, a monitorização da

microdiálise cerebral mostrou glicose baixa e aumento das concentrações de glutamato e aumento da relação lactato/piruvato quando a glicemia sérica estava menor ou igual a 80mg/dl [151-152]. Bilotta et al [153] usou uma definição diferente de hipoglicemia (glicemia<80mg/dl) e também teve um numero maior de episódios de hipoglicemia no grupo de controle intensivo. Azevedo et al [28], refere ter usado doses menores de insulina para prevenir hipoglicemia. De fato, nesse estudo os pacientes apresentavam menos hipoglicemia do que no estudo de Billota, mas também não obteve diferença nas médias glicêmicas entre os dois grupos de estudo, o que evidencia um controle menos intensivo da glicemia. Outro ponto relevante é que a hipoglicemia espontânea parece estar mais relacionada à mortalidade do que à hipoglicemia provocada pelo uso de insulino terapia. A hipoglicemia espontânea pode ocorrer em pacientes que estão desenvolvendo sepsis [154] sugerindo a possibilidade de que a hipoglicemia seja um marcador da sepsis grave e não necessariamente um fator causador de óbito. Embora a hipoglicemia espontânea também tenha sido relatada em pacientes com desregulações metabólicas graves, na fase que precede a morte e em pacientes com insulinoma , a maior parte dos casos de hipoglicemia são causados pelo excesso de uso de insulina exógena.

Um estudo que analisou 156 pacientes com hipoglicemia e comparou-os aos que não apresentaram hipoglicemia, demonstrou que os seguintes fatores estão associados com hipoglicemia em pacientes de intensivismo: sexo feminino, não ajustar a infusão de insulina quando se diminuir os nutrientes, hemofiltração venovenosa, diagnóstico prévio de DM, sepsis, choque e uso simultâneo de insulina e octreotida [155]. Contudo, provavelmente o erro humano seja a causa mais freqüente de hipoglicemia (falha de ajuste na bomba quando se diminui a dieta)[156]. No estudo Leuven pacientes com insuficiência renal que necessitavam de diálise e insuficiência hepática apresentaram mais hipoglicemia [24].

A margem entre efeitos benéficos e deletérios do uso intensivo de insulina parece ser tênue. Alguns autores têm buscado uma forma de contornar esse problema, mostrando ser possível atingir o controle glicêmico com uma taxa baixa de hipoglicemia com uso de protocolos computadorizados onde os pacientes ficam menos de 0,1% do tempo com glicemia menor que 2,5mmol/l [157]. Outros estudos não encontraram associação entre hipoglicemia e mortalidade [34].

Fisiopatologia da hipoglicemia

Sabemos que o trauma cranioencefálico leva a um aumento importante na utilização da glicose (hiperglicólise) que pode persistir por até uma semana, o que altera a habilidade de usar

corpos cetônicos como substrato energético [158]. No entanto, não se sabe qual a taxa glicolítica ideal e qual a influência do controle intensivo com insulina nas alterações no metabolismo da glicose induzidos pelo trauma crânio encefálico [159-160]. O cérebro depende da glicose como sua fonte de energia principal, para isso, é necessário um gradiente sangue-cérebro-glicose.

A hipoglicemia tem três efeitos importantes: provoca estresse, causa distúrbios de fluxo sanguíneo, e altera o metabolismo cerebral. Além disso, a hipoglicemia pode provocar uma resposta contra-regulatória que se caracteriza pelo aumento plasmático de norepinefrina e epinefrina, assim como glucagon, hormônio do crescimento e cortisol [161] o que, por sua vez, aumenta a resistência periférica e hepática à insulina [162]. A resposta hormonal contra-regulatória à overdose de insulina exógena pode ser insuficiente em um sistema já superativado, análogo ao do desenvolvimento da insuficiência adrenal relativa nos pacientes críticos. A gliconeogênese pode estar prejudicada por causa da insuficiência renal e hepática. Além disso, maior parte dos sintomas de alerta para hipoglicemia, como fome, cefaléia podem não ser identificados em pacientes graves e outros sintomas como tremor, taquicardia, sudorese e confusão podem ser confundidos com outras patologias. O fluxo cerebral pode aumentar em 300% durante a hipoglicemia [163] e é dependente da severidade da hipoglicemia. Também é sabido que a hipoglicemia induz convulsões. Voll and Auer [164] investigaram o efeito da insulina em lesão neurológica pós-isquemia frontal. Eles demonstraram que altas doses de insulina pós-isquemia (glicemia média 2,2mmol/l) reduziria o dano teleencefálico mas aumentaria a mortalidade por aumento das convulsões pós-isquêmicas. Em adição, convulsões podem precipitar hipertensão intracraniana naqueles com diminuição da complacência intracraniana. Hipertensão intracraniana é um preditor significativo de mau prognóstico em pacientes com trauma encefálico [85]. A hipoglicemia pode estar associada com despolarização peri-infarto. Em estudos experimentais, despolarização peri-infarto contribui para o dano isquêmico [165], e existe evidência de que isso ocorre nos pacientes com TCE [166]. Strong et al [167] demonstraram um aumento importante da despolarização da área peri-infarto associado com níveis plasmáticos de glicose menor do que 4,1mmol/l em modelos com oclusão da artéria cerebral média. Outros fatores como a duração da hipoglicemia e o dano de reperfusão podem ter um papel importante na prolongação do dano funcional nos pacientes com hipoglicemia grave [168]. A lesão neuronal por hipoglicemia afeta particularmente o gânglio basal, córtex cerebral, substância negra e hipocampo [144].

Justificativa e objetivo do estudo

Este estudo foi iniciado após a publicação do primeiro estudo de Van Den Berghe em pacientes intensivos, o efeito deletério da hiperglicemia no trauma de crânio era já bastante conhecido. Assim a tentativa de modificar a evolução deste devastador agravo para o SNC através do controle intensivo da glicemia, foi o que motivou a nós e vários outros pesquisadores. Nas próximas páginas passamos a relatar o ensaio clínico randomizado em pacientes vítimas de TCE grave, com Glasgow abaixo de 8 submetidos a controle glicêmico estrito ou convencional cujos objetivos foram:

- 1) Avaliar se o controle intensivo da glicemia em pacientes com TCE grave (Glasgow abaixo de 8) modifica a evolução neurológica à curto e médio prazo, medido pela escala de Glasgow de desfecho em 1 mês e 6 meses
- 2) Determinar a incidência de hiperglicemia no TCE correlacionando-a com a gravidade do trauma avaliada pela escala de Glasgow e RTS (escala de trauma revisada).
- 3) Correlacionar os níveis de glicemia iniciais com o prognóstico a médio prazo no TCE, medido pela escala de Glasgow de desfecho em 1 mês e 6 meses.

Referências bibliográficas

1. National Center for Health Statistics, US Department of Health and Human Services, Public Health Service: Monthly Vital Statistics report. Advance Report of Final Mortality Statistics; 1992:1-76.
2. Update: Years of potential life lost before age 65 - United States 1990 and 1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*;251-253.
3. Souza HP ML, Eifler LS Perfil da Unidade de Trauma do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre <http://www.medstudentscombr/original/original/uti/uti.htm>.
4. Tonge JI, O'Reilly MJ, Davison A, et al. Traffic-crash fatalities (1968-73): injury patterns and other factors. *Med Sci Law* 1977;17:9-24.
5. Mauritz W, Janciak I, Wilbacher I, et al. Severe traumatic brain injury in Austria IV: intensive care management. *Wiener klinische Wochenschrift* 2007;119:46-55.
6. Lam AM, Winn HR, Cullen BF, et al. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg* 1991;75:545-551.
7. Young B, Ott L, Dempsey R, et al. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Annals of surgery* 1989;210:466-472; discussion 472-463.
8. Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, et al. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *The Journal of trauma* 2003;55:1035-1038.
9. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *The Journal of trauma* 2003;55:33-38.
10. Yang SY, Zhang S, Wang ML. Clinical significance of admission hyperglycemia and factors related to it in patients with acute severe head injury. *Surgical neurology* 1995;44:373-377.
11. Schirmer-Mikalsen K, Vik A, Gisvold SE, et al. Severe head injury: control of physiological variables, organ failure and complications in the intensive care unit. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2007;51:1194-1201.
12. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *The Journal of trauma* 2005;58:47-50.
13. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:335-342; discussion 342-333.
14. Walia S, Sutcliffe AJ. The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study. *Injury* 2002;33:339-344.
15. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2001;345:1359-1367.
16. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Beccx P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-1353.
17. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2004;164:2005-2011.
18. Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Therapy insight: the effect of tight glycaemic control in acute illness. *Nature clinical practice* 2007;3:270-278.
19. Reed CC, Stewart RM, Sherman M, et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *Journal of the American College of Surgeons* 2007;204:1048-1054; discussion 1054-1045.
20. Scalea TM, Bochicchio GV, Bochicchio KM, et al. Tight glycaemic control in critically injured trauma patients. *Annals of surgery* 2007;246:605-610; discussion 610-602.
21. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55:3151-3159.

22. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clinic proceedings* 2004;79:992-1000.
23. Van den Berghe G. Insulin therapy for the critically ill patient. *Clinical cornerstone* 2003;5:56-63.
24. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England journal of medicine* 2006;354:449-461.
25. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, et al. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2007;19:156-160.
26. Toschlog EA, Newton C, Allen N, et al. Morbidity reduction in critically ill trauma patients through use of a computerized insulin infusion protocol: a preliminary study. *The Journal of trauma* 2007;62:1370-1375; discussion 1375-1376.
27. Lacherade JC, Jabre P, Bastuji-Garin S, et al. Failure to achieve glycemic control despite intensive insulin therapy in a medical ICU: incidence and influence on ICU mortality. *Intensive care medicine* 2007;33:814-821.
28. Azevedo JR, Lima ER, Cossetti RJ, et al. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2007;65:733-738.
29. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive care medicine* 2007;33:2093-2100.
30. Shin S, Britt RC, Reed SF, et al. Early glucose normalization does not improve outcome in the critically ill trauma population. *The American surgeon* 2007;73:769-772; discussion 772.
31. Collier B, Diaz J, Jr., Forbes R, et al. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *Jpen* 2005;29:353-358; discussion 359.
32. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, et al. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Critical care (London, England)* 2008;12:R29.
33. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Critical care medicine* 2007;35:2262-2267.
34. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Critical care medicine* 2006;34:2714-2718.
35. Vriesendorp TM, DeVries JH, Hoekstra JB. Hypoglycemia and strict glycemic control in critically ill patients. *Current opinion in critical care* 2008;14:397-402.
36. Clayton SB, Mazur JE, Condren S, et al. Evaluation of an intensive insulin protocol for septic patients in a medical intensive care unit. *Critical care medicine* 2006;34:2974-2978.
37. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical care medicine* 2008;36:3008-3013.
38. Marshall LF, Gattille, T; Klauber M.R; et al. The outcome of severe closed head injury. *journal of neurosurgery* 1991;75:s28-s36.
39. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
40. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, et al. Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *The Journal of trauma* 2003;54:312-319.
41. Scott JF, Robinson GM, French JM, et al. Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet* 1999;353:376-377.

42. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;74:540-544.
43. Scott JF, Robinson GM, French JM, et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999;30:793-799.
44. Lannoo E, Van Rietvelde F, Colardyn F, et al. Early predictors of mortality and morbidity after severe closed head injury. *Journal of neurotrauma* 2000;17:403-414.
45. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 1984;61:76-86.
46. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, et al. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology* 1982;32:1239-1246.
47. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of neurotrauma* 1998;15:573-585.
48. Merguerian PA, Perel A, Wald U, et al. Persistent nonketotic hyperglycemia as a grave prognostic sign in head-injured patients. *Critical care medicine* 1981;9:838-840.
49. Bochicchio GV, Salzano L, Joshi M, et al. Admission preoperative glucose is predictive of morbidity and mortality in trauma patients who require immediate operative intervention. *The American surgeon* 2005;71:171-174.
50. Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *The Journal of trauma* 2005;58:921-924.
51. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, et al. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *The Journal of trauma* 2005;59:80-83.
52. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, et al. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *The Journal of trauma* 2004;56:1058-1062.
53. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, et al. Admission serum albumin is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *The American surgeon* 2004;70:1099-1102.
54. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Archives of internal medicine* 1987;147:1273-1278.
55. Margulies DR, Hiatt JR, Vinson D, Jr., et al. Relationship of hyperglycemia and severity of illness to neurologic outcome in head injury patients. *The American surgeon* 1994;60:387-390.
56. Hortnagl H, Hammerle AF, Hackl JM, et al. The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury. *Intensive Care Med* 1980;6:169--167.
57. Clifton GL, Ziegler MG, Grossman RG. Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury. *Neurosurgery* 1981;8:10-14.
58. Haider W, Benzer H, Krystof G, et al. Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage. *Eur J Intensive Care Med* 1975;1:115-123.
59. Wortsman J, Frank S, Cryer PE. Adrenomedullary response to maximal stress in humans. *Am J Med* 1984;77:779-784.
60. Mitchell AJ. Clinical implications of poststroke hypothalamo-pituitary adrenal axis dysfunction: A critical literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1997;6:377-388.
61. Woolf PD, Hamill RW, Lee LA, et al. The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1987;66:875-882.
62. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004;558:5-30.

63. Michaud LJ, Rivara FP, Longstreth WT, Jr., et al. Elevated initial blood glucose levels and poor outcome following severe brain injuries in children. *The Journal of trauma* 1991;31:1356-1362.
64. Deloof T, Berre J, Genette F, et al. Disturbances of the carbohydrate metabolism in acute head trauma. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1979;28:113-114.
65. Halter JB, Beard JC, Porte D, Jr. Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction. *Am J Physiol* 1984;247:E47-52.
66. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995;98:75-84.
67. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.
68. Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, et al. Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. *Ann Neurol* 1987;21:438-443.
69. Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF. Cerebral Vasomotor Paralysis Produced by Intracranial Hypertension. *Neurology* 1965;15:622-641.
70. Pentelenyi T, Kammerer L, Stutzel M, et al. Alterations of the basal serum insulin and blood glucose in brain-injured patients. *Injury* 1979;10:201-208.
71. King LR, Knowles HC, Jr., McLaurin RL, et al. Glucose tolerance and plasma insulin in cranial trauma. *Annals of surgery* 1971;173:337-343.
72. Rehnrona S, Rosen I, Siesjo BK. Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 1. Biochemistry and neurophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1:297-311.
73. Kalimo H, Rehnrona S, Soderfeldt B, et al. Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 2. Histopathology. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1:313-327.
74. Paljarvi L, Rehnrona S, Soderfeldt B, et al. Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: quantitative ultrastructural changes in capillaries of rat cerebral cortex. *Acta Neuropathol* 1983;60:232-240.
75. Cherian L, Goodman JC, Robertson CS. Hyperglycemia increases brain injury caused by secondary ischemia after cortical impact injury in rats. *Critical care medicine* 1997;25:1378-1383.
76. Gisselsson L, Smith ML, Siesjo BK. Influence of preischemic hyperglycemia on osmolality and early postischemic edema in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:809-816.
77. Gisselsson L, Smith ML, Siesjo BK. Hyperglycemia and focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:288-297.
78. Li PA, Gisselsson L, Keuker J, et al. Hyperglycemia-exaggerated ischemic brain damage following 30 min of middle cerebral artery occlusion is not due to capillary obstruction. *Brain Res* 1998;804:36-44.
79. Wagner KR, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, et al. Hyperglycemic versus normoglycemic stroke: topography of brain metabolites, intracellular pH, and infarct size. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:213-222.
80. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, et al. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke* 1999;30:160-170.
81. Katsura K, Asplund B, Ekholm A, et al. Extra- and Intracellular pH in the Brain During Ischaemia, Related to Tissue Lactate Content in Normo- and Hypercapnic rats. *Eur J Neurosci* 1992;4:166-176.
82. Kraig RP, Pulsinelli WA, Plum F. Hydrogen ion buffering during complete brain ischemia. *Brain Res* 1985;342:281-290.
83. Li PA, Shamloo M, Katsura K, et al. Critical values for plasma glucose in aggravating ischaemic brain damage: correlation to extracellular pH. *Neurobiol Dis* 1995;2:97-108.

