

## Abordagem perioperatória do doente diabético

### *Perioperative management of diabetic patient*

Sílvia Monteiro\*, Fernando Rodrigues\*\*, Pereira de Moura\*\*\*, J.J. Alves de Moura§, Beatriz Campos§§

#### Resumo

A hiperglicemia é um achado comum em doentes hospitalizados, com ou sem diagnóstico prévio de diabetes, sendo recentemente considerada um marcador independente de mau prognóstico e de elevada mortalidade.

O controlo agressivo dos níveis de glicemia tem sido reconhecido em múltiplos trabalhos de referência como um importante alvo terapêutico na doença aguda grave, associado a melhoria dos resultados clínicos e a redução significativa da mortalidade.

Os doentes diabéticos estão sujeitos a internamentos mais frequentes e prolongados, a maior número de intervenções cirúrgicas, associadas a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade, pelo que necessitam de um plano terapêutico específico, de forma a melhorar o seu prognóstico.

A abordagem pré-operatória do doente diabético, bem como os principais regimes de administração de insulina indicados no período perioperatório são objecto desta revisão. Preconiza-se a prescrição de insulino-terapia intensiva segundo protocolos previamente estabelecidos e adaptados à realidade do doente e da instituição.

Palavras-chave: diabetes, hiperglicemia, abordagem perioperatória, insulino-terapia intensiva

#### Abstract

*The hyperglycemia is a common finding in hospitalized patients, with or without previous diagnosis of diabetes. It has been recently considered as an independent marker of bad prognosis and of raised mortality.*

*The aggressive control of the glycaemia levels has been recognized in several reference studies as an important therapy target for the treatment of serious acute illness. It can also be related to the improvement of the clinical results and a significant reduction of mortality.*

*Diabetic patients are prone to a more frequent and longer hospitalization and to a larger number of surgical interventions. It is justifiably associated with an increased morbidity and mortality rate. Consequently, it requires a specific therapy strategy, which would improve its prognosis.*

*This paper aims at presenting the diabetic patient's preparation for the operation, as well as the main insulin treatments in the perioperative period. It discloses the intensive insulin therapy's prescription according to the protocols previously established, adapted to the patients and institutions reality.*

*Key words: diabetes, hyperglycemia, perioperative management, intensive insulin therapy*

#### Introdução

A diabetes mellitus apresenta uma incidência crescente em todo o mundo, em particular nos países desenvolvidos ou em vias de desenvolvimento, sendo já considerada uma epidemia à escala mundial. Em 2003, o número estimado de indivíduos com diabetes tipo 2 era de 194 milhões de adultos em todo o mun-

do, equivalente a uma prevalência de 5,1%. Prevê-se que até 2025 ocorra um aumento para cerca de 300 milhões de indivíduos, o que representará uma prevalência de 6,3%. Caso não venham a ser adoptadas medidas modificadoras dos hábitos de vida das populações, nomeadamente no que diz respeito à dieta e sedentarismo, estas previsões serão uma realidade incontornável. Em Portugal, à semelhança do que se passava em todo o mundo, a prevalência de diabetes foi estimada em 5,6%, em 2003, prevendo-se uma subida para 9 – 11%, em 2025.<sup>1-5</sup>

A hiperglicemia de stress corresponde a uma alteração do estado metabólico induzida por uma agressão aguda e caracteriza-se por elevações transitórias da glicemia em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes. Após estabilização do evento agudo, pode verificar-se a normalização dos valores

\*Interna do Internato Complementar de Cardiologia

\*\* Assistente Graduado de Endocrinologia

\*\*\*Assistente Graduado de Medicina Interna

§Director do Serviço de Medicina II dos HUC e Professor da Faculdade de Medicina

§§Directora do Serviço de Endocrinologia do CROC-IPO

Recebido para publicação a 30.11.05

Aceite para publicação a 06.12.07

de glicemia, contudo o risco de desenvolver a doença é superior.<sup>6</sup>

Em doentes hospitalizados, com ou sem diagnóstico de diabetes, a hiperglicemia é um achado comum, considerada como um marcador independente de mau prognóstico e de elevada mortalidade.<sup>7,8</sup> Um estudo conduzido por Umpierrez, que envolveu 1886 doentes admitidos consecutivamente num hospital universitário, mostrou que 38% dos doentes apresentavam hiperglicemia, definida como glicemia em jejum, determinada na altura da admissão ou durante o internamento, superior a 126 mg/dl, ou dois ou mais valores superiores a 200 mg/dl, determinados em qualquer ocasião. Destes doentes, aproximadamente um terço não tinha história prévia de diabetes. Os doentes com hiperglicemia descoberta de novo apresentaram mortalidade intra-hospitalar superior (16%), quando comparados com os doentes diabéticos conhecidos (3%) ou com os doentes normoglicémicos (1,7%). Para além da elevada mortalidade, este grupo apresentou ainda prolongamento do tempo de internamento, maior frequência de admissão em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) e maior susceptibilidade de vir a necessitar de cuidados de enfermagem no domicílio.<sup>8</sup>

### Classificação e diagnóstico

A classificação e os critérios de diagnóstico da diabetes, actualmente em vigor, resultaram de uma revisão levada a cabo por peritos da American Diabetes Association (ADA) e da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1999.<sup>4</sup>

Esta nova classificação tem por base o mecanismo fisiopatológico da doença e considera quatro tipos clínicos de etiologia distinta. A diabetes tipo 1 resulta da destruição da célula  $\beta$  por um mecanismo imuno-mediado e conduz a insulino-deficiência absoluta. A diabetes tipo 2 está associada a insulino-resistência e insulino-deficiência relativa. A 3ª categoria inclui um espectro alargado de tipos específicos de diabetes, nomeadamente defeitos genéticos da célula  $\beta$ , doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias e diabetes induzida por fármacos. A diabetes diagnosticada durante a gravidez é designada de diabetes gestacional.

