

		CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESPÍRITO SANTO COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO		FORMULÁRIO A2 – PROJETO DE PESQUISA	
01. NÚMERO DE REGISTRO					
02. MODALIDADE		03. SITUAÇÃO		04. PROJETO VINCULADO	
☒ IC - INICIAÇÃO CIENTÍFICA ☐ TCC - GRADUAÇÃO ☐ MS - MESTRADO ☐ DS - DOUTORADO ☐ PIG – PROJETO INTEGRADOR GLOBAL ☐ OT - OUTROS		☒ REGISTRO INICIAL ☐ REVISÃO 05. APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA (SE APLICÁVEL) ☒ COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS PARECER DE APROVAÇÃO Nº:		☐ SIM ☐ NÃO NOME DO ÓRGÃO / EMPRESA:	
06. TÍTULO DO PROJETO					
Comparação entre fórmula padrão e fórmula especializada para diabetes no controle glicêmico de pacientes graves					
07. PALAVRAS-CHAVE					
01. Terapia Nutricional 02. Cuidados Críticos 03. Hiperglicemia					
08. EQUIPE					
COORDENADOR / ORIENTADOR		TITULAÇÃO	CPF	PROGRAMA/CURSO/INSTITUIÇÃO	
Tatiani Bellettini dos Santos		Doutora	038.011.249-32	Coordenadoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Extensão GEPEG/UNESC	
E-MAIL DO COORDENADOR			ENDEREÇO ELETRÔNICO DO CURRÍCULO LATTES DO COORDENADOR		
tatianibellettini@hotmail.com			http://lattes.cnpq.br/0795749828776537		
DEMAIS PESQUISADORES / ORIENTANDOS		TITULAÇÃO	CPF	PROGRAMA/CURSO/INSTITUIÇÃO	
Jackelyne Lopes Silva		Bacharel	138.383.046-08	Nutrição/UNESC/HMSJ	
Bruno Spalenza da Silva		Mestre	059.245.687-09	Farmácia/UNESC	
Romulo Goronci Sant'Ana		Mestre	086.978.577-08	Farmácia/UNESC	
Rodrigo Cruvinel Figueiredo		Mestre	089.734.987-38	Medicina/UNESC/HMSJ	
Phannia Olimpia Sibert		Residente	159.296.307-20	Residência multiprofissional em Terapia Intensiva /UNESC/HMSJ	
João Marcos Follador Dal'Col		Acadêmico	113.137.587-44	Curso de Graduação em Medicina	
Gabriel Ferrari Dazilio		Acadêmico	152.741.087-09	Curso de Graduação em Medicina	
Gabriel Manea Comerio		Acadêmico	123.007.897-52	Curso de Graduação em Medicina	
Cíntia Loss Sartori		Bacharel	110.111.547-57	Medicina/ HMSJ	
Bianca Zache Radinz		Residente	160.291.107-05	Residência multiprofissional em Terapia Intensiva /UNESC/HMSJ	
09. ÁREA DO CONHECIMENTO (http://www.capes.gov.br/avaliacao/tabela-de-areas-de-conhecimento)					
ESPECIALIDADE: ANÁLISE NUTRICIONAL DE POPULAÇÃO					
CÓDIGO:		40503003			
10. NÚMERO DE PUBLICAÇÕES EM PERIÓDICOS INDEXADOS PREVISTOS					
2					
11. LOCAL DE EXECUÇÃO DO PROJETO			12. DURAÇÃO		
Hospital e Maternidade São José			INÍCIO: 10/06/2023	TÉRMINO PREVISTO: 30/05/2025	
13. FONTES DE FINANCIAMENTO SOLITADO			14. AVALIAÇÃO		
TIPO E ENTIDADE	VALOR		DATA: _____		
BOLSAS:					
MATERIAL DE CONSUMO:					
DEMAIS AUXÍLIOS FINANCEIROS:					
OUTRAS FONTES:					

TOTAL:	R\$ 0,00	Coordenação de Pesquisa e Pós-Graduação
--------	----------	---

OBS.: OS ITENS 1 E 14 SERÃO PREENCHIDOS PELO CEPEG.

