

MANUSEIO PERIOPERATÓRIO DA INSULINA

Dr. Jeffrey B Dobyys, DO, CMQ

Assistant Professor of Anesthesiology and Perioperative Medicine

Associate Medical Director, UAB

Perioperative Assessment, Consultation, and Treatment Clinics

University of Alabama at Birmingham School of Medicine

Editado por **M.A. Doane MD**



18 de Março de 2016

Tradução autorizada realizada por **Gisele Sachet Ghisi**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

Escrever a atotw@wfsahq.org

QUESTÕES

Antes de continuar, tente responder as questões abaixo. As respostas podem ser encontradas no final do artigo, juntamente com sua explicação. **Por favor, responda Verdadeiro ou Falso:**

1. Hiperglicemia perioperatória está associada com:

- Cicatrização de feridas prejudicada
- Aumento da agregação plaquetária
- Depressão da função imunológica
- Aumento do infarto miocárdico perioperatório
- Aumento de locais de infecção cirúrgica

2. Entre os efeitos fisiológicos da insulina estão:

- Síntese de ácidos graxos
- Glicogênese
- Produção de glicogênio
- Diminuição da lipólise no tecido adiposo
- Regulação da homeostase de potássio

3. Estão incluídas entre as preparações de insulina de longa duração:

- Asparte
- Lispro
- Glargina
- Detemir
- Regular

Pontos chaves

- Pacientes diabéticos são suscetíveis a uma série de complicações perioperatórias
- Hiperglicemia está associada a cicatrização prejudicada e aumento de infecções do sítio cirúrgico
- Estresse é a principal causa de hiperglicemia, seguida da descontinuação iatrogênica de insulina
- Manter a glicemia perioperatória <180mg/dL (<10mmol/L) está associado a menor mortalidade perioperatória
- Pacientes diabéticos deveriam ser agendados no primeiro horário do dia

INTRODUÇÃO

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas e secretado em resposta ao aumento do nível de glicose no plasma. O pâncreas dos diabéticos tipo I não é capaz de produzir insulina, enquanto dos pacientes tipo II, o pâncreas a produz, entretanto o corpo já não responde, ou responde pouco, a mesma. A insulina possui muitos papéis na manutenção da homeostase, e consequentemente, pacientes diabéticos apresentam muitos desafios no período perioperatório. A necessidade metabólica basal utiliza aproximadamente metade da secreção de insulina do indivíduo, mesmo em jejum. Por este motivo, pacientes diabéticos que irão se submeter à cirurgia não devem ter sua insulina descontinuada.

A cirurgia e a anestesia geram uma resposta neuroendócrina, a qual libera hormônios

Escreva para ATOTW tutoriais visitando www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

contrarreguladores. Isto está resumido na tabela abaixo. (Figura 1).

Resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico
Aumento do cortisol plasmático livre
Resistência à insulina
Aumento da degradação do glicogênio hepático
Aumento da glicogênese
Diminuição da secreção de insulina pancreática
Aumento do catabolismo de gordura e proteínas
Potencial para hiperglicemia e cetose

Figura 1: Resumo das principais respostas neuroendócrinas a cirurgia

A insulina tem múltiplos efeitos fisiológicos: alguns excitatórios (estimulo a captação de glicose e síntese de lipídeos), e outros inibitórios (inibição da lipólise, proteólise, glicogenólise, glicogênese e cetogênese).¹ Se o efeito será excitatório ou inibitório, depende do tecido alvo.

Um dos efeitos mais conhecidos da insulina é reduzir o nível de glicose no sangue.

Tanto hiper e hipoglicemia estão associados a numerosos efeitos perioperatórios (Figura 2). Em 2012, um estudo publicado pelo grupo de estudo de NICE-SUGAR demonstrou aumento na mortalidade em pacientes graves com moderada ou severa hipoglicemia, particularmente sob choque distributivo².

Hiperglicemia	Hipoglicemia
<ul style="list-style-type: none">• Inibição do sistema imunológico e aumento de infecção no local da cirurgia• Cicatrização prejudicada• Aumento de infarto miocárdico perioperatório• Piores desfechos neurológicos• Aumento da duração da dependência de ventiladores• Aumento do risco de morte perioperatória	<ul style="list-style-type: none">• Prejuízo nas funções autonômicas• Alteração da circulação e composição sanguínea• Ativação das células sanguíneas brancas• Vasoconstrição• Liberação de mediadores inflamatórios e citocinas• Prolongação do intervalo QT, risco de arritmias fatais• Aumento da mortalidade

Figura 2: Efeitos adversos associados a hiper e hipoglicemia

TIPOS DE INSULINA

Existem várias maneiras de descrever os diferentes tipos de insulina;