84. Zygun DA, Steiner LA, Johnston AJ, et al. Hyperglycemia and brain tissue pH after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2004;55:877-881; discussion 882.
85. Rehncrona S, Westerberg E, Akesson B, et al. Brain cortical fatty acids and phospholipids during and following complete and severe incomplete ischemia. *J Neurochem* 1982;38:84-93.
86. Siesjo BK. Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia. *J Neural Transm Suppl* 1978:17-22.
87. Bazan NG, Jr. Effects of ischemia and electroconvulsive shock on free fatty acid pool in the brain. *Biochim Biophys Acta* 1970;218:1-10.
88. Gercken G, Brauning C. Quantitative determination of hydrolysis products of phospholipids in the ischaemic rat brain. *Pflugers Arch* 1973;344:207-215.
89. Paschen W, van den Kerchhoff W, Hossmann KA. Glycerol as an indicator of lipid degradation in bicuculline-induced seizures and experimental cerebral ischemia. *Metab Brain Dis* 1986;1:37-44.
90. Bertrand N, Ishii H, Spatz M. Regional and temporal glycerol changes induced by forebrain ischemia in gerbils. *Neurosci Lett* 1992;148:81-84.
91. Hillered L, Valtysson J, Enblad P, et al. Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:486-491.
92. Diaz-Parejo P, Stahl N, Xu W, et al. Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma. *Intensive care medicine* 2003;29:544-550.
93. Reinstrup P, Stahl N, Mellergard P, et al. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery* 2000;47:701-709; discussion 709-710.
94. Fray AE, Forsyth RJ, Boutelle MG, et al. The mechanisms controlling physiologically stimulated changes in rat brain glucose and lactate: a microdialysis study. *J Physiol* 1996;496 (Pt 1):49-57.
95. Forsyth RJ. Astrocytes and the delivery of glucose from plasma to neurons. *Neurochem Int* 1996;28:231-241.
96. Jansson PA, Fowelin J, Smith U, et al. Characterization by microdialysis of intracellular glucose level in subcutaneous tissue in humans. *Am J Physiol* 1988;255:E218-220.
97. Benveniste H, Hansen AJ, Ottosen NS. Determination of brain interstitial concentrations by microdialysis. *J Neurochem* 1989;52:1741-1750.
98. Hickner RC, Rosdahl H, Borg I, et al. The ethanol technique of monitoring local blood flow changes in rat skeletal muscle: implications for microdialysis. *Acta Physiol Scand* 1992;146:87-97.
99. Rosdahl H, Ungerstedt U, Jorfeldt L, et al. Interstitial glucose and lactate balance in human skeletal muscle and adipose tissue studied by microdialysis. *J Physiol* 1993;471:637-657.
100. Li PA, Shamloo M, Smith ML, et al. The influence of plasma glucose concentrations on ischemic brain damage is a threshold function. *Neurosci Lett* 1994;177:63-65.
101. Ekholm A, Kristian T, Siesjo BK. Influence of hyperglycemia and of hypercapnia on cellular calcium transients during reversible brain ischemia. *Exp Brain Res* 1995;104:462-466.
102. Siesjo BK, Bendek G, Koide T, et al. Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissues in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:253-258.
103. Li PA, Liu GJ, He QP, et al. Production of hydroxyl free radical by brain tissues in hyperglycemic rats subjected to transient forebrain ischemia. *Free Radic Biol Med* 1999;27:1033-1040.

104. Gupta AK, Zygun DA, Johnston AJ, et al. Extracellular Brain pH and Outcome following Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma* 2004;21:678-684.
105. Marsh WR, Anderson RE, Sundt TM, Jr. Effect of hyperglycemia on brain pH levels in areas of focal incomplete cerebral ischemia in monkeys. *J Neurosurg* 1986;65:693-696.
106. Smith ML, von Hanwehr R, Siesjo BK. Changes in extra- and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and in moderately hypoglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:574-583.
107. Kraig RP, Petito CK, Plum F, et al. Hydrogen ions kill brain at concentrations reached in ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:379-386.
108. Goldman SA, Pulsinelli WA, Clarke WY, et al. The effects of extracellular acidosis on neurons and glia in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:471-477.
109. Schurr A. Bench-to bedside review: a possible resolution of the glucose paradox of cerebral ischemia. *Critical care (London, England)* 2002;6:330-334.
110. Li PA, Shuaib A, Miyashita H, et al. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke* 2000;31:183-192.
111. Schinder AF, Olson EC, Spitzer NC, et al. Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1996;16:6125-6133.
112. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356-361.
113. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, et al. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1408-1414.
114. Khaodhiar L, McCowen K, Bistran B. Perioperative hyperglycemia, infection or risk? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 1999;2:79-82.
115. Oldenborg PA, Sehlin J. Hyperglycemia in vitro attenuates insulin-stimulated chemokinesis in normal human neutrophils. Role of protein kinase C activation. *J Leukoc Biol* 1999;65:635-640.
116. von Kanel R, Mills PJ, Dimsdale JE. Short-term hyperglycemia induces lymphopenia and lymphocyte subset redistribution. *Life Sci* 2001;69:255-262.
117. Guha M, Bai W, Nadler JL, et al. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 2000;275:17728-17739.
118. Sampson MJ, Davies IR, Brown JC, et al. Monocyte and neutrophil adhesion molecule expression during acute hyperglycemia and after antioxidant treatment in type 2 diabetes and control patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1187-1193.
119. Montori VM, Bistran BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002;288:2167-2169.
120. Lin LH, Hopf HW. Paradigm of the injury-repair continuum during critical illness. *Critical care medicine* 2003;31:S493-495.
121. Vogelzang M, Nijboer JM, van der Horst IC, et al. Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients. *The Journal of trauma* 2006;60:873-877; discussion 878-879.
122. Flakoll PJ, Hill JO, Abumrad NN. Acute hyperglycemia enhances proteolysis in normal man. *Am J Physiol* 1993;265:E715-721.
123. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, et al. 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* 2003;88:1082-1088.
124. Langouche L, Meersseman W, Vander Perre S, et al. Effect of insulin therapy on coagulation and fibrinolysis in medical intensive care patients. *Critical care medicine* 2008;36:1475-1480.

125. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, et al. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* 2002;49:531-537.
126. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-2144.
127. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-944.
128. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2009;360:1283-1297.
129. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, et al. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* 2009;110:611-619.
130. Jeschke MG, Klein D, Bolder U, et al. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004;145:4084-4093.
131. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3257-3265.
132. Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Annals of surgery* 2004;239:553-560.
133. Jeschke MG, Einspanier R, Klein D, et al. Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med* 2002;8:443-450.
134. Das UN. Is insulin an antiinflammatory molecule? *Nutrition* 2001;17:409-413.
135. Kwoun MO, Ling PR, Lydon E, et al. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *Jpen* 1997;21:91-95.
136. Svedjeholm R, Svensson S, Ekroth R, et al. Trauma metabolism and the heart: studies of heart and leg amino acid flux after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990;38:1-5.
137. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-2047.
138. Brundage SI, Kirilcuk NN, Lam JC, et al. Insulin increases the release of proinflammatory mediators. *The Journal of trauma* 2008;65:367-372.
139. Soop M, Duxbury H, Agwunobi AO, et al. Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1276-1285.
140. Zauner A, Nimmerrichter P, Anderwald C, et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism* 2007;56:1-5.
141. Mitrakou A, Jones R, Okuda Y, et al. Pathway and carbon sources for hepatic glycogen repletion in dogs. *Am J Physiol* 1991;260:E194-202.
142. Auer RN, Siesjo BK. Biological differences between ischemia, hypoglycemia, and epilepsy. *Ann Neurol* 1988;24:699-707.
143. Fujioka M, Okuchi K, Hiramatsu KI, et al. Specific changes in human brain after hypoglycemic injury. *Stroke* 1997;28:584-587.
144. de Courten-Myers GM, Kleinholz M, Wagner KR, et al. Normoglycemia (not hypoglycemia) optimizes outcome from middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:227-236.
145. Bhatia A, Cadman B, Mackenzie I. Hypoglycemia and cardiac arrest in a critically ill patient on strict glycemic control. *Anesthesia and analgesia* 2006;102:549-551.
146. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2008;358:125-139.
147. Marik PE, Varon J. Intensive insulin therapy in the ICU: is it now time to jump off the bandwagon? *Resuscitation* 2007;74:191-193.

148. Glucontrol Study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients. clinical trial Registry 2006. www.clinicaltrials.gov/show/NCT000107601.
149. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. *Chest* 2007;132:268-278.
150. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Critical care medicine* 2006;34:850-856.
151. Vespa PM, O'Phelan K, McArthur D, et al. Pericontusional brain tissue exhibits persistent elevation of lactate/pyruvate ratio independent of cerebral perfusion pressure. *Critical care medicine* 2007;35:1153-1160.
152. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocritical care* 2008;9:159-166.
153. Miller SI, Wallace RJ, Jr., Musher DM, et al. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *Am J Med* 1980;68:649-654.
154. Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2006;34:96-101.
155. Smith WD, Winterstein AG, Johns T, et al. Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:714-719.
156. Rood E, Bosman RJ, van der Spoel JI, et al. Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose regulation. *J Am Med Inform Assoc* 2005;12:172-180.
157. Robertson CS, Goodman JC, Narayan RK, et al. The effect of glucose administration on carbohydrate metabolism after head injury. *J Neurosurg* 1991;74:43-50.
158. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, et al. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1997;86:241-251.
159. Hamlin GP, Cernak I, Wixey JA, et al. Increased expression of neuronal glucose transporter 3 but not glial glucose transporter 1 following severe diffuse traumatic brain injury in rats. *Journal of neurotrauma* 2001;18:1011-1018.
160. De Feo P, Perriello G, De Cosmo S, et al. Comparison of glucose counterregulation during short-term and prolonged hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 1986;35:563-569.
161. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-551.
162. Siesjo BK, Ingvar M, Pelligrino D. Regional differences in vascular autoregulation in the rat brain in severe insulin-induced hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:478-485.
163. Voll CL, Auer RN. The effect of postischemic blood glucose levels on ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol* 1988;24:638-646.
164. Busch E, Gyngell ML, Eis M, et al. Potassium-induced cortical spreading depressions during focal cerebral ischemia in rats: contribution to lesion growth assessed by diffusion-weighted NMR and biochemical imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1090-1099.
165. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 2002;33:2738-2743.
166. Strong AJ, Smith SE, Whittington DJ, et al. Factors influencing the frequency of fluorescence transients as markers of peri-infarct depolarizations in focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:214-222.

167. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, et al. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *The Journal of clinical investigation* 2007;117:910-918.
168. Reinhart K, Brunkhorst FM, Engel C, et al. [Study protocol of the VISEP study. Response of the SepNet study group]. *Der Anaesthetist* 2008;57:723-728.

Tabelas da revisão

Tabela 1 Ensaio clínico randomizados com uso de terapia intensiva de insulina em pacientes de centro de tratamento intensivos (CTI)

<i>Primeiro autor</i>	<i>Tipo de paciente</i>	<i>Meta glicêmica mg/dl</i>	<i>N total (N grupo intensive/n grupo controle)</i>	<i>Mortalidade no grupo de controle intensivo</i>	<i>Redução do n dias na UTI</i>	<i>Redução da taxa de infecção</i>	<i>Diferença no GOS 6 meses</i>
Van den Berghe [15]	CTI cirúrgica	80-110	1548 (765 /783)	Diminuiu. Benfício maior em pacientes c/ >3 dias de CTI	sim	sim	ne
Van den Berghe [24]	CTI clínica	80-110	1200 (595 /650)	Diminuiu em pacientes c/ >3 dias de CTI	sim	sim	ne
Van den Berghe [21]	CTI mista – clínica e cirúrgica	80-110	2748(1360/1388)	Diminuiu em pacientes c/ >3 dias de CTI	sim	sim	ne
Van den Berghe [16]	Pacientes neurocirúrgicos	80-110	63 (33/30)	Sem diferença	sim	sim	sim
Reinhart [169]	CTI mista/ pacientes com Sepsis	80-110	357(290/247)	Sem diferença	não	não	ne
Bilotta [153]	trauma crânio encefálico	80-110	97 (48/49)	Em 6 meses Sem diferença	sim	não	não
Azevedo [28]	lesão cerebral	80-120	48(31/17)	Sem diferença	não	não	não
Finfer [129]	CTI	81-108	6104(1054/1050)	Aumentou a mortalidade	não	não	ne
Bilotta [130]	pacientes neurocirúrgicos	80-110	483 (241/242)	Sem diferença	sim	sim	não

ne: não estudado

Table 2 prevalência de hipoglicemia nos estudos de controle intensivo de glicemia

<i>Fonte</i>	<i>Tipo de Pacientes</i>	<i>Meta glicêmica (ml/dl)</i>	<i>Definição de hipoglicemia (mg/dl)</i>	<i>Número de pacientes com hipoglicemia</i>
Van den Berghe [15]	CTI cirúrgica	80-110	< 40	39/765 (5,1%) vs. 6/783 (0,7%)
Van den Berghe [24]	CTI clínica	80-110	< 40	111/595 (18,7%) vs. 19/650 (3,1%)
Reinhart, K [169] VISEP STUDY	CTI mista	80-110	< 40	42/290 (17%) vs. 6/247 (2,1%)
Bilotta, F [153]	trauma crânio encefálico	80-110	<80	15/48 (12%) vs. 7/49 (6%)
Finfer, S [129] NICE-SUGAR STUDY	CTI	81-108	<40	206/3016 (6,8%) vs. 15/3014 (0,5%)
Bilotta, F [130]	Pacientes neurocirúrgicos	80-110	<80	226/ 241 (93,78%) vs. 152/242 (62.81%)

Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial

Ariane Coester, MD
Cristina Rolim Neumann, MD
Maria Inês Schmidt, MD

Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*Corresponding author
Ariane Coester
arianecoester@yahoo.com.br

Keywords: Traumatic brain injury, Intensive insulin infusion, Hyperglycemia. Randomized trial

Abbreviations

Intensive Insulin Therapy (IIT), Severe Traumatic Brain Injury (STBI), Intensive Care Unit (ICU), Conventional Glycemic Control (CGT), Glasgow Coma Scale (GCS), Glasgow Outcome Scale (GOS), Injury Severity Score (ISS), Revised Trauma Score (RTS), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), Computed Tomography (CT), Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone Secretion (SIADH), Acute Renal Insufficiency (ARI)

Study funding received from the CNPq (National Council for Scientific and Technological Development).

Abstract

Background

Intensive insulin therapy (IIT) has been shown to reduce morbidity and mortality in critically ill patients. Little investigation has been done to find out whether it improves the prognosis of patients with severe traumatic brain injury (STBI).

Methods

We conducted a prospective controlled study where adult patients with blunt STBI, with Glasgow Coma Scale ≤ 8 , admitted to the Intensive Care Unit (ICU) were randomly assigned to receive either IIT (maintenance of blood glucose between 80 and 110 mg/dl with continuous insulin infusion) or conventional glycemc therapy (CGT) (maintenance of blood glucose below 180 mg/dl with subcutaneous insulin and insulin infusion only if blood glucose levels exceeded 220 mg/dl). The main outcome was Glasgow outcome scale (GOS) 6 months after trauma. Secondary measures were: hypoglycemia, incidence of infections and days in ICU.

Results

Of the 88 patients randomized, 42 were assigned to IIT and 46 to CGT. There was no difference ($P=0.63$) in neurological outcomes between treatment groups: GOS >3 was observed in 16 (41 %) patients in the IIT and in 13 (32.5%) patients in the CGT group. More patients in the IIT group had hypoglycemia: 32 (82.1%), compared to 7 (17.5%) in the CGT group ($p<0.001$). There were no differences in the number of days spent in the ICU (18.2 ± 27.6 vs. 12.9 ± 12.7), nor in the sepsis rates (84.6% vs 80%) between the groups.

Conclusion

In our study, IIT did not improve the neurological outcome of patients with STBI but did increase the risk of hypoglycemia compared to CGT.

Introduction

Trauma is a major (14.9%) cause of death in Brazil[1]. In 2003, 126 520 people died and 733 712 were discharged from public hospitals due to traumatic injuries. Brain Trauma is the main traumatic cause of death in Brazil (10,2%)[2]. Hyperglycemia has been shown to exacerbate secondary brain injury and to independently predict poor neurological outcome in patients with severe traumatic brain injury (STBI) [3-9].

In 2001, Van den Berghe et al, compared 783 patients receiving conventional glycaemic therapy (CGT) with 765 patients treated with intensive insulin therapy (IIT). Patients treated with intensive insulin therapy (maintenance of blood glucose at a level between 80 and 110 mg/dl) had significantly lower rates of morbidity and mortality compared to patients in conventional glycaemic therapy [10]. Additional studies also show benefits in mortality [11-15] and lower incidence of infections with intensive insulin therapy in different groups of critically ill patients [16-19].

Other studies showed no benefits [20-24], failure to achieve glycaemic control despite intensive insulin therapy [21] and a potentially higher incidence of hypoglycemia in patients under strict glycaemic control [13, 20-22, 25-27]. A recent meta-analysis [28] with 8432 patients showed no benefits of intensive insulin therapy with an increased risk of hypoglycemia. Furthermore, in the most recent international randomized study [29] with 6104 patients, those in the intensive insulin therapy group not only had more severe hypoglycemia but also had increased mortality with no benefits in terms of ICU stay or infection rates. Nevertheless, in this same study tests for interaction indicated a possible trend toward subgroup-specific treatment effect with possible benefits for trauma patients as compared to those without trauma.

The risk of mortality and the consequences of hypoglycemia in critically ill patients under intensive insulin therapy have become a serious concern [25-26, 30-31] especially so in patients with severe traumatic brain injury. In fact, in patients undergoing intensive insulin therapy, brain micro dialysis monitoring, showed lower glucose and increased glutamate concentration and an elevated lactate/ pyruvate ratio in patients presenting a glucose level lower than or equal to 80mg/dl [32-33]. Based on this risk scenario and on the uncertainties regarding the benefits of intensive insulin therapy, the aim of this study is to evaluate the effect of intensive insulin therapy on neurological outcome and on morbi-mortality of patients with severe blunt traumatic brain injury.

