

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**ENDOCRINOLOGIA**  
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NUTRIÇÃO E METABOLISMO**  
**MESTRADO E DOUTORADO**

**Terapia Nutricional Enteral em Pacientes Criticamente Doentes com  
Hiperglicemia**

**Magali Cristini Casola Kumbier**

**Orientadora:**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Jussara Carnevale de Almeida**

**Porto Alegre, 2019**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**ENDOCRINOLOGIA**  
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NUTRIÇÃO E METABOLISMO**  
**MESTRADO E DOUTORADO**

**Terapia Nutricional Enteral em Pacientes Criticamente Doentes com**  
**Hiperglicemia**

**Magali Cristini Casola Kumbier**

**Orientadora:**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Jussara Carnevale de Almeida**

**Tese apresentada ao Programa de**  
**Pós-Graduação em Ciências Médicas:**  
**Endocrinologia como requisito parcial**  
**para a obtenção do título de Doutora.**

**Porto Alegre, 2019**

### CIP - Catalogação na Publicação

KUMBIER, MAGALI CRISTINI CASOLA  
Terapia Nutricional Enteral em Pacientes  
Criticamente Doentes com Hiperglicemia / MAGALI  
CRISTINI CASOLA KUMBIER. -- 2019.  
92 f.  
Orientador: JUSSARA CARNEVALE DE ALMEIDA.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,  
Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Nutrição Enteral. 2. Paciente Crítico. 3.  
Controle Glicêmico. I. DE ALMEIDA, JUSSARA CARNEVALE,  
orient. II. Título.

“Tente não se tornar um homem de sucesso,  
mas sim tente tornar-se um homem de valor”.

Albert Einstein

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho aos meus pais,  
meus maiores exemplos.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, meus amores, que estão sempre ao meu lado, me deixando mais forte e perseverante.

Ao meu “eterno mentor” Dr. Jorge Gross, sem ele, nada teria sido possível.

Às minhas amigas “do coração”, que me enchem de afeto e inspiração.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Jussara Carnevale de Almeida, pelo acolhimento, apoio e confiança depositados em mim.

Ao Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o qual respeito e admiro profundamente.

## **FORMATO DA TESE**

Esta tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada por uma breve revisão da literatura, dois manuscritos referentes ao tema estudado, bem como as considerações finais, de tal modo que contemple a seguinte sequência:

**CAPÍTULO I.** Referencial teórico.

**CAPÍTULO II.** Artigo original submetido para publicação no periódico *Clinical Nutrition* (QUALIS A2, Medicina I), redigido conforme as normas do periódico.

**CAPÍTULO III.** Artigo original a ser submetido para publicação no periódico *Nutrition Reviews* (QUALIS A1, Medicina I), redigido conforme as normas do periódico.

**CAPÍTULO IV.** Considerações finais.

## SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	08
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
<b>CAPÍTULO I (REFERENCIAL TEÓRICO).....</b>	<b>14</b>
Hiperglicemia em pacientes criticamente doentes.....	15
Terapia nutricional de pacientes criticamente doentes e com hiperglicemia.....	17
Justificativa.....	21
Objetivos da tese.....	21
Referências.....	22
<b>CAPÍTULO II (SAFER GLYCEMIC CONTROL USING A FRUCTOSE-BASED ENTERAL FORMULA: A RANDOMIZED CROSSOVER CLINICAL TRIAL).....</b>	<b>26</b>
Abstract.....	29
Introduction.....	30
Methods.....	31
Results.....	35
Discussion.....	37
References.....	39
<b>CAPÍTULO III (ENTERAL NUTRITION IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH HYPERGLYCEMIA: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS WITH TRIAL SEQUENTIAL ANALYSIS).....</b>	<b>46</b>
Abstract.....	48
Introduction.....	49
Methods.....	51
Results.....	55
Discussion.....	61
References.....	65
<b>CAPÍTULO IV (CONSIDERAÇÕES FINAIS).....</b>	<b>80</b>
Anexo I.....	83
Anexo II.....	85

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### CAPÍTULO I. Referencial teórico

**Quadro I.** Descrição da composição nutricional das fórmulas enterais especializadas para controle glicêmico disponíveis no Brasil.....20