O diagnóstico de diabetes é estabelecido na presença de glicemia plasmática em jejum (sangue venoso)  $\geq 126$  mg/dl, valor que parece estar associado a maior risco de desenvolver doença microvascular, ou valor de glicemia plasmática casual ou 2 h após a realização

da prova de tolerância à glicose oral (PTGO)  $\geq 200$  mg/dl. São considerados dois estádios intermédios de alteração da homeostase da glicose, associados a maior risco de desenvolvimento futuro de diabetes e doença cardiovascular: diminuição da tolerância à glicose  $\geq 140$  mg/dl e anomalia da glicemia em jejum  $\geq 100$  mg/dl (limite recentemente proposto pela ADA).<sup>9</sup>

A incidência de diabetes tipo 1 tem permanecido relativamente constante em 0.4% da população, ao contrário da diabetes tipo 2 que duplicou na última década e representa cerca de 95% de todos os doentes diabéticos. O diabético tipo 1 tem necessidade obrigatória de insulino-terapia, enquanto o diabético tipo 2 pode ser controlado com dieta, antidiabético oral (ADO) e/ou insulina. Com maior frequência, a diabetes tipo 2 desenvolve-se em adultos idosos, embora se comece a diagnosticar em indivíduos cada vez mais jovens, particularmente em determinados grupos étnicos, nomeadamente: americanos nativos, afro-americanos, hispânicos e habitantes das ilhas do Pacífico.

Os dois tipos de diabetes mais frequentes, tipos 1 e 2, devem ser diferenciados nos doentes críticos dos foros médico e cirúrgico, de modo a facilitar o reconhecimento e tratamento de possíveis complicações. Na diabetes tipo 1, por norma, são necessárias doses mais baixas de insulina comparativamente à diabetes tipo 2 insulino-tratada para obter um controlo glicémico adequado, no entanto, verifica-se uma tendência para maior flutuação dos valores de glicemia durante períodos de stress e a cetoacidose afigura-se como uma complicação mais comum.<sup>3,4,10</sup>

### Fisiopatologia

A hiperglicemia induzida pelo stress (doença grave, cirurgia, anestesia...) resulta da produção aumentada de hormonas de contra-regulação (catecolaminas, glucagon, cortisol e somatotrofina) e de citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL1, IL6).<sup>6,11-13</sup> As hormonas de contra-regulação são responsáveis pelo incremento da insulino-resistência, aumento da produção de glicose (glicogenólise e neoglicogénese), catabolismo de proteínas e gorduras, e diminuição da secreção de insulina. Por outro lado, a hiperglicemia resultante tende a agravar a deficiência da secreção de insulina pancreática devido ao seu efeito de glicotoxicidade. A inibição da secreção e acção da insulina, hormona anabólica por excelência, condiciona um estado hipercatabólico devido à anulação dos seus efeitos

fisiológicos – anabólico e anticatabólico. As principais acções anabólicas desta hormona são: estimulação da captação de glicose e armazenamento de glicogénio, estimulação da captação de aminoácidos e síntese proteica pelo músculo esquelético, estimulação da síntese de ácidos gordos no fígado e armazenamento nos adipócitos, reabsorção renal de sódio e preservação do volume intravascular. São considerados efeitos anticatabólicos: a inibição da glicogenólise, da neoglicogénese, da lipólise, da oxidação de ácidos gordos e da formação de corpos cetónicos, da proteólise e da oxidação de aminoácidos. A combinação de hipoinsulinemia relativa, insulino-resistência e catabolismo excessivo, resultante da acção das hormonas de contra-regulação, constitui um sério problema na manutenção da homeostase da glicose em indivíduos gravemente doentes, em particular, nos diabéticos com controlo metabólico prévio deficiente.<sup>12</sup> As citocinas, mediadores do sistema inflamatório, possuem a capacidade de estimular o sistema neuro-endócrino responsável pela secreção das hormonas de contra-regulação, potenciando, desta forma, os efeitos nefastos descritos.<sup>13</sup>

Em situações de doença grave devem ser consideradas outras causas promotoras de hiperglicemia, nomeadamente doses insuficientes de insulina,<sup>14</sup> fármacos (agentes anestésicos, simpaticomiméticos, diuréticos tiazídicos, corticosteróides, imunossuppressores,<sup>15</sup> nutrição parenteral e enteral com aporte excessivo de calorías,<sup>16,17</sup> hormona de crescimento,<sup>18</sup> diálise peritoneal, imobilização<sup>11</sup> e, com elevada frequência, a idade avançada do doente. Um agravamento da hiperglicemia ou mesmo o seu aparecimento de novo durante a evolução clínica de um doente pode ser um sinal sugestivo de infecção ou inflamação, que devem ser exaustivamente pesquisadas e tratadas.

### Efeitos da hiperglicemia

Recentemente, tem surgido um grande volume de literatura que descreve as consequências adversas da hiperglicemia, em diferentes contextos clínicos (*Quadro I*).

Numa análise retrospectiva de 1826 doentes admitidos numa UCI médico-cirúrgica, Krinsley evidenciou que os valores de glicemia médio e máximo estavam significativamente relacionados com a mortalidade hospitalar, e essa mortalidade aumentava progressivamente com o aumento dos valores da glicemia. A mortalidade mais baixa (8,9%) ocorreu

## QUADRO I

### Efeitos deletérios da hiperglicemia

Alteração das funções leucocitárias  
Aumento do risco de infecção  
Disfunção endotelial  
Lipólise e aumento de ácidos gordos livres circulantes  
Redução do efeito de pré-condicionamento isquémico no miocárdio  
Agravamento da isquémia cerebral  
Dificuldade de cicatrização

entre os doentes com valores médios de glicose sanguínea entre 80 e 99 mg/dl, enquanto a mortalidade mais elevada (42,5%) foi observada entre aqueles que apresentaram valores médios superiores a 300 mg/dl.<sup>19</sup>

Níveis elevados de glicemia podem afectar, de forma adversa, o sistema imunitário promovendo alterações ao nível da função leucocitária, nomeadamente adesão de granulócitos, diminuição da quimiotaxia e da fagocitose, morte intracelular, produção de superóxido e de radicais livres. Por outro lado, a glicação do complemento induzida pela hiperglicemia prejudica a sua actividade, impedindo a ligação aos microorganismos e inibindo, assim, a opsonização.<sup>13</sup>

A diabetes é um factor de risco independente e bem estabelecido de morbilidade e mortalidade, após cirurgia cardíaca.<sup>20-23</sup> Um estudo recentemente publicado, baseado em 16184 doentes submetidos a cirurgia cardíaca, no período compreendido entre 1996 e 2001, mostrou que 33,3% destes doentes eram diabéticos e concluiu que a diabetes é um factor independente para a eclosão das seguintes complicações: internamento prolongado na UCI, instabilidade e/ou infecção do esterno com necessidade de revisão e refixação, insuficiência respiratória, *delirium* pós-operatório, disfunção renal e re-intubação pós-operatória.<sup>21</sup>

Numerosos trabalhos de referência têm apontado a hiperglicemia, independentemente da sua causa, como um factor de risco associado ao aumento da morbilidade e mortalidade na doença aguda grave, nomeadamente Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC).

