



**CURSO DE MEDICINA**

**LUCAS CARVALHO PEREIRA**

**EFICÁCIA DOS REGIMES DE INSULINIZAÇÃO PARA CONTROLE DA  
HIPERGLICEMIA INDUZIDA PELO USO DE GLICOCORTICOIDES EM  
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM OU SEM DIABETES MELLITUS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR**

**2023**

**Lucas Carvalho Pereira**

**EFICÁCIA DOS REGIMES DE INSULINIZAÇÃO PARA CONTROLE DA  
HIPERGLICEMIA INDUZIDA PELO USO DE GLICOCORTICOIDES EM  
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM OU SEM DIABETES MELLITUS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Dra. Ana Cristina Carneiro dos Reis

**Salvador**

**2023**

## RESUMO

**Introdução:** O uso de glicocorticoides (GC) é associado ao desenvolvimento de hiperglicemia em pacientes com ou sem Diabetes *mellitus* (DM) prévia, o que impacta a morbimortalidade de pacientes hospitalizados. Apesar de sua relevância, não há na literatura atual evidências conclusivas a respeito da terapia insulínica ideal para o manejo dessa alteração. **Objetivo:** O presente estudo busca descrever e comparar regimes insulínicos com insulina NPH *versus* regimes que não a incluem para o controle glicêmico em pacientes hospitalizados em uso de GC. **Métodos:** Conduzimos uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). As bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed, EMBASE e Cochrane foram utilizadas para busca de artigos elegíveis, que foram triados conforme critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. A qualidade metodológica dos artigos selecionados foi analisada com base no *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) e o risco de viés com no *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials 2* (RoB2.0). As variáveis clínicas coletadas dos estudos incluíram: idade, glicemia média, percentual de tempo dentro do intervalo glicêmico alvo, incidência de hiperglicemia ou hipoglicemia. **Resultados:** Através da estratégia de busca, foram encontrados um total de 4105 artigos e, após a exclusão de duplicados, remanesceram 3380 artigos. Em seguida, foram excluídos estudos que não eram compatíveis com os critérios de inclusão ou preenchiam algum critério de exclusão. Assim, 4 estudos foram incluídos nessa revisão. Na análise qualitativa, eles pontuaram uma média de 74.5% no *checklist* CONSORT, com pontuações que variaram de 70% a 78%. Na análise de viés, os 4 estudos foram considerados como possuindo um risco de viés geral médio conforme a ferramenta RoB2.0. **Conclusão:** Neste estudo, não foi possível definir terapia insulínica ideal para o manejo da hiperglicemia induzida por GC, devido às limitações relacionadas à heterogeneidade de protocolos, baixas amostras populacionais e qualidade metodológica, dos Artigos identificados nesta Revisão Sistemática. Dessa forma, o uso de insulina NPH com base na hipótese de uso de insulinas com farmacocinética semelhante ao GC administrado nesse cenário necessita de investigação em estudos com maior qualidade metodológica e menor heterogeneidade.

**Palavras chave:** Hiperglicemia, Insulina NPH, Insulina Basal-bolus, Regimes insulínicos, Glicocorticoides.

## ABSTRACT:

**Background:** The use of glucocorticoids (GC) is associated with the development of hyperglycemia in patients with or without previous Diabetes mellitus (DM), which impacts the morbimortality of hospitalized patients. Despite its relevance, there is no conclusive evidence in the current literature regarding the ideal insulin therapy for the management of this disorder. **Objective:** The present study aims to describe and compare insulin regimens with NPH insulin versus regimens that do not include it for glycemic control in hospitalized patients using GC. **Methods:** We conducted a systematic review according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations. The electronic databases MEDLINE/Pubmed, EMBASE and Cochrane were used to search for eligible articles, which were screened in accordance to pre-established inclusion and exclusion criteria. The methodological quality of the selected articles was analyzed based on the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) and the risk of bias with the Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials 2 (RoB2). Clinical variables collected from the studies included: age, mean blood glucose, percentage of time within target blood glucose range, incidence of hyperglycemia or hypoglycemia. **Results:** Through our search strategy, a total of 4105 articles were found and, after excluding duplicates, 3380 articles remained. Then, studies that were not compatible with the inclusion criteria or met any exclusion criteria were excluded. Thus, 4 studies were included in this review. In the qualitative analysis, they scored an average of 74.5% on the CONSORT checklist, with scores ranging from 70% to 78%. In the analysis of bias, the 4 studies were considered as possessing a medium overall risk of bias according to the RoB2.0 tool. **Conclusion:** In this study, it was not possible to define the ideal insulin therapy for the management of GC-induced hyperglycemia, due to limitations related to heterogeneity of protocols, small population samples and methodological quality of the Articles included in this Systematic Review. Therefore, the use of NPH insulin based on the hypothesis of the use of insulins with pharmacokinetics similar to the GC administered in this scenario requires further investigation in studies with better methodological quality and less heterogeneity.

**Keywords:** Hyperglycemia, NPH insulin, Basal-bolus insulin, Insulin regimens, Glucocorticoids.

## SUMÁRIO

<b>GLOSSÁRIO DE SIGLAS .....</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>8</b>
2.1. Geral .....	8
2.2. Específico .....	8
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>9</b>
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
4.1. Desenho do estudo.....	13
4.2. Estratégia de busca .....	13
4.3. Critérios de inclusão e exclusão .....	13
4.4. Identificação e seleção de estudos .....	14
4.5. Extração de dados.....	14
4.6. Análise de viés.....	14
4.7. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados.....	14
4.8. Aspectos éticos .....	15
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
5.1. Seleção dos artigos .....	15
5.2. Análise de viés dos estudos.....	17
5.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos .....	19
5.4. Características dos estudos selecionados .....	21
5.5. Resultados dos estudos .....	24
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>

## **GLOSSÁRIO DE SIGLAS**

BBI: *Basal-Bolus Insulin/Insulina Basal-bolus;*

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials;*

DM: *Diabetes mellitus;*

DNA: *Desoxirribonucleic Acid/Ácido Desoxirribonucleico;*

GC: *Glicocorticoide;*

GR: *Glucocorticoid Receptor/Receptor de Glicocorticoide;*

NPH: *Neutral Protamine Hagedorn;*

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis;*

RoB2: *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials 2;*

## 1. INTRODUÇÃO

Glicocorticoides (GC) são drogas, muitas delas derivadas de alterações na estrutura química do cortisol, um hormônio esteroide endógeno,<sup>1</sup> amplamente usadas em condições crônicas ou agudas, representando, dessa forma, a terapia central para diversas doenças inflamatórias.<sup>2-4</sup> Apesar disso, seu uso é significativamente relacionado ao desenvolvimento de hiperglicemia em pacientes com ou sem Diabetes *mellitus* (DM) prévia,<sup>3,5</sup> o que ocorre pela resistência à insulina promovida pelos GC.<sup>6</sup>

Embora não haja consenso na literatura sobre o alvo glicêmico intra-hospitalar ideal,<sup>7,8</sup> o nível de glicose é considerado um preditor independente para mortalidade a longo prazo;<sup>9</sup> ademais, a hiperglicemia está associada a aumento da morbimortalidade de pacientes hospitalizados.<sup>10,11</sup> Portanto, a necessidade do tratamento da hiperglicemia no âmbito hospitalar é apontada por diferentes autores.<sup>9,12,13</sup>

No entanto, o manejo da hiperglicemia intra-hospitalar induzida pelo uso de GC ainda gera discussões na literatura, havendo disparidades nas abordagens implementadas nesse tratamento e escassez de evidências de alta qualidade.<sup>14,15</sup> De mesmo modo, o manejo atual dessa condição é subótimo.<sup>3,14-16</sup>

Embora o regime insulínico ideal para manejar a hiperglicemia induzida pelo uso de GC no hospital permaneça indeterminado, a *Endocrine Society* recomenda a realização desse manejo a partir do uso de regimes de insulina baseados em *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) ou *Basal-Bolus Insulin*/insulina Basal-bolus (BBI).<sup>17</sup> Apesar disso, autores apontam que a adição de insulina NPH à regime de BBI pode ser eficaz para o controle glicêmico em pacientes hospitalizados em uso de GC e mais pesquisas são necessárias.<sup>18,19</sup>

Tendo em vista o impacto da hiperglicemia intra-hospitalar no prognóstico de pacientes em terapia de GC e a ausência, na literatura atual, de um regime insulínico ideal para o manejo dessa condição, essa revisão sistemática visa descrever e comparar a aplicação de

regimes insulínicos que incluam a insulina NPH *versus* regimes que não a incluam, uma vez que os estudos individuais já identificados sobre o tema até o presente momento foram inconclusivos isoladamente. Dessa forma, esse trabalho pode fornecer evidências que guiem a conduta de profissionais de saúde no controle glicêmico dessa população de pacientes.

