

Artigo Original

Impacto do controle glicêmico intensivo na lesão renal aguda: ensaio clínico randomizado

Impact of intensive glycaemic control on acute renal injury: a randomized clinical trial

Impacto del control glucémico intensivo en la lesión renal aguda: ensayo clínico aleatorizado

Eduesley Santana-Santos¹Patrícia Hatanaka Kanke^{2,3}Rita de Cássia Almeida Vieira³Larissa Bertacchini de Oliveira^{2,3}Renata Eloah de Lucena Ferretti-Rebustini³Andreia Freire de Menezes¹Íkaro Daniel de Carvalho Barreto⁴Ludhmila Abrahão Hajjar²

Descritores

Hiperglicemia; Procedimentos cirúrgicos cardíacos; Lesão renal aguda; Insulina

Keywords

Hyperglycemia; Cardiac surgical procedures; Acute kidney injury; Insulin

Descriptor

Hiperglicemia; Procedimientos quirúrgicos cardíacos; Lesión renal aguda; Insulina

Submetido

29 de Agosto de 2018

Aceito

18 de Junho de 2019

Autor correspondente

Eduesley Santana-Santos

<https://orcid.org/0000-0001-8545-5677>

E-mail: eduesley.santos@gmail.com

DOI

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201900083>

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto do controle glicêmico na redução da incidência de lesão renal aguda em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca.**Métodos:** Ensaio clínico randomizado que avaliou 95 pacientes submetidos a duas estratégias de controle glicêmico. Os pacientes foram randomizados para o grupo intervenção (GI), com a meta de manutenção da glicemia pós-operatória entre 90 e 110 mg/dl. Nos pacientes alocados no grupo convencional (GC) o objetivo era a manutenção da glicemia entre 140 e 180 mg/dl. O ajuste da dose de insulina foi baseado em medições de glicose no sangue arterial não diluído, em intervalos de uma hora por meio de um sistema de monitoramento de glicose e beta-cetona no sangue.**Resultados:** A incidência de LRA foi de 53,7% (KDIGO estágios 1, 2 ou 3). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho primário (p=0,294). Entretanto, observou-se maior frequência de recuperação da função renal (p=0,010), na alta da UTI (p=0,028) e alta hospitalar (p=0,048) entre os pacientes submetidos ao controle glicêmico convencional. A utilização do controle glicêmico intensivo esteve associada com maior tempo de permanência na UTI (p=0,031). O número de episódios de hipoglicemia foi semelhante nos dois grupos (1,6 ± 0,9 vs. 1,3 ± 0,6, p=0,731), demonstrando a segurança das estratégias utilizadas.**Conclusão:** Não se observou o impacto do controle glicêmico intensivo na redução da incidência de lesão renal aguda. Em contrapartida, os pacientes tratados no GC apresentaram maior frequência de recuperação da função renal.

Abstract

Objective: To evaluate the impact of intensive glycaemic control on the reduction of the incidence of acute renal injury in adult patients undergoing cardiac surgery.**Methods:** Randomized clinical trial, evaluating 95 patients undergoing two glycaemic control strategies. Patients were randomized to the intervention group (IG), with the goal of maintaining postoperative glycaemia between 90 and 110 mg/dl. For patients allocated into the conventional group (CG) the goal was to maintain glycaemia between 140 and 180 mg/dl. The insulin dose adjustment was based on undiluted arterial blood glucose measurements at one hour intervals, by means of a blood glucose and beta-ketone monitoring system.**Results:** The incidence of acute kidney injury was 53.7% (KDIGO stages 1, 2 or 3). There was no significant difference between the groups regarding the primary outcome (p=0.294). However, a greater frequency of complete renal function recovery (p = 0.010), ICU discharge (p = 0.028), and hospital discharge (p = 0.048) was found among patients undergoing conventional glycaemic control. The use of intensive glycaemic control was associated with longer ICU stay (p=0.031). The number of episodes of hypoglycemia was similar in both groups (1.6±0.9 vs. 1.3±0.6, p=0.731), demonstrating the safety of the strategies used.**Conclusion:** The impact of intensive glycaemic control on reducing the incidence of acute kidney injury was not observed. In contrast, patients treated in the CG had a higher frequency of complete renal function recovery.

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto del control glucémico intensivo en la reducción de la incidencia de lesión renal aguda en pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca.**Métodos:** Ensayo clínico aleatorizado que analizó 95 pacientes sometidos a dos estrategias de control glucémico. Los pacientes fueron colocados de forma aleatoria en el grupo experimental (GE), con el objetivo de mantener la glucemia posoperatoria entre 90 y 110 mg/dl. El objetivo para los pacientes ubicados en el grupo convencional (GC) era mantener la glucemia entre 140 y 180 mg/dl. El ajuste de la dosis de insulina se basó en mediciones de glucosa en sangre arterial no diluida, en intervalos de una hora mediante un sistema de monitoreo de glucosa y beta-cetona en sangre.**Resultados:** La incidencia de LRA fue de 53,7% (KDIGO nivel 1, 2 o 3). No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación al criterio principal de valoración (p=0,294). Sin embargo, se observó mayor frecuencia de recuperación de la función renal (p=0,010), en el alta de la UCI (p=0,028) y alta hospitalaria (p=0,048) en pacientes sometidos al control glucémico convencional. La utilización del control glucémico intensivo estuvo relacionada con mayor tiempo de permanencia en la UCI (p=0,031). El número de episodios de hipoglicemia fue parecido en los dos grupos (1,6 ± 0,9 vs. 1,3 ± 0,6, p=0,731), lo que demuestra la seguridad de las estrategias utilizadas.**Conclusión:** No se observó el impacto del control glucémico intensivo en la reducción de la incidencia de lesión renal aguda. Por otro lado, los pacientes tratados en el GC presentaron mayor frecuencia de recuperación de la función renal.