A coronariopatia isquémica é considerada a maior causa de morbilidade e mortalidade em doentes diabéticos.<sup>24,25</sup> Doentes admitidos por EAM que

apresentam hiperglicemia à entrada, com ou sem diabetes diagnosticada, estão sujeitos a maior taxa de complicações.<sup>26-29</sup> Um trabalho elaborado por Capes demonstrou que doentes com EAM recente e sem diagnóstico prévio de diabetes, cujos valores de glicemia excederam 110 a 144 mg/dl, estiveram sujeitos a um aumento de 3 vezes na mortalidade e a maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca.<sup>26</sup>

O stress agudo associado ao EAM é responsável pelo aumento da concentração de hormonas de contra-regulação e de citocinas, que em conjunto promovem a lipólise e a produção excessiva de ácidos gordos livres circulantes, considerados substrato no miocárdio saudável, mas que se comportam como tóxicos no miocárdio isquémico. A hiperglicemia aguda atenua o efeito de pré-condicionamento isquémico, um mecanismo protector contra a isquémia miocárdica, possibilitado pela inibição da activação dos receptores de potássio ATP-dependentes, comprometido nesta situação.<sup>7,30</sup>

O doente diabético apresenta um risco 2 a 3 vezes superior de sofrer um AVC.<sup>31</sup> A prevalência de hiperglicemia em doentes com AVC agudo varia entre 20 e 50%; no entanto, apenas 5 a 20% destes doentes tinham diagnóstico conhecido de diabetes.<sup>32</sup> A hiperglicemia tem sido referida, em sucessivos estudos, como um indicador de mau prognóstico no AVC recente, em termos de mortalidade e de sequelas neurológicas.<sup>32-34</sup> Numa recente revisão de estudos reportando a mortalidade e/ou sequelas funcionais depois do enfarte, em relação com os níveis de glicemia na admissão, Capes concluiu que valores de glicemia elevados após enfarte isquémico ou hemorrágico estavam associados a um aumento de cerca de 3 vezes da mortalidade.<sup>32</sup>

Algumas evidências sugerem que a hiperglicemia aguda pode ser directamente tóxica, agravando o dano neuronal após isquémia cerebral. Durante a progressão do enfarte, a área de «penumbra» isquémica (região de cérebro viável que rodeia o tecido enfartado central) é mais sensível à isquémia na presença de hiperglicemia. A hiperglicemia pode também estar associada a disrupção da barreira hemato-encefálica, deposição de proteína  $\beta$ -amilóide e níveis elevados de superóxido, que no seu conjunto contribuem para uma menor recuperação neuronal, após o evento isquémico.<sup>7</sup>

Em situações extremas de descompensação metabólica, podem surgir duas complicações graves – síndrome hiperosmolar hiperglicémica e cetoacidose

diabética, associadas a elevada mortalidade.<sup>10</sup> A diurese osmótica induzida pela hiperglicemia é responsável pela perda de grandes quantidades de fluidos e electrólitos (sódio, potássio, cloro, fosfato, magnésio e cálcio). Na cetoacidose, o défice de água corporal total varia habitualmente entre 5 a 7 L, podendo atingir os 7 a 12 L na síndrome hiperosmolar hiperglicémica, o que condiciona diminuição da perfusão renal, com conseqüente redução da eliminação renal de glicose e agravamento da hiperglicemia.

A insulino-deficiência e o aumento das hormonas de contra-regulação activam a lipase hormono-sensitiva responsável pelo catabolismo do tecido adiposo e pela formação de ácidos gordos livres, posteriormente convertidos no fígado em corpos cetónicos (ácidos  $\beta$ -hidroxibutírico e acetoacético). A superprodução destes ácidos é responsável pela acidose metabólica que caracteriza a cetoacidose diabética.

A dificuldade de cicatrização da ferida operatória tem sido por vezes atribuída à hiperglicemia, devido aos seus efeitos deletérios na formação do colagénio.<sup>35</sup>

### **Benefícios do controlo da hiperglicemia**

O controlo agressivo dos níveis de glicemia tem sido reconhecido, em múltiplos estudos, como um importante alvo terapêutico na doença aguda grave e nos períodos peri e pós-operatório, associado a melhoria dos resultados clínicos e a redução significativa da mortalidade.<sup>36-42</sup>

O estudo multicêntrico randomizado DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) demonstrou que a insulino-terapia intensiva (perfusão de glicose-insulina-potássio), em doentes com EAM, esteve associada a diminuição da mortalidade um ano após a admissão hospitalar em cerca de 30%, quando comparada com o tratamento convencional. Os resultados mais encorajadores deste estudo foram observados em doentes sem insulino-terapia prévia, que apresentaram uma redução da mortalidade hospitalar e um ano depois de 58% e 52%, respectivamente.<sup>36,37</sup>

Furnary documentou que a perfusão de insulina endovenosa contínua, no período perioperatório de cirurgia cardíaca, reduziu significativamente a morbilidade devida a infecções maior e os custos socioeconómicos que lhe estão associados.<sup>38,39</sup>

Um estudo prospectivo, randomizado e controlado, que envolveu 1548 doentes, internados em UCI,

predominantemente cirúrgicos, conduzido por Van den Berghe, veio reforçar a importância do controlo glicémico apertado.<sup>40</sup> Segundo este autor, a insulino-terapia em perfusão endovenosa, com normalização dos valores de glicemia entre 80 e 110 mg/dl, permitiu uma redução da mortalidade de 42%, do risco de falência multiorgânica de 34%, da incidência de sépsis e de insuficiência renal aguda de 40%, da necessidade de transfusão sanguínea e de suporte ventilatório mecânico prolongado de 50%. Apesar do aumento da incidência de hipoglicemia (glicemia < 40 mg/dl) verificado no grupo submetido a terapêutica intensiva, 5% comparado com 0,7% no grupo controlo, não se registaram complicações clínicas, nomeadamente neuroglicopénicas.

