

Derick Adigbli¹, Li Yang¹, Naomi Hammond¹, Djillali Annane², Yaseen Arabi³, Federico Bilotta⁴, Julien Bohé⁵, Frank Martin Brunkhorst⁶, Alexandre Biasi Cavalcanti⁷, Deborah Cook⁸, Christoph Engel⁹, Deborah Green-LaRoche¹⁰, Wei He¹¹, William Henderson¹², Cornelia Hoedemaekers¹³, Gaetano Iapichino¹⁴, Pierre Kalfon¹⁵, Gisela de La Rosa¹⁶, Iain MacKenzie¹⁷, Christian Mélot¹⁸, Imogen Mitchell¹⁹, Tuomas Oksanen²⁰, Federico Polli²¹, Jean-Charles Preiser¹⁸, Francisco Garcia Soriano²², Ling-Cong Wang²³, Jiaxiang Yuan²⁴, Anthony Delaney¹, Gian Luca Di Tanna¹, Simon Finfer¹

1. Critical Care Division, The George Institute for Global Health - New South Wales, Austrália.
2. Critical Care Medicine, University of Paris - Paris, França.
3. Intensive Care Department, Medical Director of Respiratory Services, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences - Riyadh, Arábia Saudita.
4. Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Policlinico Umberto I, Sapienza University of Rome - Rome, Itália.
5. Service d'Anesthésie-Réanimation-Médecine Intensive, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, França.
6. Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Jena University Hospital - Jena, Alemanha.
7. Instituto de Pesquisa, HCor-Hospital do Coração - São Paulo (SP), Brasil
8. Critical Care Medicine, St Joseph's Healthcare Hamilton - Ontario, Canadá.
9. Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, Leipzig University, Leipzig, Alemanha.
10. Clinical Research, Tufts University School of Medicine - Boston, MA, Estados Unidos.
11. Department of Critical Care Medicine, Beijing Tong Ren Hospital, Capital Medical University - Beijing, China.
12. VA Emergency Operations Centre, UBC Hospital, University of British Columbia - Columbia, Canadá.
13. Department of Critical Care, Radboud University Nijmegen Medical Centre -Nijmegen, Países Baixos.
14. Anestesiologia e Rianimazione, Università degli Studi di Milano - Milano, Italy.
15. Hôpital Privé de la Casamance - Aubagne, França.
16. Intensive Care Department, Hospital Pablo Tobon Uribe - Medellin, Colombia.
17. InterSystems Corporation - Cambridge, Mass, Estados Unidos.
18. Université Libre de Bruxelles - Bruxelles, Bélgica.
19. Australian National University - Canberra, Austrália.
20. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Helsinki University Hospital and University of Helsinki - Helsinki, Finlândia.

Controle intensivo da glicose em adultos em estado grave: um protocolo de revisão sistemática e metanálise de dados individuais de pacientes

RESUMO

Objetivo: Não está claro qual é a meta ideal de concentração de glicose no sangue em pacientes em estado grave. Realizaremos uma revisão sistemática e uma metanálise com dados agregados e de pacientes individuais de estudos controlados e randomizados, comparando o controle intensivo da glicose com o controle liberal da glicose em adultos em estado grave.

Fontes de dados: MEDLINE®, Embase, Cochrane Central Register of Clinical Trials e registros de ensaios clínicos (Organização Mundial da Saúde, clinical.trials.gov). Os autores dos estudos qualificados serão convidados a fornecer dados individuais de pacientes. Os dados publicados em nível de ensaio qualificado que não apresentem alto risco de viés serão incluídos em uma metanálise de dados agregados se os dados individuais de pacientes não estiverem disponíveis.

Métodos: Critérios de inclusão: ensaios clínicos controlados e randomizados que recrutaram pacientes adultos, com meta de glicemia $\leq 120\text{mg/dL}$ ($\leq 6,6\text{mmol/L}$) comparada a uma meta de concentração de glicemia mais

alta com insulina intravenosa em ambos os grupos. Estudos excluídos: aqueles com meta de glicemia no limite superior no grupo de intervenção $> 120\text{mg/dL}$ ($> 6,6\text{mmol/L}$), ou em que o controle intensivo de glicose foi realizado apenas no período intraoperatório, e aqueles em que a perda de seguimento excedeu 10% até a alta hospitalar.

Desfecho primário: Mortalidade intra-hospitalar durante a admissão hospitalar. Desfechos secundários: Mortalidade e sobrevida em outros momentos, duração da ventilação mecânica invasiva, agentes vasoativos e terapia de substituição renal. Utilizaremos metanálise bayesiana de efeito randômico e modelos bayesianos hierárquicos para dados individuais de pacientes.

Discussão: Essa revisão sistemática com dados agregados e de pacientes individuais abordará a questão clínica: Qual é a melhor meta de glicose no sangue de pacientes graves em geral?