Como citar:

Santana-Santos E, Kanke PH, Vieira RC, Oliveira LB, Ferretti-Rebustini RE, Menezes AF, et al. Impacto do controle glicêmico intensivo na lesão renal aguda: ensaio clínico randomizado. Acta Paul Enferm. 2019;32(6):592-9.

¹Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil.²Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.³Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.⁴Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Introdução

A hiperglicemia, independentemente da presença de diabetes mellitus, é um dos principais fatores de risco associado com pior prognóstico em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.⁽¹⁻³⁾ Por ser considerada um fator de risco modificável, alguns estudos têm destacado a importância de um controle glicêmico rigoroso e sua influência na mortalidade e morbidade, incluindo disfunção renal.^(4,5)

Na literatura atual, as recomendações referentes ao controle glicêmico principalmente derivam de estudos realizados com pacientes críticos e quando se avalia a disfunção renal, não há um consenso para uniformização da definição para disfunção renal.^(3,6) Um número limitado de estudos^(1,7) teve como foco a utilização de um protocolo de controle glicêmico intensivo na redução da incidência de lesão renal aguda (LRA) e nenhum estudo especificamente investigou o resultado de um tratamento intensivo na função renal utilizando-se o critério internacional de classificação da LRA mais atual, o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*.⁽⁸⁾ Consequentemente, a comparação de resultados de diferentes estudos fica comprometida em decorrência da heterogeneidade desses resultados.

A LRA, definida com base na elevação dos níveis da creatinina sérica, ocorre em quase 25% dos pacientes nos primeiros dias após a cirurgia cardíaca, especulativamente como resultado de hipotensão pós-operatória, uso de drogas nefrotóxicas e inflamação.^(9,10) A LRA é uma complicação frequente após a cirurgia cardíaca, com incidência que varia de 20% a 57%.^(11,12) Quando ocorre no pós-operatório de cirurgia cardíaca está associada com aumento dos custos com a internação, maior tempo de permanência no hospital, aumento do tempo em ventilação mecânica, aumento das taxas de infecção de ferida operatória e de mortalidade, especialmente quando há necessidade de diálise.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Embora os mecanismos exatos responsáveis pela LRA pós-operatória permaneçam incertos, seu impacto prognóstico é bem documentado não só no que diz respeito à morbidade, mas também a eventos a longo prazo, como a recuperação da função renal incompleta e progressão para a doença renal crônica, eventos cardiovasculares e morte.^(15,17)

A hiperglicemia tem sido sugerida como um fator de risco para o desenvolvimento da LRA pós-operatória.^(1,3,7) Entretanto, a opção pelo melhor tratamento para o controle da hiperglicemia no cenário da cirurgia cardíaca ainda permanece incerta. Diante desta constatação, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do controle glicêmico intensivo na redução da incidência de lesão renal aguda em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca, quando comparado com o controle glicêmico convencional.

Métodos

Trata-se de um ensaio clínico randomizado e controlado, conduzido em um hospital de ensino, referência em Cardiologia, Cirurgia Cardíaca e Torácica, localizado no Estado de São Paulo, Brasil. A metodologia do estudo foi feita de acordo com as recomendações do *Consort Statement*. O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov*, sob o identificador NCT02574156, com o acrônimo CHYCS - *Control of Hyperglycemia After Cardiac Surgery: CHyCS Trial*.

Foram incluídos pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca, no período de maio de 2016 a dezembro de 2016 que apresentassem glicemia maior ou igual a 200 mg/dl nas primeiras seis horas de admissão na UTI Cirúrgica. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, internados para correção cirúrgica de cardiopatias congênitas, transplante cardíaco e/ou participantes de outro estudo, além dos pacientes com diagnóstico de doença renal crônica dialítica. No dia anterior ao procedimento cirúrgico, os pesquisadores procediam à seleção dos pacientes candidatos à inclusão no estudo por meio da análise do programa cirúrgico estabelecido para a data subsequente. Os candidatos eram cuidadosamente orientados pelos pesquisadores em relação ao estudo. Caso aceitassem a participação, eram incluídos no protocolo do estudo.