- Função (prandial vs basal)
- Estrutura bioquímica (análogo, humana, suína)
- Duração da ação (ação rápida, longa duração, combinações fixas)

Função

A insulina basal normalmente é uma preparação de insulina de longa duração, feita para imitar a secreção basal de insulina, mantendo os níveis constantes quando o paciente não está se alimentando. Não cobre efetivamente os picos glicêmicos após as refeições. Insulinas prandiais podem ser de ação rápida, feitas para mimetizar a onda de insulina que ocorre fisiologicamente após as refeições. A insulina prandial é mais aplicada ao longo do dia, precedendo as refeições ou em resposta a um cuidado devido a uma glicemia aumentada.

Estrutura bioquímica

A insulina pode existir em duas formas: insulina humana recombinada ou análogo de insulina. A insulina humana recombinada possui essencialmente a mesma estrutura que as insulinas produzidas pelo organismo. Os análogos de insulina possuem estruturas semelhantes, porém com discretas modificações, que permitem rápido início de ação e efeitos sem picos. Embora os análogos costumem custar mais caro, eles também costumam causar menos hipoglicemia e ganho de peso. A maioria dos diabéticos nos EUA hoje utiliza análogos de insulina.

As insulinas suínas e bovinas são mais antigas, derivadas de animais, preparações raramente utilizadas na práticas atual. A maioria já não é mais produzida.

Duração da ação

Entre os análogos de insulina de ação rápida tem-se lispro, asparte, e glulisina. Eles são administrados antes da refeição e sua ação tem início dentro de 15-30 min. Sua duração é de 3-6 horas. Seu pico é alcançado em 15 a 75 minutos. Estas preparações são muito úteis no perioperatório para rápida correção de hiperglicemia.

Insulinas prandiais de ação rápida, como a insulina regular, são preparações feitas com DNA humano recombinado, com início de ação de 30 a 60 minutos e pico após 2 a 3 horas. A sua duração é entre 3 e 8 horas.

NPH (neutral protamine Hagedorn, protamine neutral Hagedorn, em inglês, ou insulina isófana) é uma insulina de ação intermediária que possui um pico durante sua atividade e, portanto, pode causar hipoglicemia em um paciente em jejum. Insulinas intermediárias, como NPH ou uma combinação de insulinas (como a combinação fixa de 70/30) não são feitas para a insulinemia basal, portanto necessitam de ajuste perioperatório.

Escreva para ATOTW tutoriais visitando www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

Os análogos de insulina de longa duração, como detemir e glargina são dosados 1 a 2 vezes por dia e são considerados sem picos, ainda que possuam um pico discreto durante sua ação (Figura 3) Consequentemente, eles possuem uma baixa associação com episódios hipoglicêmicos.

A insulina degludec é uma insulina de ação ultra-longa, com duração de pelo menos 42 horas, e é ofertada diariamente, um dia sim e um dia não ou três dias por semana. No início do trial de bolus basais tipo 1, foi visto que a degludec tinha um efeito não inferior que a glardina quando utilizada como insulina basal e pode ter menos associação com hipoglicemia noturna.³ Atualmente, seu uso está aprovado na Europa, mas não nos EUA.

Nota: O nome genérico de várias preparações de insulina estão sendo utilizados. Seria bom você se familiarizar com os nomes locais, uma vez que em geral é como os pacientes o conhecem.