Os resultados de um estudo elaborado por Kripsley vieram reforçar as conclusões do trabalho de Van den Berghe e, adicionalmente, mostraram que os benefícios encontrados em doentes cirúrgicos se estendem a uma população heterogénea de doentes críticos do foro médico-cirúrgico.<sup>41</sup> Este estudo envolveu 800 doentes admitidos entre Fevereiro de 2003 e Janeiro de 2004 submetidos a um protocolo de insulino-terapia intensiva e 800 doentes admitidos antes da introdução do protocolo, no período de Fevereiro de 2002 a Janeiro de 2003. O protocolo adoptado incluía monitorização e tratamento intensivo, de forma a manter os valores de glicemia inferiores a 140 mg/dl. O primeiro grupo apresentou melhor controlo metabólico e esteve associado a redução da mortalidade, da disfunção de órgãos e da duração do internamento na UCI.

Dados recentes sugerem que o benefício da insulino-terapia intensiva se deve essencialmente ao controlo da hiperglicemia, mais do que à administração de insulina exógena.<sup>42,43</sup> Finney e seus colaboradores realizaram um trabalho com o objectivo de avaliar a forma como a concentração de glicose sanguínea e a dose de insulina administrada contribuíam para a mortalidade de 523 doentes admitidos numa UCI, num período de seis meses consecutivos. Os autores concluíram que, em todas as concentrações de glicemia, o aumento da administração de insulina esteve associado a um aumento da mortalidade e, por outro lado, verificaram que os doentes com valores de glicemia inferiores a 180 mg/dl apresentaram melhores taxas de sobrevivência.<sup>43</sup>

Não obstante, outros autores defendem que a administração de insulina, com ou sem controlo gli-

cémico, é responsável pela melhoria dos resultados clínicos na doença aguda grave.<sup>6,13,44</sup> Para além da diminuição da insulino-resistência e da produção hepática de glicose, a insulina tem capacidade de aumentar a energia disponível para o cérebro e o miocárdio isquémicos, devido à vasodilatação promovida pelo aumento de óxido nítrico, e tem um papel importante na prevenção de arritmias. São-lhe ainda atribuídas propriedades anti-inflamatórias potentes, pela inibição da produção de TNF- $\alpha$ , radicais livres de oxigénio, moléculas de adesão intracelular a nível de macrófagos e leucócitos, e pela supressão do pró-inflamatório NFkB.<sup>45</sup>

O estudo DIGAMI 2<sup>46</sup> confirma o valor preditivo dos níveis de glicemia em termos de mortalidade a longo prazo nos doentes com EAM, bem como o valor do controlo metabólico meticuloso na redução da mortalidade. No entanto, os resultados encontrados neste estudo não suportam que a terapêutica com insulina melhore a sobrevivência destes doentes, quando comparada com a terapêutica convencional, para níveis de controlo glicémico semelhantes. Estes resultados, à primeira vista controversos, podem ser claramente explicados por deficiências no desenho e no desenvolvimento do estudo.

### Abordagem pré-operatória do doente diabético

Os doentes diabéticos estão sujeitos a internamentos mais frequentes e prolongados, a maior número de intervenções cirúrgicas, a taxas superiores de morbilidade e mortalidade na doença aguda, factores que conduzem ao inevitável acréscimo de custos socio-económicos relacionados com o tratamento destes doentes.<sup>7</sup> Vários trabalhos realizados com base em doentes internados em UCI evidenciaram que cerca de 13 a 26% dos doentes apresentavam diagnóstico de diabetes, na altura da admissão.<sup>40,42</sup>

No caso de cirurgia programada, o doente diabético deve ser internado 24 a 48h antes da intervenção, em particular, se apresentar um controlo metabólico deficiente, por forma a identificar, corrigir e estabilizar problemas inerentes a esta patologia, responsáveis pela ocorrência de complicações agudas durante o período perioperatório (*Quadro II*).

Os principais objectivos a alcançar neste período incluem: avaliação e optimização do controlo metabólico (substituição de antidiabéticos orais e de insulinas de acção intermédia ou longa, pela administração de

## QUADRO II

## Avaliação pré-operatória

Controlo metabólico	Complicações crónicas da diabetes
Optimização do controlo glicémico Monitorização rigorosa Aporte adequado de fluidos e glicose Uso criterioso de insulina Correção de desequilíbrios electrolíticos e ácido-base Prevenção e tratamento de infeções	<b>Cardiovasculares</b> Pesquisa de isquémia silenciosa nos diversos territórios vasculares: artérias coronárias, cerebrais e periféricas  <b>Nefropatia</b> Determinação da creatinina das 24h  <b>Neuropatia autonómica</b> Taquicardia e hipotensão ortostática Diminuição da variabilidade da frequência cardíaca Neuropatia periférica

insulina de acção curta, por via subcutânea), monitorização rigorosa dos valores de glicemia capilar, aporte adequado de fluidos e glicose, correção de desequilíbrios electrolíticos e ácido-base, prevenção e tratamento de infeções.

A abordagem do doente diabético no período perioperatório pode assumir algumas diferenças, de acordo com o tipo de diabetes, estado evolutivo da doença, grupo etário e patologia cardiovascular associada. No caso da diabetes tipo 1, pode ser aconselhado o apoio especializado da Endocrinologia.

Na avaliação inicial deve ser incluída a pesquisa de complicações crónicas da diabetes, que podem comprometer de forma directa os resultados da cirurgia, em especial doença cardiovascular, nefropatia e neuropatia autonómica.

A doença coronária dos doentes diabéticos reveste-se de algumas particularidades que lhe conferem pior prognóstico, comparativamente aos doentes não diabéticos.<sup>47</sup> A doença coronária tende a ser mais extensa, com maior prevalência de doença multivasa, associada a circulação colateral mais pobre, maior instabilidade da placa aterosclerótica, menor capacidade de remodelagem cardíaca, disfunção endotelial e deficiente vasodilatação dependente do endotélio, disfunção plaquetar, alterações dos sistemas de coagulação e fibrinolítico, e miocardiopatia diabética. A cardiopatia isquémica pode manifestar-se nas suas formas mais habituais (angina estável ou instável e EAM) mas, com maior frequência do que em doentes não diabéticos, pode evoluir de forma silenciosa.