Todos os pacientes receberam cuidados cirúrgicos padrão, como descrito anteriormente.⁽¹²⁾ Em resumo, os pacientes receberam anestesia geral que foi induzida utilizando doses de fentanil, midazo-

lam, etomidato e pancurônio, ajustadas para o peso e mantida com fentanil e isoflurano inalatório. A decisão de usar circulação extracorpórea (CEC) ficou a critério do cirurgião e todos os procedimentos cirúrgicos foram executados por esternotomia mediana. Após a cirurgia, todos os pacientes foram transferidos para a UTI cirúrgica.

Os pacientes que apresentassem glicemia acima de 200 mg/dl nas primeiras seis horas de admissão na UTI Cirúrgica eram randomizados de acordo com um lista aleatória, gerada por meio de programa de computação (www.random.org), sendo alocados em um dos grupos: grupo convencional (GC) com o objetivo de manter a glicemia entre 140 mg/dl e 180 mg/dl ou grupo intensivo (GI), tendo como meta manter a glicemia entre 90 mg/dl e 110 mg/dl. A meta do controle glicêmico convencional é utilizada na rotina da UTI onde o estudo foi desenvolvido.

Os pacientes incluídos eram submetidos à monitorização de níveis de glicemia capilar em intervalos de uma hora nas primeiras 24 horas de pós-operatório e recebiam solução de glicose durante a permanência no protocolo (400 ml de solução de glicose 10% e 100 ml de solução de glicose 50%) e infusão de insulina na diluição 100 UI de Insulina Regular e 100 ml de solução fisiológica (NaCl 0,9%) em bomba de infusão contínua. O ajuste da dose de insulina foi baseado em medições de glicose no sangue arterial não diluído, realizadas em intervalos de uma hora com o uso de um sistema de monitoramento de glicose e beta-cetona no sangue (Freestyle Precision Pro, Abbott®). A dose de insulina foi ajustada, de acordo com um algoritmo próprio adaptado⁽⁴⁾ para este o estudo, por uma equipe de enfermeiros de cuidados intensivos, treinados para esta finalidade e assistidos diariamente por um enfermeiro do estudo não envolvido no cuidado clínico dos pacientes.

Para o cálculo amostral definimos o alfa (α) de 5%, com poder de 80%, para a redução da incidência absoluta de 57% de lesão renal aguda para 28,5%, chegando a um n de 94 pacientes. Após a elegibilidade dos participantes, a randomização aconteceu por método de aleatorização em blocos de 10 a partir de uma lista de números randômicos gerada pelo site da internet: www.randomization.org.

Para a coleta foi elaborado um instrumento específico com informações sobre identificação do paciente, dados demográficos, características clínicas, dados do procedimento, avaliação clínica e desfechos. A aplicação de escores para avaliação do risco cirúrgico (EuroSCORE), avaliação do grau de disfunção orgânica em UTI (SOFA Score), avaliação do prognóstico (SAPS 3), predição de LRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca (Cleveland Clinic Score), a avaliação de comorbidades e predição de mortalidade em 10 anos (Charlson Score).

O desfecho primário foi a redução da incidência de LRA no período pós-operatório de cirurgia cardíaca. Para a definição de LRA foi utilizado o critério KDIGO⁽⁸⁾ que define a LRA como uma elevação absoluta nos níveis de creatinina de pelo menos 0,3 mg/dl nas últimas 48h ou um aumento relativo da creatinina de pelo menos 1,5 vezes em relação aos níveis basais nos últimos 7 dias ou um débito urinário < 0,5 ml/kg/hora nas últimas 6 horas. Apenas um desses critérios (aumento da creatinina ou redução do débito urinário) é necessário para a definição da LRA. Cabe salientar que essa classificação estratifica a LRA em três estágios, conforme o quadro 1. Os desfechos secundários avaliados foram a necessidade de diálise, recuperação da função renal, alta da UTI e do hospital, óbito, hipoglicemia (glicemia capilar < 70mg/dL), número de episódios de hipoglicemia, tempo de internação em UTI e hospitalar.

Quadro 1. Classificação da lesão renal aguda de acordo com o critério KDIGO

Estágio	Creatinina Sérica	Débito Urinário
1	Aumento na Cr maior ou igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$) ou aumento de 1,5 a 1,9 vezes da Cr basal	Menor que 0,5 ml/kg/h por 6-12h
2	Aumento na Cr maior que 2 a 2,9 vezes da Cr basal	Menor que 0,5 ml/kg/h por mais de 12h
3	Aumento da Cr maior que > 3 vezes da Cr basal, ou Cr maior ou igual a 4,0 mg/dl [$\geq 354 \mu\text{mol/l}$], ou início da Terapia de Substituição Renal, ou em pacientes menores de 18 anos diminuição da TFG para <35 ml/min.	Menor que 0,3 ml/kg/h por > 24h ou anúria por > 12h

Fonte: Traduzido de Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):e179-84.
Cr – creatinina sérica; TFG – taxa de filtração glomerular

Os dados foram descritos por meio de frequências absoluta e relativa percentual quando categóricas e por média e desvio padrão quando contínuas. As associações entre variáveis categóricas com os tipos

de tratamento foram testadas por meio de teste Qui-Quadrado de Pearson estimado via procedimento Monte Carlo (100000 réplicas). As diferenças nas medidas de tendência central entre os tipos de tratamentos foram testadas por meio do teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5% e o software utilizado foi o R Core Team 2018.