Methods

Subjects

This study is a randomized controlled trial of patients with blunt traumatic brain injury. Patients aged 18 years or older, presenting with Glasgow Coma Scale ≤ 8 and admitted to the ICU at Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre from December 2004 to September 2007 were eligible for the study. Exclusion criteria were: death in the first 48h, refusal to participate, terminal disease, cachexia or shock lasting 12h or more. Estimating a 42% incidence of poor neurologic outcome in the control group and a 20% absolute reduction in the outcome with intervention, requiring a power of 80% and an α of 0.05, we calculated that 84 patients were needed for the study.

Randomization

Eighty-eight patients were randomly assigned to receive either intensive insulin therapy (maintenance of strict blood glucose between 80 and 110 mg/dl) or conventional glycemic therapy (maintenance of blood glucose lower than 180 mg/dl with subcutaneous insulin and infusion of insulin only if the blood glucose levels exceeded 220 mg/dl), either in the emergency room or in the ICU in the first 12h after admission to the hospital. Random assignments to treatment groups were made in blocks with the use of sealed envelopes prepared before the study began. Patient enrollment was performed by the physician in charge of the Emergency Room or the ICU who was blind to the sequence of randomization. Permission to enter the study and written informed consent **were** obtained from the closest family member, in the first contact with the patient's family, usually after treatment was assigned. Thus, it was expected that some patients would be excluded after randomization due to lack of consent by the family. The institutional review board for human research approved this protocol and consent forms. The trial was registered in LATINREC (Latin American Clinical Trials Register).

Outcome Measures

The aim of this study was to determine if intensive insulin therapy has an impact on mortality and neurological outcome 6 months after severe traumatic brain injury which was prospectively assessed using the Glasgow Outcome Scale [34] by telephone 6 months after the trauma. Secondary outcomes were: number of patients who develop one or more episodes of

hypoglycemia, incidence of severe infections (pneumonia and sepsis), duration of stay in ICU, renal failure and need for blood transfusion.

Data Collection

At baseline, data on demographic and clinical characteristics were obtained, including information about the mechanism of injury, Injury Severity Score (ISS)[35], Revised Trauma Score (RTS)[36] and Glasgow Coma Scale[37]. During admission, we recorded the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II)[38] system, data and information on medical complications (infections, sepsis, shock, pneumonia, acute renal failure and management (use and length of mechanical ventilation, glucocorticoids, and vasopressors), as well as length of stay in the ICU and the hospital, surgical procedures and date of death or discharge from the hospital. To minimize the possibility of bias in measuring the length of the ICU stay, generally caused by delayed transfers of patients from the ICU to a regular ward due to the unavailability of regular ward beds, patients were considered to be discharged from ICU when they no longer needed vital organ support. Physicians on the general wards to which the patients were transferred from the ICU were unaware of the study treatment assignment.

Diagnostic criteria for medical complications were specifically recorded as follows: **pneumonia** (temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$, white blood count $>12.0 \times 10^9$, positive sputum culture and new infiltrate on chest radiograph)[39], **sepsis** (documented or suspected infection plus 2 of 4 signs of systemic inflammation: temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $>36^{\circ}\text{C}$, heart rate > 90 bpm, respiratory rate < 20 bpm, white blood count >10.0 or $< 4.0 \times 10^9$ or $> 10\%$ of immature forms), **septic shock** (persistent arterial systolic below 90 [40]mmHg unexplained by other causes, other than suspected infection with no response to fluid resuscitation); **acute renal failure** (defined as either a level of serum creatinine twice that present on admission to the ICU or a peak level of creatinine of > 2.5)[41]; **hypoglycemic events** (defined as blood glucose levels ≤ 80 mg/dl)[42] and **severe hypoglycemic events** (defined as blood glucose levels ≤ 40 mg/dl)[10].

Global functioning at 6 months of follow up was assessed by the Glasgow Outcome Scale [43], which measures a combination of neurological functioning and dependence on others, according to five categories ranked from 1 to 5; (1) death, (2) persistent vegetative state, (3) severe disability (dependent on others for daily activities), (4) moderate disability (disabled but independent in daily activities) and (5) good recovery.

Glycemic Control Protocol

In the intensive insulin treatment group, an insulin infusion was started in the emergency room on arrival if the blood glucose level exceeded 180mg/dl. In patients with **low** glucose, a second test was done 2 hours later; all patients presenting glucose level above 110mg/dl in the second test received continuous insulin therapy. The infusion was adjusted according to a strict algorithm to maintain normoglycemia (80-110mg/dl) and blood glucose values were checked hourly. Patients on conventional glycemic therapy had serial blood glucose checks at 4 h intervals and goal-directed sliding-scale subcutaneous regular insulin injections to maintain capillary blood glucose below 180mg/dl. If the capillary blood was above 220mg/dl continuous intravenous insulin infusion was started to maintain blood glucose near 180 mg/dl. Additional measurements were obtained whenever the last reading showed a steep rise or fall in blood glucose level or the nursing or medical staff considered it necessary. Blood glucose was measured in capillary blood using a glucometer. All hypoglycemic events were recorded. For quality control venous blood samples were sent to the hospital central laboratory to check blood glucose levels on admission and daily during the study period of most patients. Our protocol for glycemic control and hypoglycemia management was similar to that of Van den Berghe et al [10]. Insulin infusion consisted of 50 IU of regular insulin diluted in 50 ml of 0.9% sodium chloride administered intravenously. Intensive insulin treatment was maintained until discharge from the ICU. Before launching the study, ICU nurses attended a training session.

General Management Protocol

The treatment protocol was based on current standard recommendations for patients with traumatic brain injury and was applied to both groups. All patients underwent imaging exams, usually computed tomography. All patients received complete and rapid physiologic resuscitation. No specific treatment was given for intracranial hypertension in the absence of signs of transtentorial herniation or progressive neurological deterioration not attributable to extra cranial causes. Surgical procedures such as decompressive craniotomy or drainage of intraparenchymal, extra or subdural hematoma were recorded for each patient.

In our general management protocol, patients received phenytoin as prescribed by a neurosurgeon blind to the study group. The standard of care in the ICU during the entire period of the study was to provide enteral nutrition as soon as feasible, typically within 24–48 hrs of admission. Intravenous sedation consisted of continuous or intermittent midazolam or fentanyl.

Data analyses

Data were analyzed according to intention-to-treat. Continuous variables were analyzed using the unpaired Student T test (normal distribution) or Mann-Whitney rank sum tests (non-parametric distribution), displayed as mean \pm SD and as median plus interquartile range, respectively. Categorical variables were analyzed using either Fisher's exact test or a chi-square test. We compared glycemic means during the course of the first 7 days and 30 days of admission. The glucose level between the two groups was also assessed by repeated measures of analysis of covariance (ANCOVA), which was stratified according to vital status, alive or dead. Ancova analysis was based on the first 4 days only because of the differences in the duration of ICU stay.

Poisson regressions with robust variance models were generated to investigate the independent effects of intensive insulin therapy on neurological outcome. Univariable and a multivariable Poisson regression were used to model the probability of the outcome after 6 months by treatment group (e.g., conventional or intensive) with and without adjustment for patient specific variables (e.g., age, admission Glasgow Coma Scale, admission serum glucose concentration). Data were entered in Excel and analyzed in SPSS (SPSS, Chicago, IL) and, for Poisson regression in SAS 9.1.3. P value below 5% was considered statistically significant.

Results

Baseline

From December, 2004 to September, 2007, 88 consecutive patients with severe traumatic brain injury admitted to the ICU were enrolled and randomly assigned to one of the two treatment groups: 42 to intensive insulin therapy and 46 to conventional glyceemic therapy. As seen in Figure 1, 40 patients were included in the conventional glyceemic therapy and 39 in the intensive insulin therapy groups.

Of 42 patients initially allocated to intensive insulin therapy, two were excluded and did not receive the study intervention: one refused to continue in the study and one was deaf-mute (would not allow a reliable assessment of the Glasgow coma scale). One additional patient was excluded for being homeless and not having family members to provide informed consent. Thus, 39 patients were available for analysis.

Two of the 46 patients allocated to the conventional glycemetic therapy were excluded because they refused to participate. In addition, one was less than 18 years old, one died before 48h, and for two an informed consent was not obtained, thus leaving 40 for analysis.

The two groups were similar with respect to severity of injury, age, and glucose values at admission (Table 1). The majority of patients were male, 33 (85 %) in the intensive insulin therapy group and 35 (87%) in the conventional glycemetic therapy group. The mean age of the study subjects was 38.8 ± 16.3 in the intensive insulin therapy group and 38.1 ± 14.1 in the conventional glycemetic therapy group. Most patients had multiple injuries: 23 (59%) patients in the intensive insulin therapy group and 29 (72%) in the conventional glycemetic therapy group. The most frequent cerebral computed tomography diagnoses for each group are also listed in Table 1.

Glucose Control

As seen in Table 2, at baseline, hyperglycemia was equally distributed in the 2 groups. Treatment was instituted according to group assignment, but 11 (27%) patients randomized to receive conventional insulin therapy needed continuous insulin infusion. Mean blood glucose concentration was significantly different in the two treatment groups during the first 7 days of treatment (145.2 ± 22.6 mg/dl in the conventional glycemetic therapy vs. 123.3 ± 12.5 mg/dl in the intensive insulin therapy, $p < 0.0001$) and during the first 30 days of treatment (140.2 ± 20.5 in the conventional glycemetic therapy and 121.2 ± 12.05 in the intensive insulin therapy, $P < 0.0001$). The number of episodes of hypoglycemia per patient (defined as blood glucose levels equal to or below 80 mg/dl) was also significantly different between the two study groups: 7 (in 17.5% of patients) in the conventional glycemetic therapy group vs. 32 (in 82.1% of patients) in the intensive insulin therapy group ($p < 0.001$). Severe hypoglycemia (defined as blood glucose levels equal to or below 40 mg/dl) occurred only in patients who underwent intensive insulin therapy: 6 (15.4%).

During the study period, no episode of hypoglycemia was associated with typical signs or symptoms of hypoglycemia, including seizures and hemodynamic instability. Although the current study was not designed to establish a relationship between hypoglycemia and complications or outcome, no clear clinical differences were found in patients in whom hypoglycemia did or did not develop. Identifiable provoking factors for some of the episodes of hypoglycemia included interruption of enteral feedings, interruption of a source of intravenous dextrose and interruption of venovenous hemodialysis.

Table 3 shows that critical care was similar in both groups: surgical procedures such as decompressive craniotomy or drainage of intraparenchymal, extra or subdural hematoma were performed in 9 (23%) patients of the intensive insulin therapy group and in 9 (22%) patients of the conventional glyceemic therapy group. Rates of infection and shock were similar between the two groups. The majority of infected patients had pneumonia, 30 (77%) in the intensive insulin therapy and 27 (67%) conventional glyceemic therapy group. Overall rate of sepsis was 33 (85%) and 32 (80%) in the intensive insulin therapy and conventional glyceemic therapy group respectively.

Table 4 shows that no significant difference existed between the two groups regarding ICU stay, mortality and in-hospital mortality, or in the neurological outcome. The final outcome was favorable (good recovery, moderate disability) in 16 (41%) patients in the intensive insulin therapy and in 13 (32.5%) patients in the conventional glyceemic therapy (P=0.63). We found no differences in the neurological outcome at 6 months follow-up in the subgroup of patients in whom episodes of hypoglycemia developed.

To test whether differences in baseline characteristics could explain results found in terms of neurological outcomes, we tested treatment effects with Poisson regression analysis (Table 5). In the first model we included intensive insulin therapy, APACHE II score and age as predictors of poor neurologic outcome 6 months after trauma. Receiving intensive insulin therapy was associated with a slightly lower incidence of poor neurological outcome but this effect was not statistically significant (RR 0.87; 95%CI: 0.62-1.22). Only the APACHE II score (RR 1.03 95% CI: 1.01-1.05) and age (RR 1.08 95% CI: 1.03-1.13) predicted poor neurological outcome at 6 months. For each incremental point in the APACHE score risk and every 5 years of age, incremental risk of poor neurological outcome increased 3% and 8% respectively. In the second model, we included mean glucose values for the first 7 hospital days to evaluate whether the small benefit observed in neurological outcome could be explained by the lower glucose values seen for the treatment group. In fact, after this adjustment, the small treatment effect was no longer observed (RR 1.02; 95%CI: 0.68-1.55). No evidence of violation of linearity was found with respect to the continuous variables APACHE score, mean glucose and age.

Figure 2 illustrates the daily glucose levels separately for those who died and for those who survived according to treatment groups. Panels A and B show that mean glucose in the intensive insulin therapy group fell and remained stable below 120 mg/dl, much more so than

the conventional glycemic therapy group ($F= 18.6$ $p < 0.0001$); mean glucose was also lower for those who survived than for those who died in both treatment groups ($F = 5.9$ $p < 0.001$), but patients in the intensive insulin therapy group did not show longer survival ($f= 0.06$, $p= 0.81$). Panels C and D show that daily mean glucose level was higher in patients who died in both treatment groups (Ancova).

Discussion

This randomized study of intensive insulin treatment in patients with severe traumatic brain injury showed no benefit in terms of neurologic outcome, mortality, infection rate or duration of ICU stay. Although hyperglycemia was found to be an independent predictor of poor neurologic outcome in the Poisson regression, intensive insulin therapy did not improve neurological outcome. In this context, hyperglycemia and high APACHE score could be markers of a more serious disease rather than its cause.

Before our study was concluded, only a few studies that analyzed the impact of strict glycemic control in severe traumatic brain injury patients were published. In 2005, Van den Berghe et al analyzed a subgroup of 63 patients from a larger ICU trial of strict glycemic control. Patients of this sub analysis had several types of primary brain injury (only 15 with surgery for brain trauma, tumor or empyema) and strict glycemic control did not show benefits in mortality. Nevertheless patients who underwent intensive insulin therapy had lower levels of intracranial pressure, less seizures and a better prognosis after 6 and 12 months of hospital discharge [44]. Another study [45] of 48 patients with several types of primary brain injury (only 7 patients with severe traumatic brain injury) found no neurological benefits from intensive insulin therapy. In this study they could not establish a difference in the mean glucose level between the two groups: 138.9 mg/dl (125.6-174) in the intensive insulin therapy group vs. 148.4 (131.5-188.6) in the conventional glycemic therapy. However, they found a relative reduction of 27% in mortality. In another randomized controlled trial of 97 patients [42] with severe traumatic brain injury, Bilotta et al., compared routine management of blood glucose (insulin infusion when blood glucose was more than 220mg/dl (12.22mmol/l) vs. intensive insulin therapy (intensive insulin therapy to maintain glycemia at 80-120mg/dl. Patients in the intensive insulin therapy group had a significantly shorter stay in the ICU which was not demonstrated in our study, but, like our study, no difference in infections rates, mortality or neurological outcome were observed between study groups. Most recently, Bilotta [46] showed that a larger group of 495 neurosurgical patients (including all kinds of neurosurgery) also had

shorter stay in ICU and a lower infection rate. Nevertheless no benefits in terms of survival or neurological outcomes were observed with intensive insulin therapy and episodes of hypoglycemia were more frequent in patients in the intensive insulin therapy group.

In our study patients in intensive insulin therapy had many more episodes of hypoglycemia (blood glucose level equal to or less than 80mg/dl) 32 (82.1%) than patients in the conventional glycemetic therapy group 7(17.5%) and severe hypoglycemia occurred only in the intensive insulin therapy group (6 patients (15.4%). Bilotta et al [42] also showed a higher number of episodes of hypoglycemia per patient in the intensive insulin therapy group. Azevedo et al (22), reported having used lower doses of insulin to prevent hypoglycemia. Indeed, in Azevedo's study there were less hypoglycemic events per patient in the intensive insulin therapy group than in ours or in Bilotta's study, but in his study both groups had very similar median glycemia demonstrating that the glycemetic control was less strict. In Van den Berghe's study [44] the incidence of hypoglycemia in the intensive insulin therapy (12.1%) group was not higher than that seen in the conventional glycemetic therapy group (3.3%, $p=0.2$). However, the insulin dose used is lower than the dose used in most studies where a potentially higher incidence of hypoglycemia was seen in patients under strict glycemetic control [13, 20-22, 25-27, 45-46]. Three factors may explain Van den Bergh's findings: higher level of glucose infusion, greater proportion of enteral nutrition and high nurse/patient ratio in the intensive care unit [47]. A recent meta-analysis, combining prevalence data on hypoglycemia from ten studies, found that hypoglycemia was three times more likely to develop in patients receiving intensive insulin therapy than in those without intensive insulin therapy [11]. Evidence shows that the ratio between the measurements within target values and those below the target values is significantly higher in patients receiving intensive insulin therapy. This may be an even greater cause of concern in patients with severe traumatic brain injury, especially after Vespa and colleagues showed that a cerebral micro dialysis glucose level of 0.2mmol/l or less during intensive glucose control is an independent predictor of bad outcome in traumatic brain injury [32-33]. This might explain why in our study patients in the intensive insulin therapy group did not show any kind of benefit once the margin between beneficial and detrimental effects appears to be so narrow.

Our study has some limitations. For example, the lack of blinding for insulin therapy is a unavoidable limitation. Although there was a significant difference in the mean glucose between the two groups, we were unable to reach the mean glucose level proposed in the protocol for the intensive insulin therapy group. This could be explained because we only have a small number

of nurses to control the protocol. However, failure to achieve strict glycemic control in such patients also occurs in hospital settings with more resources. In one such study, failure to control blood glucose levels despite intensive insulin therapy was not only common but also an independent predictor of death in the ICU [21]. Finally, our study was not powered to find such a small treatment effect. To detect a 10% absolute difference in mortality we would need to enroll about 1000 patients with severe traumatic brain injury, no easy task, even in a multicenter study.