Este facto obriga à avaliação prévia destes doentes com exames não invasivos, por vezes complementados por testes sequencialmente mais invasivos, visando otimizar a detecção de isquémia. Para além da maior incidência de AVC, os doentes diabéticos sofrem maiores danos causados pela isquémia cerebral, particularmente durante episódios hipotensivos, relativamente frequentes no período perioperatório. A doença vascular periférica, resultante do processo de aterotrombose que atinge os diferentes territórios vasculares, deve ser pesquisada com o objectivo de prevenir a ocorrência de necrose e úlceras de pressão, sobretudo a nível dos membros inferiores durante intervenções prolongadas.

O diagnóstico e estratificação da gravidade da nefropatia diabética são essenciais para prevenir o risco de agravamento da função renal, associado aos efeitos nefrotóxicos de fármacos, produtos de contraste, isquémia e lesão celular inerentes à cirurgia. A creatinina sérica não é um indicador sensível de disfunção renal, uma vez que os seus valores se podem manter dentro dos limites da normalidade até estádios avançados da doença. Assim, perante a suspeita de nefropatia diabética objectivada pela presença de proteinúria, a função renal será melhor avaliada pela determinação da creatinina das 24h.

Embora não comprometa o desfecho da cirurgia, a retinopatia diabética é um importante marcador de doença microvascular.

A neuropatia autonómica pode estar associada a labilidade hemodinâmica perioperatória e deve ser suspeitada na presença de: taquicardia, hipotensão ortostática, neuropatia periférica e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca com a respiração. Está também documentado o aumento de risco de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação temporária após a administração de agentes anestésicos e sedativos, de arritmias devido à deservação cardíaca e de gastroparésia responsável pelo aumento de regurgitação e aspiração de alimentos, particularmente durante o período de indução anestésica. São necessários cuidados anestésicos acrescidos, no

que diz respeito ao posicionamento adequado dos doentes, jejum mais prolongado, administração de inibidores da secreção ácida, pró-cinéticos, drogas vasoactivas e reposição adequada de fluidos, de forma a minimizar as consequências da neuropatia.

O stiff-joint-syndrome ou queiroartropatia diabética, mais frequente em diabéticos de tipo 1, manifesta-se por rigidez articular, atingindo preferencialmente as articulações temporo-mandibular, atlanto-occipital e coluna cervical. Estas alterações são secundárias à glicosilação não-enzimática de proteínas e ao cross-linking anormal do glicogénio, ao nível das articulações. A limitação articular pode dificultar a intubação e deve ser identificada antes da manipulação da via aérea.

### Abordagem terapêutica

Todos os doentes diabéticos tipo 1 submetidos a cirurgia, major ou minor, e diabéticos tipo 2 submetidos a cirurgia major são considerados candidatos a insulino-terapia intensiva. No caso de cirurgia minor, os diabéticos tipo 2 são tratados tendo em consideração o esquema terapêutico prévio, o estado do controlo glicémico, a natureza e a extensão do procedimento cirúrgico, bem como a disponibilidade de meios técnicos.<sup>12,48-55</sup> (Quadro III).

### Doentes previamente tratados com dieta

Diabéticos bem controlados com dieta e actividade física, por norma, não necessitam de cuidados especiais nos períodos pré e intra-operatório. A glicemia deve ser avaliada imediatamente antes e durante a intervenção, se esta se prolongar por mais de 1h.

Em caso de cirurgia major ou diabetes mal controlada (glicemia > 200 mg/dl) é mais seguro considerar a administração endovenosa contínua de insulina e glicose, embora alguns autores defendam a administração de pequenas doses de insulina de acção curta, por via subcutânea, com monitorização horária da glicemia.

### Doentes tratados com Antidiabéticos Oraís (ADO)

O tempo que medeia entre a suspensão do ADO e o acto cirúrgico é determinado pelas características farmacocinéticas do fármaco, o estado do doente e o tipo de procedimento cirúrgico. Assim, sulfonilureias de 2ª geração devem ser suspensas 24 a 48h antes da intervenção, consoante a sua duração de acção e a função renal do doente, com o objectivo de reduzir o

### QUADRO III

#### Abordagem terapêutica

	Diabetes tipo 2	Diabetes tipo 1
Cirurgia minor	Antidiabéticos orais Depende do controlo glicémico prévio e do tipo de cirurgia	Insulina
Cirurgia major	Antidiabéticos orais Insulina Insulinotratados Insulina	Insulina

risco de hipoglicemia resultante de alguma actividade residual destes fármacos.

Embora a metformina tenha uma semi-vida de 6 a 8 horas, é prudente fazer a última administração nas 24 a 48 horas que antecedem a cirurgia, especialmente em procedimentos susceptíveis de causar diminuição da perfusão renal, hipóxia tecidual e acumulação de lactatos. A sua re-introdução é aconselhada apenas 72 horas depois do procedimento cirúrgico e após a normalização dos factores de risco acima referidos.

Os inibidores das  $\alpha$ -glicosidases e as tiazolidinedionas (glitazonas) podem ser mantidos até à última refeição da véspera da cirurgia. Atendendo ao seu mecanismo de acção, diminuição da absorção intestinal de hidratos de carbono, a administração de inibidores das  $\alpha$ -glicosidases não apresenta qualquer benefício na ausência de ingestão alimentar. Por outro lado, os efeitos secundários gastrointestinais associados a estes fármacos aconselham a sua suspensão na véspera. As glitazonas não requerem recomendações especiais, no entanto, a sua metabolização hepática pode potenciar a lesão do fígado provocada por outros fármacos usados no período perioperatório.

Em cirurgias minor, procede-se à determinação da glicemia capilar antes do procedimento cirúrgico e se forem detectados valores superiores a 200 mg/dl pode optar-se pela administração de pequenas doses de insulina de acção curta, por via subcutânea ou pela perfusão endovenosa contínua de insulina.