O estudo foi submetido e registrado na Plataforma Brasil sob o número de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAEE) 50949115.5.0000.0068 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 1.378.648. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo atendeu às normas nacionais e internacionais de ética em pesquisa envolvendo seres humanos, de acordo com a resolução 466/12.

Resultados

Durante o período de coleta de dados foram selecionados 95 pacientes para o estudo dentre 440 elegíveis (Figura 1). A análise comparativa entre as ca-

racterísticas clínicas e demográficas dos indivíduos estudados mostra que o GI e GC foram homogêneos, exceto que se refere ao uso de drogas vasoativas, que foi maior no GI. Os participantes eram, na maioria, do sexo masculino (54,7%), com idade média de 59,8 + 12,8 anos, eram de baixo risco para morte e desenvolvimento de LRA, como demonstraram o Euroscore (3,4 + 2,6) e o Cleveland Clinic Score (2,2 + 1,5), respectivamente. O perfil de gravidade, medido pelos escores SAPS 3 na admissão à UTI ($p=0,681$) e pelo SOFA após vinte e quatro horas desta ($p=0,544$), também foi semelhante entre os grupos. O tipo de cirurgia mais frequente foi a cirurgia de revascularização miocárdica com utilização da veia safena (37,9%) e artéria mamária (36,8%). Foi necessário utilizar CEC em 96,8% dos pacientes, com tempo médio de 91,7 + 33,2 minutos. Houve diferença entre os grupos de tratamento no que se refere ao uso de drogas vasoativas (97,2% vs. 83,1%, $p=0,047$) no GI e GC, respectivamente, mesmo sendo a gravidade, avaliada pelo SAPS III na admissão da UTI, semelhante entre os grupos ($p=0,681$). Entretanto, não houve diferença em relação às doses de dobutamina ($p=0,518$) e noradrenalina ($p=0,218$) em ambos os grupos. A

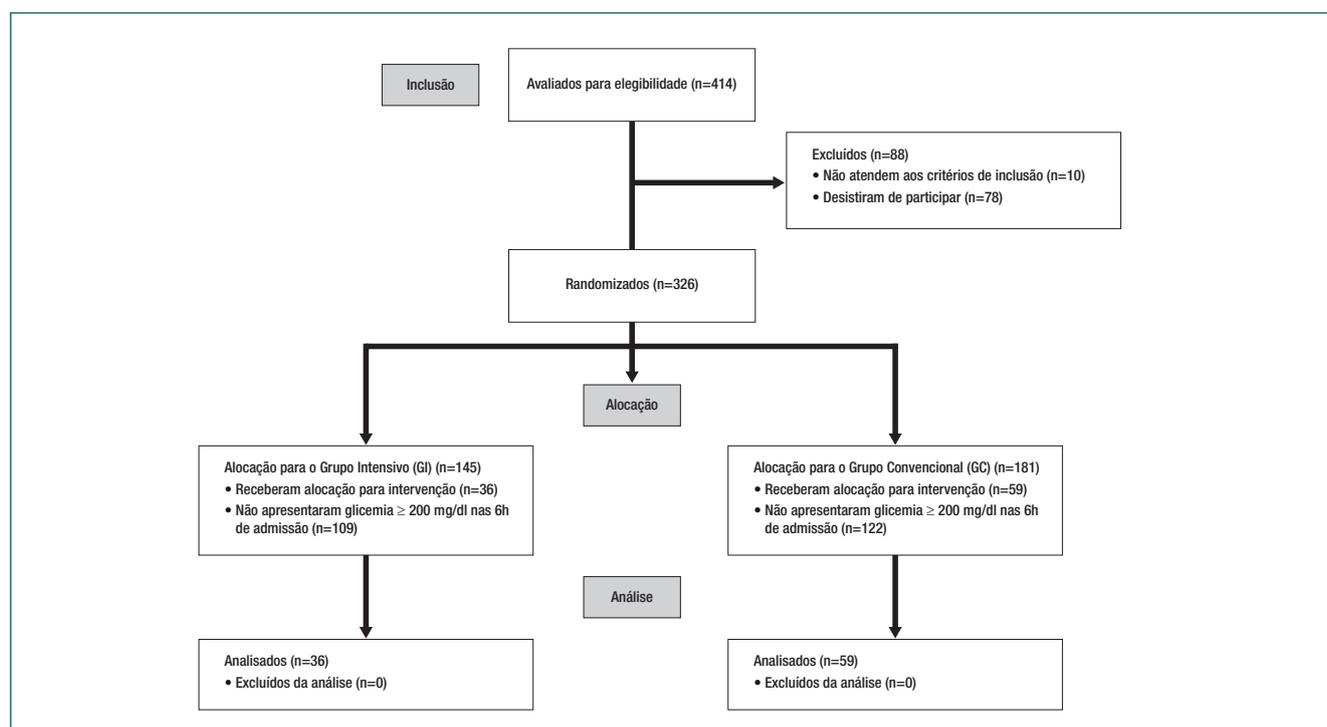


Figura 1. Fluxograma de inclusão, alocação e análise da amostra da pesquisa conforme as recomendações do *CONSORT Statement*

caracterização clínica e demográfica dos pacientes submetidos ao controle glicêmico do GI e do GC está apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Caracterização clínica e demográfica dos pacientes submetidos ao controle glicêmico do Grupo Intensivo (GI) e do Grupo Convencional (GC)