## **2. OBJETIVO**

**2.1. Geral:** Descrever e comparar diferentes regimes insulínicos incluindo a insulina NPH na terapia para hiperglicemia induzida por GC em pacientes hospitalizados com ou sem DM.

**2.2. Específico:** Identificar qual regime de terapia insulínica é mais eficaz no controle glicêmico em pacientes hospitalizados em uso de GC.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

Os GC foram descobertos no século XIX por *Thomas Addison*, que utilizava extratos adrenais para tratar pacientes com a posteriormente nomeada doença de *Addison*.<sup>20</sup> Diversos hormônios esteroidais, entre eles o “composto E”, que mais tarde recebeu o nome de cortisol, foram isolados por *Henry Mason* e outros pesquisadores por volta de 1930.<sup>2</sup> Após cerca de uma década, o poder terapêutico do cortisol foi demonstrado por *Philip Hench* para pacientes com artrite reumatóide.<sup>21</sup> Assim, desde a descoberta do seu potencial anti-inflamatório, os GC vem sendo aplicados no tratamento de diversas desordens inflamatórias.<sup>22</sup> No entanto, os efeitos colaterais associados a terapia com GC a longo prazo logo se tornaram evidentes.<sup>2</sup> Essas reações adversas podem ser classificadas em imediatas, graduais ou idiossincráticas.<sup>23</sup>

Os GC são hormônios adrenais endógenos, sendo que os GC modernos como, por exemplo, prednisolona, fluticasona, budesonida e dexametasona são sintetizados com base na estrutura do cortisol, ou hidrocortisona, com modificações que visam aumentar seu potencial anti-inflamatório.<sup>1</sup> Os GC exercem seus efeitos através de sua ligação com o receptor de GC (GR, NR3C1), um receptor intracelular membro da família dos receptores nucleares.<sup>24</sup> Para garantir suas diversas ações, existem diferentes isoformas do GR que, combinadas com sinais alostéricos específicos, mediam o desempenho dos GC em variadas células e tecidos.<sup>25</sup> Além disso, vale ressaltar que os GC possuem tanto ações genômicas quanto não-genômicas, sendo que estas são rápidas e não requerem transcrição do DNA ou síntese proteica e ambas são mediadas pelos GR.<sup>26</sup>

A hiperglicemia induzida por GC pode ser classificada como um efeito colateral gradual, ou seja, uma reação que se torna mais prevalente entre os pacientes com o prolongamento dessa terapia,<sup>23</sup> o que ocorre mediante a promoção de resistência à insulina<sup>6</sup> e justifica sua monitorização.<sup>27</sup> A resistência à insulina é descrita como um estado de hiporresponsividade de órgãos-alvos da insulina a elevados níveis fisiológicos desse hormônio.<sup>28</sup> As anormalidades promovidas pelos GC no metabolismo da glicose envolvem alterações complexas e a interação entre múltiplos órgãos.<sup>29</sup>

Os GC afetam a capacidade do músculo esquelético, principal reserva de glicogênio do corpo, de absorver a glicose, o que compromete a homeostase dessa substância.<sup>29</sup> Somado a isso, no fígado, os GC rezedem diretamente a resposta dos hepatócitos à insulina, além de elevarem o triacilglicerol, o que resulta em resistência hepática à insulina.<sup>30</sup> Já a produção endógena de glicose, gliconeogênese, é estimulada pela ativação de genes associados ao metabolismo dos carboidratos, como a fosfoenolpiruvato carboxiquinase e a glicose-6-fosfatase.<sup>31</sup>

Além disso, a secreção de insulina por células beta em humanos é possivelmente amplamente afetada por GC.<sup>32</sup> Assim, efeitos gliconeogênicos e diabetogênicos induzidos pela terapia com GC também são mediados por sua ação direta sobre as células pancreáticas, reduzindo a resposta de células beta e aumentando a de células alfa.<sup>29</sup> Ademais, os GC alteram a sinalização promovida pela insulina a nível molecular.<sup>29</sup> A administração de GC aumenta a lipólise em ratos e humanos,<sup>33,34</sup> o que visa a mobilização de energia na forma de glicerol e ácidos graxos livres.<sup>29</sup> No entanto, o aumento na concentração sérica e circulação de ácidos graxos livres é outro fator relacionado com a resistência à insulina no corpo.<sup>35</sup> Já em condições patológicas, o uso prolongado de GC pode promover lipodistrofia e resistência insulínica de depósitos de gordura.<sup>29</sup> A resistência insulínica induzida por GC em adipócitos 3T3-L1, um modelo in vitro de adipócitos brancos, provavelmente está relacionada com o mecanismo de translocação do transportador insulina-dependente GLUT4.<sup>36</sup>

O diagnóstico de hiperglicemia em pacientes internados tem como limiar uma concentração de glicose sérica acima de 140 mg/dL ou 7.8 mmol/L.<sup>37</sup> Esse aumento anormal da glicose sérica pode estimular a glicação de proteínas, o que promove o aumento na concentração de produtos finais da glicação avançada, provenientes da glicosilação não enzimática de lipoproteínas, lipídios e aminoácidos. O depósito desses produtos favorece a reticulação do tecido conjuntivo, processos fibróticos, rigidez cardíaca e prejudica o relaxamento cardíaco na diástole.<sup>38,39</sup> Ademais, a hiperglicemia aguda reduz a secreção de insulina e a vasodilatação endotélio-dependente, além de induzir a liberação de proteínas pró-inflamatórias.<sup>40-42</sup> Somado a isso, a hiperglicemia, bem como a hiperinsulinemia, contribui para a disfunção endotelial, o que pode ocorrer

através da ativação de NADPH oxidases por estímulos anômalos e estimulação exacerbada de algumas isoformas dessa enzima.<sup>43</sup>

A administração de insulina é um componente chave no manejo da hiperglicemia.<sup>44</sup> A insulina é um hormônio peptídico secretado pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas de Langerhans que regula a glicose sérica ao influenciar a captação celular de glicose, além de, para isso, exercer efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos e mediar a divisão e o crescimento celular.<sup>45</sup> No nível celular, a ação da insulina ocorre através da ligação deste hormônio com seu receptor de membrana específico,<sup>46</sup> o receptor de insulina, um heterodímero  $\alpha 2\beta 2$ , o que promove uma cascata que envolve sua atividade tirosina quinase e a fosforilação de componentes intracelulares relacionados à suas vias de sinalização.<sup>47</sup>

A terapia insulínica envolve a administração de insulina prandial, ou bolus, insulina basal e insulina de correção.<sup>48</sup> A insulina prandial visa mimetizar a secreção endógena de insulina após refeições; a insulina basal mimetiza a pequena secreção constante de insulina; por fim, a insulina de correção regula a glicose sérica antes e durante o consumo de alimentos. De acordo com essa divisão, a insulina regular e a insulina NPH podem ser enquadradas como pandriais e basais, enquanto, por outro lado, cada análogo de insulina é sintetizado para se enquadrar em apenas uma dessas categorias.<sup>49</sup> A insulina também pode ser dividida nas seguintes principais categorias de acordo com seu período de ação: insulina de ação rápida, como as insulinas lispro e aspart, cuja ação se inicia em 5 a 15 minutos, atinge o pico em 30 a 90 minutos e dura efetivamente 5 horas; insulina de ação curta, como a insulina regular, cuja ação se inicia em 30 a 60 minutos, atinge o pico em 2 a 3 horas e dura efetivamente 5 a 8 horas; insulina de ação intermediária, como a insulina NPH, cuja ação se inicia em 2 a 4 horas, atinge o pico em 4 a 10 horas e dura efetivamente 10 a 16 horas; insulina de ação prolongada, como a insulina glargina, cuja ação se inicia em 2 a 4 horas, não possui pico e dura efetivamente 20 a 24 horas.<sup>48,50</sup> Além disso, existem as insulinas pré-misturadas, as quais consistem na combinação de insulinas de ação rápida e intermediária para mimetizar a ação da insulina endógena.<sup>48,51</sup>