Descritores: Glicemia; Controle glicêmico; Insulina; Período intraoperatório; Mortalidade; Alta do paciente; Sistemas de registro; Estado terminal

Registro PROSPERO: CRD42021278869
Protocolo versão 0.4 - 26/06/2023

INTRODUÇÃO

A hiperglicemia de estresse refere-se à hiperglicemia que comumente acompanha doenças agudas e críticas; ela resulta do aumento da resistência à insulina e da produção de glicose como parte da resposta endócrina e metabólica acentuada à doença aguda. Embora a associação da hiperglicemia com o aumento da mortalidade seja bem conhecida há muitos anos, o conceito de controle glicêmico intensivo (CGI) em pacientes graves só foi investigado após estudo de referência realizado em um único centro acadêmico em 2001.⁽¹⁾

Naquele estudo com 1.548 pacientes graves em uma unidade de terapia intensiva (UTI) cirúrgica, o CGI voltado à concentração de glicose no sangue de

21. IRCCS Foundation, Cà Granda Hospital - Milan, Itália.

22. Departamento de Medicina Intensiva, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo - São Paulo, Brasil.

23. Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medical University - Zhejiang, China.

24. Department of Laparoscopic Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University - Zhengzhou, China.

Conflitos de interesse: O projeto foi financiado por um Subsídio de Projeto do *National Health and Medical Research Council* pago ao *The George Institute for Global Health*. Derick Adigbli, Li Yang, Naomi Hammond, Anthony Delaney, Gian Luca Di Tanna e Simon Finfer são afiliados ao *George Institute for Global Health*.

Submetido em 29 de junho de 2023

Aceito em 6 de setembro de 2023

Autor correspondente:

Simon Finfer

Critical Care Division

The George Institute for Global Health

Level 5, 1 King Street Newtown

New South Wales, Austrália

E-mail: sfinfer@georgeinstitute.org.au

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/2965-2774.20230162-pt

80 a 110mg/dL (4,4 a 6,1mmol/L) reduziu a morbidade e a mortalidade.⁽¹⁾ Van den Berghe et al. realizaram um segundo estudo com 1.200 pacientes críticos na UTI médica do mesmo centro médico e relataram que o CGI reduziu a morbidade, mas não a mortalidade.⁽²⁾ Baseando-se predominantemente nos achados desses dois estudos, a prática do CGI foi recomendada por muitas organizações profissionais e sua ampla adoção na prática clínica foi relativamente rápida.⁽³⁾

O amplo interesse nos resultados de Van den Berghe levou outros pesquisadores a realizarem estudos sobre o CGI. O estudo multicêntrico VISEP distribuiu aleatoriamente 488 pacientes com sepse grave para receber CGI ou tratamento convencional.⁽⁴⁾ O estudo foi interrompido antes de completar o recrutamento planejado porque os participantes designados para o CGI apresentaram maior incidência de hipoglicemia. Estudos adicionais em um único centro realizados por Arabi et al.⁽⁵⁾ e De La Rosa et al.⁽⁶⁾ em UTIs cirúrgicas e médicas mistas também não confirmaram que o CGI reduziu a mortalidade. O estudo multicêntrico GLUCONTROL também foi interrompido prematuramente e relatou que o CGI aumentou a taxa de hipoglicemia grave, mas não reduziu a mortalidade.⁽⁷⁾

O estudo NICE-SUGAR de 2009 recrutou 6.104 pacientes de 42 UTIs na Austrália, Nova Zelândia, Canadá e Estados Unidos.⁽⁸⁾ Ele utilizou um algoritmo de tratamento *on-line* para atingir a normoglicemia (glicemia 4,5 - 6,0mmol/L) em comparação com a do grupo controle (glicemia < 10,0mmol/L). Diferentemente de todos os outros estudos, o estudo NICE-SUGAR relatou aumento significativo na mortalidade em pacientes que receberam o CGI em comparação com aqueles que estavam no grupo controle.

Uma revisão sistemática e metanálise publicada simultaneamente ao NICE-SUGAR e incorporando os dados do estudo NICE-SUGAR incluiu 26 estudos envolvendo 13.567 pacientes.⁽⁹⁾ Nessa análise, o risco relativo (RR) de morte com o CGI foi de 0,93 (intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,83 - 1,04), embora um benefício aparente do CGI fosse relatado em pacientes tratados em UTIs cirúrgicas.⁽⁹⁾ Uma revisão sistemática atualizada e uma metanálise de rede publicadas em 2017 incluíram 36 estudos com 17.996 pacientes.⁽¹⁰⁾ Essa análise também não conseguiu encontrar um benefício significativo de mortalidade do CGI, com RR de 0,94 (IC95% 0,83 - 1,07).