Conclusions:

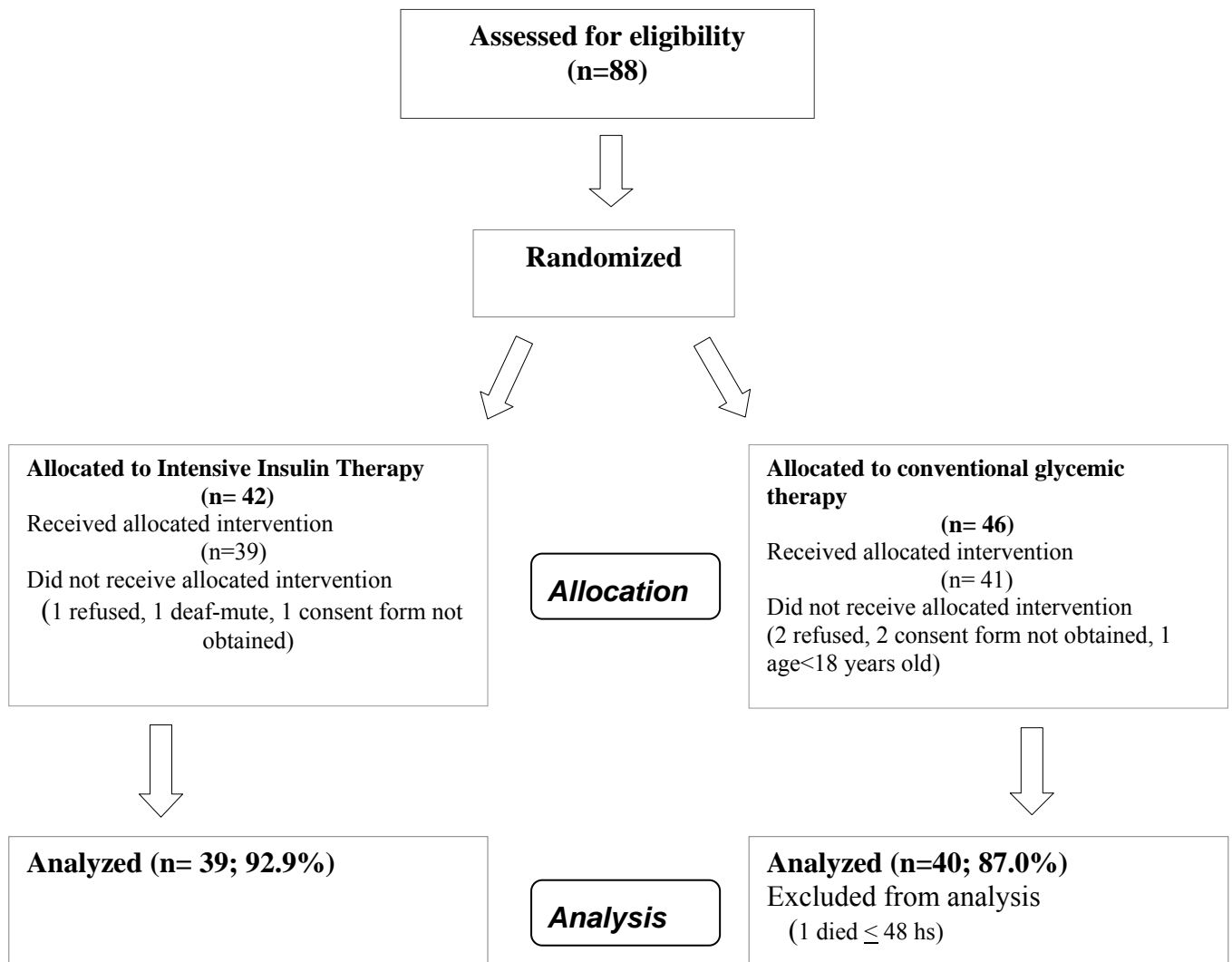
In our study, intensive insulin therapy does not improve neurological outcome or mortality nor does it reduce infection rates or duration of stay in ICU in patients with severe traumatic brain injury. Intensive insulin therapy also significantly increased the risk of hypoglycemic episodes which has been shown to have deleterious effects. Until future studies clarify how intensive insulin therapy may affect the clinical outcome after severe traumatic brain injury, greater caution is needed to avoid hypoglycemia. To that end, a less strict glycemic control might be a better option.

Acknowledgements

We are indebted to all the intensive care staff for their active cooperation and excellent compliance with study protocol. We also thank Dr. Ana Elisa Andrighetti and Dr. Juliana Zanettini for collecting data and Nurses Ambrosina Dal Pizzol, Ile Pozzebon, Janete Flach and Sizette Longaray who helped us to implement the protocol in our ICU. We also would like to thank the Brazilian government and the CNPq (National Council for Scientific and Technological Development) for funding our study.

Figure 1 - Flowchart of study subjects. All randomized patients included were analyzed according to the intention to treat principle

Analysis



ESTIMATED MARGINAL MEANS OF GLUCOSIS

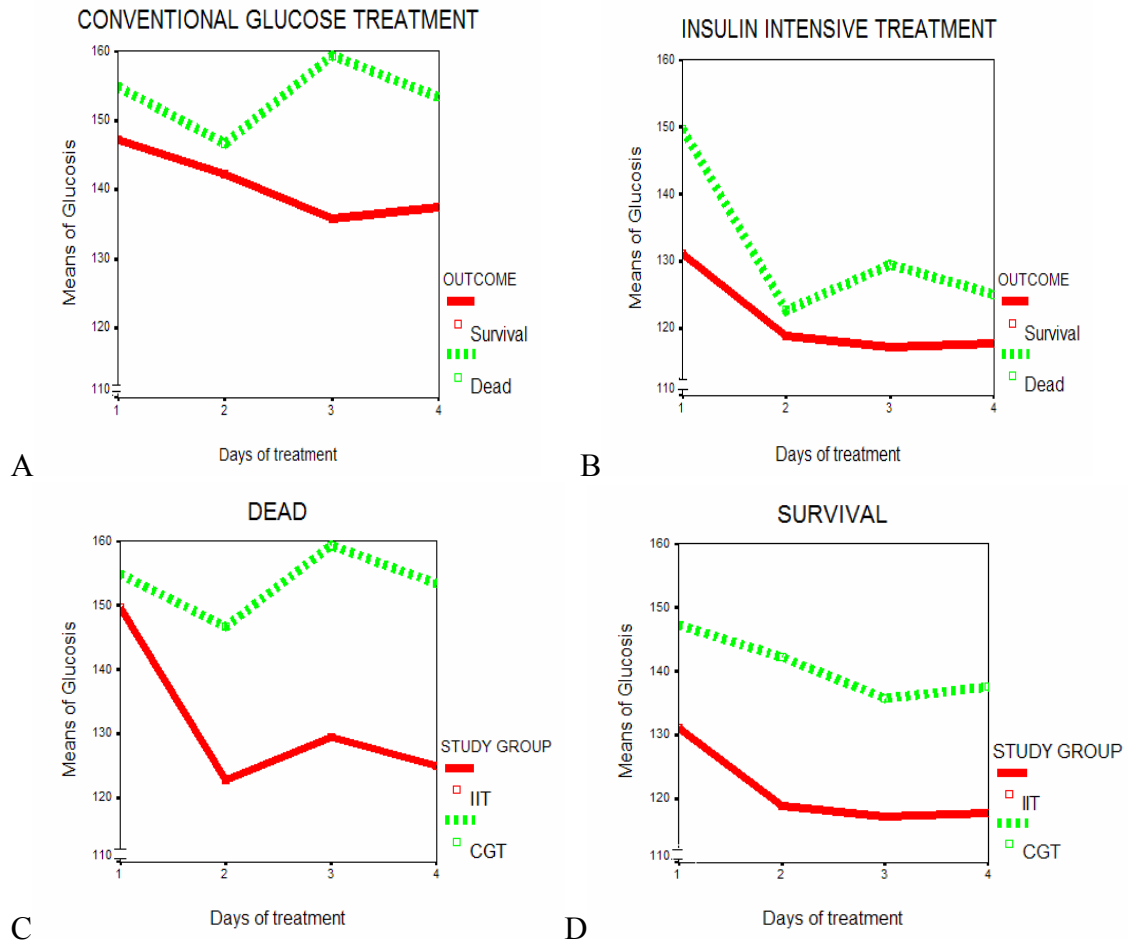


Figure 2: Means of glucose in the first 4 days of treatment according to treatment (Figures A and B) and according to outcome (Figures C and D). Patients in the IIT group had lower glucose levels than CGT group ($F = 18.6$, $p < 0.0001$) and patients who survived had lower glucose levels than those who died independent of group of study ($F = 5.9$, $p < 0.001$) (A and B). Glucose level is different between treatment groups, and between survivors and dead, but mortality did not differ between the two treatment groups ($F = 0.06$, $p = 0.81$) (C and D).

Table 1 - Baseline characteristics of 79 patients with severe traumatic brain injury

<i>Variable</i>	<i>Intensive Insulin Therapy N =39</i>	<i>Conventional Glycemic Therapy N=40</i>
Age, mean (SD)	38.85 ± 16.3	38.13 + 14.1
Male n (%)	33 (84.6)	35(87.5)
Glasgow Coma Scale, median (IR)	6 (3-9)	6(3-9)
Revised Trauma Score, median (IR)	4.9 (3.4-6.4)	5.35 (4.23-6.47)
Injury Severity Scale, median (IR)	30 (19-41)	30 (19.25-40.25)
Apache II score(First 24h) median (IR)	16 (9-23)	15 (9.25-20.75)
Polytrauma n (%)	23 (59.0)	29 (72.5)
History of diabetes n (%)	1 (2.6)	0
HIV n (%)	3 (7.7)	2 (5.0)
Computed tomography diagnoses n (%)		
Normal computed tomography n (%)	1 (2.6)	7 (17.5)
Intracranial Hemorrhage n (%)		
<i>Extradural and/ or Subdural Hematoma</i>	10 (25.6)	8 (20)
<i>Intraparenchymal plus Extradural or Subdural Hematoma</i>	6 (10.4)	7 (17.5)
<i>Intraparenchymal hematoma plus diffuse axonal lesion plus brain swelling</i>	22 (56.4)	17 (42.5)

IR, interquartile range, APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation;

Table 2: Glucose management in the intensive care unit

<i>Clinical variables</i>	<i>Intensive Insulin Therapy N =39</i>	<i>Conventional Glycemic Therapy N =40</i>	<i>P</i>
Admission blood glucose (mean \pm SD)	149.44 \pm 47.15	147.42 \pm 57.84	0.86*
Levels of admission blood glucose n (%)			
<110 mg/dl	8 (21.1)	7 (17.5)	0.80**
111-200 mg/dl	26 (68.4)	27 (67.5)	
200 mg/dl	4 (10.5)	6 (15)	
Mean glucose concentration mg/dl (+/- SD)			
First 7 days	123.35 (12.47)	145.17 (22.65)	0.0001*
First 30 days	121.2 (12.05)	140.2 (20.5)	0.0001*
Hypoglycemia§ (<80mg/dl) n (%)	32 (82.1)	7 (17.5)	0.0001***
number of episodes in the first 7 days	114	8	0.001****
Severe hypoglycemia § (<40mg/dl) n (%)	6 (15.4%)	0	0.012***
number of episodes in the first 7 days	7	0	

* T test **chi-square *** Fisher's test

§ Number of patients with at least one episode of hypoglycemia in the first 7 days of treatment

Table 3 – Neurological and outcome of patients during Intensive care unit treatment

<i>Variable</i>	<i>Intensive Insulin Therapy N =39</i>	<i>Conventional Insulin Therapy N=40</i>	<i>P*</i>
At least one episode of Hypotension n (%)	16 (42.1)	13 (32.5)	0.48
At least one episode of Hypoxemia n (%)	6 (15.5)	5 (12.5)	0.75
Blood transfusion n (%)	14 (35.9)	19 (47.5)	0.36
Use of Mannitol n (%)	12 (30.8)	11 (27.5)	0.81
Use of Phenytoin n (%)	33 (84.6)	35 (87.5)	0.75
Use of Sedation n (%)	34 (87.2)	39 (97.5)	0.19
Use of Vasopressor n (%)	11 (28.2)	10 (25.0)	0.47
Lung Contusion n (%)	9 (23.1)	13 (32.5)	0.45
Acute Respiratory Distress Syndrome n (%)	2 (5.1)	1 (2.5)	0.61
SIADH n (%)	6 (15.4)	6 (15)	1
Pneumonia n (%)	30 (76.9)	27 (67.5)	0.45
Sepsis n (%)	33 (84.6)	32 (80)	0.77
Septic shock n (%)	13 (33.3)	9 (22.5)	0.32
Acute Renal Failure n (%)	3 (7.7)	5 (12.5)	0.71

* Fisher's Test SIADH: syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion

Table 4 – Neurological outcome, mortality and intensive care unit stay

<i>Variable</i>	<i>Intensive Insulin Therapy N =39</i>	<i>Conventional Glycemic Therapy N=40</i>	<i>P</i>
Neurological outcome at 6 months n (%)			
Favorable	16 (41)	13 (32.5)	
Good recovery (GOS 5)	4 (10.5)	6 (15.0)	0.27*
Moderate disability (GOS4)	12 (30.8)	7 (17.5)	
Unfavorable	23 (59)	27(67.5)	
Severe disability (GOS 3)	10 (25.6)	13 (32.5)	
Persistent vegetative state (GOS2)	2 (5.1)	3 (7.5)	0.63*
Mortality at 6 month (GOS1)	11 (28.2)	11 (27.5)	
Mortality	11(28.2)	11 (27.5)	1.0*
In hospital deaths n (%)	2 (18.2)	4 (30)	
Deaths during intensive care n (%)	9 (81.8)	7 (70)	
Death<5days n (%)	5 (45.5)	4 (40.0)	1.0 *
Time until death days; mean \pm SD	27.18 \pm 41.33	31.7 \pm 51.24	0.82**
ICU stay days; mean \pm SD	18.2 \pm 27.6	12.9 \pm 12.7	0.59**

*Chi-square **Student test

Table 5 Poisson regression with robust variance for predictors of poor neurologic outcome assessed at 6 months follow up

<i>Variable</i>	<i>Crude Risk</i>		<i>Adjusted Risk</i>	
	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Model 1</i>				
Intensive Insulin Treatment	0.87	0.62-1.22	0.82	0.60-1.11
Apache (1-25)**	1.04	1.02-1.06	1.03	1.01-1.05
Age (years) *	1.10	1.05-1.15	1.08	1.03-1.13
<i>Model 2</i>				
Intensive Insulin Treatment	0.87	0.62-1.22	1.02	0.68-1.55
Apache (1-25)**	1.04	1.02-1.06	1.02	1.00-1.04
Age (years) *	1.10	1.05-1.15	1.04	0.99-1.10
Mean of glucose level(mg/dl)****	1.90	1.45-2.51	1.57	1.02-2.43

*Estimate for every 5 years of age increase

** Estimate for every point of increase in APACHE

**** Estimative for every 50 mg/dl of increase in glucose mean

References

1. Organização Pan-Americana de Saúde. Indicadores básicos de saúde no Brasil: conceitos e aplicações. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2006/public.htm>
2. Gawryszewsky VP; Rodrigues, E., The burden of injury in Brazil, 2003. *São Paulo Med J.* 2006; 124:208-213.
3. Yang SY, Zhang S, Wang ML. Clinical significance of admission hyperglycemia and factors related to it in patients with acute severe head injury. *Surgical neurology* 1995;44:373-377.
4. Mauritz W, Janciak I, Wilbacher I, et al. Severe traumatic brain injury in Austria IV: intensive care management. *Wiener klinische Wochenschrift* 2007;119:46-55.
5. Schirmer-Mikalsen K, Vik A, Gisvold SE, et al. Severe head injury: control of physiological variables, organ failure and complications in the intensive care unit. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2007;51:1194-1201.
6. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *The Journal of trauma* 2005;58:47-50.
7. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:335-342; discussion 342-333.
8. Bochicchio, G.V., et al., Early hyperglycemic control is important in critically injured trauma patients. *J Trauma.* 2007; 63:1353-1359.
9. Walia S, Sutcliffe AJ. The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study. *Injury* 2002;33:339-344.
10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2001;345:1359-1367.
11. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2004;164:2005-2011.
12. Langouche L, Meersseman W, Vander Perre S, et al. Effect of insulin therapy on coagulation and fibrinolysis in medical intensive care patients. *Critical care medicine* 2008;36:1475-1480.
13. Reed CC, Stewart RM, Sherman M, et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *Journal of the American College of Surgeons* 2007;204:1048-1054; discussion 1054-1045.
14. Scalea TM, Bochicchio GV, Bochicchio KM, et al. Tight glycemic control in critically injured trauma patients. *Annals of surgery* 2007;246:605-610; discussion 610-602.
15. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55:3151-3159.
16. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clinic proceedings* 2004;79:992-1000.
17. Van den Berghe G. Insulin therapy for the critically ill patient. *Clinical cornerstone* 2003;5:56-63.
18. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England journal of medicine* 2006;354:449-461.19.
19. Toschlog EA, Newton C, Allen N, et al. Morbidity reduction in critically ill trauma patients through use of a computerized insulin infusion protocol: a preliminary study. *The Journal of trauma* 2007;62:1370-1375; discussion 1375-1376

20. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, et al. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Critical care (London, England)* 2008;12:R29.
21. Lacherade JC, Jabre P, Bastuji-Garin S, et al. Failure to achieve glycemic control despite intensive insulin therapy in a medical ICU: incidence and influence on ICU mortality. *Intensive care medicine* 2007;33:814-821.
22. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive care medicine* 2007;33:2093-2100.
23. Shin S, Britt RC, Reed SF, et al. Early glucose normalization does not improve outcome in the critically ill trauma population. *The American surgeon* 2007;73:769-772; discussion 772.
24. Collier B, Diaz J, Jr., Forbes R, et al. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *Jpen* 2005;29:353-358; discussion 359.
25. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Critical care medicine* 2007;35:2262-2267.
26. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Critical care medicine* 2006;34:2714-2718.
27. Clayton SB, Mazur JE, Condren S, et al. Evaluation of an intensive insulin protocol for septic patients in a medical intensive care unit. *Critical care medicine*. 2006;34:2974-2978.
28. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-944.
29. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2009;360:1283-1297.
30. Vriesendorp TM, DeVries JH, Hoekstra JB. Hypoglycemia and strict glycemic control in critically ill patients. *Current opinion in critical care* 2008;14:397-402.
31. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical care medicine* 2008;36:3008-3013.
32. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Critical care medicine* 2006;34:850-856.
33. Vespa PM, O'Phelan K, McArthur D, et al. Pericontusional brain tissue exhibits persistent elevation of lactate/pyruvate ratio independent of cerebral perfusion pressure. *Critical care medicine* 2007;35:1153-1160.
34. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of neurotrauma* 1998;15:573-585.
35. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *The Journal of trauma* 1974;14:187-196.
36. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, et al. A revision of the Trauma Score. *The Journal of trauma* 1989;29:623-629.
37. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
38. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 1985;13:818-829.
39. Teixeira, P.J.Z., et al, ventilator-associated pneumonia: impact of bacterial multidrug-resistance on morbidity and mortality. *J Bras Pneumol*, 2004. 30(6): p. 540-548
40. Bone, R.C., et al., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992. 101(6): p. 1644-55.