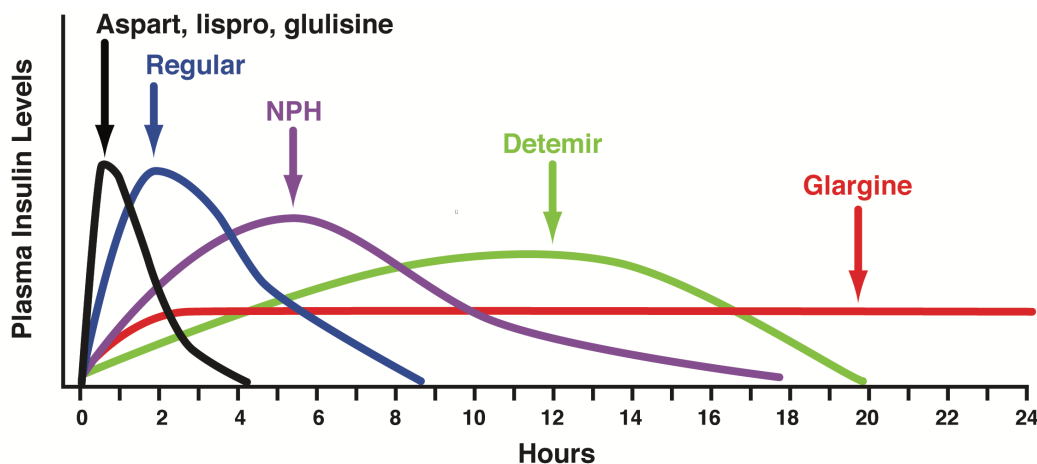


Figura 3: Perfis da Insulina

Reproduced with permission of Leslie DeGroot, MD, Editor-in-Chief, *Endotext.org* from: Hirsch, IB, Skyler, JS. The Management of Type 1 Diabetes. www.endotext.org. Version of December 18, 2015, published by MDTEXT.COM, INC, South Dartmouth, MA 02748.

MANEJO PERIOPERATORIO

Como a insulina é dosada?

Pacientes diabéticos frequentemente usam preparações de longa duração, basais (como glargina, detemir ou degludec)^{1,2}. Estas formulações não geram picos e mantem uma glicemia constante para prevenir cetose ou hiperosmolaridade. A insulina basal não causará hipoglicemia se pular uma refeição⁴, e pode ser continuada durante a cirurgia na sua dose normal. Se o paciente tiver histórico de hipoglicemia matinal, a dose pode ser reduzida em 20%.

Insulina prandial é em geral um análogo de ação rápida (como lispro, asparte or glulisina) a qual é injetada antes da refeição. Elas reduzem a glicemia dentro de 15-25 minutos após aplicadas, mantem-se ativas por apenas três ou quatro horas, e mimetizam bem o aumento da insulina secretada após uma refeição. (Figura 4)

Bombas de insulina são apetrechos portáteis que garantem infusão de insulina subcutânea constantes. Utiliza-se insulina de ação ultra-rápida continuamente como insulina basal e pode ser aplicada em bolus antes das refeições. A maioria dos pacientes pode continuar com este método durante a operação, mas a decisão depende do medico. As recomendações são de restringi-la em procedimentos cuja duração seja inferior a 2 horas⁴. Para procedimentos mais demorados, a bomba deve ser descontinuada e substituída por infusão de insulina intravenosa.

Preparação	Prandial	Basal	Começo	Pico	Duração	Continua	Espera
Análogos de Ação Rápida							
Lispro	✓		15-30 min	30-75 min	3-6 horas		✓
Asparte	✓		15-30 min	30-75 min	3-6 horas		✓
Glulisine	✓		15-30 min	30-75 min	3-6 horas		✓
Ação Curta							
Regular	✓		30-60 min	2-3 hours	3-8 horas		✓
Ação Intermediária							
NPH	✓		2-4 hours	6-10 hours	10-18 horas	Texto	Texto
Ação Longa							
Glargina		✓	3-4 hours	Sem pico	18-24 horas	✓	
Detemir		✓	3-4 hours	Basicamente Sem pico	14-24 horas	✓	
Degludec		✓	30-90 min	Sem pico	40 horas	✓	

Escreva para ATOTW tutoriais visitando www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

Figura 4: Tabela mostrando as características da insulina e recomendações perioperatórias

Por que a insulina deve ser continuada quando o paciente está em jejum?

Os pacientes necessitam de uma fonte constante de insulina (sejam ou não diabéticos), e a diminuição da insulina por medo de hipoglicemia não é apropriado.

A insulina inibe a conversão do glicogênio em glicose e a degradação de gordura em ácidos graxos, e sua posterior degradação em cetonas. Doses inadequadas de insulina podem levar a hiperglicemia incontrolável e até cetoacidose, que é o motivo de continuar a utilizar insulina de longa ação mesmo em jejum⁵.

Meta de Glicose Perioperatória

A Normoglicemia no estudo Intensive Care Evaluation—Survival using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) é um trial grande, internacional e randomizado publicado em 2009. O estudo concluiu que a meta de glicemia de <180 mg/dL (<10mmol/L) leva a uma menor mortalidade do que metas mais restritas de 81-108 mg/dL(4.5-6mmol/L)⁶. Embora uma meta de glicemia específica continue não definida, a maioria dos guidelines publicados advogam níveis de glicemia entre 140-180mg/dL (7.8-10mmol/L).

Dosagem pré-operatória de insulina e ajustes das doses

Pacientes com Diabetes tipo I usando insulina de longa ação, como glargina, devem continua-la normalmente quando em jejum. Se o paciente é susceptível a hipoglicemia matinal, a dose pode ser reduzida em 20%. Pelas razões citadas acima, esta dose não deve ser interrompida. Insulinas de ação rápida, como asparte, devem ser interrompida na manhã da cirurgia. Se a sua glicemia matinal é superior a 200mg/dL (11.1mmol/L), a dose pode ser ajustada.