Posteriormente, Kalfon et al. relataram um grande estudo multicêntrico controlado randomizado (ECR) que comparou o CGI computadorizado com o controle glicêmico convencional (CGC) e não encontrou benefício de mortalidade do CGI.⁽¹¹⁾ Mais recentemente, Bohé et al. relataram ECR multicêntrico, que comparou o CGI conforme a concentração individual de hemoglobina glicosilada dos pacientes e não relatou benefício de mortalidade do CGI individualizado.⁽¹²⁾ Uma análise *post hoc* do estudo de Bohé encontrou aumento da mortalidade em pacientes não diabéticos designados ao CGI.⁽¹²⁾

Em setembro de 2023, Gunst et al. relataram os resultados provisórios de um grande ECR realizado em dois hospitais na Bélgica que constatou que o CGI na ausência de alimentação parenteral precoce não estava associado à redução ou ao aumento da mortalidade.⁽¹³⁾

Explicações para discrepâncias nas evidências

Várias hipóteses foram levantadas para explicar o fracasso dos estudos subsequentes em reproduzir os benefícios relatados nos estudos conduzidos por Van den Berghe et al. Em nível de estudo, essas hipóteses incluem o uso de diferentes faixas-alvo nos grupos controle, diferentes vias e métodos de administração de insulina,

diferentes locais de amostragem da medição da glicemia (capilar versus sangue total), uso de medidores de glicose menos precisos para medir a glicemia, diferentes estratégias de alimentação e diferentes níveis de especialização clínica no uso de protocolos do CGI.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ É possível que as diferenças em relação às populações estudadas, incluindo a proporção de participantes do estudo com diabetes preexistente, também expliquem parte da variabilidade dos resultados, assim como o uso de diferentes metas de grupo de controle para a glicemia que afetam a separação das concentrações de glicemia alcançadas entre os grupos, diferenças em outros tratamentos administrados na UTI (por exemplo, uso de infusões de glicose concentrada e alimentação parenteral) e diferenças na duração do seguimento.

Justificativa da metanálise com dados individuais de pacientes

As diferentes estimativas de efeito do CGI em diferentes estudos levantam questões importantes sobre o controle ideal da glicose em adultos em estado grave. Grandes estudos e metanálises relatam efeitos medianos do tratamento em populações muito heterogêneas de pacientes. Quando o efeito mediano do tratamento sugere que não há diferença nos desfechos entre os tratamentos em estudo, é possível que existam benefícios e danos importantes, mascarados pela heterogeneidade da população geral, em alguns grupos de pacientes.⁽¹⁷⁾ Assim, realizaremos uma revisão sistemática e uma metanálise dos dados individuais de pacientes (DIPs) para avaliar se o CGI, em comparação com o tratamento usual, está associado à redução da mortalidade hospitalar, tanto em geral quanto em grupos específicos de pacientes. Também planejamos usar esse conjunto de dados para explorar os motivos das diferentes estimativas de efeito do CGI em ensaios clínicos publicados.

MÉTODOS

Registro

Critérios de seleção

Incluiremos ECRs em que toda a população do estudo ou um subgrupo claramente identificado dentro da população do estudo atenda aos seguintes critérios:

- Adultos em estado grave, definidos como aqueles que estão sendo tratados em uma UTI que pode fornecer ventilação mecânica invasiva e suporte avançado de órgãos a um paciente individual por um período ilimitado de tempo.
- Os pacientes do grupo de intervenção serão randomizados para atingir uma meta de glicose no sangue $\leq 120\text{mg/dL}$ ($\leq 6,6\text{mmol/L}$) usando a administração de insulina intravenosa.

dL ($\leq 6,6\text{mmol/L}$) usando a administração de insulina intravenosa.

- Os pacientes do grupo de comparação (controle) serão randomizados para atingir uma meta mais alta de concentração de glicose no sangue usando a administração de insulina intravenosa.
- O manejo da glicemia de acordo com os protocolos do estudo pode ser continuado durante a permanência na UTI, ou, se interrompido após um tempo determinado, esse período será de pelo menos 7 dias.
- A mortalidade na admissão hospitalar de alta é relatada, ou a mortalidade pode ser derivada dos dados fornecidos de cada paciente.

Serão excluídos estudos com as seguintes características:

- Realizados em UTIs de tratamento coronariano ou de acidente vascular cerebral (AVC).
- Com uso de infusões de glicose-insulina-potássio.
- Com limite superior da meta de glicemia no grupo CGI $> 120\text{mg/dL}$ ($> 6,6\text{mmol/L}$).
- Com CGI realizado somente no período intraoperatório.
- Com perda de seguimento excedeu 10% até a alta hospitalar.

Fontes de informação

Realizaremos uma busca eletrônica no MEDLINE®, no Embase e no *Cochrane Central Register of Clinical Trials*. Pesquisaremos registros de ensaios clínicos (Organização Mundial da Saúde - OMS, *clinical trials.gov*), para garantir que ensaios em andamento não sejam perdidos. Pesquisaremos as listas de referências dos estudos incluídos e artigos de revisão relevantes e entraremos em contato com especialistas da área.