Variáveis	Total (n=95) n(%)	GI (n=36) n(%)	GC (n=59) n(%)	p-value
Gênero				
Masculino	52(54,7)	19(52,8)	33(55,9)	0,833*
Feminino	43(45,3)	17(47,2)	26(44,1)	
Idade, anos (média + DP)	59,8(12,8)	60(12,5)	59,7(13,2)	0,997#
EuroSCORE, (média + DP)	3,4(2,6)	3,7(3,1)	3,3(2,2)	0,888#
Cleveland Clinic Score, (média + DP)	2,2(1,5)	2,2(1,7)	2,2(1,3)	0,413#
Charlson Score, (média + DP)	2,7(1,8)	2,7(1,8)	2,8(1,9)	0,779#
FEVE, (média + DP)	55,3(16,5)	54(17,9)	56,1(15,7)	0,764#
Creatinina Basal, mg/dL (média + DP)	1,2(0,7)	1,1(0,6)	1,2(0,8)	0,288#
TFG, mL/min (média + DP)	54,1(10,9)	55,9(9,9)	53(11,4)	0,118#
Glicemia basal, (média + DP)	135,3(64)	128,4(46,6)	139,3(72,3)	0,948#
Glicemia de inclusão, (média + DP)	235,7(37,9)	236,8(44,6)	235(33,6)	0,654#
Comorbidades				
IAM prévio	20(21,1)	11(30,6)	9(15,3)	0,118*
Hipertensão arterial sistêmica	63(66,3)	23(63,9)	40(67,8)	0,823*
Dislipidemia	35(36,8)	12(33,3)	23(39)	0,664*
Tabagista Ativo	9(9,5)	3(8,3)	6(10,2)	1,000*
Doença renal crônica	14(14,7)	4(11,1)	10(16,9)	0,557*
Fibrilação atrial	19(20)	8(22,2)	11(18,6)	0,793*
Diabetes	40(42,1)	13(36,1)	27(45,8)	0,397*
Acidente vascular encefálico prévio	6(6,3)	2(5,6)	4(6,8)	1,000*
Cirurgia Cardíaca Prévia	12(12,6)	5(13,9)	7(11,9)	0,761*
Tipo de Cirurgia				
RM – Mâmaria	35(36,8)	13(36,1)	22(37,3)	1,000*
RM – Safena	36(37,9)	13(36,1)	23(39)	0,830*
Valva – Mitral	26(27,4)	13(36,1)	13(22)	0,159*
Valva – Aortica	34(35,8)	11(30,6)	23(39)	0,509*
Cirurgia de Aorta	3(3,2)	3(8,3)	0(0)	0,052*
CEC	92(96,8)	34(94,4)	58(98,3)	0,555*
Tempo de CEC, (média + DP)	91,7(33,2)	89,5(37,7)	93(30,4)	0,809#
Tempo de anóxia, (média + DP)	68(26,5)	63,2(27,7)	70,9(25,5)	0,365#
Tempo da Cirurgia, (média + DP)	505,6(107,4)	519,1(127,8)	497,4(93,1)	0,629#
Transfusão de Hemoderivados	26(27,4)	12(33,3)	14(23,7)	0,348#
Uso de DVA	84(88,4)	35(97,2)	49(83,1)	0,047*
Dose de droga vasoativa				
Dobutamina, mcg/kg/min (média + DP)	6,8(5,8)	7,1(5,6)	6,6(5,9)	0,518#
Norepinefrina, mcg/kg/min (média + DP)	0,1(0,1)	0,1(0,1)	0,1(0,2)	0,218#
Diurese, ml/kg/h (média + DP)	2,6(1,4)	2,7(1,1)	2,6(1,5)	0,432#
BH Intraoperatório, (média + DP)	80,4(410,5)	37,5(15,6)	106,6(520,7)	0,610#
SAPS III da admissão, (média + DP)	33,5(5,8)	33,9(5,7)	33,3(6)	0,681#
SAPS III da alta, (média + DP)	9,6(6,5)	9,7(7,9)	9,6(5,7)	0,595#
SOFA após 24h de admissão, (média + DP)	11,8(1,2)	11,7(1,1)	11,8(1,3)	0,544#
SOFA da alta, (média + DP)	1,8(1,3)	1,7(1,4)	1,8(1,3)	0,680#

n – frequência absoluta; % – frequência relativa; DP – desvio padrão; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TFG – taxa de filtração glomerular; IAM – infarto agudo do miocárdio; RM – revascularização miocárdica; CEC – circulação extracorpórea; DVA – droga vasoativa; BIA – balão intraórtico; SAPS – simplified acute physiology score; SOFA – sequential organ failure assessment; * teste Qui-Quadrado de Pearson; # teste de Mann-Whitney