O regime insulínico basal-bolus consiste na administração de insulina de ação prolongada uma ou duas vezes ao dia em conjunto com insulina de ação rápida administrada antes das refeições, mais doses corretivas de insulina de ação rápida.<sup>7,52</sup> A dose diária total de insulina recomendada para pacientes virgens de insulina ou que recebem baixas doses desse hormônio está entre 0,3 e 0,5 U/kg, sendo que metade desse total é administrada na forma de insulina basal e a outra metade na forma de insulina de ação rápida.<sup>7</sup>

A insulina NPH foi desenvolvida em 1946 pelo cientista *Hans Christian Hagedorn*<sup>53</sup> e é atualmente produzida com uso da tecnologia de DNA recombinante.<sup>49</sup> Ela é definida como uma suspensão isofana de insulina humana<sup>53</sup> ou uma forma protaminada de insulina regular.<sup>49</sup> Autores argumentam que o uso de insulina NPH para a terapia da hiperglicemia induzida por GC é lógico, pois o efeito da prednisona e prednisolona na glicose sérica, através da promoção de resistência à insulina, atinge um pico em 4 a 8 horas e dura entre 12 a 16 horas após a administração. Como esses intervalos são similares aos apresentados pela insulina NPH, ela poderia ser ideal para esse manejo.<sup>54-56</sup>

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Desenho do estudo:

O presente estudo consiste numa revisão sistemática e sua construção será realizada em acordo com o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).<sup>57</sup>

### 4.2. Estratégia de busca:

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed, EMBASE e Cochrane através da combinação de descritores, incluindo *Medical Subject Headings* (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e contrações de descritores. Os seguintes termos foram conectados por operadores booleanos “and” e “or” e aplicados na busca: "Hyperglycemia", "Hyperglycemia, Postprandial", "Hyperglycemias", "Hyperglycemias, Postprandial", "Postprandial Hyperglycemia", "Postprandial Hyperglycemias", "Hyperglycaemia", "Glucocorticoid", "Effect, Glucocorticoid", "Effects, Glucocorticoid", "Glucocorticoid", "Glucocorticoid Effect", "Glucocorticoid Effects", "Glucocorticosteroids", "Corticosteroids", "Glucocorticoid-induced", Prednisone, "Methylprednisolone", "Prednisolone", "Cortisol", "Hydrocortisone", "Dexamethasone", "Betamethasone", "Triamcinolone", "Deflazacort", "Fludrocortisone acetate", "Beclometasone", "Insulin", "Biphasic Insulin", "Insulin Mixtures", "Insulin, Biphasic", "Insulins, Biphasic", "Insulins, Mixed", "Mixed Insulins", "Basal-bolus", "Neutral Protamine Hagedorn Insulin", "NPH Insulin". Além disso, referências utilizadas nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram analisadas manualmente visando a sua soma ao trabalho e à revisão de literatura.

### 4.3. Critérios de inclusão e exclusão:

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados encontrados nas bases de dados após a aplicação da estratégia de busca, realizados em seres humanos, com idade acima de 18 anos, publicados nos últimos 10 anos, em português ou inglês, que comparem regime insulínico que inclua a insulina NPH *versus* regime sem insulina NPH em pacientes com ou sem DM prévia para o manejo da hiperglicemia induzida por GC. Foram excluídos estudos que não atendam a todos critérios de inclusão ou com pontuação inferior a 17,5,

ou 70%, no *checklist Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*,<sup>58</sup> bem como estudos de revisão, meta-análise, *scoping review*, *letters*, opiniões e editoriais.

#### **4.4. Identificação e seleção de estudos:**

Os autores realizaram a leitura dos títulos e resumos de cada estudo encontrado nas bases de dados eletrônicas através da aplicação da estratégia de busca para identificar e para manter somente os trabalhos que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão. Após isso, foi realizada a leitura dos títulos e resumos e depois a leitura completa dos estudos para assegurar os critérios da revisão sistemática. Quaisquer divergências foram discutidas por ambos os autores para garantir que os trabalhos atendessem aos critérios de inclusão e exclusão.

#### **4.5. Extração de dados:**

Os dados foram coletados e sintetizados em um formulário de coleta pré-definido. As características coletadas incluíram: data de publicação, título, tipo do estudo, duração do estudo, número e características dos participantes e estrutura dos regimes de insulina. As variáveis clínicas incluídas foram: idade, glicemia média, percentual de tempo dentro do intervalo glicêmico alvo, incidência de hiperglicemia ou hipoglicemia.

#### **4.6. Análise de viés:**

O risco de viés nos artigos selecionados foi analisado através da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials 2 (Rob 2.0)*,<sup>59</sup> desenvolvida pela Cochrane para a análise de ensaios clínicos randomizados e estruturada em 5 domínios.

#### **4.7. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados:**

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados, estes foram submetidos a análise mediante o *checklist CONSORT*.<sup>58</sup>

#### **4.8. Aspectos éticos:**

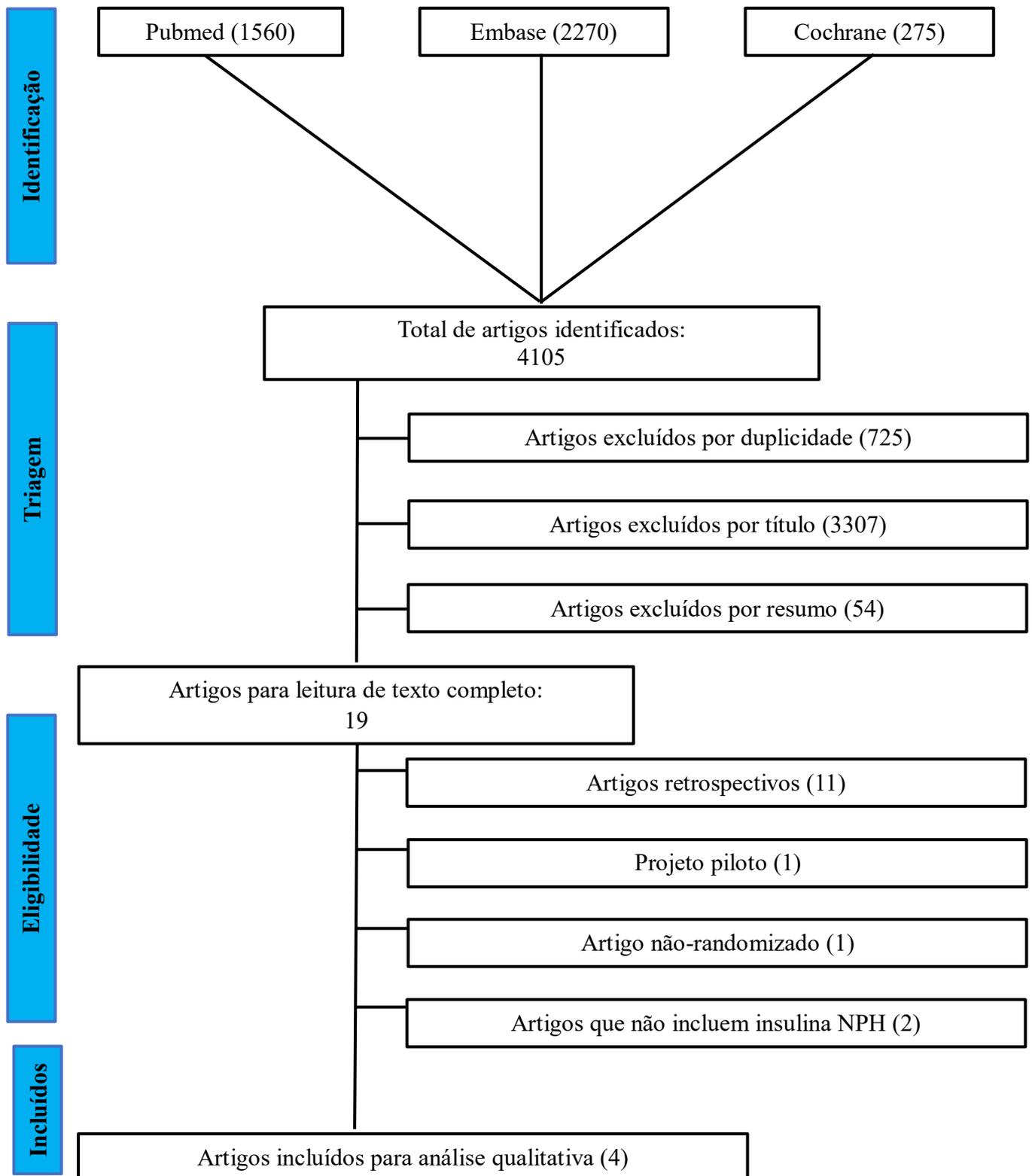
A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde, foi dispensada para esse estudo por se tratar de uma revisão sistemática de literatura.