Estratégia de pesquisa

Desenvolveremos uma estratégia de busca consistente com a declaração da diretriz PRESS.⁽¹⁸⁾ Faremos a busca usando uma combinação de termos para identificar pacientes em estado grave, controle glicêmico e agentes antidiabéticos, e combinaremos esses termos com filtros de sensibilidade/especificidade para refinar a busca de ECR.⁽¹⁹⁾ Os detalhes da estratégia de busca completa são mostrados no apêndice 1.

Registros de estudos

Seleção de estudos e manejo de dados: todos os registros identificados pela pesquisa serão baixados para o COVIDENCE.⁽²⁰⁾ Dois revisores examinarão títulos e resumos de forma independente. Os manuscritos de texto completo serão recuperados para qualquer estudo

julgado por um dos revisores como potencialmente qualificado. Dois revisores analisarão independentemente os manuscritos de texto completo para avaliar a qualificação final do estudo, conforme os critérios de qualificação. As discordâncias serão resolvidas por meio de discussão ou julgadas por um terceiro revisor. O autor correspondente de todos os estudos incluídos será contatado e solicitado a fornecer dados individuais dos pacientes.

Inclusão de DIPs: incluiremos DIPs de qualquer estudo qualificado em que, em princípio, o consentimento de compartilhamento dos dados tenha sido obtido do investigador principal do estudo até 1º de junho de 2023.

Processo de coleta de dados: os dados em nível de estudo serão extraídos de forma independente dos estudos incluídos por dois revisores. As discrepâncias serão resolvidas por meio de discussão ou julgadas por um terceiro revisor. Os dados em nível de estudo a serem extraídos são mostrados no apêndice 2.

Integridade dos DIPs: os dados individuais dos pacientes de cada estudo participante serão verificados de forma abrangente quanto a possíveis erros de dados, como valores espúrios, dados cruciais ausentes, datas que não seguem a ordem cronológica e informações inconsistentes entre pontos de dados relacionados. Os dados de cada estudo serão analisados usando a análise de dados relatada na publicação do estudo, para garantir que os resultados sejam reproduzíveis. Todas as discrepâncias identificadas serão resolvidas com o autor correspondente do estudo relevante. Depois que todas as dúvidas forem resolvidas, os dados individuais dos pacientes serão reunidos em um banco de dados principal para análise.

Desfechos

O desfecho primário é a proporção de pacientes que morrem durante a admissão hospitalar.

Os desfechos secundários são:

1. Análise da sobrevida até 90 dias após a randomização.
2. Proporção de pacientes tratados com ventilação mecânica.
 - 2a. Tempo até a interrupção da ventilação mecânica com vida.¹
3. Proporção de pacientes tratados com agentes inotrópicos ou vasopressores.

- 3a. Tempo até a interrupção do uso de agentes inotrópicos ou vasopressores com vida.¹
4. Proporção de pacientes recém-tratados com terapia de substituição renal.
- 4a. Tempo até a interrupção em vida do novo tratamento com terapia de substituição renal.²
5. Incidência de hipoglicemia grave (glicemia < 2,2mmol/L).

Risco de viés

O risco de viés nos estudos incluídos será avaliado com o uso da ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2*.⁽²¹⁾ A ferramenta analisa cinco domínios separados de viés: (1) decorrente do processo de randomização, (2) devido a desvios das intervenções pretendidas, (3) devido à falta de dados do resultado, (4) na medição do desfecho e (5) na seleção do resultado relatado.⁽²²⁾ Um estudo será considerado como tendo alto risco geral de viés se considerado de “alto risco” de viés em qualquer domínio individual ou “algumas questões” em vários domínios. Dois revisores avaliarão independentemente o risco de viés de todos os estudos incluídos, e as discordâncias serão resolvidas por meio de discussão ou recurso a um terceiro revisor.

Síntese de dados

Análises principais

Serão realizados dois conjuntos principais de análises estatísticas:

1. Agrupamento dos estudos para os quais foram obtidos DIPs. Para essas análises, incluiremos todos os estudos em que foram obtidos DIPs.
2. Agrupamento de resultados de dados agregados (DAs), incluindo todos os resultados dos estudos qualificados incluídos na revisão sistemática. Para as análises de DAs, incluiremos apenas os estudos que não foram considerados como tendo alto risco de viés.⁽²²⁾

Metanálises de dados individuais de pacientes

As análises usarão modelos hierárquicos que incluirão o estudo como um efeito aleatório (abordagem em um estágio). Para o resultado principal (binário), ajustaremos

¹ O tempo até a interrupção com vida da ventilação mecânica e da intervenção com agente inotrópico/vasopressor é indicado pelo fato de o paciente estar vivo e livre dessa intervenção por um dia enquanto estiver na UTI ou receber alta com vida da UTI após a interrupção da intervenção.