A tabela 2 apresenta os desfechos dos pacientes submetidos ao controle glicêmico dos grupos intensivo e convencional. A incidência de LRA foi de 53,7% (KDIGO estágios 1, 2 ou 3). Quando consideramos a incidência da LRA nos três estágios separadamente observou-se que dos 51 pacientes com LRA, quarenta e um foram classificados como estágio 1, sete como estágio 2 e apenas três como estágio 3. Estes resultados refletem a pouca gravidade da LRA associada com o procedimento cirúrgico nesta amostra. Observou-se maior frequência de recuperação da função renal (69,5% vs. 41,7%, p=0,010), na alta da UTI (98,3% vs. 86,1%, p=0,028) e alta hospitalar (96,6% vs. 82,4%, p=0,048) entre os pacientes do GC quando comparados àqueles do GI. Em contrapartida, pacientes submetidos ao controle glicêmico intensivo apresentaram maior tempo de permanência na UTI, quando comparados com aqueles tratados com o controle convencional (p=0,031).

Tabela 2. Desfechos apresentados pelos pacientes submetidos ao controle glicêmico do Grupo Intensivo (GI) e do Grupo Convencional (GC)

Desfecho	Total (n=95) n(%)	GI (n=36) n(%)	GC (n=59) n(%)	p-value
Primário				
LRA	51(53,7)	22(61,1)	29(49,2)	0,294*
KDIGO 1	41(43,2)	17(47,2)	24(40,7)	0,670*
KDIGO 2	7(7,4)	3(8,3)	4(6,8)	1,000*
KDIGO 3	3(3,2)	2(5,6)	1(1,7)	0,555*
Secundários				
Óbito	5(5,3)	4(11,1)	1(1,7)	0,066*
Diálise	5(5,3)	3(8,3)	2(3,4)	0,364*
Recuperação da Função Renal	56(58,9)	15(41,7)	41(69,5)	0,010*
Hipoglicemia,	8(8,4)	5(13,9)	3(5,1)	0,151*
Alta da UTI,	89(93,7)	31(86,1)	58(98,3)	0,028*
Episódios de Hipoglicemia, (média + DP)	1,5(0,8)	1,6(0,9)	1,3(0,6)	0,731#
TUTI, dias (média + DP)	4,7(3,5)	5,7(4,2)	4,2(3)	0,031#
TIH, dias (média + DP)	11,7(8,8)	11,2(8,9)	12(8,8)	0,839#

n – frequência absoluta; % – frequência relativa; DP – desvio padrão; LRA – lesão renal aguda; UTI – unidade de terapia intensiva; TUTI – tempo de internação em UTI; TIH – tempo de internação hospitalar; *teste Qui-Quadrado de Pearson; # teste de Mann-Whitney

Discussão

Os principais achados deste trabalho foram que a utilização do controle glicêmico intensivo não reduz a incidência de lesão renal aguda, quando comparado ao controle glicêmico convencional em pacientes

adultos submetidos à cirurgia cardíaca e esteve associado com piores desfechos. A hiperglicemia é um problema comumente observado no período pós-operatório de cirurgia cardíaca e é um importante fator de risco para o desenvolvimento de complicações incluindo o risco de infecção de ferida operatória, acidente vascular encefálico, sepse, necessidade de ventilação mecânica prolongada, maior tempo de permanência hospitalar e morte.^(6,18-20) Sabe-se que uma complexa interação entre catecolaminas endógenas, citocinas e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está envolvida na patogênese da “hiperglicemia de estresse” o que resulta em indução e secreção excessiva de cortisol e da gliconeogênese. Supostos mecanismos fisiopatológicos, pelos quais a hiperglicemia pode piorar os desfechos incluem a promoção de vias de estresse oxidativo e a indução de inflamação.^(21,22)

Por ser a hiperglicemia um fator de risco potencialmente modificável, é fundamental o estabelecimento de um protocolo que implique em seu maior controle no pós-operatório. Van den Berghe et al.⁽²³⁾ foram os primeiros pesquisadores a investigar os efeitos do controle glicêmico intensivo em pacientes em UTI cirúrgica e os seus achados mostraram redução da mortalidade e da disfunção renal nesse grupo de pacientes onde a meta glicêmica era 80 a 110 mg/dL. Posteriormente, o mesmo grupo de investigadores avaliou o efeito do mesmo protocolo de tratamento intensivo em pacientes de uma UTI clínica e da mesma forma encontraram redução da incidência de disfunção renal naquela população.⁽⁵⁾ Em uma avaliação mais pormenorizada desses dois estudos no que se refere à função renal, a incidência de disfunção renal foi mais baixa em pacientes que mantiveram a glicemia abaixo de 110 mg/dL e mais alta naqueles onde a glicemia era superior a 150 mg/dL. Diferentemente do que foi observado neste estudo, onde o controle glicêmico intensivo não teve impacto positivo na redução da lesão renal aguda, entretanto os estudos realizados pelo grupo da Van den Berghe, definiram disfunção renal como sendo um aumento da creatinina basal superior a 2,5 mg/dL ou como necessidade de diálise. Ademais, neste estudo utilizamos a definição mais atual para LRA, a classificação KDIGO, uma ferramenta mais sensível na avaliação da lesão

renal, que possibilita a realização do diagnóstico mais precocemente e permite a melhor comparação dos resultados originários de diferentes estudos.