41. Alexander, E.B.B.A., Acute renal failure and the critically ill patient. *J Pharm Practice*, 2002. 15(2): p. 158-166.
42. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocritical care* 2008;9:159-166.
43. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-484.
44. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-1353.
45. Azevedo JR, Lima ER, Cossetti RJ, et al. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2007;65:733-738.45.
46. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, et al. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* 2009;110:611-619.
47. Bellomo, R. and M. Egi, What is a NICE-SUGAR for patients in the intensive care unit? *Mayo Clin Proc*, 2009. 84(5): p. 400-2.

Conclusões e considerações

Nesse estudo o tratamento intensivo com insulina esteve associado a um pequeno benefício de prognóstico neurológico o qual não foi estatisticamente significativo, não houve benefício sobre as taxas de mortalidade, infecção e sepsis nem sobre o tempo de internação na CTI dos pacientes com TCE grave. Houve um aumento do risco de episódios de hipoglicemia nos pacientes com TE grave submetidos ao tratamento intensivo com insulina. O aumento do risco para apresentar episódios de hipoglicemia, que também tem efeitos deletérios, já foi demonstrado por outros autores. Até que novos estudos elucidem como o controle intensivo com insulina pode afetar o desfecho clínico de pacientes com TCE grave, é preciso ter cuidado para evitar episódios de hipoglicemia. O uso cauteloso do tratamento intensivo com insulina em pacientes com TCE grave com um controle menos rigoroso da glicemia pode ser a solução para se obter benefícios sem aumentar o risco de episódios de hipoglicemia.

INSTRUMENTO DE C UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

PROJETO DE PESQUISA:
CONTROLE DA GLICEMIA EM PACIENTES COM TRAUMA CRÂNIO
ENCEFÁLICO

Mestrando: Ariane Coester

Orientadora: Maria Inês Schmidt

Porto Alegre, maio de 2009

Relevância:

O trauma é a principal causa de morte entre 1 e 44 anos de idade [1] e é conseqüentemente o responsável por uma perda em anos de vida maior do que a soma resultante de doenças cardiovasculares e neoplásicas [2]. O traumatismo contuso em geral é o mecanismo de lesão mais frequente. Os atropelamentos, em particular, são a principal causa de trauma, correspondendo a praticamente o dobro dos acidentes automobilísticos em Porto Alegre[3].

Estudos [170] calculam em 100.000 o numero de mortos por ano por TCE nos EUA. Conforme a intensidade do trauma, isto ocorre em 66 a 100% das vezes se consideradas as moderadas e graves, respectivamente [171]. Segundo estudo prospectivo de pacientes vítimas de trauma internados na UTI do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, onde foram analisados 100 pacientes cuja média de idade foi de 29,5 anos, o crânio foi a região do corpo mais freqüentemente atingida no trauma (58%), seguida pelo tórax (34%), membros (31%) e abdômen (9%) . O traumatismo crânio-encefálico-(TCE) foi a principal indicação de internação na UTI (54%). Neste e em outros estudos observou-se que o TCE e a hemorragia foram as principais causas de mortalidade precoce enquanto a sepse e a falência de múltiplos órgãos foram as principais causas de mortalidade tardia [4, 172].

Os fatores relacionados à morbi-mortalidade no TCE estão ligados à gravidade da lesão primária (que ocorre no momento do impacto e pode levar a dano celular irreversível por ruptura mecânica) e às lesões secundárias (qualquer evento fisiológico que ocorre minutos, horas ou dias após a lesão inicial e que leve a dano adicional sobre o tecido nervoso, contribuindo para a disfunção neurológica permanente). Classicamente os fatores responsáveis por lesões secundárias são hipotensão, hipóxia, hipertensão endocraniana e convulsões. Mais recentemente a hiperglicemia tem sido associada à mau prognóstico no TCE talvez por provocar lesões neurológicas secundárias.

O trauma encefálico severo está associado com uma resposta simpatomedular aguda caracterizada por um aumento de norepinefrina, epinefrina e dopamina[45, 57-58]. Os níveis séricos de catecolaminas estão inversamente relacionados com a severidade do dano cerebral [57] e provocam, gluconeogênese e glicogenolise, que associada a liberação de cortisol em resposta ao estresse podem aumentar a glicose sérica. Além disso, as catecolaminas aumentam a produção de glucagon que diminui a secreção de insulina ao

stress ou trauma [173]. Bessey et al [70] demonstraram que em humanos uma infusão tripla de glucagon, catecolaminas e cortisol causa hiperglicemia similar à observada no estresse leve à moderado, ao contrário da infusão isolada de cada um desses hormônios, o que sugere um efeito hormonal sinérgico. Há relatos de intolerância a glicose associada ao TCE[71-72]. Ainda não foi estabelecido qual desses mecanismos de hiperglicemia é predominante e é mais provável que se trate de uma combinação de todos eles.

Rosner et al [45] demonstrou que a hiperglicemia ocorre minutos após o trauma de crânio experimental em gatos e que a mesma está relacionada a com a gravidade do trauma. A hipótese mais aceita para explicar o efeito deletério da hiperglicemia é que na presença de isquemia e hipóxia, o metabolismo oxidativo da glicose entra em falência e a glicólise, cujo o produto final é o lactato, aumenta. A acumulação intracelular de lactato provoca queda do pH intracelular o que compromete as funções celulares podendo provocar morte celular [174]. Além disso a hiperglicemia parece induzir imunossupressão [113-117] o que pode aumentar a morbidade por infecção, além de desequilíbrio hidroeletrólítico e hemodinâmico.

A hiperglicemia foi relacionada a mau prognóstico no TCE em vários estudos humanos. Young et al [7] realizou um estudo com 59 pacientes que correlacionou o maior pico de glicemia nas primeiras 24h pós TCE com evolução da escala de Glasgow e prognóstico em 18 dias, 3 meses e 1 ano de acompanhamento. Os pacientes que apresentaram picos glicêmicos maiores nas primeiras 24h pós TCE tiveram pior prognóstico neurológico aos 18 dias, conforme à seguir: os desfechos morte ou estado vegetativo (glicemia de 271,6 mg); seqüela grave (220,4mg), recuperação moderada ou boa (165,5mg). Pacientes que tiveram pico de glicemia nas primeiras 24h maior que 200mg/dl tiveram um aumento de 2 pontos na escala de Glasgow até o 18º dia do estudo enquanto que os que tiveram pico de glicemia menor que 200mg/dl (nas primeiras 24h) tiveram um aumento de 4 pontos na escala de Glasgow no mesmo período. Essa melhora na escala de Glasgow nos pacientes com pico de glicemia menor ou igual a 200mg/dl na admissão se manteve quando os pacientes foram avaliados no 3 mês e após um ano do TCE.

Amália Cochran et al [8] observaram em 293 crianças vítimas de TCE que os pacientes com má evolução neurológica, escala de Glasgow de desfecho de 1-2, tiveram glicemia de admissão maior que 200mg/dl. A glicemia dos pacientes que foram à óbito (escala de

glasgow de desfecho de 1) foi em média significativamente mais alta na admissão (267+/- 130mg%) do que os com escala de Glasgow de desfecho de 3 (139+/-66mg%), 4(168 +/- 50mg%) ou 5 (128+/- 38mg%). Além disso, todos os pacientes com glicemia de admissão maior do que 300mg/dl morreram. Outro estudo[6] com 169 pacientes que sofreram craniotomia para drenagem de hematoma intracranial e ou para colocação de cateter para monitorização da pressão intracraniana (PIC) em pacientes que tinham Glasgow menor do que 8 evidenciou que uma glicemia maior do que 200 mg/dl está associada com um pior prognóstico. Nesse estudo pacientes que permaneceram em estado vegetativo ou morreram tiveram níveis séricos de glicose na admissão e no pós operatório significativamente maiores do que os pacientes que tiveram um desfecho bom ou ficaram com seqüelas moderadas (217+/- 12mg/dl e 167+/-6mg/dl respectivamente na admissão e 240+/- 16mg/dl e 156+/- 5mg/dl no pós operatório).

Além do efeito deletério no TCE, foi demonstrado por Saikrishna Yendamuri et al. que no trauma em geral a hiperglicemia também está relacionada com um pior prognóstico. Esse estudo comparou pacientes com hiperglicemia (glicemia maior que 200mg/dl) com pacientes com hiperglicemia moderada (glicemia maior que 135mg/dl) e pacientes normoglicêmicos e observou que a hiperglicemia está relacionada a um aumento do tempo de internação na CTI e a mortalidade em pacientes que sofreram trauma. Além disso, a hiperglicemia mesmo discreta aumenta a morbidade por infecção [9].

Em outras situações, como no acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM), a hiperglicemia também mostrou ter um efeito adverso. Capes SE et al[67] observaram que a hiperglicemia aguda aumenta o risco de mortalidade hospitalar pós-AVC isquêmico em pacientes não diabéticos. Outro estudo[175] em pacientes com AVC isquêmico demonstrou que níveis de glicemia aumentados na admissão estavam associados com chance menor de desfechos desejáveis e com maior chance de hemorragia intracerebral, quando se fazia estreptoquinase. Seguindo a mesma linha, Williams L.S. et al [176] constataram que a hiperglicemia além de ser comum em pacientes com AVC também estava associada a maior mortalidade após curto e longo tempo de acompanhamento e maiores custos. Já o estudo DIGAMI (Diabetes e infusão de insulina em infarto agudo do miocárdio)[177] mostrou não só que a hiperglicemia aumenta o risco de mortalidade em pacientes diabéticos pós IAM como também que o tratamento intensivo

com insulina diminui a mortalidade a longo prazo em pacientes com glicemia e hemoglobina glicosilada altas na admissão.

Outros estudos também tem mostrado o benéfico do controle da glicemia em situações diferentes. Em um estudo prospectivo em que foram arrolados 1548 pacientes internados em UTI cirúrgica em ventilação mecânica, designados aleatoriamente ou para controle intensivo da glicose (i.e. se glicemia > 110mg % infusão contínua de insulina para manter glicemia entre 80-110) ou para tratamento convencional (i.e. se glicose >215 mg% infusão contínua de glicose para manter glicemia entre 180 e 200). O controle intensivo de glicose nos pacientes mais graves (com tempo de internação no UTI superior à 5 dias) promoveu uma redução de mortalidade na UTI de 42% (8% e 4,6% -controle intensivo de glicemia e tratamento convencional). A manutenção da glicose sanguínea entre 80 e 110mg/dl, proporcionou ainda redução da incidência das seguintes complicações: mortalidade total em 34%, septicemia em 46%, insuficiência renal com necessidade de diálise em 41%, necessidade de transfusão sanguínea em 50%, polineuropatia relacionada a doença aguda em 44%, tratamento com antibiótico em cursos superiores a 10 dias em 35%. Também houve redução no número de dias na internação na UTI (3 dias a menos no grupo de controle intensivo de glicemia) e no hospital [15]. Nesse mesmo estudo [15] o grupo que sofreu controle intensivo da glicemia mostrou uma redução dos níveis de proteína C reativa ao longo do tratamento quando comparado com o grupo do tratamento convencional, o que sugere que o maior controle glicêmico está relacionado à menor liberação de mediadores inflamatórios [124], e que a hiperglicemia que ocorre nos pacientes graves não seja uma adaptação benéfica à doença mas ao contrário predisponha às graves complicações do paciente de UTI (dependência prolongada do tratamento intensivo e morte). Realmente alguns trabalhos demonstraram que a insulina no trauma tem um papel independente do controle da glicemia inibindo o fator de necrose tumoral que causa disfunção endotelial e ativa a cascata de coagulação e o depósito de fibrina [136, 178], e inibindo o fator inibidor de macrófagos, o que pode proteger contra endotoxinas e choque tóxico. Através de uma análise de regressão logística realizado por Van den Berghe et al. [15] foi demonstrado que os resultados obtidos com intervenção foram relacionados ao nível da glicemia e não a dose de insulina infundida sugerindo que o controle metabólico e não outras possíveis ações da insulina foram benéficas. Quando comparado com a normoglicemia, o nível intermediário de glicemia (entre 110-150mg%) obteve um prognóstico pior. Usando o critério de glicemia acima de 110 foi necessário o uso de infusão de insulina em 84% de todos os pacientes.

No TCE, medidas para diminuir a mortalidade, tanto a precoce quanto a tardia, consistem, basicamente, na prevenção de complicações graves através de um eficiente atendimento inicial realizado no sentido de restaurar a perfusão tecidual o mais precocemente possível. Até o momento não existe nenhum estudo que evidencie se o controle da glicemia melhora ou não o prognóstico dos pacientes que sofreram TCE, ou se a hiperglicemia no TCE é tão somente um marcador de gravidade.

Delineamento: ensaio clínico randomizado

Critérios de inclusão:

Homens e mulheres com idade superior à 18 anos portadores ou não de diabetes melito
TCE contuso grave com glasgow menor ou igual à 8
Internação no HPS nas primeiras 24h do trauma

Critérios de exclusão:

Óbito ou morte cerebral nas primeiras 24h de internação
Caquexia ou doença terminal conhecida antes do traumatismo
Choque refratário ao tratamento com duração superior à 12 horas de internação
Pacientes em que a escala de glasgow não pode ser aplicada

Recrutamento:

Serão avaliados de forma prospectiva pacientes consecutivos internados no Hospital de Pronto Socorro com diagnóstico de TCE grave (glasgow menor ou igual a 8). Estes pacientes serão divididos em dois grupos de forma aleatória pareados quanto à idade e ao sexo: grupo 1: controle intensivo da glicemia, Grupo 2: controle convencional da glicemia. Nos demais aspectos os pacientes receberão o atendimento padrão prestado no HPS que está em conformidade com as recomendações internacionais.

Variáveis preditoras:

Randomização em controle intensivo da glicemia (manter HGT entre 80-110 com bomba de infusão de insulina) ou em controle convencional da glicemia (manter HGT menor que 180 com uso de insulina subcutânea ou bomba de infusão contínua de insulina se necessário)

Variáveis confundidoras:

Será observado a medida da pressão arterial, saturação de oxigênio, uso de sedativos e uso de vasopressores através do prontuário e folha de sinais dos pacientes. Também será aplicada escalas de RTS (escala de trauma revisada) para avaliar a gravidade de trauma de outras parte do corpo e a probabilidade de sobrevida na chegada de cada paciente.

Variáveis de desfecho:

- 1) Avaliar se o controle intensivo da glicemia em pacientes com TCE grave (Glasgow abaixo de 8) modifica a evolução neurológica à curto e médio prazo, medido pela escala de Glasgow de desfecho em 1 mês e 6 meses
- 2) Determinar a incidência de hiperglicemia no TCE correlacionando-a com a gravidade do trauma avaliada pela escala de Glasgow e RTS (escala de trauma revisada).
- 3) Correlacionar os níveis de glicemia iniciais com o prognóstico a médio prazo no TCE, medido pela escala de Glasgow de desfecho em 1 mês e 6 meses.
- 4) Avaliar o tempo médio em que a hiperglicemia surge em pacientes com TCE

Aspectos estatísticos:

Hipótese: os pacientes submetidos ao controle intensivo de glicemia tem melhor evolução neurológica do que os pacientes com controle convencional de glicemia

Tamanho da Amostra: A taxa de prognóstico desfavorável no traumatismo crânio encefálico grave em adultos (escala de glasgow de desfecho de 3 ou menos) é de 42% (Rovillas A , Kotsu S, 2000).