### **5. RESULTADOS**

#### **5.1. Seleção dos artigos:**

Por meio da aplicação da estratégia de busca foram encontrados um total de 4105 artigos. Entre estes, 1560 foram identificados na Pubmed, 2270 na EMBASE, com a aplicação dos filtros *human* e *article*, e 275 na Cochrane. Na triagem, 725 artigos duplicados foram identificados e excluídos, restando 3380 estudos. Destes restantes, 3307 foram excluídos na triagem por título e 54 na triagem por resumo por fugirem do tema ou não serem compatíveis com os critérios de inclusão e exclusão. Dessa forma, restaram 19 artigos para leitura de texto completo e avaliação de elegibilidade. Após essa análise, 11 artigos foram removidos por serem retrospectivos, 1 artigo por ser um estudo piloto, 1 artigo por não ser randomizado e 2 artigos por não incluírem a insulina NPH em suas intervenções. Após aplicação da ferramenta CONSORT,<sup>58</sup> para verificar a qualidade metodológica, foram incluídos quatro artigos nessa revisão sistemática (figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos da revisão sistemática.



## **5.2. Análise de viés dos estudos:**

Todos os artigos incluídos nessa revisão sistemática foram submetidos à análise de risco de viés mediante a ferramenta RoB2.0.<sup>59</sup> Os quatro estudos selecionados foram considerados como algumas preocupações (Figura 2). A categoria em que mais artigos apresentaram algumas preocupações foi a de viés devido às medições do resultados, na qual todos foram classificados como algumas preocupações. Nos domínios de viés devido a desvios das intervenções pretendidas e viés devido à falta de dados nos resultados, todos os artigos foram considerados como baixo risco de viés. Além disso, nenhum dos estudos incluídos apresentou alto risco de viés em quaisquer categorias, porém, da mesma forma, nenhum dos artigos foi considerado como baixo risco de viés geral (Figura 3).

Figura 2. Análise de viés por estudo.

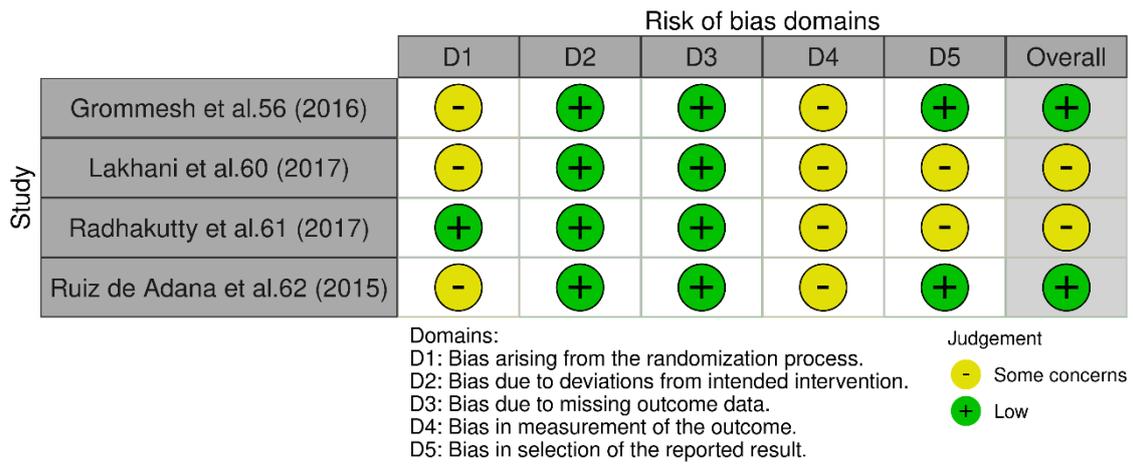
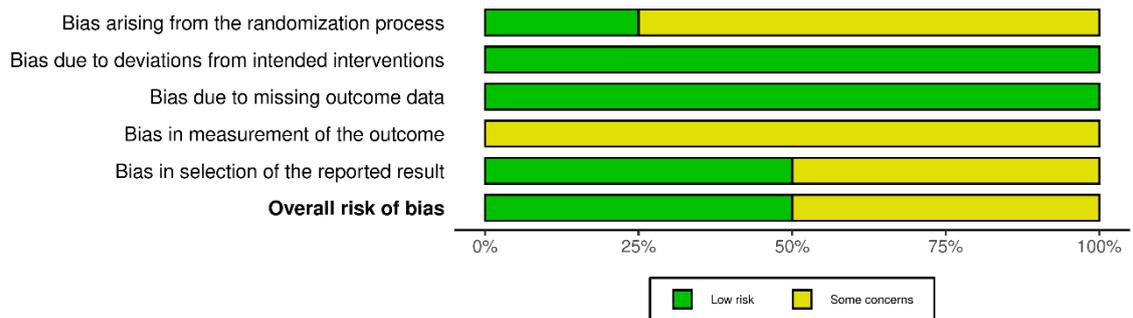


Figura 3. Análise de viés geral.



### **5.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos:**

A análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na presente revisão sistemática foi realizada a partir do *checklist* CONSORT.<sup>58</sup> Os artigos pontuaram uma média de 18,6 ou 74.5%, sendo que as pontuações variaram de 17,5 ou 70%, a 19,5 ou 78%. Como utilizou-se como ponto de corte pontuação  $\geq 70.0\%$ , todos os artigos foram incluídos nessa revisão (Figura 4).

Figura 4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

	Grommesh et al. <sup>56</sup> (2016)	Lakhani et al. <sup>60</sup> (2017)	Radhakutty et al. <sup>61</sup> (2017)	Ruiz de Adana et al. <sup>62</sup> (2015)
1	Amarela	Amarela	Verde	Verde
2	Verde	Verde	Verde	Verde
3	Amarela	Amarela	Amarela	Verde
4	Verde	Verde	Verde	Verde
5	Verde	Verde	Verde	Verde
6	Verde	Verde	Verde	Verde
7	Vermelha	Verde	Verde	Verde
8	Vermelha	Amarela	Amarela	Vermelha
9	Vermelha	Vermelha	Verde	Vermelha
10	Vermelha	Vermelha	Vermelha	Vermelha
11	Verde	Verde	Verde	Verde
12	Verde	Verde	Verde	Verde
13	Verde	Verde	Amarela	Vermelha
14	Amarela	Verde	Verde	Verde
15	Verde	Verde	Verde	Verde
16	Verde	Verde	Vermelha	Vermelha
17	Vermelha	Vermelha	Vermelha	Vermelha
18	Verde	Verde	Verde	Verde
19	Verde	Verde	Verde	Verde
20	Verde	Verde	Verde	Verde
21	Verde	Verde	Verde	Verde
22	Verde	Verde	Verde	Verde
23	Verde	Verde	Verde	Verde
24	Verde	Vermelha	Vermelha	Verde
25	Vermelha	Verde	Verde	Verde
<b>Total</b>	<b>17,5 ou 70%</b>	<b>18,5 ou 74%</b>	<b>19,5 ou 78%</b>	<b>19 ou 76%</b>

Cor verde: preenche critério completamente; cor amarela: preenche critério parcialmente; cor vermelha: não preenche critério.