### CAPÍTULO II. Safer glycemic control using a fructose-based enteral formula: A randomized crossover clinical trial

**Figure 1.** Study flow diagram enrollment, randomization, follow-up, and analysis of the study participants.....43

**Figure 2.** Glycemic variability- The blood glucose variability was calculated by the difference between two consecutive measurements ( $\Delta_i$ ) in 25 patients given a diabetes-specific enteral formula fructose-based diet (grey line) or a maltodextrin-based diet for two days (black line). Reduction in glycemic variability for the fructose diet of 6.30 mg/dL relative to those that received the maltodextrin-based diet (95%CI -13.86 to 1.26 mg/dL,  $p = 0.101$  for between-group differences).....45

### CAPÍTULO III. Enteral nutrition in critically ill patients with hyperglycemia: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis

**Box 1:** Search strategy applied in Pubmed.....73

**Figure 1.** Flow chart of studies selection.....74

**Figure 2.** Forest plot diagram of the effect of enteral formula specific for glycemic control to standard enteral formula on capillary glucose (A), plasma glucose (B), and administered insulin (C).....75

**Figure 3.** Forest plot diagram of the effect of enteral formula specific for glycemic control to standard enteral formula on length of stay in ICU (A), Mechanical Ventilation (B) and Mortality (C).....76

**Figure 4.** Assessment of bias and study quality for studies included in the present systematic review.....77

**Figure 5.** TSA for capillary glucose (mean; 2-4 weeks). The blue line is the Z curve (cumulative effect), the red dashed lines are the harm, benefit, and futility boundaries and the estimated optimal sample size adjusted to sample size and repeat analysis, and the black lines are the conventional confidence intervals. The red number and marking line in the x-axis is the number of patients accrued.....78

## LISTA DE TABELAS

### **CAPÍTULO II. Safer glycemic control using a fructose-based enteral formula: A randomized crossover clinical trial:**

**Table 1.** Demographic data and subject characteristics at baseline.....44

### **CAPÍTULO III. Enteral nutrition in critically ill patients with hyperglycemia: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis**

**Table 1.** PICOS criteria for inclusion of studies.....79

**Table 2.** Characteristics of studies included in the review in chronological order.....80

**Table 3.** Characteristics of interventions of studies included in the review in chronological order.....81

**Table 4:** Effect of specialized enteral nutrition for glycemic control in clinical outcomes of critical ill patients.....82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA: American Diabetes Association

APACHE II: Acute physiology, age, chronic health evaluation II

ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

BGMs: blood glucose monitor systems

CI: confidence interval

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

ECR: ensaio clínico randomizado

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FOS: frutooligossacarídeos

GEE: generalized estimating equations

GRADE: Grading of recommendations assessment, development and evaluation

HbA1c: hemoglobina glicada

IC: intervalo de confiança

ICU: intensive care unit

Kcal: quilocalorias

MV: mechanical ventilation

PRISMA: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

RCT: randomized controlled trials

SOFA: sequential organ failure assessment

TSA: trial sequential analysis

UTI: unidade de terapia intensiva

VCT: valor calórico total

WMD: weighted mean difference

## INTRODUÇÃO

Estratégias para atingir e manter a glicemia de pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) dentro de parâmetros adequados são extremamente relevantes devido à redução de mortalidade de pacientes graves. Neste sentido, o aporte nutricional possui importante contribuição. Entretanto, divergências entre as diretrizes de referência sobre a adoção de dieta enteral específica para diabetes abre uma oportunidade de investigação.

Por muitos anos, trabalhei com terapia nutricional em pacientes criticamente doentes. E, dentre os inúmeros desafios enfrentados neste período, acredito que a mudança na conduta terapêutica da hiperglicemia foi um dos mais instigantes. Na época, houve uma mobilização de toda a equipe multiprofissional e eu, nutricionista responsável da equipe, fui desafiada a rever os aspectos da oferta nutricional em busca da otimização do controle e manutenção da glicemia estipulados pelo protocolo institucional. Desde então, esse assunto me fascina. Das discussões acirradas à beira de leito com meu mentor, Dr. Jorge Gross, sobre qual fórmula enteral seria a mais adequada para evitar oscilações glicêmicas, nasceu a ideia de avaliar o efeito de duas dietas enterais específicas para controle glicêmico (uma fórmula com frutose e outra com maltodextrina) a partir de um ensaio clínico randomizado (ECR) que originou o capítulo II dessa tese. Foi um grande desafio, já que foi o primeiro ECR realizado na UTI da instituição onde eu trabalhava.