O benefício observado nos pacientes submetidos a controle glicêmico estrito variou de 34% menos mortalidade até 50% menos infecção (Van dês Berghe et al). Em nosso caso consideramos significativa diminuição de pacientes com prognóstico desfavorável de 20% o que significa um prognóstico desfavorável em 32% dos pacientes. O número de 84 pacientes ao todo, teria um poder de 90% usando um teste-t e um α de 0,05.

Cronograma inicial do projeto:

Etapa	<u>Maio-Julho</u> <u>2004</u>	<u>Agosto-</u> <u>Setembro 2004</u>	<u>Outubro 2004-</u> <u>Agosto 2005</u>	<u>Outubro- –</u> <u>Dezembro 2005</u>
Elaboração do protocolo	X			
Aprovação pelo comitê de ética		X		
Treinamento da equipe		X		
Coleta de dados			X	
Análise dos resultados				X
Redação do artigo				X

O projeto já foi aprovado pelo comitê de ética do HPS e pelo CNPQ do qual recebeu verba que foi utilizada para compra de fitas de HGT. A equipe foi treinada em janeiro de 2004 . Os dados deveriam ter sido coletados até julho de 2006 mas, devido a imprevistos (tomografo do HPS ficou estragado por 6 meses o período foi prorrogado até setembro de 2007.)

Cronograma do Mestrado

Etapa	Março-Julho 2007	Julho – Setembro 2007	Outubro 2007- Junho 2008	Julho - Novembro 2008
Defesa do projeto	X			
Revisão da literatura		X		
Coleta de dados	X	X		
Análise estatística			X	
Redação do Artigo				X
Defesa da dissertação				X

Referências Bibliográficas

1. National Center for Health Statistics, US Department of Health and Human Services, Public Health Service: *Monthly Vital Statistics report*, in *Advance Report of Final Mortality Statistics*. 1992. p. 1-76.
2. *Update: Years of potential life lost before age 65 - United States 1990 and 1991*, in *Morbidity and Mortality Weekly Report*. p. 251-253.
3. Souza HP, M.L., Eifler LS
Perfil da Unidade de Trauma do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre
<http://www.medstudents.com.br/original/original/uti/uti.htm>.
4. Tonge, J.I., et al., *Traffic-crash fatalities (1968-73): injury patterns and other factors*. *Med Sci Law*, 1977. **17**(1): p. 9-24.
5. Mauritz, W., et al., *Severe traumatic brain injury in Austria IV: intensive care management*. *Wien Klin Wochenschr*, 2007. **119**(1-2): p. 46-55.
6. Lam, A.M., et al., *Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury*. *J Neurosurg*, 1991. **75**(4): p. 545-51.
7. Young, B., et al., *Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients*. *Ann Surg*, 1989. **210**(4): p. 466-72; discussion 472-3.
8. Cochran, A., et al., *Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury*. *J Trauma*, 2003. **55**(6): p. 1035-8.
9. Yendamuri, S., G.J. Fulda, and G.H. Tinkoff, *Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma*. *J Trauma*, 2003. **55**(1): p. 33-8.
10. Yang, S.Y., S. Zhang, and M.L. Wang, *Clinical significance of admission hyperglycemia and factors related to it in patients with acute severe head injury*. *Surg Neurol*, 1995. **44**(4): p. 373-7.
11. Schirmer-Mikalsen, K., et al., *Severe head injury: control of physiological variables, organ failure and complications in the intensive care unit*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007. **51**(9): p. 1194-201.
12. Jeremitsky, E., et al., *The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury*. *J Trauma*, 2005. **58**(1): p. 47-50.
13. Rovlias, A. and S. Kotsou, *The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury*. *Neurosurgery*, 2000. **46**(2): p. 335-42; discussion 342-3.
14. Walia, S. and A.J. Sutcliffe, *The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study*. *Injury*, 2002. **33**(4): p. 339-44.
15. van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the critically ill patients*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(19): p. 1359-67.
16. Van den Berghe, G., et al., *Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients*. *Neurology*, 2005. **64**(8): p. 1348-53.
17. Pittas, A.G., R.D. Siegel, and J. Lau, *Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(18): p. 2005-11.
18. Langouche, L., I. Vanhorebeek, and G. Van den Berghe, *Therapy insight: the effect of tight glycemic control in acute illness*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007. **3**(3): p. 270-8.
19. Reed, C.C., et al., *Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality*. *J Am Coll Surg*, 2007. **204**(5): p. 1048-54; discussion 1054-5.

20. Scalea, T.M., et al., *Tight glycemic control in critically injured trauma patients*. Ann Surg, 2007. **246**(4): p. 605-10; discussion 610-2.
21. Van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm*. Diabetes, 2006. **55**(11): p. 3151-9.
22. Krinsley, J.S., *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(8): p. 992-1000.
23. Van den Berghe, G., *Insulin therapy for the critically ill patient*. Clin Cornerstone, 2003. **5**(2): p. 56-63.
24. Van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the medical ICU*. N Engl J Med, 2006. **354**(5): p. 449-61.
25. Bilotta, F., et al., *The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial*. J Neurosurg Anesthesiol, 2007. **19**(3): p. 156-60.
26. Toschlog, E.A., et al., *Morbidity reduction in critically ill trauma patients through use of a computerized insulin infusion protocol: a preliminary study*. J Trauma, 2007. **62**(6): p. 1370-5; discussion 1375-6.
27. Lacherade, J.C., et al., *Failure to achieve glycemic control despite intensive insulin therapy in a medical ICU: incidence and influence on ICU mortality*. Intensive Care Med, 2007. **33**(5): p. 814-21.
28. Azevedo, J.R., et al., *Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial*. Arq Neuropsiquiatr, 2007. **65**(3B): p. 733-8.
29. Oksanen, T., et al., *Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation*. Intensive Care Med, 2007. **33**(12): p. 2093-100.
30. Shin, S., et al., *Early glucose normalization does not improve outcome in the critically ill trauma population*. Am Surg, 2007. **73**(8): p. 769-72; discussion 772.
31. Collier, B., et al., *The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2005. **29**(5): p. 353-8; discussion 359.
32. Treggiari, M.M., et al., *Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients*. Crit Care, 2008. **12**(1): p. R29.
33. Krinsley, J.S. and A. Grover, *Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes*. Crit Care Med, 2007. **35**(10): p. 2262-7.
34. Vriesendorp, T.M., et al., *Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit*. Crit Care Med, 2006. **34**(11): p. 2714-8.
35. Vriesendorp, T.M., J.H. DeVries, and J.B. Hoekstra, *Hypoglycemia and strict glycemic control in critically ill patients*. Curr Opin Crit Care, 2008. **14**(4): p. 397-402.
36. Clayton, S.B., et al., *Evaluation of an intensive insulin protocol for septic patients in a medical intensive care unit*. Crit Care Med, 2006. **34**(12): p. 2974-8.
37. Krinsley, J.S., *Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients*. Crit Care Med, 2008. **36**(11): p. 3008-13.
38. Marshall, L.F., Gautille, T; Klauber M.R; et al, *The outcome of severe closed head injury*. journal of neurosurgery, 1991. **75**: p. s28-s36.
39. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**(7872): p. 81-4.
40. Jeremitsky, E., et al., *Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion*. J Trauma, 2003. **54**(2): p. 312-9.
41. Scott, J.F., et al., *Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke*. Lancet, 1999. **353**(9150): p. 376-7.

42. Pulsinelli, W.A., et al., *Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus*. Am J Med, 1983. **74**(4): p. 540-4.
43. Scott, J.F., et al., *Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST)*. Stroke, 1999. **30**(4): p. 793-9.
44. Lannoo, E., et al., *Early predictors of mortality and morbidity after severe closed head injury*. J Neurotrauma, 2000. **17**(5): p. 403-14.
45. Rosner, M.J., H.H. Newsome, and D.P. Becker, *Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response*. J Neurosurg, 1984. **61**(1): p. 76-86.
46. Pulsinelli, W.A., et al., *Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat*. Neurology, 1982. **32**(11): p. 1239-46.
47. Wilson, J.T., L.E. Pettigrew, and G.M. Teasdale, *Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use*. J Neurotrauma, 1998. **15**(8): p. 573-85.
48. Merguerian, P.A., et al., *Persistent nonketotic hyperglycemia as a grave prognostic sign in head-injured patients*. Crit Care Med, 1981. **9**(12): p. 838-40.
49. Bochicchio, G.V., et al., *Admission preoperative glucose is predictive of morbidity and mortality in trauma patients who require immediate operative intervention*. Am Surg, 2005. **71**(2): p. 171-4.
50. Bochicchio, G.V., et al., *Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients*. J Trauma, 2005. **58**(5): p. 921-4.
51. Sung, J., et al., *Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients*. J Trauma, 2005. **59**(1): p. 80-3.
52. Laird, A.M., et al., *Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients*. J Trauma, 2004. **56**(5): p. 1058-62.
53. Sung, J., et al., *Admission serum albumin is predictive of outcome in critically ill trauma patients*. Am Surg, 2004. **70**(12): p. 1099-102.
54. Chernow, B., et al., *Hormonal responses to graded surgical stress*. Arch Intern Med, 1987. **147**(7): p. 1273-8.
55. Margulies, D.R., et al., *Relationship of hyperglycemia and severity of illness to neurologic outcome in head injury patients*. Am Surg, 1994. **60**(6): p. 387-90.
56. Hortnagl, H., et al., *The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury*. Intensive Care Med, 1980. **6**(3): p. 169--7.
57. Clifton, G.L., M.G. Ziegler, and R.G. Grossman, *Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury*. Neurosurgery, 1981. **8**(1): p. 10-4.
58. Haider, W., et al., *Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage*. Eur J Intensive Care Med, 1975. **1**(3): p. 115-23.
59. Wortsman, J., S. Frank, and P.E. Cryer, *Adrenomedullary response to maximal stress in humans*. Am J Med, 1984. **77**(5): p. 779-84.
60. Mitchell, A.J., *Clinical implications of poststroke hypothalamo-pituitary adrenal axis dysfunction: A critical literature review*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 1997. **6**(6): p. 377-88.
61. Woolf, P.D., et al., *The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury*. J Neurosurg, 1987. **66**(6): p. 875-82.
62. Gladden, L.B., *Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium*. J Physiol, 2004. **558**(Pt 1): p. 5-30.
63. Michaud, L.J., et al., *Elevated initial blood glucose levels and poor outcome following severe brain injuries in children*. J Trauma, 1991. **31**(10): p. 1356-62.

64. Deloof, T., et al., *Disturbances of the carbohydrate metabolism in acute head trauma*. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1979. **28**(1): p. 113-4.
65. Halter, J.B., J.C. Beard, and D. Porte, Jr., *Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction*. Am J Physiol, 1984. **247**(1 Pt 1): p. E47-52.
66. Mizock, B.A., *Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature*. Am J Med, 1995. **98**(1): p. 75-84.
67. Capes, S.E., et al., *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview*. Lancet, 2000. **355**(9206): p. 773-8.
68. Hamill, R.W., et al., *Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury*. Ann Neurol, 1987. **21**(5): p. 438-43.
69. Langfitt, T.W., J.D. Weinstein, and N.F. Kassell, *Cerebral Vasomotor Paralysis Produced by Intracranial Hypertension*. Neurology, 1965. **15**: p. 622-41.
70. Bessey, P.Q., et al., *Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury*. Ann Surg, 1984. **200**(3): p. 264-81.
71. Pentelenyi, T., et al., *Alterations of the basal serum insulin and blood glucose in brain-injured patients*. Injury, 1979. **10**(3): p. 201-8.
72. King, L.R., et al., *Glucose tolerance and plasma insulin in cranial trauma*. Ann Surg, 1971. **173**(3): p. 337-43.
73. Rehncrona, S., I. Rosen, and B.K. Siesjo, *Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 1. Biochemistry and neurophysiology*. J Cereb Blood Flow Metab, 1981. **1**(3): p. 297-311.
74. Kalimo, H., et al., *Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 2. Histopathology*. J Cereb Blood Flow Metab, 1981. **1**(3): p. 313-27.
75. Paljarvi, L., et al., *Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: quantitative ultrastructural changes in capillaries of rat cerebral cortex*. Acta Neuropathol, 1983. **60**(3-4): p. 232-40.
76. Cherian, L., J.C. Goodman, and C.S. Robertson, *Hyperglycemia increases brain injury caused by secondary ischemia after cortical impact injury in rats*. Crit Care Med, 1997. **25**(8): p. 1378-83.
77. Gisselsson, L., M.L. Smith, and B.K. Siesjo, *Influence of preischemic hyperglycemia on osmolality and early postischemic edema in the rat brain*. J Cereb Blood Flow Metab, 1992. **12**(5): p. 809-16.
78. Gisselsson, L., M.L. Smith, and B.K. Siesjo, *Hyperglycemia and focal brain ischemia*. J Cereb Blood Flow Metab, 1999. **19**(3): p. 288-97.
79. Li, P.A., et al., *Hyperglycemia-exaggerated ischemic brain damage following 30 min of middle cerebral artery occlusion is not due to capillary obstruction*. Brain Res, 1998. **804**(1): p. 36-44.
80. Wagner, K.R., et al., *Hyperglycemic versus normoglycemic stroke: topography of brain metabolites, intracellular pH, and infarct size*. J Cereb Blood Flow Metab, 1992. **12**(2): p. 213-22.
81. Anderson, R.E., et al., *Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra*. Stroke, 1999. **30**(1): p. 160-70.
82. Katsura, K., et al., *Extra- and Intracellular pH in the Brain During Ischaemia, Related to Tissue Lactate Content in Normo- and Hypercapnic rats*. Eur J Neurosci, 1992. **4**(2): p. 166-176.
83. Kraig, R.P., W.A. Pulsinelli, and F. Plum, *Hydrogen ion buffering during complete brain ischemia*. Brain Res, 1985. **342**(2): p. 281-90.

84. Li, P.A., et al., *Critical values for plasma glucose in aggravating ischaemic brain damage: correlation to extracellular pH*. Neurobiol Dis, 1995. **2**(2): p. 97-108.
85. Zygun, D.A., et al., *Hyperglycemia and brain tissue pH after traumatic brain injury*. Neurosurgery, 2004. **55**(4): p. 877-81; discussion 882.
86. Rehncrona, S., et al., *Brain cortical fatty acids and phospholipids during and following complete and severe incomplete ischemia*. J Neurochem, 1982. **38**(1): p. 84-93.
87. Siesjo, B.K., *Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia*. J Neural Transm Suppl, 1978(14): p. 17-22.
88. Bazan, N.G., Jr., *Effects of ischemia and electroconvulsive shock on free fatty acid pool in the brain*. Biochim Biophys Acta, 1970. **218**(1): p. 1-10.
89. Gercken, G. and C. Brauning, *Quantitative determination of hydrolysis products of phospholipids in the ischaemic rat brain*. Pflugers Arch, 1973. **344**(3): p. 207-15.
90. Paschen, W., W. van den Kerchhoff, and K.A. Hossmann, *Glycerol as an indicator of lipid degradation in bicuculline-induced seizures and experimental cerebral ischemia*. Metab Brain Dis, 1986. **1**(1): p. 37-44.
91. Bertrand, N., H. Ishii, and M. Spatz, *Regional and temporal glycerol changes induced by forebrain ischemia in gerbils*. Neurosci Lett, 1992. **148**(1-2): p. 81-4.
92. Hillered, L., et al., *Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **64**(4): p. 486-91.
93. Diaz-Parejo, P., et al., *Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma*. Intensive Care Med, 2003. **29**(4): p. 544-50.
94. Reinstrup, P., et al., *Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery*. Neurosurgery, 2000. **47**(3): p. 701-9; discussion 709-10.
95. Fray, A.E., et al., *The mechanisms controlling physiologically stimulated changes in rat brain glucose and lactate: a microdialysis study*. J Physiol, 1996. **496** (Pt 1): p. 49-57.
96. Forsyth, R.J., *Astrocytes and the delivery of glucose from plasma to neurons*. Neurochem Int, 1996. **28**(3): p. 231-41.
97. Jansson, P.A., et al., *Characterization by microdialysis of intracellular glucose level in subcutaneous tissue in humans*. Am J Physiol, 1988. **255**(2 Pt 1): p. E218-20.
98. Benveniste, H., A.J. Hansen, and N.S. Ottosen, *Determination of brain interstitial concentrations by microdialysis*. J Neurochem, 1989. **52**(6): p. 1741-50.
99. Hickner, R.C., et al., *The ethanol technique of monitoring local blood flow changes in rat skeletal muscle: implications for microdialysis*. Acta Physiol Scand, 1992. **146**(1): p. 87-97.
100. Rosdahl, H., et al., *Interstitial glucose and lactate balance in human skeletal muscle and adipose tissue studied by microdialysis*. J Physiol, 1993. **471**: p. 637-57.
101. Li, P.A., et al., *The influence of plasma glucose concentrations on ischemic brain damage is a threshold function*. Neurosci Lett, 1994. **177**(1-2): p. 63-5.
102. Ekholm, A., T. Kristian, and B.K. Siesjo, *Influence of hyperglycemia and of hypercapnia on cellular calcium transients during reversible brain ischemia*. Exp Brain Res, 1995. **104**(3): p. 462-6.
103. Siesjo, B.K., et al., *Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissues in vitro*. J Cereb Blood Flow Metab, 1985. **5**(2): p. 253-8.
104. Li, P.A., et al., *Production of hydroxyl free radical by brain tissues in hyperglycemic rats subjected to transient forebrain ischemia*. Free Radic Biol Med, 1999. **27**(9-10): p. 1033-40.
105. Gupta, A.K., et al., *Extracellular Brain pH and Outcome following Severe Traumatic Brain Injury*. J Neurotrauma, 2004. **21**(6): p. 678-84.