#### **5.4. Características dos estudos selecionados:**

Os estudos incluídos na presente revisão sistemática são ensaios clínicos randomizados publicados entre 2015 e 2017. O tamanho da população dos estudos varia de 48 a 67 pacientes, com uma média de 57.25 por artigo. Todos estudos incluíram apenas pacientes com idade igual ou acima de 18 anos e em uso de GC. Grommesh et al.<sup>56</sup> (2016) e Radhakutty et al.<sup>61</sup> (2017) pacientes com ou sem DM tipo 2, excluindo com DM tipo 1; Lakhani et al.<sup>60</sup> (2017) inclui pacientes com ou sem DM tipo 1 ou 2; e Ruiz de Adana et al.<sup>62</sup> (2015) apenas pacientes com DM tipo 2. Grommesh et al.<sup>56</sup> (2016) definiu o intervalo alvo para concentração média de glicose como 70 a 180 mg/dl; Radhakutty et al.<sup>61</sup> (2017) como 70 a 180 mg/dl; Ruiz de Adana et al.<sup>62</sup> (2015) como 80 a 180 mg/dl; e Lakhani et al.<sup>60</sup> (2017) como 100 a 140 mg/dl em jejum, antes do almoço, do jantar e de dormir e 140 a 180 mg/dl na hora de dormir (Quadro 1). Não houveram diferenças estatisticamente significantes entre as características de base dos participantes dos grupos estudados nos artigos incluídos. Os protocolos insulínicos adotados por cada um dos artigos selecionados estão descritos no quadro 2 (Quadro 2).

Quadro 1. Características dos estudos selecionados.

Estudo	Local de realização	Amostra	Duração	Características da população	Meta glicêmica
Grommesh et al. <sup>56</sup> 2016	Estados Unidos	61 (30/31)	Até 5 dias	Com ou sem DM tipo 2, excluindo DM tipo 1. Idade média: 65.5 ±13.7 / 64.2 ±18.3	Concentração média de glicose de 70 a 180 mg/dl.
Lakhani et al. <sup>60</sup> 2017	Índia	67 (33/34)	NI	Com ou sem DM tipo 1 ou 2. Idade média: 52.97 ±13.71 / 55.47 ±9.92	Glicemia de 100 a 140 mg/dl em jejum, antes do almoço e do jantar e de 140 a 180 mg/dl antes de dormir.
Radhakutty et al. <sup>61</sup> 2017	Austrália	48 (25/23)	Até 3 dias	Com ou sem DM tipo 2, excluindo DM tipo 1. Idade média: 74 ±11 / 70 ±12	Concentração média de glicose de 70 a 180 mg/dl.
Ruiz de Adana et al. <sup>62</sup> 2015	Espanha	53 (26/27)	Até 6 dias	DM tipo 2. Idade média: 67.4 ±7.5 / 69.9 ±6.6	Glicemia de 80 a 180 mg/dl.

Intervenção/Controle; NI: Não informado; DM: DM.

Quadro 2. Glicocorticoides e protocolos insulínicos.

Estudo	GC administrado e dose	Intervenção	Controle
Grommesh et al. <sup>56</sup> 2016	Metilprednisolona: 51,5 ± 15,1 mg Dexametasona: 17,9 ± 14,1 mg Prednisona: 36,5 ± 22,5 mg Hidrocortisona 100 ± 0 mg	BB associado à insulina NPH administrada três vezes ao dia concomitante ao uso de GC. Dose de insulina NPH baseada em: dose de GC e diagnóstico de DM e HbA1c. A cada dose baixa de GC, 5U de insulina NPH em pacientes sem DM2 e 10U em pacientes com DM2 foram administradas. O dobro foi administrado a cada dose alta de GC.	BB com 50% de insulina basal (insulina glargina) e 50% em bolus (insulina lispro), usada como insulina prandial e corretiva. Dose baseada em: diagnóstico de DM, HbA1c e tratamento anterior.
Lakhani et al. <sup>60</sup> 2017	Hidrocortisona: 20.45±10.8/21.06±14.48 mg* Prednisolona: 20.37±10.36/20.24±13.93 mg Metilprednisolona: 20.45±10.8/21.06±14.48 mg* Dexametasona: 20.45±10.8/21.06±14.48 mg*	Insulina corretiva de acordo com perfil glicêmico do GC usado com ou sem regime de BB: insulina NPH para prednisolona e metilprednisolona; insulina regular humana para hidrocortisona; e insulina glargina para dexametasona.	BB com 50% de insulina basal (insulina glargina) e 50% em bolus (insulina lispro), usada como insulina prandial e corretiva. Dose de 0,3 a 0,5 UI/kg/dia com base na HbA1c.
Radhakutty et al. <sup>61</sup> 2017	Prednisolona: 20-50 mg/dia	BB com 50% de insulina basal (insulina NPH) e 50% em bolus (insulina asparte), usada como insulina prandial e corretiva. Dose de 0.5 UI/kg ou 130% da dose diária atual de insulina, qualquer que fosse maior.	BB com 50% de insulina (insulina glargina) e 50% em bolus (insulina asparte), usada como insulina prandial e corretiva. Dose de 0.5 UI/kg ou 130% da dose diária atual de insulina, qualquer um que fosse maior.
Ruiz de Adana et al. <sup>62</sup> 2015	Metilprednisolona: >40 mg/dia Deflazacorte: >60 mg/dia	BB com 50% de insulina basal (insulina NPH) e 50% em bolus (insulina glulisina), usada como insulina prandial e corretiva. Dose de 0.3 a 0.5 UI/kg de acordo com a glicemia na admissão ou dose prévia utilizada. A dose calculada foi multiplicada por 1.5.	BB com 50% de insulina basal (insulina glargina) e 50% em bolus (insulina glulisina), usada como insulina prandial e corretiva. Dose de 0.3 a 0.5 UI/kg de acordo com a glicemia na admissão ou dose prévia utilizada. A dose calculada foi multiplicada por 1.5.

Intervenção/Controle; BB: Basal-bolus; NPH: Neutral Protamine Hagedorn ou insulina isofana; GC: glicocorticoide HbA1c: Hemoglobina A1c;

\*: dose média equivalente a prednisolona de todos glicocorticoides.

### 5.5. Resultados dos estudos:

Grommesh et al.<sup>56</sup> (2016) compara a segurança e eficácia de dois protocolos insulínicos, um regime de basal-bolus associado a insulina NPH no grupo intervenção e outro de basal-bolus no grupo controle, com objetivo de atingir o controle glicêmico em pacientes em uso de GC em dose  $\geq 10$  mg de prednisona ou outra droga com dose equivalente. A participação de cada paciente no estudo se prolongou por toda sua permanência no hospital, até 24h após a última administração de GC em dose estabelecida ou um máximo de 5 dias de monitorização, o que ocorresse primeiro. O desfecho primário foi a concentração sérica média de glicose a partir de todas mensurações realizadas na duração do estudo, sendo obtida uma média e desvio padrão de  $169.2 \pm 36.7$  mg/dl no grupo intervenção e  $178.3 \pm 30.5$  mg/dl no grupo controle com valor de p estatisticamente insignificante igual a 0.17. No entanto, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na glicemia média entre os grupos no terceiro dia de análise com uma média e desvio padrão de  $157.2 \text{ mg/dl} \pm 36.1$  no grupo intervenção e  $181.8 \pm 38.0$  no controle com p igual a 0.03. Já como desfecho secundário, foi analisado o percentual de medições no intervalo alvo para glicemia. Assim, o grupo intervenção apresentou uma porcentagem de desvio padrão de  $62.0\% \pm 26.2$  e o grupo controle  $54.6\% \pm 22.9$ , porém o valor de p foi estatisticamente insignificante, sendo igual a 0.24. Além disso, a incidência e proporção de hiperglicemia superior a 300 mg/dl foi medida em 2.7% com desvio padrão de 7.2 no grupo intervenção e 3.2% com desvio padrão de 7.0 no grupo controle com p estatisticamente insignificante igual a 0.89. Por fim, a incidência e proporção de hipoglicemia inferior a 70 mg/dl também foi mensurada em  $1.3\% \pm 4.3$  no grupo intervenção e  $0.4\% \pm 2.4$  no grupo controle com p estatisticamente insignificante igual a 0.29.