Ainda, buscando responder a pergunta de qual a dieta enteral mais efetiva (específica ou padrão) de pacientes gravemente enfermos com hiperglicemia foi necessário revisar e compilar as evidências acerca do tema a partir de uma revisão

sistemática seguida de metanálise e *Trial Sequential Analyses*, a qual compõe o capítulo III desta tese.

# **CAPÍTULO I**

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

### ***Hiperglicemia em pacientes criticamente doentes***

Doença crítica é a condição na qual o paciente necessita de ajuda mecânica ou de agentes farmacológicos para manter as funções de órgãos vitais. Com a evolução da medicina intensiva nas últimas décadas, os pacientes são capazes de sobreviver a doenças e traumas que anteriormente já foram considerados fatais<sup>1</sup>.

O metabolismo da glicose está alterado em pacientes criticamente doentes, resultando em hiperglicemia, independentemente do diagnóstico prévio de diabetes, sendo um problema comum em pacientes gravemente enfermos e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade<sup>2</sup>. O aumento de hormônios contrarreguladores (glucagon, hormônio do crescimento, catecolaminas, e glicocorticoides) e citocinas (interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$ ) resultam em aumento da gliconeogênese hepática e resistência à ação da insulina, propiciando a hiperglicemia<sup>3</sup>.

A relação entre hiperglicemia e mortalidade em pacientes críticos vem sendo amplamente estudada nas últimas duas décadas<sup>3,4</sup>. O manejo da glicemia dentro de uma faixa mais estrita de valores tornou-se o padrão de atendimento em unidades de terapia intensiva (UTIs) em todo o mundo após a publicação do ECR do grupo de Van den Berghe e colaboradores, em 2001<sup>5</sup>. Este estudo foi conduzido em uma única UTI com cerca de 1.550 pacientes cirúrgicos na cidade de Leuven, na Bélgica, e os autores propuseram tratar a hiperglicemia com um protocolo de insulina, com o objetivo de manter valores de glicemia mais estritos (~80-110 mg/dL) quando comparado com o padrão usual de 180-200 mg/dL (controle). Nesse estudo, o controle glicêmico restrito foi associado a uma taxa de mortalidade na UTI menor (42%)<sup>5</sup>.

Estes resultados desafiaram o conceito de que a hiperglicemia seria uma alteração mal adaptativa no estresse e que deveria ser tolerada na doença crítica. Entretanto, algumas possíveis limitações deste estudo precisam ser consideradas, tais

como tipo de pacientes incluídos (predomínio pacientes submetidos à cirurgia cardíaca), adoção de um protocolo nutricional não usual, maior ocorrência de hipoglicemias e a taxa de mortalidade observada no grupo controle foi maior do que a esperada pela gravidade da doença dos pacientes (4,6%)<sup>6</sup>.

Em 2006, Van den Berghe e colaboradores<sup>7</sup> realizaram um segundo ECR de manejo restrito do controle glicêmico (mesmos parâmetros do estudo anterior) com 1.200 pacientes em uma UTI clínica. Nesse segundo estudo, redução na morbidade dos pacientes foi demonstrada: -3% na incidência de comprometimento renal, -1,21 dias [intervalo de confiança (IC) de 95% 1,02-1,44 dias] em ventilação mecânica, -1,15 dias (IC de 95% 1,01-1,32 dias) de permanência na UTI e -1,16 dias de internação hospitalar (IC de 95% 1,00-1,35 dias). Entretanto, não houve redução na incidência de infecção na corrente sanguínea ou na taxa de mortalidade global, somente naqueles pacientes que permaneceram por mais de três dias na UTI<sup>7</sup>. As mesmas limitações do estudo anterior também podem ser consideradas neste segundo estudo. Ainda, surgiram preocupações adicionais em relação à segurança do estudo, uma vez que o controle glicêmico restrito esteve associado a uma taxa de mortalidade 8% maior naqueles pacientes que permaneceram na UTI por menos de três dias<sup>6</sup>. Este aumento precoce da mortalidade no grupo de controle glicêmico restrito sugeriu que a hiperglicemia é temporariamente bem tolerada, e talvez seja benéfica para a sobrevivência dos pacientes.

Na mesma época, outros dois ECRs multicêntricos europeus elaborados para avaliar o efeito do controle glicêmico restrito em pacientes críticos foram suspensos precocemente devido a maior taxa de hipoglicemias e efeito nulo na taxa de mortalidade: o *Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP)*<sup>8</sup> e o *Glucontrol*<sup>9</sup>.