106. Marsh, W.R., R.E. Anderson, and T.M. Sundt, Jr., *Effect of hyperglycemia on brain pH levels in areas of focal incomplete cerebral ischemia in monkeys*. J Neurosurg, 1986. **65**(5): p. 693-6.
107. Smith, M.L., R. von Hanwehr, and B.K. Siesjo, *Changes in extra- and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and in moderately hypoglycemic rats*. J Cereb Blood Flow Metab, 1986. **6**(5): p. 574-83.
108. Kraig, R.P., et al., *Hydrogen ions kill brain at concentrations reached in ischemia*. J Cereb Blood Flow Metab, 1987. **7**(4): p. 379-86.
109. Goldman, S.A., et al., *The effects of extracellular acidosis on neurons and glia in vitro*. J Cereb Blood Flow Metab, 1989. **9**(4): p. 471-7.
110. Schurr, A., *Bench-to bedside review: a possible resolution of the glucose paradox of cerebral ischemia*. Crit Care, 2002. **6**(4): p. 330-4.
111. Li, P.A., et al., *Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia*. Stroke, 2000. **31**(1): p. 183-92.
112. Schinder, A.F., et al., *Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity*. J Neurosci, 1996. **16**(19): p. 6125-33.
113. Zerr, K.J., et al., *Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations*. Ann Thorac Surg, 1997. **63**(2): p. 356-61.
114. Golden, S.H., et al., *Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1408-14.
115. Khaodhiar, L., K. McCowen, and B. Bistran, *Perioperative hyperglycemia, infection or risk?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 1999. **2**(1): p. 79-82.
116. Oldenborg, P.A. and J. Sehlin, *Hyperglycemia in vitro attenuates insulin-stimulated chemokinesis in normal human neutrophils. Role of protein kinase C activation*. J Leukoc Biol, 1999. **65**(5): p. 635-40.
117. von Kanel, R., P.J. Mills, and J.E. Dimsdale, *Short-term hyperglycemia induces lymphopenia and lymphocyte subset redistribution*. Life Sci, 2001. **69**(3): p. 255-62.
118. Guha, M., et al., *Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways*. J Biol Chem, 2000. **275**(23): p. 17728-39.
119. Sampson, M.J., et al., *Monocyte and neutrophil adhesion molecule expression during acute hyperglycemia and after antioxidant treatment in type 2 diabetes and control patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. **22**(7): p. 1187-93.
120. Montori, V.M., B.R. Bistran, and M.M. McMahon, *Hyperglycemia in acutely ill patients*. JAMA, 2002. **288**(17): p. 2167-9.
121. Lin, L.H. and H.W. Hopf, *Paradigm of the injury-repair continuum during critical illness*. Crit Care Med, 2003. **31**(8 Suppl): p. S493-5.
122. Vogelzang, M., et al., *Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients*. J Trauma, 2006. **60**(4): p. 873-7; discussion 878-9.
123. Flakoll, P.J., J.O. Hill, and N.N. Abumrad, *Acute hyperglycemia enhances proteolysis in normal man*. Am J Physiol, 1993. **265**(5 Pt 1): p. E715-21.
124. Hansen, T.K., et al., *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, 2003. **88**(3): p. 1082-8.
125. Langouche, L., et al., *Effect of insulin therapy on coagulation and fibrinolysis in medical intensive care patients*. Crit Care Med, 2008. **36**(5): p. 1475-80.
126. Guvener, M., et al., *Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting*. Endocr J, 2002. **49**(5): p. 531-7.

127. Norhammar, A., et al., *Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study*. Lancet, 2002. **359**(9324): p. 2140-4.
128. Wiener, R.S., D.C. Wiener, and R.J. Larson, *Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis*. JAMA, 2008. **300**(8): p. 933-44.
129. Finfer, S., et al., *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1283-97.
130. Bilotta, F., et al., *Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients*. Anesthesiology, 2009. **110**(3): p. 611-9.
131. Jeschke, M.G., et al., *Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats*. Endocrinology, 2004. **145**(9): p. 4084-93.
132. Dandona, P., et al., *Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect?* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3257-65.
133. Jeschke, M.G., D. Klein, and D.N. Herndon, *Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma*. Ann Surg, 2004. **239**(4): p. 553-60.
134. Jeschke, M.G., et al., *Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma*. Mol Med, 2002. **8**(8): p. 443-50.
135. Das, U.N., *Is insulin an antiinflammatory molecule?* Nutrition, 2001. **17**(5): p. 409-13.
136. Kwoun, M.O., et al., *Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1997. **21**(2): p. 91-5.
137. Svedjeholm, R., et al., *Trauma metabolism and the heart: studies of heart and leg amino acid flux after cardiac surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **38**(1): p. 1-5.
138. Finney, S.J., et al., *Glucose control and mortality in critically ill patients*. JAMA, 2003. **290**(15): p. 2041-7.
139. Brundage, S.I., et al., *Insulin increases the release of proinflammatory mediators*. J Trauma, 2008. **65**(2): p. 367-72.
140. Soop, M., et al., *Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. **282**(6): p. E1276-85.
141. Zauner, A., et al., *Severity of insulin resistance in critically ill medical patients*. Metabolism, 2007. **56**(1): p. 1-5.
142. Mitrakou, A., et al., *Pathway and carbon sources for hepatic glycogen repletion in dogs*. Am J Physiol, 1991. **260**(2 Pt 1): p. E194-202.
143. Auer, R.N. and B.K. Siesjo, *Biological differences between ischemia, hypoglycemia, and epilepsy*. Ann Neurol, 1988. **24**(6): p. 699-707.
144. Fujioka, M., et al., *Specific changes in human brain after hypoglycemic injury*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 584-7.
145. de Courten-Myers, G.M., et al., *Normoglycemia (not hypoglycemia) optimizes outcome from middle cerebral artery occlusion*. J Cereb Blood Flow Metab, 1994. **14**(2): p. 227-36.
146. Bhatia, A., B. Cadman, and I. Mackenzie, *Hypoglycemia and cardiac arrest in a critically ill patient on strict glycemic control*. Anesth Analg, 2006. **102**(2): p. 549-51.
147. Brunkhorst, F.M., et al., *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med, 2008. **358**(2): p. 125-39.
148. Marik, P.E. and J. Varon, *Intensive insulin therapy in the ICU: is it now time to jump off the bandwagon?* Resuscitation, 2007. **74**(1): p. 191-3.
149. *Glucontrol Study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients. clinical trial Registry 2006.*
www.clinicaltrials.gov/show/NCT000107601.

150. Vanhorebeek, I., L. Langouche, and G. Van den Berghe, *Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies*. Chest, 2007. **132**(1): p. 268-78.
151. Vespa, P., et al., *Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury*. Crit Care Med, 2006. **34**(3): p. 850-6.
152. Vespa, P.M., et al., *Pericontusional brain tissue exhibits persistent elevation of lactate/pyruvate ratio independent of cerebral perfusion pressure*. Crit Care Med, 2007. **35**(4): p. 1153-60.
153. Bilotta, F., et al., *Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial*. Neurocrit Care, 2008. **9**(2): p. 159-66.
154. Miller, S.I., et al., *Hypoglycemia as a manifestation of sepsis*. Am J Med, 1980. **68**(5): p. 649-54.
155. Vriesendorp, T.M., et al., *Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2006. **34**(1): p. 96-101.
156. Smith, W.D., et al., *Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients*. Am J Health Syst Pharm, 2005. **62**(7): p. 714-9.
157. Rood, E., et al., *Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose regulation*. J Am Med Inform Assoc, 2005. **12**(2): p. 172-80.
158. Robertson, C.S., et al., *The effect of glucose administration on carbohydrate metabolism after head injury*. J Neurosurg, 1991. **74**(1): p. 43-50.
159. Bergsneider, M., et al., *Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study*. J Neurosurg, 1997. **86**(2): p. 241-51.
160. Hamlin, G.P., et al., *Increased expression of neuronal glucose transporter 3 but not glial glucose transporter 1 following severe diffuse traumatic brain injury in rats*. J Neurotrauma, 2001. **18**(10): p. 1011-8.
161. De Feo, P., et al., *Comparison of glucose counterregulation during short-term and prolonged hypoglycemia in normal humans*. Diabetes, 1986. **35**(5): p. 563-9.
162. Mizock, B.A., *Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2001. **15**(4): p. 533-51.
163. Siesjo, B.K., M. Ingvar, and D. Pelligrino, *Regional differences in vascular autoregulation in the rat brain in severe insulin-induced hypoglycemia*. J Cereb Blood Flow Metab, 1983. **3**(4): p. 478-85.
164. Voll, C.L. and R.N. Auer, *The effect of postischemic blood glucose levels on ischemic brain damage in the rat*. Ann Neurol, 1988. **24**(5): p. 638-46.
165. Busch, E., et al., *Potassium-induced cortical spreading depressions during focal cerebral ischemia in rats: contribution to lesion growth assessed by diffusion-weighted NMR and biochemical imaging*. J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(6): p. 1090-9.
166. Strong, A.J., et al., *Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain*. Stroke, 2002. **33**(12): p. 2738-43.
167. Strong, A.J., et al., *Factors influencing the frequency of fluorescence transients as markers of peri-infarct depolarizations in focal cerebral ischemia*. Stroke, 2000. **31**(1): p. 214-22.
168. Suh, S.W., et al., *Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase*. J Clin Invest, 2007. **117**(4): p. 910-8.
169. Reinhart, K., et al., *[Study protocol of the VISEP study. Response of the SepNet study group]*. Anaesthesist, 2008. **57**(7): p. 723-8.
170. Kraus, J.F., *Epidemiology of head injury*. second ed. Head Injury. 1987, Baltimore: Williams & Wilkins.
171. Kalsbeek, W.D., et al., *The National Head and Spinal Cord Injury Survey: major findings*. J Neurosurg, 1980. **Suppl**: p. S19-31.

172. Trunkey, D.D., *Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research.* Sci Am, 1983. **249**(2): p. 28-35.
173. Landsberg L, Y., *Catecholamines and adrenal medulla*, in *Textbook of Endocrinology*, J.D. Wilson, Editor. 1985, WB Saunders: Philadelphia. p. 891-865.
174. Sieber, F.E. and R.J. Traystman, *Special issues: glucose and the brain.* Crit Care Med, 1992. **20**(1): p. 104-14.
175. Bruno, A., et al., *Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial.* Neurology, 2002. **59**(5): p. 669-74.
176. Williams, L.S., et al., *Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke.* Neurology, 2002. **59**(1): p. 67-71.
177. Malmberg, K., et al., *Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study.* Circulation, 1999. **99**(20): p. 2626-32.
178. Svensson, S., et al., *Trauma metabolism and the heart. Uptake of substrates and effects of insulin early after cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **99**(6): p. 1063-73.

Consentimento informado

Prezado Familiar

Sabe-se que a hiperglicemia (açúcar alto no sangue) deve ser tratada em pacientes graves internados em CTI. No Hospital de Pronto Socorro a hiperglicemia é tratada de duas formas: injeção de insulina na veia ou injeção de insulina subcutânea.

Gostaríamos da sua autorização para que seu familiar participe de uma pesquisa para que possamos estabelecer qual dos dois tipos de tratamento para hiperglicemia usados nesse hospital é melhor. Todos os pacientes que participarem dessa pesquisa serão sorteados para receber um dos dois tipos de tratamento. Além disso, os pacientes serão acompanhados na CTI e serão reavaliados 1 mês e 6 meses após internação.

A participação ou não do seu familiar não vai causar nenhuma mudança no atendimento que ele receberá nesse hospital. Todos os resultados dos exames e as informações que coletarmos de seu familiar são de absoluto sigilo e serão exclusivamente usados para pesquisa.

Se você tem qualquer pergunta sobre este estudo, por favor pergunte ao médico que está atendendo seu familiar.

Esperamos poder usar esses dados para melhorar nosso atendimento aos pacientes.

Obrigada pela sua atenção

Eu, _____, autorizo que
_____ meu/minha
_____ participe desse estudo.

_____ assinatura.

PortoAlegre _____ / _____ / _____

Padronização do uso de insulina contínua : informações à equipe de enfermagem

Orientações para infusão de insulina (solução válida por 24h)

- 1) lavar o equipo com a solução de insulina (20-30ml) antes de conectá-lo ao paciente
- 2) 1ml=1U

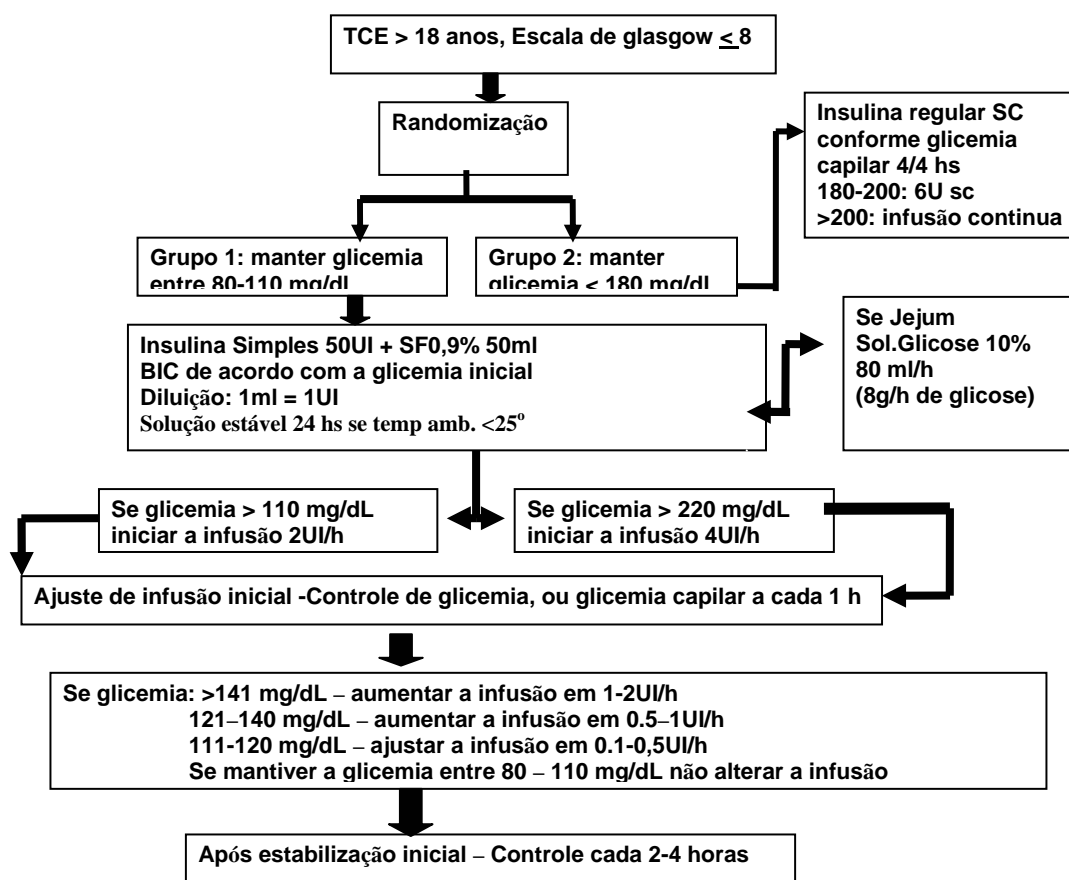
Ajuste da dose de insulina para manter a glicemia entre 80-100: se glicemia

- 1) >140: aumentar 1 ou 2 ml/h
- 2) entre 121-140: aumentar 0,5 ou 1ml/h
- 3) entre 111-120: aumentar 0,1 ou 0,5ml/h
- 4) se a glicose estiver entre 80-110: não alterar a infusão

Após a estabilização inicial (glicemia estável entre 80-110)

- 1) se o HGT estiver estável após 3 medidas espaçar para 2-4horas
- 2) se a glicemia cair de 50% do último controle, diminuir pela metade a infusão (controle em 1h)
- 3) se glicemia 61-80: diminuir a infusão dependendo do valor anterior (%de queda da glicemia) controle em 1h
- 4) se glicemia 41-60: parar a insulina e garantir aporte basal de glicose . Controle em 1h
- 5) se glicemia< 40 parar a insulina, bolus de glicose a 50% 20ml EV, garantir aporte basal de glicose . controle em 1h
- 6) se a glicose cair mais de 20% com infusão estável, reduzir a dose em 20%, checar em 1h
- 7) se a dieta for interrompida: reduzir ou parar a infusão de insulina