² O tempo até a interrupção com vida da terapia de substituição renal é indicado quando o paciente está vivo e sem terapia de substituição renal por 2 dias na UTI ou recebe alta com vida da UTI após a interrupção da terapia de substituição renal.

um modelo log-binomial hierárquico com um efeito aleatório no nível do estudo para estimar o RR agrupado (com IC95%). Em caso de problemas de convergência, tentaremos ajustar modelos hierárquicos de Poisson ou logísticos (portanto, apresentaremos os resultados como taxas de incidência ou razões de chances, respectivamente).

Para as análises de tempo até o evento, ajustaremos um modelo Cox de fragilidade compartilhada com fragilidade ao nível do estudo ou um modelo Cox clássico com o estudo como covariável de efeito fixo, com resultados apresentados como razão de risco (HR) e IC95%.

Os modelos de caso base se basearão em regressões univariáveis (hierárquicas), que incluirão apenas o tratamento como uma covariável de efeito fixo. Também avaliaremos modelos multivariáveis para ajustar os possíveis fatores de confusão, que incluem as seguintes variáveis predefinidas: sexo, idade, concentração glicêmica basal, tipo de admissão à UTI, diagnóstico de diabetes mellitus e gravidade da doença. A fim de considerar a variabilidade entre hospitais em estudos multicêntricos, também realizaremos uma análise suplementar ajustando um modelo hierárquico de dois níveis com camadas de estudo > hospital.

Além disso, avaliaremos a robustez dos resultados usando uma abordagem de dois estágios, que primeiramente calcula os resultados resumidos dos estudos individuais conforme especificado abaixo (ou seja, revertendo para um conjunto de DAs) e depois agrupa esses resultados por meio de um modelo metanalítico apropriado. Para este, ajustaremos um modelo de efeitos aleatórios com base em uma estimativa Sidik-Jonkman-Hartung-Knapp do desvio padrão entre estudos (τ).

No caso de desfechos binários, usaremos RR com IC95% calculados por um modelo binomial logarítmico univariável (ou modelo de Poisson ou logístico em caso de problemas de convergência) para cada estudo com DIP. Para dados de tempo até o evento, usaremos HRs, que serão calculadas por um modelo Cox univariável para cada estudo com DIP. Para o tempo de vida da interrupção da ventilação mecânica, de agentes inotrópicos ou vasopressores e de um novo tratamento com terapia de substituição renal, avaliaremos as razões de subrisco (SHRs) ajustando um modelo de riscos concorrentes (morte como um evento concorrente).

Avaliaremos a heterogeneidade quantitativa por meio de um teste formal de homogeneidade e avaliaremos a proporção da variabilidade total devido à heterogeneidade e não ao erro de amostragem (I^2). Avaliaremos os efeitos de estudos pequenos por meio do teste de Egger baseado em regressão e inspeção visual dos gráficos de funil com contorno aprimorado. Os estudos com contagem de eventos

de célula zero para resultados binários serão incluídos usando o método de correção de continuidade, que substitui a contagem de eventos zero pelo recíproco do tamanho da amostra do braço de tratamento oposto.^(23,24)

Metanálise bayesiana de dados agregados

A metanálise bayesiana de efeitos aleatórios dos resultados de DAs será realizada somente no caso de desfecho primário, de acordo com o procedimento a seguir. Os resultados dos estudos para os quais não foram obtidos DIPs serão usados para criar uma distribuição prévia metanalítica para o tamanho do efeito. Essa prévia histórica/objetiva, combinada com uma prévia vagamente informativa para a variação entre estudos, informará as análises bayesianas dos resultados dos DAs (dos estudos para os quais foram obtidos DIPs). A distribuição posterior resultante do tamanho médio do efeito fornecerá a probabilidade de que o CGI esteja associado a um desfecho mais favorável (ou desfavorável) do que o tratamento usual.

Análises de subgrupo

As análises de subgrupo serão realizadas somente no caso do desfecho primário avaliado nos conjuntos de DIPs disponíveis. Examinaremos o efeito da alocação do tratamento na mortalidade hospitalar em subgrupos definidos pelas características do paciente, bem como pelas características do hospital/estudo, e testaremos a heterogeneidade dos efeitos entre os subgrupos. A interpretação dos resultados será orientada pelo *The Instrument for Assessing the Credibility of Effect Modification Analyses* (ICEMAN).⁽²⁵⁾

Subgrupos em nível de paciente

As **análises de subgrupo** em nível de paciente serão conduzidas segundo características basais claramente definidas e conhecidas *a priori* em pacientes individuais. As seis características basais a seguir definirão os subgrupos/as covariáveis em nível de paciente:

1. Pacientes operados versus não operados: em termos teóricos, pode-se especular que, em pacientes de UTI cirúrgica, a hiperglicemia é de início recente, enquanto que, em doenças clinicamente graves, a duração da hiperglicemia pode ser muito mais longa, levando a danos nos órgãos, além da recuperação total. Nossa hipótese é a de que um efeito benéfico do CGI será mais evidente em pacientes cirúrgicos. Os pacientes cirúrgicos serão definidos como aqueles admitidos à UTI diretamente da sala de cirurgia ou da sala de recuperação após uma cirurgia. As admissões após procedimentos endoscópicos ou radiológicos serão classificadas como admissões médicas.