Em 2009, foi publicado o *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR)*<sup>10</sup>, ensaio clínico randomizado multicêntrico (n = 42 UTIs) com 6.104 pacientes críticos que demonstrou um aumento de 5,8% no risco de mortalidade naqueles pacientes submetidos a um controle glicêmico mais restrito (valores alvo entre 81-108 mg/dL) quando comparados com os pacientes com alvo de glicemia mais flexíveis (até 180 mg/dL).

Assim, controle glicêmico restrito tem um efeito nulo em relação à mortalidade, com maior risco de episódios de hipoglicemia em pacientes críticos conforme demonstrado nas três revisões sistemáticas seguidas de metanálises de ECRs<sup>3,4,11</sup>. Neste contexto, mudanças nas recomendações da administração de insulina foram propostas: de uma estratégia intensiva para um manejo menos rigoroso, a partir de protocolos individualizados de insulina que consideram a patogênese da hiperglicemia, possíveis riscos para episódios de hipoglicemia e o uso de uma terapia nutricional mais específica<sup>12</sup>.

### ***Terapia nutricional de pacientes criticamente doentes e co hiperglicemia***

Considerando as diretrizes atuais<sup>13, 14</sup>, a rota enteral é a via preferencial para alimentar os pacientes em cuidados intensivos quando não se consegue alcançar a meta nutricional prevista pela via oral. Oferecer suporte nutricional precoce, principalmente pela via enteral, é visto como uma estratégia terapêutica que pode reduzir a gravidade da doença, diminuir complicações bem como tempo de internação na UTI, impactando favoravelmente nos resultados dos pacientes<sup>13</sup>. Afinal, a alimentação enteral está associada com integridade estrutural e funcional do intestino, e com isto, ocorre a preservação do epitélio, redução da permeabilidade intestinal, com melhora da imunidade e redução da translocação bacteriana<sup>14</sup>.

Em relação ao controle glicêmico, o cuidado nutricional oferecido ao paciente tem por objetivo reduzir a necessidade da insulinoterapia e a adequação dos carboidratos na nutrição enteral ou parenteral pode ser considerada<sup>14</sup>. Fórmulas específicas para controle glicêmico, que normalmente incluem um carboidrato de digestão lenta e uma proporção maior de ácidos graxos monoinsaturados do que fórmulas padrão parecem controlar efetivamente os perfis de glicose<sup>15</sup>. Neste contexto, o efeito de fórmulas enterais específicas para controle glicêmico *versus* fórmulas enterais padrão tem sido estudado<sup>16-22</sup>. Uma dieta especializada pode resultar em melhor controle glicêmico<sup>19, 21, 22</sup> e redução exógena de insulina<sup>22</sup> quando comparado com uma dieta enteral padrão em pacientes críticos<sup>19, 20</sup> e não críticos<sup>21, 22</sup>.

Porém, apesar da aparente vantagem deste tipo de dieta para o controle glicêmico em pacientes gravemente enfermos, há evidências limitadas sobre a comparação entre as diferentes fórmulas específicas existentes. Ainda, não há uma recomendação clara do uso de dietas enterais específicas para o manejo de pacientes críticos hiperglicêmicos<sup>13, 14, 23</sup>.

Fórmulas enterais específicas para controle glicêmico são caracterizadas pela redução do conteúdo de carboidratos, presença (ou não) de frutose, maior conteúdo de ácidos graxos monoinsaturados e alta quantidade de fibras, enquanto as fórmulas padrão frequentemente não contém fibra<sup>24</sup>. O **Quadro I** apresenta a composição de todas as fórmulas enterais específicas para controle glicêmico disponíveis no Brasil (n = 8), sendo que aproximadamente 60% dessas fórmulas especializadas contém frutose.

A frutose é um carboidrato natural encontrado nas frutas<sup>25</sup>. A ingestão de frutose não resulta imediatamente na liberação de insulina, ao invés disso, é metabolizada no fígado e, portanto, não estimula o mesmo grau de liberação de insulina

<sup>26</sup>.