Lakhani et al.<sup>60</sup> (2017), por sua vez, compara a eficácia glicêmica, variabilidade e segurança de um regime insulínico com insulina corretiva administrada de acordo com o GC usado pelo paciente no grupo intervenção *versus* um protocolo de basal-bolus no controle em pacientes em uso de GC com dose mínima equivalente a 10 mg de prednisolona. Os pacientes participantes foram acompanhados por toda duração de sua hospitalização. O desfecho primário foi a comparação da concentração de glicose sérica média entre os grupos estudados. Assim, no grupo intervenção foi encontrada uma média e desvio padrão de  $170.32 \text{ mg/dl} \pm 33.46$  e no controle  $221.05 \text{ mg/dl} \pm 49.72$  com valor

de p estatisticamente significativa igual a 0.0001. O percentual de medições dentro do intervalo glicêmico alvo foi definido como um dos desfechos secundários, sendo que, nas medições pré-prandiais, foi obtida uma porcentagem e desvio padrão de 33.3% (15.4-56.3) no grupo intervenção e 15.0% (02.3-28.2) no controle com valor de p estatisticamente significativa igual a 0.002. No entanto, a diferença no percentual de medições dentro do intervalo alvo não foi estatisticamente significativa nas medições em jejum, antes do almoço, antes do jantar ou na hora de dormir individualmente. Já a incidência de hiperglicemia severa acima de 300 mg/dl foi expressa em taxa de eventos e desvio padrão obtendo-se, dessa forma, um total de 0.00 (0.00-0.00) no grupo intervenção e 20.7 (06.5-37.7) no controle com um valor de p estatisticamente significativa igual a 0.0001. Além disso, a hipoglicemia abaixo de 70 mg/dl também foi analisada com a taxa de eventos e desvio padrão e apresentou um resultado de 0.00 (0.00-0.00) tanto no grupo intervenção quanto no controle com um valor de p estatisticamente insignificante igual a 0.3.

Radhakutty et al.<sup>61</sup> (2017) compara a segurança e eficácia de um protocolo insulínico de basal-bolus usando insulina NPH como insulina basal *versus* um regime de basal-bolus com insulina glargina atuando como insulina basal para o controle glicêmico em pacientes em uso diário de 20 mg ou mais de prednisolona. O seguimento máximo foi de três dias, sendo que esse acompanhamento foi alcançado em 13 pacientes do total de 48. O desfecho primário foi o percentual de tempo fora do intervalo alvo de glicemia durante as primeiras 24 horas de tratamento e foi obtido um resultado de 41.3% do tempo  $\pm$  5.5 no grupo intervenção e 50.0%  $\pm$  5.7 no controle com valor de p estatisticamente insignificante igual a 0.28. De forma equivalente, o percentual de tempo dentro do intervalo alvo de glicose sérica foi 58.7%  $\pm$  5.5 no grupo intervenção e 50.0%  $\pm$  5.7 no grupo controle. Já entre os desfechos secundários, foi comparada a glicose sérica média entre os grupos, que resultou em 183.76 mg/dl  $\pm$  12.61 no grupo intervenção e 194.57 mg/dl  $\pm$  14.41 no controle com valor de p estatisticamente insignificante igual a 0.57. Além disso, foi analisada a incidência de hipoglicemia inferior a 70 mg/dl entre os grupos, assim o grupo intervenção apresentou 2.0%  $\pm$  1.3 e o grupo controle 2.2%  $\pm$  1.1 com um valor de p estatisticamente insignificante igual a 0.92. Por fim, não ocorreram mudanças significativas ao longo do seguimento de três dias entre os grupos analisados ou ao longo do tempo: a porcentagem de tempo gasto fora do intervalo glicêmico alvo apresentou um valor de p estatisticamente

insignificante igual a 0,45 para mudança ao longo do tempo; a concentração média de glicose apresentou um valor de p estatisticamente insignificante de 0,30 para mudança ao longo do tempo e 0,24 para diferença entre os grupos; hipoglicemia apresentou valor de p estatisticamente insignificante de 0,21 para mudança ao longo do tempo e 0,96 para diferença entre os grupos.

Ruiz de Adana et al.<sup>62</sup> (2015) compara a eficácia e segurança de um protocolo insulínico de basal-bolus com insulina NPH atuando como insulina basal *versus* um regime de basal-bolus com insulina glargina como insulina basal para o manejo da hiperglicemia induzida por GC em pacientes em uso de dose média ou alta de GC de ação intermediária. Os participantes do estudo foram acompanhados por um máximo de seis dias ou até sua alta caso ela tenha ocorrido antes do sexto dia de acompanhamento. O desfecho primário foi a glicose sérica média durante o seguimento e foi obtido um resultado de 199.98 mg/dl  $\pm$  63.96 no grupo intervenção e 196.01 mg/dl  $\pm$  53.87 no controle com valor de p estatisticamente insignificante igual a 0.969. Além disso, entre os desfechos secundários, foi analisada a quantidade de eventos de hipoglicemia abaixo de 70 mg/dl entre os grupos e obteve-se um total de 8 eventos no grupo intervenção e 12 no grupo controle com um p estatisticamente insignificante igual a 0.351. Já na comparação do percentual de medições no intervalo alvo de glicemia entre o grupos o resultado foi 38% do tempo no grupo intervenção e 42% no grupo controle com valor de p estatisticamente insignificante igual a 0.606 (Quadro 3).

Quadro 3. Resultados dos estudos.

Estudo	Glicose sérica média (mg/dl)	Hiperglicemia severa (>300mg/dl)	Hipoglicemia (< 70mg/dl)	Percentual de medições no intervalo alvo
Grommesh et al. <sup>56</sup> 2016	169.2 ±36.7 / 178.3 ±30.5, p = 0.17	2.7% ±7.2 / 3.2% ±7.0, p = 0.89	1.3% ±4.3 / 0.4% ±2.4, p = 0.29	62.0% ±26.2 / 54.6% ±22.9, p = 0.24
Lakhani et al. <sup>60</sup> 2017	170.32 ±33.46 / 221.05 ±49.72, p = 0.0001	00.0* (00.0-00.0) / 20.7* (06.5-37.7), p = 0.0001	00.0* (00.0-00.0) / 00.0* (00.0-00.0), p = 0.3	33.3%** (15.4-56.3) / 15.0%** (02.3-28.2), p = 0.002
Radhakutty et al. <sup>61</sup> 2017	183.76 ±12.61 / 194.57 ±14.41, p = 0.57	-	2.0% ±1.3 / 2.2% ±1.1, p = 0.92	58.7%*** ±5.5 / 50.0%*** ±5.7, p = 0.28
Ruiz de Adana et al. <sup>62</sup> 2015	199.98 ±63.96 / 196.01 ±53.87, p = 0.969	-	8* / 12*, p = 0.351	38% / 42%, p = 0,606

Intervenção/Controle; \*: taxa de eventos; \*\*: medições pré-prandiais; \*\*\*: percentual de tempo.