2. Pacientes com diabetes conhecido versus pacientes sem diabetes: análises preliminares *post hoc* dos estudos de Leuven indicaram que o CGI pode levar ao aumento do risco de mortalidade em pacientes com diabetes conhecido em comparação com a redução do risco em pacientes sem diabetes conhecido. Nossa hipótese é a de que o efeito benéfico do CGI será mais evidente em pacientes sem diabetes conhecido do que naqueles com diabetes conhecido. Sempre que possível, o diabetes conhecido será definido como um paciente que esteja tomando medicação antidiabética oral, insulina ou um diagnóstico de diabetes tipo II tratado com dieta.

3. Pacientes com sepse versus pacientes sem sepse: o estudo VISEP não demonstrou um benefício do CGI nessa população específica de pacientes graves. Nossa hipótese é que um efeito benéfico do CGI será menos aparente em pacientes com sepse no início do estudo.

Os pacientes serão incluídos nessa análise de subgrupo se tiverem sido classificados como portadores de sepse ou não no momento da inclusão no estudo original. Os dados de estudos que não classificaram os pacientes foram excluídos.

4. Pacientes com lesão cerebral aguda versus pacientes sem lesão cerebral aguda: o cérebro é provavelmente o órgão mais vulnerável à hiper ou hipoglicemia. Nossa hipótese é a de que o efeito benéfico do CGI será mais evidente em pacientes admitidos com lesão cerebral aguda. Os pacientes com lesão cerebral aguda serão aqueles cuja admissão à UTI que resultou em sua inclusão em um estudo com CGI foi para tratamento de trauma com lesão cerebral, hemorragia intracraniana (incluindo hemorragia subaracnoidea), acidente vascular cerebral isquêmico, meningite ou encefalite.

5. Pacientes tratados com corticosteroides sistêmicos no início do estudo versus pacientes sem tratamento: o efeito do tratamento do CGI é diferente em pacientes tratados com corticosteroides sistêmicos no início do estudo em comparação com os que não receberam tratamento? Nossa hipótese é a de que o efeito benéfico do CGI será mais evidente em pacientes tratados com corticosteroides sistêmicos no início do tratamento. A terapia com corticosteroides aumenta a intolerância à glicose e, teoricamente, poderia influenciar o efeito do tratamento da terapia intensiva com insulina.

6. Subgrupos classificados segundo a gravidade da doença grave: as diferenças no benefício de sobrevida do CGI têm sido frequentemente atribuídas à gravidade da doença grave. Nossa hipótese é a de que o efeito adverso da hiperglicemia e, portanto, o efeito benéfico do CGI será mais evidente em pacientes com doenças

menos graves. As pontuações da *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) ou equivalentes, conforme registradas nos bancos de dados do estudo, serão examinadas como dados contínuos em relação à mortalidade para maximizar o poder analítico. Para a análise de subgrupo, a pontuação de gravidade será dicotomizada como abaixo da pontuação de gravidade mediana de toda a população S/N.

Subgrupos em nível de hospital ou de estudo

Análise de fatores predefinidos de pré-randomização que são conhecidos apenas em um centro ou estudo. Analisaremos os seguintes seis subgrupos/covariáveis em nível hospitalar:

1. Política de alimentação parenteral inicial (estratégia da UTI de fornecer > 400kcal/dia de glicose intravenosa nas primeiras 72 horas) versus estratégia de uso posterior de nutrição parenteral ou glicose intravenosa concentrada (\leq 400kcal/dia de glicose intravenosa nas primeiras 72 horas). Nossa hipótese é que o efeito benéfico do CGI será mais evidente em pacientes assistidos em UTIs com uma política de alimentação parenteral precoce.

2. Tipo de dispositivo de monitoramento de glicose: classificado como (1) predominantemente ponto de assistência à beira do leito (\geq 80% das amostras), (2) predominantemente laboratorial ou analisador de gases sanguíneos (\geq 80% das amostras ou (3) misto de ponto de assistência, laboratorial ou analisador de gases sanguíneos (todos os demais). Nossa hipótese é a de que um efeito benéfico do CGI será mais evidente em pacientes cujas medições de glicose no sangue foram predominantemente laboratoriais ou com analisador de gases sanguíneos.

3. Local da coleta de sangue: classificado como predominantemente (1) arterial ou venoso central (\geq 80% das amostras), (2) predominantemente capilar (\geq 80% das amostras) ou (3) misto (todos os demais). Nossa hipótese é a de que um efeito benéfico do CGI será mais evidente em pacientes cujo local de coleta de sangue é predominantemente arterial ou venoso central.