Revisão sistemática seguida de metanálise de 47 ensaios clínicos randomizados demonstrou que a substituição de glicose ou sacarose por frutose resultou em uma menor resposta pós-prandial de glicemia e insulina na população geral<sup>27</sup>. Em pacientes hospitalizados, o efeito de dietas específicas para o diabetes (todas com frutose) por suplementação oral ou enteral também foi associado à melhora do controle glicêmico de pacientes hiperglicêmicos em outra revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados<sup>21</sup>. Já em pacientes críticos hiperglicêmicos, o efeito de fórmulas específicas com frutose no controle da glicemia ainda é pouco estudado tanto na comparação com fórmulas padrão<sup>17, 20</sup> quanto com outras dietas específicas sem frutose<sup>19</sup>.

As diretrizes atuais<sup>13,14,23</sup> sobre terapia nutricional de pacientes críticos hiperglicêmicos são ainda baseadas em consenso de especialistas. A ASPEN<sup>13</sup> sugere o uso de fórmula polimérica padrão ao iniciar a oferta nutricional enteral na UTI, além de sugerir que seja evitado o uso rotineiro de todas as fórmulas especiais em pacientes gravemente enfermos. Por outro lado, tanto a ESPEN<sup>14</sup> quanto a ADA<sup>23</sup> sugerem que o uso de fórmula enteral específica para diabetes parece melhorar o perfil glicêmico. Ainda, a ESPEN propõe que o uso de fórmulas especializadas poderia ter impacto clínico e econômico em pacientes internados em UTI<sup>14</sup>. Neste contexto, investigar sistematicamente o efeito destas dietas enterais em pacientes críticos com hiperglicemia poderá auxiliar na escolha da terapia nutricional a ser adotada para este perfil de pacientes.

**Quadro I. Descrição da composição nutricional das fórmulas enterais especializadas para controle glicêmico disponíveis no Brasil.**

<b>Nome comercial</b>	<b>Carboidratos</b>	<b>Fibras</b>	<b>Proteínas</b>	<b>Lipídeos</b>
Diason®	<b>45 % do VCT</b> , sendo 80 % de amido de tapioca + <b>20 % de frutose</b>	1,5 g/100 g, sendo de soja, celulose, amido resistente, FOS, inulina e goma arábica	17 % do VCT, sendo 100 % de soja	38 % do VCT, sendo de óleo de canola e girassol
NovasourceGC ®	34 % do VCT, sendo 49 % de amido de tapioca + 35 % de maltodextrina + <b>16 % de frutose</b>	1,5 g/100 g, sendo goma guar e inulina	18 % do VCT, sendo de caseinato Ca/Na e soja	48 % do VCT, sendo de óleo de canola e girassol
Novasource GC HP®	<b>42 % do VCT</b> , sendo 100 % de maltodextrina	1,2 g/100 g, sendo goma guar parcialmente hidrolisada e fibra de soja	22 % do VCT, sendo de caseinato Ca/Na e soja	36 % do VCT, sendo de girassol, soja e lecitina de soja
Novasource GC 1.5®	<b>36 % do VCT</b> , sendo 83 % de amido de tapioca + 10 % de isomaltulose + 7 % de maltodextrina	1,5 g/100 g, sendo goma guar parcialmente hidrolisada, celulose e inulina	20 % do VCT, sendo de Caseinato Ca/Na e soja	44 % do VCT, sendo de girassol, canola e soja
Glucerna®	<b>34 % do VCT</b> , sendo 60 % de maltodextrina + 20% de polissacarídeo de soja + <b>19% de frutose</b>	1,4 g/100 g, sendo de polissacarídeo de soja	17 % do VCT, sendo de caseinato Ca/ Na	49 % do VCT, sendo de açafraão, canola e lecitina
Nutridiabetic®	<b>39 % do VCT</b> , sendo 90 % de maltodextrina + <b>10% de frutose</b>	1,6 g/100 g, sendo de inulina , FOS, celulose, hemicelulose e lignina	15% do VCT, sendo de caseinato Ca/ Na e soro do leite	46 % do VCT, sendo de girassol, canola, TCM e oliva
Diamax®	<b>44 % do VCT</b> , sendo 100 % de maltodextrina da tapioca	1,5 g/100 g, sendo de polidextrose e polissacarídeo de Soja	17% do VCT, sendo caseinato de cálcio e proteína isolada de soja (L-Carnitina)	39% do VCT, sendo de girassol, canola e milho
Diben®	<b>40 % do VCT</b> , sendo 41% de maltodextrina + 34% de amido de tapioca + <b>25% de frutose</b>	15 g/100 g, sendo de tapioca e celulose	18,6% do VCT, sendo de caseinato e soro do leite	41% do VCT, sendo de girassol , canola e peixe