Estudos subsequentes, com o intuito de reafirmar o efeito do controle glicêmico intensivo demonstraram resultados contraditórios. Recentemente, dois ensaios clínicos randomizados, que examinaram o efeito do tratamento intensivo (com meta glicêmica entre 80 e 110 mg/dL) comparado a um protocolo convencional onde o alvo estava entre 140 e 180 mg/dL, em unidades de terapia intensiva, foram interrompidos precocemente por questões de segurança relacionadas ao aumento da incidência de hipoglicemia grave nos pacientes alocados no grupo de tratamento intensivo.^(24,25) Ao contrário do que se observou nesses estudos, na amostra estudada neste ensaio clínico, o número de episódios de hipoglicemia foi semelhante nos dois grupos (1,6 + 0,9 vs. 1,3 + 0,6, $p=0,731$), respectivamente no GI e GC. Esse fato demonstra que mesmo não tendo impacto no desfecho primário o protocolo utilizado e o monitoramento a cada hora da glicemia pela equipe de enfermeiros envolvidos na pesquisa, corroboraram para esse aspecto da segurança.

Outro achado interessante deste estudo foi que pacientes tratados no GI tiveram menor frequência de alta da UTI ($p=0,028$) e maior tempo de permanência na UTI ($p=0,031$), quando comparados com o GC. Entretanto não se observou diferença entre os grupos em relação à mortalidade. Esses achados contrastam com aqueles publicados na metanálise de Haga⁽²⁶⁾ e seus colaboradores, onde se observou que o controle glicêmico intensivo esteve associado à redução da mortalidade até 30 dias após a cirurgia, da incidência de fibrilação atrial, da necessidade de ventilação mecânica e do tempo de permanência em UTI após a cirurgia cardíaca. No entanto, essa revisão apresenta limitações importantes, dentre elas o número reduzido de ensaios clínicos randomizados incluídos; número pequeno de pacientes incluídos em cada um dos estudos avaliados; e importantes diferenças metodológicas entre os estudos no que se refere às definições utilizadas para o controle glicêmico intensivo.

Em recente estudo, Giakoumidakis⁽²⁷⁾ e seus colaboradores randomizaram 212 pacientes para dois protocolos de controle glicêmico (um inten-

sivo e um controle). Eles demonstraram que pacientes tratados com o protocolo intensivo apresentaram menores taxas de mortalidade ($p=0,033$). Entretanto, o alvo glicêmico definido por esse grupo como intensivo foi semelhante ao estabelecido em nosso estudo para o grupo convencional (120 a 160 mg/dL). Além disso, os dados publicados por Giakoumidakis contrastam com aqueles do clássico NICE-SUGAR,⁽²⁸⁾ que apresentaram associação do controle intensivo com mortalidade em um ensaio clínico multicêntrico envolvendo 6104 pacientes.

Diversos estudos⁽²⁹⁻³²⁾ já demonstraram a associação entre hiperglicemia e lesão renal aguda, apesar de a maioria deles utilizarem definições distintas para a LRA que variam desde pequenos aumentos na creatinina sérica até a necessidade de diálise. Neste estudo, apesar da elevada incidência de LRA em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles, observou-se a recuperação da função renal e esta foi maior entre aqueles do grupo convencional ($p=0,010$). Uma possível explicação para esse fato é que a utilização de maiores doses de insulina para manter um alvo de glicemia mais baixo, como aconteceu no GI, implica em maior variação da glicemia e conseqüentemente no aumento do estresse oxidativo. Outros estudos já demonstraram a relação entre o estresse oxidativo com maior incidência de LRA^(12,33) e com retardo na recuperação da função renal e maior tempo de permanência hospitalar.⁽³⁰⁾

O estudo traz implicações para a prática de enfermagem, uma vez que a implementação do protocolo e a condução da pesquisa se deu exclusivamente por enfermeiros especialistas, mestres e doutores com ampla experiência na área da cardiologia. Esse alto grau de qualificação dos profissionais e o seu envolvimento na aplicação de práticas baseadas em evidências, implica em maior qualidade da assistência prestada aos pacientes configurando-se como uma prática avançada de enfermagem.

Reconhecemos que este trabalho apresenta limitações. Primeiro, trata-se de um estudo unicêntrico e o número de pacientes foi relativamente pequeno. Mais importante, embora dificilmente previsível, o número de eventos renais graves foi menor que o esperado. Segundo, não foi possível conduzir o estudo com um cegamento estrito dos pesquisado-

res, uma vez que para o ajuste da dose de insulina para atingir o alvo de cada grupo era necessário o monitoramento da glicose sanguínea. Finalmente, este estudo envolveu apenas pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e por essa razão não é possível extrapolar os resultados obtidos para pacientes submetidos a outros tipos de procedimentos cirúrgicos, ou mesmo pacientes internados em UTI geral.