4. Experiência da UTI com CGI: estratificar as UTIs em tercís pelo número de pacientes do estudo tratados com o CGI. Nossa hipótese é a de que um efeito benéfico do CGI será mais evidente em pacientes tratados em UTIs com mais experiência com o CGI.

5. Tipo de sistema de infusão de insulina: classificado como bomba de seringa ou sistema de infusão volumétrica ou misto. Nossa hipótese é a de que o efeito benéfico da CGI será mais evidente em pacientes tratados em UTIs onde a insulina é fornecida por uma bomba de seringa.

6. Alvo do grupo controle: classificado como intermediário (tratamento de hiperglicemia iniciado com glicemia de 10,0mmol/L ou valor menor) ou maior (tratamento de hiperglicemia iniciado com glicemia de > 10,1mmol/L ou valor maior). Nossa hipótese é que um efeito benéfico do CGI será mais evidente quando comparado com uma meta maior do grupo controle.

Risco de viés entre estudos

Avaliaremos a possibilidade de efeitos de estudos pequenos e viés de publicação por meio da inspeção visual de gráficos de funil com contorno aprimorado.

Força da evidência acumulada

Utilizaremos a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliar a certeza geral da evidência para o desfecho primário e cada um dos desfechos secundários.⁽²⁶⁾ Apresentaremos os resultados em uma tabela padrão de resumo dos achados. A certeza das evidências e nossa confiança nas estimativas de efeito se basearão em uma avaliação consensual dos desenhos dos estudos, da qualidade dos estudos, da precisão e da consistência das estimativas de efeito e da objetividade em relação à relevância dos resultados. Classificaremos a certeza geral como alta, moderada, baixa ou muito baixa de cada desfecho.

Gestão de estudos e divulgação de resultados

Gestão e coordenação do estudo

O projeto será coordenado de forma centralizada por um comitê diretor composto de cada um dos pesquisadores colaboradores e membros da secretaria do centro de coordenação. A secretaria será sediada no *The George Institute for Global Health*, em Sydney, e a coordenação, o armazenamento e a análise de dados ocorrerão nesse local. O armazenamento e a segurança dos dados serão realizados conforme os procedimentos operacionais padrão do instituto. O representante de cada estudo será convidado a participar do comitê diretor e terá a oportunidade de contribuir com o projeto, a interpretação e a publicação dos resultados. A confidencialidade dos dados enviados será garantida a todos os pesquisadores, e os resultados das metanálises não serão publicados sem a concordância de cada pesquisador do estudo individual. Se algum pesquisador do estudo solicitar, seus dados poderão ser removidos totalmente do banco de dados ou de análises individuais após notificação por escrito à secretaria.

Política de publicação e compartilhamento de dados

As publicações serão feitas em nome da *Intensive Glucose Control Trialists' Collaboration*. Cada manuscrito terá um

comitê de redação, e os autores principais dos estudos que contribuíram com dados de pacientes individuais serão incluídos no comitê de redação. Cada participante de estudo terá o direito de ter seus dados removidos de qualquer análise ou publicação se não puder aprovar um manuscrito final.

Após a publicação do manuscrito inicial, o compartilhamento de dados será considerado de acordo com a Política de Compartilhamento de Dados do The George Institute (<https://www.georgeinstitute.org.au/data-sharing-policy>)

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: todos os autores. Redação do manuscrito: S. Finger, D. Adigbli, L. Yang, N. Hammond, D. Annane, G. L. Di Tanna. Revisão do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante e aprovação da versão final: todos os autores.

Financiamento

Subsídio do Projeto APP632809 do National Health and Medical Research Council (Austrália). Pago ao The George Institute for Global Health

REFERÊNCIAS

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
2. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
3. Angus DC, Abraham E. Intensive insulin therapy in critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1358-9.
4. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39.
5. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3190-7.
6. De La Rosa GC, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González LG, Saldarriaga NE, Bedoya M, Toro JM, Velásquez JB, Valencia JC, Arango CM, Aleman PH, Vasquez EM, Chavarriaga JC, Yepes A, Pulido W, Cadavid CA; Grupo de Investigación en Cuidado intensivo: GICI-HPTU. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care*. 2008;12(5):R120.
7. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1738-48.