VCT=Valor Calórico Total; FOS=Frutooligossacarídeos

\* Composição Nutricional das fórmulas informadas pelos laboratórios fabricantes

## JUSTIFICATIVA

Considerando a importância da terapia nutricional no tratamento da hiperglicemia em pacientes críticos com ou sem diagnóstico prévio de diabetes<sup>13,14,23</sup> e as evidências limitadas sobre o efeito de diferentes fórmulas enterais no controle glicêmico de pacientes criticamente enfermos<sup>17,19,20</sup>, verifica-se a necessidade de elucidar esta questão a partir de um ensaio clínico randomizado e uma revisão sistemática.

## OBJETIVOS

1. Avaliar o efeito de duas dietas específicas para diabetes (à base de frutose *versus* maltodextrina) sobre a variabilidade glicêmica de pacientes críticos hiperglicêmicos (capítulo II).
2. Revisar sistematicamente o efeito de fórmula enteral específica para controle glicêmico *versus* fórmula enteral padrão em desfechos clínicos (controle glicêmico, dose de insulina administrada, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e mortalidade) de pacientes críticos (capítulo III).

## REFERÊNCIAS

1. Derde S, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Insulin treatment in intensive care patients. *Horm Res.* 2009; 71:2–112. doi: 10.1159/000173736
2. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med.* 2008; 36(8):2249–2255.
3. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metanalysis. *Chest.* 2010; 137(3):544–551.
4. Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(6):564–574.
5. Van de Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359–1367.
6. Branco RG, Tasker RC, Garcia PC, Piva JP. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5 Suppl):S128–S136.
7. Van de Berghe G, Wilmer A, Hermans G. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 354:449–461.
8. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008; 358(2):125–139.
9. Preiser J-C, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control

- by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Medicine* 2009; 35(10):1738–1748.
10. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360(13):1283–1297.
  11. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009; 180(8):821–827.
  12. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diabetes Rep.* 2013; 13(1):155–162.
  13. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40(2):159–211.
  14. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder CP, Casaer MP et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition.* 2019; 38(1):48–79.
  15. Han, Y. Y. et al. The clinical and economic impact of the use of diabetes specific enteral formula on ICU patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr.* 2016; 36(6):1567–1572.
  16. Celaya S, Sanz A, Homs C, Luque P, de la Orden P, Civeira E, et al. Experiencia con una dieta enteral con fibra y alto contenido en grasas en pacientes de UCI con intolerancia a la glucosa. *Nutr Hospitalaria* 1992; 7:260–269.

17. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C, Vila J, Fernández M, Ferreres J, et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr.* 2003; 22(3):295–305.
18. Egi M, Toda Y, Katayama H, Yokoyama M, Morita K, Arai H, et al. Safer glycemic control using isomaltulose-based enteral formula: a pilot randomized crossover trial. *J Crit Care.* 2010; 25(1):90–96.
19. Mesejo A, Montejo-González JC, Vaquerizo-Alonso C, Lobo-Tamer G, Zabarte-Martinez M, Herrero- Meseguer J et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: A prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Critical Care.* 2015; 19:390.
20. Wewalka M, Drolz A, Seeland B, Schneeweiss M, Schmid M, Schneeweiss B, et al. Different enteral nutrition formulas have no effect on glucose homeostasis but on diet-induced thermogenesis in critically ill medical patients: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72:496–503.
21. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005; 28:2267–2279.
22. Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M, Lauster F, Lerch M, Eriksen J, et al. Glycaemic control in type II diabetic tube-fed patients with a new enteral formula low in carbohydrates and high in monounsaturated fatty acids: A randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59:1221–1232.

23. American Diabetes Association - Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl. 1):S173–S181.
24. Hofman Z, van Drunen JDE, de Later C, Kuipers H. The Glycaemic index of standard and diabetes specific enteral formulas. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2006; 15:412–417.
25. Laughlin MR. Normal roles for dietary fructose in carbohydrate metabolism. *Nutrients.* 2014, 6:3117–3129.
26. Sun SZ, Empie MW. Fructose metabolism in humans – what isotopic tracer studies tell us. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9(1):89.
27. Evans RA, Frese M, Romero J, Cunningham JH, Mills KE. Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106:506–518.