## 6. DISCUSSÃO

A aplicação de regimes de BBI é comumente apontado para o manejo da hiperglicemia induzida por GC, sendo hipotetizado que o aumento da dose em bolus seja capaz de combater essa alteração.<sup>63</sup> Além disso, sua superioridade em relação à insulina em escala móvel para pacientes recebendo dexametasona já foi demonstrada.<sup>64</sup> No entanto, esse protocolo insulínico não é tão eficaz, por exemplo, para pacientes em uso de prednisolona.<sup>65</sup>

Dessa forma, o uso de insulinas com farmacocinética similar ao do GC administrado é recomendado por autores.<sup>27,55</sup> Nesse cenário, destaca-se a insulina NPH, a qual possui pico e duração de efeito compatíveis com os da prednisolona.<sup>54,55</sup> Somado a isso, o aumento da dose de insulina basal de longa duração para a correção dessa alteração coloca os pacientes sob risco de hipoglicemia caso seja exagerada, pois a duração do efeito de insulinas de ação prolongada supera a duração da resistência insulínica promovida pela maioria dos GCs. Portanto, não seria uma estratégia adequada para o manejo da maior parte desses pacientes. Por outro lado, a insulina NPH sincroniza seu efeito com a ação do GC administrado quando infundida no mesmo horário.<sup>56</sup>

Todos os quatro estudos incluídos na presente revisão sistemática reportaram dados sobre a glicose sérica média nos grupos intervenção e controle, o desfecho primário desta revisão. No entanto, entre esses artigos, apenas Lakhani et al.<sup>60</sup> (2017) atingiu uma diferença estatisticamente relevante entre os grupos analisados, favorecendo a população de pacientes recebendo insulina NPH, ou outra insulina administrada de acordo com a farmacocinética do GC em uso, em relação aos pacientes sob regime de BBI. Grommesh et al.<sup>56</sup> (2016) e Radhakutty et al.<sup>61</sup> (2017) demonstraram uma redução estatisticamente insignificante na glicose sérica média do grupo intervenção, porém Ruiz de Adana et al.<sup>62</sup> (2015) apresentou um aumento nesse grupo, também estatisticamente insignificante. De modo semelhante, uma coorte retrospectiva por Dhital et al, que comparou um protocolo de BBI com insulina glargina basal e outro com insulina NPH como basal, obteve uma diferença insignificante nas medidas de glicemia média entre as populações analisadas. No entanto, é válido ressaltar que, nesse estudo, uma dose diária inferior de insulina NPH foi utilizada em relação a insulina glargina.<sup>66</sup> Alternativamente, um estudo piloto por

Seggelke et al comparando um regime de BBI *versus* BBI associado a insulina NPH administrada simultaneamente à metilprednisolona em pacientes com fibrose cística obteve medidas significativamente diferentes de glicose sérica pré-refeição entre os grupos avaliados, favorecendo aquele em uso de isulina NPH.<sup>19</sup>

Já entre os desfechos secundários, apenas Grommesh et al.<sup>56</sup> (2016) e Lakhani et al.<sup>60</sup> (2017) reportaram dados a respeito da incidência de hiperglicemia severa, a qual foi maior no grupo controle em ambos estudos, porém essa diferença foi estatisticamente significativa apenas no estudo de Lakhani et al.<sup>60</sup> (2017). Por outro lado, todos os quatro estudos incluídos<sup>56,60-62</sup> forneceram informações sobre a incidência de hipoglicemia, que foi menor no grupo intervenção dos quatro artigos incluídos, mas a diferença entre os grupos analisados para esse desfecho foi insignificante nos quatro artigos. Similarmente, a coorte retrospectiva conduzida por Dhital et al citada acima apresentou uma diferença estatisticamente insignificante para incidência de hipoglicemia entre os grupos avaliados.<sup>66</sup>

Por fim, o número de medições dentro do intervalo alvo favoreceu o grupo de pacientes recebendo insulina NPH de maneira estatisticamente relevante somente no estudo de Lakhani et al.<sup>60</sup> (2017) e se demonstrou insignificante nos demais estudos.<sup>56,61,62</sup>

Apesar de possuir uma amostra populacional apenas ligeiramente maior do que os demais artigos incluídos nesta revisão, Lakhani et al.<sup>60</sup> (2017) obteve mais resultados estatisticamente relevantes favorecendo o grupo de pacientes recebendo insulinas de acordo com a farmacocinética do GC administrado. Essa discrepância entre seus resultados e os dos demais artigos pode ter sido provocada pela inclusão de pacientes com DM1 apenas nesse estudo, fato que pode haver influenciado a relevância de seus resultados em relação aos demais artigos. Além disso, em vez de aplicar o mesmo regime de insulina independente do GC em uso, o protocolo insulínico para o grupo intervenção nesse estudo buscou aplicar insulinas compatíveis com cada um dos GCs usados em sua amostra populacional, o que vai de acordo à hipótese que defende o uso de insulinas com

farmacocinética compatível com a desses fármacos<sup>27,55</sup> e pode justificar a obtenção de desfechos mais favoráveis em relação aos demais estudos.

Essa revisão sistemática possui limitações. Entre elas, cabe citar a heterogeneidade entre os protocolos insulínicos aplicados pelos estudos incluídos para análise. Somado a isso, há diferenças nas populações abrangidas por esses estudos. Essas divergências podem promover disparidades entre os resultados obtidos e dificultam a realização de uma síntese desses desfechos. Ademais, a amostra populacional alcançada nesses estudos foi pequena, fato que pode ter impedido a obtenção de relevância estatística nos desfechos analisados. Por fim, uma vez que há escassez de estudos publicados no tema estudado, os artigos incorporados nessa revisão possuem baixa qualidade metodológica de acordo com o *checklist* CONSORT,<sup>58</sup> portanto foi aplicado um ponto de corte 17,5, ou 70%, para viabilizar a realização desta revisão sistemática. Além disso, todos apresentaram algumas preocupações na análise de risco de viés com a ferramenta RoB2.0.<sup>59</sup>

## 7. CONCLUSÃO

Em conclusão, apesar do impacto promovido pela hiperglicemia induzida por GC sobre a morbimortalidade em pacientes hospitalizados, as evidências atuais não permitem determinar um regime de insulinização ideal para o manejo dessa população.

Podemos concluir então, que é necessária uma investigação com melhor qualidade metodológica dos estudos para os esquemas de insulina a serem administrados em pacientes com hiperglicemia induzida por GC, em consonância com a hipótese de uso de insulinas com farmacocinética semelhante ao GC administrado.

## REFERÊNCIAS

1. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. In: Handbook of Experimental Pharmacology [Internet]. Springer New York LLC; 2016 [cited 2022 Nov 21]. p. 171–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27864677/>
2. Trence DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: An endocrine perspective [Internet]. Vol. 30, Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2003 [cited 2022 Nov 22]. p. 593–605. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14692203/>
3. Tamez-Pérez HE. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. World J Diabetes [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 22];6(8):1073. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240704/>
4. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights [Internet]. Vol. 335, Molecular and Cellular Endocrinology. 2011 [cited 2022 Nov 22]. p. 2–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398732/>
5. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: A meta-analysis. Ann Nutr Metab [Internet]. 2014 Dec 17 [cited 2022 Nov 22];65(4):324–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25402408/>
6. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: Focus on adipose tissue function and lipid metabolism [Internet]. Vol. 43, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2014 [cited 2022 Nov 22]. p. 75–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582093/>
7. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital [Internet]. Vol. 9, The Lancet Diabetes and Endocrinology. Lancet Publishing Group; 2021 [cited 2022 Nov 22]. p. 174–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33515493/>
8. Khazai NB, Hamdy O. Inpatient Diabetes Management in the Twenty-First Century [Internet]. Vol. 45, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016 [cited 2022 Nov 22]. p. 875–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823609/>
9. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J [Internet]. 2005 Apr [cited 2022 Sep 23];26(7):650–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728645/>
10. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes [Internet]. 2002 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889147/>

11. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 Nov 22];61(4):284–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449265/>
12. Finfer Simon. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 Mar 26 [cited 2022 Sep 23];360(13):1283–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318384/>
13. 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* [Internet]. 2006 Feb 2 [cited 2022 Sep 23];354(5):449–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452557/>
14. Draznin B, Gilden J, Golden SH, Inzucchi SE. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: A call to action [Internet]. Vol. 36, *Diabetes Care*. 2013 [cited 2022 Nov 22]. p. 1807–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801791/>
15. Cheng YC, Guerra Y, Morkos M, Tahsin B, Onyenwenyi C, Fogg L, et al. Insulin management in hospitalized patients with diabetes mellitus on high-dose glucocorticoids: Management of steroidexacerbated hyperglycemia. *PLoS One* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Nov 22];16(9 September). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529703/>
16. Tatalovic M, Lehmann R, Cheetham M, Nowak A, Battegay E, Rampini SK. Management of hyperglycaemia in persons with non-insulin-dependent type 2 diabetes mellitus who are started on systemic glucocorticoid therapy: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Sep 23];9(5):28914. Available from: [/pmc/articles/PMC6549610/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35690958/)
17. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Nov 22];107(8):2101–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35690958/>
18. Khowaja A, Alkhaddo JB, Rana Z, Fish L. Glycemic Control in Hospitalized Patients with Diabetes Receiving Corticosteroids Using a Neutral Protamine Hagedorn Insulin Protocol: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Sep 23];9(4):1647. Available from: [/pmc/articles/PMC6064602/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35690958/)
19. Seggelke SA, Gibbs J, Draznin B. Pilot study of using neutral protamine hagedorn insulin to counteract the effect of methylprednisolone in hospitalized patients with diabetes [Internet]. Vol. 6, *Journal of Hospital Medicine*. 2011