8. 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):1283-97.
9. 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):821-7.
10. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2017;43(1):1-15.
11. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, Guerrini A, Brechot N, Cinotti R, Dequin PF, Riu-Poulenc B, Montravers P, Annane D, Dupont H, Sorine M, Riou B; CGAO-REA Study Group. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(2):171-81.
12. Bohé J, Abidi H, Brunot V, Klich A, Klouche K, Sedillot N, Tchenio X, Quenot JP, Roudaut JB, Mottard N, Thiollière F, Dellamonica J, Wallet F, Souweine B, Lautrette A, Preiser JC, Timsit JF, Vacheron CH, Ait Hssain A, Maucort-Boulch D; CONTROLE Individualisé de la Glycémie (CONTROLING) Study Group. Individualised versus conventional glucose control in critically-ill patients: the CONTROLING study—a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1271-83.
13. Gunst J, Debaveye Y, Güiza F, Dubois J, De Bruyn A, Dauwe D, De Troy E, Casaer MP, De Vlieger G, Haghedooren R, Jacobs B, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Vlasselaers D, Desmet L, Mebis L, Wouters PJ, Stessel B, Geebelen L, Vandenbrande J, Brands M, Gruyters I, Geerts E, De Pauw I, Vermassen J, Peperstraete H, Hoste E, De Waele JJ, Herck I, Depuydt P, Wilmer A, Hermans G, Benoit DD, Van den Berghe G; TGC-Fast Collaborators. Tight blood-glucose control without early parenteral nutrition in the ICU. *N Engl J Med.* 2023;389(13):1180-90.
14. Krinsley JS, Deane AM, Gunst J. The goal of personalized glucose control in the critically ill remains elusive. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1319-21.
15. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, Hermans G, Wilmer A, Bouillon R, et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3163-70.
16. Scurlock C, Raikhelkar J, Mechanick JI. Critique of normoglycemia in intensive care evaluation: survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR)—a review of recent literature. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(2):211-4.
17. Khan YA, Fan E, Ferguson ND. Precision medicine and heterogeneity of treatment effect in therapies for ARDS. *Chest.* 2021;160(5):1729-38.
18. McGowan J, Sampson M, Salzvedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol.* 2016;75:40-6.
19. Wilczynski NL, Haynes RB; QI Hedges Team. Optimal search filters for detecting quality improvement studies in Medline. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(6):e31.
20. COVIDENCE: Systematic Review Management System. [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.covidence.org/>
21. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:14898.
22. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JA. Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 6.4 (updated August 2023). Cochrane; 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook
23. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004;23(9):1351-75.
24. Qijun Li K, Rice K. Improved inference for fixed-effects meta-analysis of 2 × 2 tables. *Res Synth Methods.* 2020;11(3):387-96.
25. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ.* 2020;192(32):E901-6.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.

APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIA DE PESQUISA DE AMOSTRAS**Ovid MEDLINE(R) <1946 to June Week 2 2022>**

- 1 exp Glycemic Control/ 1544
- 2 glycaemic control.tw. 8760
- 3 glycemic control.tw. 23203
- 4 exp Hypoglycemic Agents/ 275132
- 5 hypoglycemic agent*.tw. 2994
- 6 hypoglycaemic agent*.tw. 1003
- 7 antidiabetic agent*.tw. 2795
- 8 exp Insulin/ 194488
- 9 insulin*.tw. 360080
- 10 insuline.tw. 210
- 11 insulinic.tw. 62
- 12 insuliniz*.tw. 143
- 13 insulinis*.tw. 48
- 14 exp Glycated Hemoglobin A/ 40245
- 15 glycated hemoglobin*.tw. 8070
- 16 glycated haemoglobin*.tw. 3757
- 17 glycosylated haemoglobin*.tw. 2384
- 18 glycosylated hemoglobin*.tw. 7277
- 19 HbA1c.tw. 34183
- 20 exp Blood Glucose/ 177610
- 21 blood glucose.tw. 69434
- 22 blood sugar.tw. 10333
- 23 BSL.tw. 847
- 24 BGL.tw. 1182
- 25 exp Critical Care/ 64331
- 26 critical care.tw. 28157
- 27 ICU.tw.60522
- 28 intensive care.tw. 148471
- 29 intensive care unit*.tw. 117995
- 30 critical* ill*.tw. 52577
- 31 exp Critical Illness/ 36094
- 32 intensive therapy.tw. 4876
- 33 1 or 2 or 3 32167
- 34 4 or 5 or 6 or 7 276504
- 35 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 396052
- 36 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 245322
- 37 33 and 34 and 35 and 36 9054
- 38 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 247549
- 39 37 and 38 700
- 40 randomized controlled trial.pt. 569969
- 41 randomized.mp. 888410
- 42 placebo.mp. 216938
- 43 40 or 41 or 42 947337
- 44 39 and 43 198

APÊNDICE 2 - CAMPOS DE DADOS: NÍVEL DO ESTUDO

- Estudo:
 - o Primeiro autor
- Ano:
 - o Ano da publicação
- País:
 - o Cada país envolvido no estudo
- Centros
 - o Número de centros no estudo
- Ambiente: Tipo de UTI
 - o Médica vs. cirúrgica vs. Mista
- Intervenção:
 - o Meta glicêmica
- Controle:
 - o Meta glicêmica
- Medição da glicose
 - o Frequência:
- Duração do seguimento
 - o Desfecho da mortalidade
- Desfechos
 - o Mortalidade na alta hospitalar ou no período de tempo mais próximo