A insulino-terapia intensiva é o tratamento recomendado na cirurgia major e em doentes com mau controlo metabólico, independentemente do tipo de intervenção cirúrgica.

**QUADRO IV****Métodos de administração de insulina**

Perfusão endovenosa contínua

Perfusão endovenosa contínua a uma taxa variável

Perfusão simultânea de soro glicosado, insulina e potássio (GIK) em concentrações fixas

Administração subcutânea

**Doentes insulino-tratados**

Diabéticos tratados com insulina de acção longa necessitam de substituir o seu esquema terapêutico habitual pela administração de insulina de acção intermédia ou curta, 24 a 48 horas antes da intervenção, consoante o estado metabólico.

Os doentes insulino-tratados, diabéticos tipo 1 ou 2, têm indicação para insulino-terapia intensiva no período perioperatório, em qualquer tipo de cirurgia.

**Métodos de administração de insulino-terapia intensiva**

A escolha do melhor método de administração de insulina nos períodos intra e pós-operatório imediato é discutível. Pretende-se que o esquema de insulina previna distúrbios metabólicos, mantenha um bom controlo glicémico, seja facilmente perceptível, seguro e versátil. Nos últimos tempos, várias autoridades na área da diabetes têm defendido a insulina em perfusão endovenosa contínua, administrada a uma taxa variável, como o método mais efectivo para manter o controlo metabólico (*Quadro IV*).

**Perfusão endovenosa contínua a uma taxa variável**

Neste método é usada uma bomba infusora de cabeceira para a administração de insulina e uma bomba separada para a administração de soro glicosado e potássio, permitindo ajustar o débito de cada uma das perfusões em função das determinações da glicemia capilar e das necessidades de hidratação do doente.

Para estabilizar os valores de glicemia entre 120 e 180 mg/dl, a perfusão inicial de insulina de acção curta num diabético tipo 1 será de 0.5 a 1 U/h, enquanto num diabético tipo 2 ou em doentes mal controlados poderá chegar às 2 a 3 U/h.

Este esquema requer um controlo apertado dos valores de glicemia capilar, com determinações horárias

e ajuste do débito de perfusão, que será aumentado se a glicemia for superior a 180 mg/dl e reduzido no caso de ser inferior a 120 mg/dl, de acordo com um protocolo previamente estabelecido (*Quadro V*).

Este método exige recursos humanos e experiência, uma vez que podem ocorrer acidentes com consequências potencialmente graves. Existe o risco de interrupção da perfusão de uma das bombas com a manutenção da outra. Assim, no caso de parar a perfusão de glicose com manutenção da insulina poderia surgir hipoglicemia, enquanto a situação inversa conduziria a hiperglicemia. É recomendado que os dois sistemas infusores permaneçam ligados entre si por um sistema de tubos em Y e sinalizados com sistemas de alarme. Apesar das condicionantes referidas, a perfusão endovenosa contínua de insulina a uma taxa variável é considerado o método mais efectivo, que melhores resultados proporciona em termos de controlo metabólico.

**Perfusão endovenosa contínua de insulina segundo o método “GIK”**

O método “GIK” consiste na administração simultânea de insulina, glicose e potássio em concentrações fixas, previamente preparadas e perfundidas em bomba de soros a débito constante. Na maioria dos casos, preparam-se três frascos de soro glicosado a 10% e a cada um é adicionado 20 mEq/L de cloreto de potássio (KCl) e insulina de acção curta em concentrações crescentes (0,02 a 0,04 U/ml). O débito de perfusão é fixo – 100 ml/h qualquer que seja a concentração de insulina utilizada. A selecção do soro a perfundir depende dos valores de glicemia determinados com intervalos de uma hora. Se a glicemia for inferior a 120 mg/dl é colocado o soro com menor concentração de insulina; para valores compreendidos entre 120 e 200 mg/dl, utiliza-se o soro intermédio; e para valores superiores a 200 mg/dl, o frasco mais concentrado.

Este método tem como principal desvantagem a impossibilidade de ajustar o aporte de cada um dos componentes da solução. Tem indicação preferencial após a estabilização dos valores da glicemia e no período pós-operatório.

**Administração subcutânea de insulina de acção curta**

Este método consiste na administração repetida de pequenas doses (5 a 7 U) de insulina de acção curta por via subcutânea, de acordo com os resultados da



monitorização da glicemia, avaliada de 2 em 2 horas. Para prevenir a ocorrência de hipoglicemia, deve administrar-se um soro glicosado a 5%, a um ritmo de perfusão de 100 - 125 ml/h.

A absorção imprevisível, sobretudo em doentes obesos e em situações que cursam com alterações da perfusão dos tecidos, constitui a principal desvantagem deste método de administração de insulina. É particularmente útil em doentes com bom controlo metabólico prévio, situação clínica estável e intervenção cirúrgica relativamente curta.

**Bólus intermitente de insulina de acção curta por via endovenosa**

Trata-se de um procedimento pouco recomendado, embora ainda seja praticado em alguns centros. Consiste na administração endovenosa intermitente de altas doses de insulina, processo pouco fisiológico que pode conduzir a hipoglicemias não detectadas. Com frequência, as hipoglicemias induzidas por este método são máximas 30 a 40 minutos após a administração de insulina. Tendo em conta que as determinações da glicemia capilar são efectuadas de hora a hora, pode passar despercebido um longo período de hipoglicemia. Por outro lado, podem surgir alterações electrolíticas importantes, nomeadamente hipocaliémia e aumento do risco de arritmias cardíacas. A semivida da insulina administrada por via endovenosa é de aproximadamente 5 a 6 minutos, aumentando assim a probabilidade de episódios de super-insulinização, com tendência para a lipólise e a cetose.

## Fluidos

Recomenda-se a administração de concentrações de glicose adequadas para assegurar as necessidades basais de energia do doente e prevenir a ocorrência de hipoglicemia, cetose e catabolismo proteico durante a cirurgia.

Num adulto não-diabético estima-se que as necessidades fisiológicas de glicose para prevenir o catabolismo sejam de 120 g/dia, equivalente a 5 g/h. Tendo em conta o jejum prolongado, o stress cirúrgico e a insulino-terapia, pode ser adequada a administração de 5 a 10 g/h de glicose durante o período perioperatório.