Conclusão

Apesar da segurança de ambos os protocolos para o controle glicêmico utilizados neste estudo, não se observou o impacto do controle glicêmico intensivo na redução da incidência de lesão renal aguda. Os resultados apontam uma relação do controle glicêmico convencional com maiores frequências de recuperação da função renal, de episódios de hipoglicemia e de alta da UTI.

Colaborações

Kanke PH, Veira RCO, Ferretti-Rebustini REL, Oliveira LB e Menezes AF declaram que contribuíram com a redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada. Barreto IDC contribuiu nas etapas de análise e interpretação dos dados. Santana-Santos E e Hajjar LA colaboraram nas etapas de concepção do estudo, análise, interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Referências

1. Song JW, Shim JK, Yoo KJ, Oh SY, Kwak YL. Impact of intraoperative hyperglycaemia on renal dysfunction after off-pump coronary artery bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):473-8.
2. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1665-72.
3. Fiaccadori E, Sabatino A, Morabito S, Bozzoli L, Donadio C, Maggiore U, et al. Hyper/hypoglycemia and acute kidney injury in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2016;35(2):317-21.

4. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyincx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–67.
5. 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.
6. Arnold SV, Lipska KJ, Wang J, Seman L, Mehta SN, Kosiborod M. Use of intensive glycemic management in older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(6):1190–4.
7. Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, Ruparella N, Aurelio A, Ancona MB, et al. Impact of post-procedural hyperglycemia on acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2016;221:892–7.
8. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):e179–84.
9. Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H, Chukwuemeka A, Anderson J, et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9(1):89.
10. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(11):697–711.
11. Ninni S, Seunes C, Ortmans S, Mouton S, Modine T, Koussa M, et al. Peri-operative acute kidney injury upon cardiac surgery time-of-day. *Int J Cardiol*. 2018;272:54–9.
12. Santana-Santos E, Gowdak LH, Gaiotto FA, Puig LB, Hajjar LA, Zeferino SP, et al. High dose of N-acetylcystein prevents acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(5):1617–23.
13. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT; The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):194–203.
14. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;76(8):893–9.
15. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury. *Ann Surg*. 2015;261(6):1207–14.
16. Najjar M, Yerebakan H, Sorabella RA, Donovan DJ, Kossar AP, Sreekanth S, et al. Acute kidney injury following surgical aortic valve replacement. *J Card Surg*. 2015;30(8):631–9.
17. Santana-Santos E, Kamei FK, do Nascimento TK, Abou Ismail A, Herbas Palomo JS, da Silva Magro MC, et al. Long-term follow-up evaluation of renal function in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery. *Int J Nephrol*. 2016;2016:9680718.
18. Trence 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(6):2430–7.
19. Warren B, Rebolz CM, Sang Y, Lee AK, Coresh J, Selvin E, et al. Diabetes and trajectories of estimated glomerular filtration rate: a prospective cohort analysis of the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1646–53.
20. Buehler L, Fayfman M, Alexopoulos AS, Zhao L, Farrokhi F, Weaver J, et al. The impact of hyperglycemia and obesity on hospitalization costs and clinical outcome in general surgery patients. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1177–82.
21. Abdelmalak BB, Knittel J, Abdelmalak JB, Dalton JE, Christiansen E, Foss J, et al. Preoperative blood glucose concentrations and postoperative outcomes after elective non-cardiac surgery: an observational study. *Br J Anaesth*. 2014;112(1):79–88.
22. Umpierrez GE, Kosiborod M. Inpatient dysglycemia and clinical outcomes: association or causation? *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):427–9.
23. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798–807.
24. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al.; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125–39.
25. Preiser JC, 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 Med*. 2009;35(10):1738–48.
26. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, Grounds RS, Ng KY, Glyde DW, et al. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6(1):3.
27. Giakoumidakis K, Eltheni R, Patelarou E, Theologou S, Patris V, Michopanou N, et al. Effects of intensive glycemic control on outcomes of cardiac surgery. *Heart Lung*. 2013;42(2):146–51.
28. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al.; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–97.
29. Chiu PF, Wu CL, Huang CH, Liou HH, Chang CB, Chang HR, et al. Lower blood glucose and variability are associated with earlier recovery from renal injury caused by episodic urinary tract infection in advanced type 2 diabetic chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9(9):e108531.
30. Moriyama N, Ishihara M, Noguchi T, Nakanishi M, Arakawa T, Asaumi Y, et al. Admission hyperglycemia is an independent predictor of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2014;78(6):1475–80.
31. Gordillo R, Ahluwalia T, Woroniecki R. Hyperglycemia and acute kidney injury in critically ill children. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:201–4.
32. Azevedo JR, Azevedo RP, Lucena LC, Costa NN, Silva WS. Impact of glycemic control on the incidence of acute kidney injury in critically ill patients: a comparison of two strategies using the RIFLE criteria. *Clinics (São Paulo)*. 2010;65(8):769–73.
33. Yoo S, Lee HJ, Lee H, Ryu HG. Association between perioperative hyperglycemia or glucose variability and postoperative acute kidney injury after liver transplantation: A retrospective observational study. *Anesth Analg*. 2017;124(1):35–41.