Pacientes com Diabetes tipo II podem continuar sua insulina basal e manter a bomba de insulina. Insulinas de ação rápida devem ser mantidas nas manhãs das cirurgias. Pacientes que utilizam insulinas de ação intermediária, como NPH, devem tomar sua dose regular na noite anterior a cirurgia. Caso eles pulem a janta, a dose deve ser reduzida em 25%. Na manhã da cirurgia, eles devem receber metade da sua dose normal⁵.

Pacientes em uso de insulinas combinadas são mais desafiadores. Combinações pré-misturadas (NPH 70/30, 75/25, 50/50) são feitas combinando-se insulinas de ação intermediária e de ação rápida ou curta (na prática, uma insulina basal e uma prandial). Seu uso perioperatório não é ideal. Há três opções nessa situação⁵:

Opção 1 Parar a insulina combinada e utilizar um regime que inclua insulinas de longa ação. Isto pode ser feito substituindo um análogo de longa duração, como glardina, no local da dose noturna de 70/30. Um formula rápida para conversão é adicionar toda a dose que seria da combinação e aplicar metade como insulina basal na noite anterior a cirurgia

Opção 2 Ajustar a dose da combinada. Pode não ser viável ou econômico alterar a combinação logo antes da cirurgia. Nestas situações, o paciente pode receber ½ - ¾ da dose matinal, seguida da administração de um composto intravenoso contendo dextrose e monitorização frequente da glicemia.

Opção 3 Simplesmente pular a dose de insulina combinada matinal, tê-lo para o pré-operatório mais cedo e ter a insulina dosada, reconhecendo-se os valores de risco.

A dose corretora de insulina para tratar hiperglicemia pode ser aplicada de forma subcutânea; com formulações ultra-rápidas como lispor ou asparte. Existem diversas formulas rápidas para determinar a quantidade de insulina a ser administrada, como 1-4 unidades de insulina rápida para cada 50 mg/dL (2.8mmol/L) de glicose que se quer reduzir, ou a Regra 1800 (Figura 5)^{7,8}. Deve-se tomar cuidado ao administrar múltiplas doses de insulina subcutânea para evitar uma hipoglicemia. Insulina endovenosa regular também pode ser utilizada, mas seu picos são em minutos e sua duração é de 30-40 minutos, o que pode resultar em alterações rápidas e perigosas de glicemia⁴. Questionar ao paciente o quanto de insulina eles utilizam para um dado nível de glucose sanguínea é uma forma simples e eficiente de determinar este valor.

A Regra 1800 permite uma estimativa da redução da glucose a cada 1 min de insulina. Por exemplo, um paciente que tome uma dose total de insulina de 50 unidades.

Fator de Correção = 1800 ÷ Dose Diária Total de Insulina

1800 ÷ 50 = 36mg/dL

(100 ÷ 50 = 2mmol/L)

Uma vez que é uma estimativa, é sabido espera-se que 1 unidade de insulina reduza a glucose em 36-40 mg/dl (2-2.4mmol/L).

Se a glicemia do paciente é de 385mg/dL (21.4mmol/L), é razoável administras 4-5 unidades de insulina, esperando-se que com isto a glucose caia à 200 mg/dl (11.1mmol/L)

Figura 5: A regra 1800

Manuseio Intraoperatório

O controle da glicose durante a cirurgia será mais efetivo caso se faça infusão intravenosa de insulina. A insulina subcutânea não é tão bem absorvida durante uma hipotermia ou vasoconstrição periférica. Um estudo publicado em 2009 descobriu que a infusão de insulina perioperatória está associada a redução de infarto miocárdico perioperatório em pacientes sob cirurgia vascular⁹. Cheque com a sua instituição sobre estes protocolos que podem já estar em prática.

Manejo pós-operatório

Os níveis de Glicemia devem ser checados na chegada a Unidade de Recuperação de pós-anestesia (Post-Anaesthesia Recovery Unit, PARU, em inglês), e a hiperglicemia tratada com insulina de ação rápida ou curta. A correção com insulina na PARU de ser feita de forma endovenosa. Muitos dos efeitos fisiológicos da cirurgia e da anestesia, como vasoconstrição periférica e hipotermia, podem alterar a absorção de insulina subcutânea. Pacientes que foram submetidos a grandes cirurgias, como CABG ou grandes cirurgias abdominais, podem se beneficiar ao ter a infusão de insulina perioperatória continuada na fase pós-operatória. A taxa de infusão pode ser ajustada e a insulina corrigida administrada de acordo com a frequência da monitorização da glicemia. Pacientes que estão impossibilitados de ingerir algo devem receber infusões de insulina e podem necessitar de infusão de dextrose simultaneamente. Assim que a via oral voltar a ser tolerável, o paciente pode passar da insulina intravenosa para a subcutânea. Uma vez que a insulina endovenosa regular tem meia-vida curta, a primeira dose de insulina subcutânea deve ser administrada antes da se parar a infusão. Insulinas subcutâneas de ação rápida ou curta devem ser administradas 1-2 horas antes interrompida a infusão¹¹. Quando se administra insulinas de ação intermediária ou longa, devem ser dadas 2-3 horas antes da interrupção,