A escolha da concentração de glicose a administrar no fluido endovenoso é baseada na duração da administração e nas restrições do doente. Um soro glicosado a 5% (50 g glicose/L) a 100 ml/h é apropriado para procedimentos relativamente curtos. Para intervenções mais longas, prefere-se um soro glicosado a 10% (100 g glicose/L) a 50 ml/h, prevenindo a administração excessiva de fluidos. A administração,

## QUADRO V

### Protocolo de Perfusão de Insulina

- Solução de 49,5 ml de soro fisiológico e 50 U de insulina rápida (1 U = 1 ml).
- Perfusão de Glicose 5% a 100-125 ml/h ou equivalente (5 – 10 g glicose/hora).
- Iniciar a perfusão com 0,015 U/Kg/h (1 U/h para indivíduos de 70 Kg).
- Determinar a glicemia capilar e ajustar o débito de acordo com o esquema:

Glic. capilar mg/dl	Perfusão de insulina
< 80	↓ 1 U/h + 20 ml SG 30% (avaliação 30' depois) Se o ritmo a aplicar < 0,5 U/h, suspender
80 – 120	↓ 1U/h se perfusão ≥ 2 U/h ou ↓ 0,5 U/h se perfusão < 2 U/h
120 – 180	Manter perfusão
180 – 300	↑ 1U/h , Excepto se redução glicemia > 50 mg/dl na última hora
> 300	↑ 1U/h + bólus 5 U, ev Excepto se redução glicemia > 50 mg/dl na última hora

- Monitorização:
  - Determinar a glicemia capilar de h/h no início e sempre que mudar o ritmo da perfusão.
  - Passar a determinar a glicemia de 2/2 h se não houve mudança do ritmo da perfusão após duas determinações consecutivas com 1 h de intervalo.
  - Passar a determinar a glicemia de 3/3 h se não houve mudança do ritmo da perfusão após duas determinações consecutivas com 2 h de intervalo.
- Não parar a perfusão de insulina, manter pelo menos o ritmo de 0,5 U/h.
- Manter a perfusão 30 minutos após a 1ª administração de insulina de acção rápida subcutânea.
- Manter a perfusão durante 2h após a 1ª administração de insulina de acção intermédia.

Protocolo adaptado pelos autores.<sup>12,30,35,51-55</sup>

por catéter central, de soro glicosado a 20 ou 50% tem indicação apenas em situações de restrição crítica de fluidos. Se forem necessários fluidos adicionais para restabelecer a estabilidade hemodinâmica, devem preferir-se soros sem glicose.

### Potássio

Os níveis de potássio devem ser monitorizados pelo menos antes e depois da cirurgia, tendo presente que um valor normal de potássio sérico não reflecte necessariamente uma concentração de potássio corporal total normal. Vários factores podem influenciar o potássio sérico durante a cirurgia: a insulina e a adrenalina estimulam a captação de potássio para o espaço intracelular, enquanto a hiperosmolaridade e a acidose provocam o movimento inverso deste ião.

A infusão de insulina e glicose promove a translocação intracelular de potássio, com risco de desenvolver hipocaliemia. Assim, em doentes com função renal normal e valores de potássio sérico dentro dos limites de referência, deve adicionar-se 20 mEq de cloreto de potássio a cada 1000 ml de soro a administrar. Se já existe hipocaliemia antes do início da perfusão de insulina, a concentração de cloreto de potássio a administrar deve ser superior. Pelo contrário, em doentes com insuficiência renal a administração de potássio deve ser monitorizada com precaução.

### Tratamento pós-operatório

As vantagens atribuídas à insulino-terapia intensiva, descritas ao longo deste trabalho, também se verificam no período pós-operatório.<sup>50,51</sup> Deste modo, a perfusão endovenosa de insulina deve ser mantida até o doente apresentar condições clínicas para retomar uma dieta constituída por alimentos sólidos. Em doentes alimentados com dieta líquida, normalmente com baixo valor calórico e constituída por hidratos de carbono de absorção rápida que expõem o doente a períodos de hiper e hipoglicemia, é prudente manter a perfusão de insulina, a fim de prevenir a perda do controlo glicémico.

Recomenda-se a descontinuação do regime intensivo uma a duas horas após a administração da primeira dose de insulina subcutânea correspondente ao esquema de insulina habitual, para prevenir a falha de cobertura de insulina.

### Cirurgia de emergência

Aproximadamente 5% dos doentes diabéticos ne-

cessitam de uma intervenção cirúrgica urgente ao longo da sua vida.<sup>12</sup> As cirurgias mais comuns nesta situação incluem procedimentos gerais (laparotomia, apendicectomia, colecistectomia, entre outras) e procedimentos relacionados com as complicações da diabetes (drenagem de abscessos, tratamento de úlceras e amputação dos membros inferiores).

Nestes casos é fundamental excluir a presença de cetoacidose, bem como de outras condições metabólicas que possam simular emergências cirúrgicas. A cetoacidose diabética, por vezes, manifesta-se com sintomas abdominais graves, que podem ser enganosamente atribuídos a quadros de ventre agudo, e tendem a regredir após a correcção das alterações metabólicas. Síndromes funcionais relacionados com a neuropatia autonómica diabética do trato gastrointestinal, tais como: gastroparésia, gastroenteropatia, vômitos cíclicos ou intratáveis podem também mimetizar emergências cirúrgicas. De forma semelhante, a síndrome pseudotabes diabética, situação rara que se caracteriza por dor neuropática ao longo dos dermatómos toraco-lombares, pode ser confundida com patologia visceral.

Assim, a avaliação inicial do doente diabético com suspeita de emergência cirúrgica deve incluir história clínica e exame físico dirigidos para o diagnóstico diferencial entre o ventre agudo cirúrgico e as complicações médicas da diabetes.

A cirurgia de emergência é imprevisível, levando a que a maioria dos doentes não possua um controlo metabólico adequado, podendo mesmo apresentar complicações potencialmente graves, como a cetoacidose diabética e o coma hiperosmolar.

Nesta situação, a prioridade consiste na determinação e correcção da glicemia, do equilíbrio hidroelectrolítico e ácido-base. Sempre que possível, a cirurgia deve ser adiada o tempo necessário para a correcção destes distúrbios, sobretudo na presença de acidose e de anomalias do potássio.