ALGORITMO: (adaptado de van den Berghe G, et al [15])



Ajuste da dose após estabilização inicial

- Se glicemia cair >50% do valor do último controle, diminuir pela metade a infusão (controle da glicemia em 1h)
- Se glicemia 61-80mg/dl – diminuir a infusão dependendo do valor anterior (% queda glicemia)-controle em 1h
- Se glicemia 41-60mg/dl- parar a infusão de insulina (garantir aporte basal de glicose)-controle em 1h
- Se glicemia <40mg/dl, fazer bolus de glicose a 50% -20ml EV. Parar a infusão e aguardar a próxima hora para checar
- Se glicemia na faixa de 80-110, cair mais do que 20%, reduzir a infusão em 20%

ESCALA DE COMA DE GLASGOW

Abertura Ocular	
Espontânea	4
Estímulo verbal	3
Estímulo doloroso	2
Ausente	1
Resposta Verbal	
Orientada	5
Confusa	4
Palavras inapropriadas	3
Palavras incompreensíveis	2
Ausente	1
Resposta Motora	
Obedece a comando	6
Localiza estímulo doloroso	5
Retira membro à dor	4
Flexão anormal	3
Extensão anormal	2
Ausente	1

INJURY SEVERITY SCORE (ISS)

Cabeça/pescoço	Face	Tórax	Abdome/orgãos pélvicos	Extremidades /ossos pélvicos	externos
1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6

Nota: Soma do quadrado das lesões mais graves nas 3 regiões mais afetadas

1- MENOR	2- MAIOR	3- SEVERA SEM RISCO DE VIDA	4:SEVERA COM RISCO DE VIDA	5:CRÍTICO SOBREVIDA INCERTA
CABEÇA/PESCOÇO				
Cefaléia/tonturas 2ª. ao trauma de crânio. Tensão cervical sem fratura ou deslocamento	Amnésia após o acidente. Letargia/torpor/obnubilação: pode ser acordado ao estímulo verbal Inconsciente <1 h Fratura simples de crânio Contusão de tireóide Lesão de plexo braquial Deslocamento ou fratura, processo transverso, espinhoso da coluna cervical Pequena fratura por compressão da coluna cervical (≤ 20%)	Inconsciente 1-6 h sem déficit Inconsciente < 1 h com déficit neurológico Fratura de base de crânio Fratura com componente cominutivo ou afundamento Contusão cerebral ou hemorragia subaracnóideia Ruptura de íntima ou trombose de artéria carótida Contusão de faringe, laringe Contusão de medula cervical Deslocamento ou fratura de lâmina, corpo, pedículo ou faceta de coluna cervical Fratura por compressão >1 vértebra ou >20% da altura anterior	Inconsciente 1-6 h com déficit neurológico Inconsciente 6-24 horas Resposta apropriada somente com estímulos dolorosos Fratura de crânio com depressão > 2 cm, ruptura de dura ou perda de tecido Hematoma intracraniano <100 cc Lesão incompleta de medula cervical Esmagamento de laringe Ruptura da íntima /trombose da artéria carótida com déficit neurológico	Inconsciente com movimentos impróprios Inconsciente por mais que 24 h Lesão de tronco cerebral Hematoma cerebral > 100 cc Lesão completa de medula C4 ou abaixo
FACE				
Abrasão na córnea Laceração superficial da língua Fratura nasal ou ramo mandibular Fratura de dente/avulsão ou deslocamento	Fratura de zigomático, órbita, corpo ou subcondiliana da mandíbula Fratura LeFort 1 Laceração de esclera ou córnea	Laceração de nervo óptico Fratura e LeFort II	Fratura de LeFort III	
TÓRAX				
Fratura de costela* Tensão em coluna torácica Contusão em parede torácica Contusão de esterno* *Adicionar 1 no AIS se associado hemo ou pneumotórax ou hemo-pneumomediastino	2-3 fraturas de costelas* Fratura de esterno Deslocamento ou fratura de processo transverso ou espinhoso de vértebra torácica Compressão menor de medula torácica (≤20%)	Contusão pulmonar ≤ 1 lobo Hemo ou pneumotórax unilateral Ruptura de diafragma Fratura de ≥ 4 costelas Ruptura da íntima ou pequena laceração/trombose da artéria inominada ou subclávia Pequena queimadura por inalação Deslocamento ou fratura da lâmina, corpo, pedículo, pedículo ou faceta da coluna torácica Fratura por compressão >1 vértebra ou mais de 20% na altura Contusão da medula com sinais neurológicos transitórios	Contusão pulmonar multilobar ou laceração Hemo/pneumotórax bilateral Tórax flácido Contusão miocárdica Pneumotórax hipertensivo Hemotórax > 1000 cc Fratura de traquéia Laceração da íntima da aorta Laceração maior da subclávia ou da artéria inominada Síndrome medular incompleta	Laceração maior da aorta Laceração cardíaca Ruptura de brônquio ou traquéia Tórax flácido/queimadura por inalação necessitando de ventilação mecânica Separação laringotraqueal Laceração multilobular com pneumotórax hipertensivo Hemopneumomediastino ou hemotórax >1000 cc Laceração ou lesão completa de medula
ABDOME				
Abrasão/contusão Laceração superficial do escroto, vagina, períneo Hematúria tensão na coluna lombar	Contusão/laceração superficial estômago, mesentérico, intestino delgado, bexiga, ureter, uretra Pequena contusão/laceração do rim, fígado, baço, pâncreas Contusão duodeno/colón Deslocamento ou fratura de processo transverso ou espinhoso da coluna lombar (< 20%) Lesão de raiz nervosa	Laceração de duodeno cólon reto Perfuração de intestino delgado/mesentérico bexiga, ureter, uretra Contusão maior ou laceração menor com envolvimento de vaso maior ou hemoperitônio Hematoma de retroperitônio Deslocamento ou fratura de lâmina, corpo, faceta ou pedículo da coluna lombar Fratura de compressão de > 1 vértebra ou 20% da altura anterior Contusão de medula com sinais neurológicos transitórios	Perfuração do estômago, duodeno, cólon reto Perfuração com perda de tecido de estômago, bexiga, intestino delgado/ ureter, uretra Laceração maior do fígado Laceração maior da artéria ilíaca Síndrome medular incompleta Descolamento prematuro de placenta	Perfuração com perda de tecido ou grosseira contaminação do duodeno cólon reto Ruptura complexa do fígado, baço, rim, pâncreas
EXTREMIDADES				
Contusão de cotovelo, ombro, pulso, tornozelo Fratura/luxação de quirodactilo, pododactilo Luxação acromioclavicular, ombro, cotovelo, quadril pulso, tornozelo, quirodactilo, pododactilo	Fratura de úmero*, rádio*, ulna*, fíbula, tibia*, clavícula, escápula, carpo, metacarpo, calcâneo, tarso, ramo púbico ou simples de pélvis Luxação do cotovelo, ombro, mão e artyculação acrómio clavicular Laceração maior de músculo/tendão Pequena laceração/ruptura da íntima a. axilar, a. braquial, poplítea, veia femoral v poplítea	Fratura pélvica cominutiva Fratura de fêmur Luxação de pulso/tornozelo/quadril/joelho Amputação abaixo ou acima do joelho Ruptura ligamenta do joelho Laceração de nervo ciático Ruptura ou pequena laceração da íntima da art. Femural Laceração maior ou trombose da a. axilar ou poplítea;veia femoral, axilar ou poplítea	Fratura da pelve por esmagamento Trauma acima dos joelhos amputação/ Lesão por esmagamento Laceração maior da a. braquial ou femural Queimadura de 2 ou 3º. graus	Fratura aberta da pelve por esmagamento* *Adicionar 1 se a fratura for aberta luxada ou cominutiva
EXTERNO				
Abrasão/contusão ≤ 25 cm da face/ mão < 50 cm no corpo Laceração superficial: ≤ 5 cm na face/mão; ≤ 10 cm no corpo Queimadura de 1º. grau até 100%, 2-3graus/desenlramento até 10% da sup corporal	Abrasão/contusão > 25 cm da face/ mão > 50 cm no corpo Laceração superficial: > 5 cm na face/mão; > 10 cm no corpo Queimadura de 2-3 graus/ desenlramento 10-19 % da sup corporal	Queimadura de 2-3 graus/ desenlramento 20-29 % da sup corporal	Queimadura de 2-3 graus/ desenlramento 30-39 % da sup corporal	Queimadura de 2-3 graus/ desenlramento 40-89 % da sup corporal

ESCORE REVISADO DE TRAUMA

<i>Escala de glasgow</i>	<i>PA sistólica</i>	<i>Freq. Resp</i>	<i>valor</i>
13-15	>89	10-29	4
9-12	76-89	>29	3
6-8	50-75	6-9	2
4-5	1-49	1-5	1
3	0	0	0

RTS: $(0,9368 \times \text{Glasgow}) + (0,77326 \times \text{PA sistólica}) + (0,2908 \times \text{FR})$

Probabilidade de sobrevida para valores inteiros do Escore de trauma revisado (RTS)

<i>ESCORE DE TRAUMA REVISADO (RTS)</i>	<i>PROBABILIDADE DE SOBREVIDA (em percentagem)</i>
8	98,8
7	96,9
6	91,9
5	80,7
4	60,5
3	36,1
2	17,2
1	7,1
0	2,7

Sepsis: 2 de 4 dos seguintes critérios de inflamação sistêmica:

- a) temperatura axilar ≥ 38 °C ou menor que 36
- b) FC > 90
- c) FR > 20 ou Pco2 < 32
- d) Leucócitos > 10000 ou < 40000 ou > 10% de formas jovens

Choque séptico: sepsis + : PA < 90 (após cristalóide 20-30 ml/kg em 30 min) ou lactato > 4

Insuficiência renal : aumento de 0,5 na creatinina acima do basal ou creatinina > 2

SARA : uma relação PaO2/FiO2 <300 com aparecimento de infiltrado pulmonar bilateral

consistente com a presença de edema sem sinais clínicos de insuficiência ventricular esquerda

Rabdomiólise: aumento de pelo menos 5 vezes o valor normal da CPK associado a presença de fraturas ou lesões musculares.

Apache II

Variável fisiológica	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura° C	>41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
PAM	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
FC	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
FR	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
A-aO2 se Fio2>0,5	>500	350-499	200-349		>200				
PO2 se Fio2,<0,5					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	>7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Sódio	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potássio	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina	>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematócrito	>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucócitopenetria (em 1000)	>40		20-39,9	15-19,9	2-14,9		1-2,9		<1
15-Glasgow									
Total PFA									

*Se IRA multiplicar a variável por 2

Idade	Pontos
<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

Total:
PFA+idade+d.crônica

Doença Crônica

a) casos clínicos e cirúrgicos urgentes: 5 pontos

b) cirurgia prolongada: 2 pontos

Fígado: cirrose comprovada por piópsia ou hipertensão porta

Coração: ICC classe IV

Pulmão: doença pulmonar restritiva ou obstrutiva incapacitante ou documentação

Hipoxemia hipercapnia ou hipertensão pulmonar

Renal: paciente em programa de diálise crônica

Imunológico: uso de imunossupressor, quimioterapia, radioterapia, cortocoterapia prolongada ou doença imunossupressora como leucemia, linfoma ou SIDA

Instrumento de coleta de dados

IDENTIFICAÇÃO

- 01) Nome: _____
02) Idade: _____ anos 03) Sexo: F () M ()
04) nº prontuário: _____
05) Endereço: _____
06) Bairro: _____
07) Cidade: _____
08) tel: _____ tel: _____

Chegada- Permanência- Desfecho- () TCE

- 09) data da chegada: ____/____/200__ hora ____:____
10) local de origem: _____
11) tempo de trauma na chegada: ____ h ____ min
12) Data da saída da Poli: ____/____ hora ____:____ tempo no Poli: ____ h
Destino: 1-CTI, 2 BC+CTI, 3:óbito, 4:transferência, 6:enfermaria, 7: alta

Volume infundido no pré-UTI: _____

- 13) Data da saída da CTI: ____/____ hora ____:____ tempo na CTI: ____ h
14) Data da () alta ____/____/200__
() óbito ____/____/200__
() transferência ____/____/200__

15) CAUSA DO ÓBITO: _____

16) glicemia na chegada: _____
Data: _____ hora: _____ da 1ª. Glicemia acima de 110

17) glasgow após ressuscitação: ____AO:() RV:() RM:()

18) MECANISMO DO TRAUMA:

1= atropelamento
 2=moto
 3=carro
 4=queda de altura

5=agressão física
 6=queda de bicicleta
 7=outro _____
 8=PAF

9=queda de altura: __mts
 10= capotagem

19) RTS (Valores: 4; 3; 2; 1 e 0)

freq resp	PA sistólica	glasgow
10-29	> 89	13-15
>29	76-89	9 -12
6-9	50-75	6 - 8
1-5	1-49	4 - 5
0	0	<4

CONVENÇÃO
 Sem registro da FR
 Eupneico:4
 Taquipneico 2
 Bradipneuco: 1
 Apneia:0
 Entubado: 2, a menos que referido como ventilando bem (4), ou em apneia (0)

RTS = 0,9.(GCS) + 0,7.(PASv) + 0,3.(FRV)
 20) RTS= _____ + _____ + _____ =

21) ISS

Cabeça/pescoço	Face	Tórax	Abdome/ órgãos pélvicos	Extremidades/ Ossos pélvicos	Externo
1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6

ISS= _____²+ _____² + _____² =

22)Traumas associados: ()penetrante () não penetrante

Cabeça e pescoço: _____

Face: _____

Tórax: _____

Abdome/órgãos pélvicos: _____

Extremidades: _____

ossos pélvicos: _____

Externo _____

23) APACHE: _____

24) Algum procedimento de Emergência? sim() não()

25) cirurgia: sim () não () data: ____/____/200__

26) tipo de cirurgia:

1=craniotomia	5=fratura exposta	9:dve
2=laparotomia	6=não fez cirurgia	10:bucofacial
3=toracotomia	7=by-pass	11:traqueostomia
4=drenagem de tórax	8=amputação mi	12:_____

Dados do TCE: (preencher dados da gasometria e choque procedimentos)

27) Tomografia:

1=contusão
2=fratura de crânio
3=pneumoencéfalo
4=fratura de órbita
5=fratura de mandíbula
6=isquêmico
7=hematoma extradural
8=hematoma subdural
9=lesão axonal difusa
10=hemorragia subaracnóide
11:hidrocefalia
12:_____

28: Corticosteroides/dose: _____ dias: _____

29: Manitol/dose: _____ dias: _____

30: Comorbidades:

historio prévia de DM: 1-sim 2 não 31:tipo

AVC 1-sim 2 não

IAM 1-sim 2 não

HAS 1-sim 2 não

Alcolismo 1-sim 2 não

Tabagismo 1-sim 2 não

Drogadição: 1-sim 2 não Qual: _____

Outros: _____

31: Medicações que usava: _____

32: Complicações respiratórias e outras:

() contusão pulmonar

() SARA (PaO₂/FiO₂ <300 + infiltrado -ICE)

() pneumonia

() sepse (2 de 4 critérios na presença de infecção (febre ou hipotermia - >38 ou <36: taquicardia >90 bpm: taquipnéia - >20 rpm ou PaCO₂ >32 mmHg ou necessidade de ventilação mecânica: alterações de leucócitos-leucócitos >12.000 ou <4.000 ou bastões >10%) início: _____ Término: _____

() choque séptico: data de início: _____ Término: _____

() vasopressores Tipo: _____ número de dias: _____

() rabdomiólise (cpk >5x o máximo)

() ira se positivo complete os exames.

Diálise () 1-sim) 2- não Data do início: _____ Final: _____ tipo: _____

Anúria () oligúria () diurese mantida ()

() necessidade de transfusão n. De CHAD: _____

() polineuropatia relacionada à doença aguda

33) antibioticoprofilaxia sim () não ()

cirurgia: sim () não () data: ____/____/200__

tipo: _____

34) ATB terapêutico: sim () não ()

Qual o esquema? _____

Foco: _____ Agente: _____

35) ATB terapêutico: sim () não ()

Qual o esquema? _____

Foco: _____ Agente: _____

36) Intubação: data intubação _____ data extubação: _____

Dias de tubo: _____

38) Tipo de sedação usada antes

37) Ventilação mecânica: início: __/__/__ Fim: _____ dias de VM: _____

38) Sedação utilizada:

() Contínua - dias _____

() Intermitente - dias _____

56) Traqueostomia sim() não() dias de tet antes da traqueo: _____

Glasgow autcome extendeded 6 meses: _____

IRA							
Exame/data							
Creatinina							
Uréia							
cpk							
potássio							
lactato							
dialise							
diurese							
hematócrito							
cristaloide							
coloide							
IRA e TCE							
ph							
Pao2							
Pco2							
Hco3							
FIO2							
Peep > 5							
sódio							
glicemia							
furosemida							
manitol							
Hipoxia (hs)							
Choque (hs)							
vasopressor							
TCE							
DVE							
PIC							
craniotomia							
Anticonvuls.							

Definições: hipóxia: sat menor que 90% e/ou pO2 menor que 60

Hipocapnia: pco2 menor que 30

Choque: sistólica menor que 90

Hipocapnia profilática precoce: menor que 35 nas primeiras 24 horas

Hipocapnia crônica: abaixo de 25