- [cited 2023 Aug 10]. p. 175–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21387555/>
20. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison’s disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Jul [cited 2022 Oct 24];86(7):2909–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443143/>
  21. Hench P, Kendall E. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. undefined [Internet]. 1949 [cited 2022 Oct 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623812/>
  22. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 24];10(JULY):1545. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621919/>
  23. van Vollenhoven RF. Corticosteroids in rheumatic disease. Understanding their effects is key to their use. *Postgrad Med* [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 24];103(2):137–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9479312/>
  24. Germain P, Staels B, Dacquet C, Spedding M, Laudet V. Overview of nomenclature of nuclear receptors [Internet]. Vol. 58, *Pharmacological Reviews*. 2006 [cited 2022 Nov 22]. p. 685–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132848/>
  25. Vandevyver S, Dejager L, Libert C. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor [Internet]. Vol. 35, *Endocrine Reviews*. Endocrine Society; 2014 [cited 2022 Nov 22]. p. 671–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937701/>
  26. Buttgerit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells [Internet]. 2002 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11960631/>
  27. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia [Internet]. Vol. 6, *Journal of Diabetes*. 2014 [cited 2022 Nov 22]. p. 9–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103089/>
  28. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Oct 28];46(1):15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621809/>
  29. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance [Internet]. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021 [cited 2022 Nov 22]. p. 1–30. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/623>
  30. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes [Internet]. Vol. 510, *Nature*. Nature Publishing Group; 2014 [cited 2022 Nov 22]. p. 84–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24899308/>

31. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: Towards expansion of therapeutic options? [Internet]. Vol. 39, *European Journal of Clinical Investigation*. 2009 [cited 2022 Nov 22]. p. 81–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19200161/>
32. Fichna M, Fichna P. Glucocorticoids and beta-cell function. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2017 Nov 3 [cited 2022 Oct 28];68(5):568–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168546/>
33. Campbell JE, Peckett AJ, D’Souza AM, Hawke TJ, Riddell MC. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Nov 22];300(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943959/>
34. Samra JS, Clark ML, Humphreys SM, Macdonald IA, Bannister PA, Frayn KN. Effects of Physiological Hypercortisolemia on the Regulation of Lipolysis in Subcutaneous Adipose Tissue\* [Internet]. 1998 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9467584/>
35. Gao Z, Zhang X, Zuberi A, Hwang D, Quon MJ, Lefevre M, et al. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular Endocrinology* [Internet]. 2004 Aug [cited 2022 Nov 22];18(8):2024–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15143153/>
36. Sakoda H, Ogihara T, Anai M, Funaki M, Inukai K, Katagiri H, et al. Dexamethasone-Induced Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes Is Due to Inhibition of Glucose Transport Rather Than Insulin Signal Transduction [Internet]. Vol. 49, *1700 DIABETES*. 2000 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11016454/>
37. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 22];43:S193–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862758/>
38. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [Internet]. Vol. 12, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2016 [cited 2022 Nov 22]. p. 144–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678809/>
39. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [Internet]. Vol. 61, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2018 [cited 2022 Nov 22]. p. 21–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28776083/>
40. Williams SB, Goldfine AB, Farris ;, Timimi K, Ting HH, Roddy MA, et al. Acute Hyperglycemia Attenuates Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans In Vivo [Internet]. 1998 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9591763/>

41. Toschi E, Camastra S, Sironi AM, Masoni A, Gastaldelli A, Mari A, et al. Effect of Acute Hyperglycemia on Insulin Secretion in Humans [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11815471/>
42. Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia-induced Production of Acute Phase Reactants in Adipose Tissue. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2001 Nov 9 [cited 2022 Nov 22];276(45):42077–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11546817/>
43. Meza CA, la Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial dysfunction: Is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
44. Echouffo-Tcheugui JB, Garg R. Management of Hyperglycemia and Diabetes in the Emergency Department [Internet]. Vol. 17, *Current Diabetes Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646357/>
45. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance [Internet]. Vol. 26, *Clin Biochem Rev*. 2005 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278749/>
46. Niswender KD. Basal insulin: Physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Nov 22];123(4):17–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680985/>
47. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease [Internet]. Vol. 131, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2021 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393497/>
48. Dewitt DE, Hirsch IB. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Scientific Review [Internet]. Vol. 289, *JAMA*. 2003 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196498>
49. Hirsch IB. Insulin Analogues [Internet]. Vol. 352, *N Engl J Med*. 2005 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15647580/>
50. Ahmad K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus [Internet]. Vol. 34, *Journal of Traditional Chinese Medicine*. *Journal of Traditional Chinese Medicine*; 2014 [cited 2022 Nov 22]. p. 234–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783939/>
51. Garber AJ. Premixed Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus [Internet]. Vol. 66, *Drugs*. 2006 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16398567/>
52. Kathleen RC, Romoli WE. A Review of Basal-Bolus Therapy Using Insulin Glargine and Insulin Lispro in the Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2018;9. Available from: <https://doi.org/10.6084/>

53. Saleem F, Sharma A. NPH Insulin. StatPearls [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2022 Nov 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549860/>
54. Derendorf H, Hochhaus G, Mölimann H, Barth J, Krieg M, Tunn S, et al. Receptor-Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Corticosteroids. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 1993 [cited 2022 Nov 22];33(2):115–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8440759/>
55. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia [Internet]. Vol. 15, *Endocrine Practice*. 2009 [cited 2022 Nov 22]. p. 469–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19454391/>
56. Grommesh B, Lausch MJ, Vannelli AJ, Mullen DM, Bergenstal RM, Richter SA, et al. HOSPITAL INSULIN PROTOCOL AIMS FOR GLUCOSE CONTROL IN GLUCOCORTICOID-INDUCED HYPERGLYCEMIA. *Endocr Pract* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Sep 23];22(2):180–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492541/>
57. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021 [cited 2023 Jul 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
58. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Online)* [Internet]. 2010 Mar 27 [cited 2022 Nov 22];340(7748):698–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332509/>
59. Sterne JAC, 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. *The BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 14];366. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>
60. Lakhani OJ, Kumar S, Tripathi S, Desai M, Seth C. Comparison of Two Protocols in the Management of Glucocorticoid-induced Hyperglycemia among Hospitalized Patients. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Sep 23];21(6):836–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285445/>
61. Radhakutty A, Stranks JL, Mangelsdorf BL, Drake SM, Roberts GW, Zimmermann AT, et al. Treatment of prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalized patients: Insights from a randomized, controlled study. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Apr 29];19(4):571–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995731/>
62. Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C, Fontalba MI, Linares F, García-Torres F, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. *Diabetes Res*

- Clin Pract [Internet]. 2015 May 30 [cited 2023 Apr 29];110(2):158–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474657/>
63. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Aug 10];97(1):16–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22223765/>
  64. Aidar RG, Salil G, Sundae S, Limin P, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemia in Diabetic Patients with Hematologic Malignancies During Dexamethasone Therapy. *Endocrine Practice* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Aug 10];19(2):231–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23337144/>
  65. Burt MG, Drake SM, Aguilar-Loza NR, Esterman A, Stranks SN, Roberts GW. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern Med J* [Internet]. 2015 Mar [cited 2023 Aug 10];45(3):261–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25565560/>
  66. Dhital SM, Shenker Y, Meredith M, Davis DB. A Retrospective Study Comparing Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Glargine As Basal Therapy In Prednisone-Associated Diabetes Mellitus In Hospitalized Patients. *Endocrine Practice* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Aug 10];18(5):712–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22784834/>