Pacientes que foram submetidos a procedimentos menores ou ambulatoriais podem voltar a utilizar a insulina como antes, uma vez que sejam capazes de comer e beber normalmente. Eles devem ser alertados de que algumas das medicações administradas durante a operação e pós-operatório pode resultar em leituras de glicemia aumentadas. Para os pacientes em que se administrou insulina intraoperatória durante a cirurgia ou no PARU, o risco de hipoglicemia é na primeira 1.5 hora depois de ter recebido a insulina subcutânea de ação rápida ou 3-4 horas após a de ação curta (insulina regular). Nestes pacientes, um período de observação maior no PARU pode ser benéfico¹².

RESUMO

- O manuseio da insulina perioperatória pode ser desafiador, mas com a introdução de análogos de insulina sem picos, torna-se mais fácil
- Pacientes diabéticos devem ser agendados para a primeira cirurgia do dia, para minimizar a interrupção do horário e das doses normais de insulina
- O manejo eficiente da insulina perioperatória leva a melhores resultados,

RESPOSTAS AS PERGUNTAS

1.

- a. **Verdadeira.**
- b. **Verdadeira.**
- c. **Verdadeira.**
- d. **Verdadeira.**
- e. **Verdadeira.** Hiperglicemia perioperatória está associada com todos estes, bem como pior resultado e maior risco de morte¹⁰.

2.

- a. **Verdadeira.** Insulina tem um papel vital na síntese de ácidos graxos.
- b. **Falsa.** Gliconeogênese é a produção de glicose através do estoques e resulta no aumento da glicemia . A insulina é um dos mediadores do estoque de glicose como glicogênio e queda da glicemia.
- c. **Verdadeira.** Insulina é um potente estimulador da produção de glicogênio hepático.
- d. **Verdadeira.** Insulina diminui a lipólise no tecido adipose e reduz a cetose.

- e. **Verdadeira.** Insulina regula o movimento do potássio do extracelular para o intracelular pela bomba de sódio/potássio ATPase.
- 3.
- a. **Falsa.** Asparte é um análogo de ação rápida, com início entre 5-15 mins e duração de 3-5 hrs.
- b. **Falsa.** Lispro é um análogo de ação rápida com início entre 5-15 mins e duração def 3-5 hrs.
- c. **Verdadeira..** Glargina é um análogo de ação longa com início entre 2-4 hrs e duração de 20-24 hrs.
- d. **Verdadeira.** Detemiré um análogo de ação longa com início entre 2-4 hrs e duração de 16-20 hrs.
- e. **Falsa.** Insulina regular é uma insulina humano de ação rápida, com início entre 30-60 mins e duração de 5-8 hrs.

REFERÊNCIAS

1. Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *British Journal of Anaesthesia*. 2000;85(1):69-79.
2. Hypoglycaemia and risk of death in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2012;367(12):1108-18
3. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2012;379(9825):1489-97.
4. Vann MA. Perioperative management of ambulatory surgical patients with diabetes mellitus. *Current opinion in anaesthesiology*. 2009;22(6):718-24.
5. Dobri G, Lansang M. How should we manage insulin therapy before surgery? *CCJM*. 2013;80(11):702-4.
6. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1283-97.
7. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *The New England journal of medicine*. 2006;355(18):1903-11.
8. Rhodes ET, Ferrari LR, Wolfsdorf JI. Perioperative management of pediatric surgical patients with diabetes mellitus. *Anesthesia and analgesia*. 2005;101(4):986-99, table of contents.
9. Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, Mahmood F, Matyal R, Mitchell JD, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology*. 2009;110(5):970-7.
10. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Annals of surgery*. 2015;261(1):97-103.
11. Khan, NA, Ghali, WA, Cagliero, E. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus. In: *UpToDate*. Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
12. Joshi GP, Chung F, Vann MA, Ahmad S, Gan TJ, Goulson DT, et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2010;111(6):1378-87.



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-Noncommercial 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>