A perfusão endovenosa contínua de insulina administrada a uma taxa variável tem indicação formal nas cirurgias de emergência, uma vez que permite um controlo metabólico rápido e estável.

### Conclusão

O doente diabético necessita de cuidados médicos, incluindo procedimentos cirúrgicos e hospitalizações, com maior frequência do que os doentes não diabéticos e apresenta taxas de complicações e mor-

talidade muito superiores. O impacto dos benefícios do controlo glicémico no período perioperatório não pode ser ignorado, assumindo actualmente um papel fundamental na melhoria dos resultados clínicos destes doentes.

Neste contexto, é obrigatório avaliar e otimizar o controlo metabólico pré-operatório e pesquisar exaustivamente possíveis complicações crónicas da diabetes que possam comprometer os resultados do acto cirúrgico. Entre os múltiplos regimes terapêuticos propostos na literatura actual, deve seleccionar-se um esquema de insulino-terapia que permita um controlo metabólico estável e seguro, adaptado às características do doente e aos recursos humanos e técnicos da instituição de saúde. A monitorização rigorosa da glicemia, do equilíbrio hidro-electrolítico e ácido-base assume uma importância primordial para o sucesso de qualquer plano terapêutico instituído no período perioperatório. ■

## Bibliografia

1. International Diabetes Federation (IDF): Diabetes Atlas 2003.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults – United States, 1999 – 2000. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2003; 52:833 – 837.
3. Weinstock RS: Treating type 2 diabetes mellitus: A growing epidemic. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:411 – 413.
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S5 – S20.
5. Harris MI, FFFlegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd Holt DD: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518 – 524.
6. Mizock BA: Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endo Met* 2001; 15: 533 – 551.
7. Umpierrez GE, Kitabchi AE: ICU care for patients with diabetes. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2004; 11: 75 – 81.
8. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endoc Metab* 2002; 87: 978 – 982.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160 – 3167.
10. Chiasson LJ, Jilwan AN, Bélanger R, Bertrand S, Beaugard H, Ékoé MJ, Fournier H, Havrankova J: Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003; 168 (7): 859 – 866.
11. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107 – 124.
12. Dagogo-Jack S, Alberti KGMM: Management of diabetes mellitus in surgical patients. *Diabetes Spectrum* 2002; 15: 44 – 48.
13. Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM: Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 288: 2167 – 2169.
14. Brown G, Dodek P: Intravenous insulin nomogram improves blood glucose control in the critically ill. *Crit Care Med* 2001; 29: 1714 – 1719.
15. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC: Post-transplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25: 583 – 592.
16. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group: Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1993;325: 525 – 532.
17. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172 – 183.
18. Takala J, Ruokonen E, Webster NR: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N England J Med* 1999; 34: 785 – 792.
19. Krinsley JS: Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471 – 1478.
20. McAlister et al. Diabetes and Coronary Artery Bypass Surgery. *Diabetes Care* 2003; 26: 1518 – 1524.
21. Bucarius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, Mohr FW: Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 11 – 16.
22. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Mehmet OC: Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocrine Journal* 2002; 49: 531 – 537.
23. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS: The association of diabetes and glucose control with surgical infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 607 – 612.
24. Norhamman A, Malmberg K et al. Under-utilisation of evidence-based treatment partial explanation for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 838 – 844.
25. Bartnik M, Rydén L et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880 – 1890.
26. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773 – 778.
27. Timmer JR, Van der Horst, Ottervanger PJ et al. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 399 – 404.
28. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M et al. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 183 – 186.
29. Stranders I, Diamant M, van Gelder ER et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 982 – 988.
30. Trencé DL, Kelly JL, Hirsch IB: The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2430 – 2437.
31. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035 – 2038.
32. Capes SE, Hunt D, Malmberg K: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426 – 2432.
33. Bruno A, Biller J, Adams HP: Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999; 52: 280 – 284.
34. Williams LS, Rotich J, Qi R: Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 67 – 71.
35. Mizock BA: Blood glucose management during critical illness. *Endocrine & Metabolic Disorders* 2003; 4: 187 – 194.
36. Malmberg KA, Efendic S, Rydén LE: Feasibility of insulin-glucose infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. A report from the multicenter trial DIGAMI. *Diabetes Care* 1994; 17: 1007 – 1014.
37. Malmberg KA, Efendic S, Rydén LE: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with

acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57 – 65.

38. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkmeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 352 – 362.

39. Furnary AP, Gao G, Grunkmeier GL et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125 (5): 1007 – 1021.

40. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359 – 1367.

41. Krinsley JS: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(8): 992 – 1000.

42. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359 – 366.

43. Finney SJ, Zekvaeld C, Elia A et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041 – 2047.

44. Annane D, Melchior JC: Hormone replacement therapy for the critically ill. *Crit Care Med* 2003; 31: 634 – 635.

45. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G: Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1082 – 1088.

46. Malmberg KA, Rydén LE et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal* 2005; 26: 650 – 661.

47. Rydén LE, Malmberg KA: Treatment of coronary heart disease in patients with diabetes. *The Diabetic Coronary Patient*. London: Science Press Ltd; 2003.

48. Ketzler JT, Angelini GA, Coursin DB: Perioperative care of the diabetic. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 2001; 29: 1 – 9.

49. Habib-ur Rehman, Kamrudeen Mohammed: Perioperative management of diabetic patients. *Curr Surg* 2003; 60: 607 – 611.

50. Baynes K, Brown B, Feher M: Peri-operative management of patients with diabetes mellitus. *Curr Anaesth Crit Care* 2001; 12: 172 – 178.

51. Jennifer B, Marks MD: Perioperative management of diabetes. *American Family Physician* 2003; 67: 93 – 100.

52. Starr Wood Surgical Services: The Portland protocol for continuous intravenous insulin infusion in post operative diabetic cardiac surgery patients. [www.starrwood.com](http://www.starrwood.com). Fevereiro 2003.

53. Markovitz LJ, Wiechmann RJ et al. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing surgery. *Endocr Pract* 2002; 8: 10 – 18.

54. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461 – 467.

55. Capoccia KL, Hirsch IB: Inpatient insulin therapy: translating research into practice. *International Diabetes Monitor* 2004; 16: 1 – 7.