RESUMO DO PROJETO DE PESQUISA (ATÉ 4000 CARACTERES, INCLUINDO OS ESPAÇOS)

Introdução: A hiperglicemia, apesar de necessária à resposta aguda ao trauma, quando sustentada, pode gerar efeitos indesejáveis como aumento dos eventos cardiovasculares, lesão renal, infecções, comprometimento da cicatrização de feridas crônicas e cirúrgicas, além de acidose metabólica, piorando desfechos clínicos de pacientes críticos. A terapia nutricional especializada parece ser capaz de mitigar a disglícemia reduzindo a chance de eventos adversos. **Objetivos:** O objetivo do presente estudo é avaliar a influência da terapia nutricional enteral especializada na redução da média e variabilidade glicêmica de pacientes criticamente enfermos. **Metodologia:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado cegado, a realizar-se com pacientes gravemente enfermos, ventilados mecanicamente. Serão incluídos pacientes em ventilação mecânica invasiva, adultos e idosos, de ambos os sexos. Os participantes serão acompanhados por 7 dias, ou até a alta ou óbito, quanto à média glicêmica, desvio padrão das glicemias aferidas, além de desfechos secundários como nova lesão renal aguda, hiperinflamação, uso de insulina exógena, eventos hipoglicêmicos e sinais e sintomas gastrointestinais. Os pacientes serão aleatoriamente designados a receber (1) formulação enteral padrão hipercalórica e hiperprotéica 1,5 kcal/ml e (2) formulação especializada para diabetes 1,5 kcal/ml. **Resultados:** Espera-se que a formulação especializada seja capaz de reduzir a média glicêmica e eventos secundários desfavoráveis.

INTRODUÇÃO

A hiperglicemia é uma condição adaptativa inerente à doença aguda, que pode ou não ser potencializada pela presença do diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus. Apesar de necessária à resposta aguda ao trauma, quando sustentada, a hiperglicemia pode gerar efeitos indesejáveis como aumento dos eventos cardiovasculares, lesão renal, infecções, comprometimento da cicatrização de feridas crônicas e cirúrgicas, além de acidose metabólica, piorando desfechos clínicos de pacientes críticos. O manejo da disglícemia nesse público dá-se majoritariamente por meio de insulinoterapia e modificação de dieta. A insulinoterapia, no entanto, a despeito de ser efetiva na redução da média glicêmica, está associada a maior frequência de eventos hipoglicêmicos e apresenta custo mais elevado quando comparada às modificações dietéticas (VAN DEN BERGHE, 2006; NICE-SUGAR, 2009).

A hiperglicemia é prejudicial para o controle da viremia e inflamação. Em contrapartida, o controle glicêmico muito estrito por meio de insulinoterapia foi relacionado a piores resultados em diversos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR's), demonstrando a necessidade de medidas menos drásticas em face da incerteza sobre o limiar terapêutico da redução da média glicêmica (GLUCONTROL, 2009; NICE-SUGAR, 2009). Outros estudos também mostraram que o controle glicêmico em pacientes com diabetes descompensado deve ser menos rígido quando comparado ao de pacientes não diabéticos ou com diabetes controlado. Essa estratificação em metodologias anteriores foi realizada por meio da dosagem da Hemoglobina glicada (HbA1c) (ZHU et al, 2020).

Nesse sentido, o uso de fórmulas específicas para diabetes, com menor teor de carboidratos, alterações de fontes glicídicas para ingredientes de lenta absorção e aumento do teor lipídico, parece estar associado a melhores desfechos clínicos e menor custo. Esses benefícios parecem alcançar diferentes populações de pacientes críticos, uma vez que independente da doença base, a doença aguda favorece eventos hiperglicêmicos em decorrência do maior estímulo à gliconeogênese pela alta produção de energia endógena.

Isso posto, objetiva-se avaliar a influência de fórmulas enterais especializadas na redução da disglícemia em pacientes graves.

HIPÓTESE

O uso de fórmulas especializadas para diabetes reduz a média glicêmica e a necessidade de insulina exógena em pacientes críticos sem aumentar a frequências de eventos gastrointestinais indesejáveis.

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a influência da dieta especializada para diabetes na média glicêmica de pacientes críticos.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar a diferença da ocorrência de nova lesão renal aguda (definida por um nível sérico de creatinina 1,5 vezes maior que na admissão ou um aumento de 0,3 mg/dl em 48h); hiperinflamação (Proteína-C reativa ≥ 150 mg por decilitro); uso de insulina exógena; eventos hipoglicêmicos (≤ 70 mg por decilitro) e hipoglicemia grave (≤ 40 mg por decilitro ou 2,2 mmol por litro); sinais e sintomas gastrointestinais como distensão abdominal, alto Volume Residual Gástrico (VRG) (≥ 500 ml em 24h), êmese, náuseas, constipação (critérios ROMA III), diarreia (3 ou mais evacuações líquidas), íleo adinâmico, tempo até a primeira evacuação, níveis séricos de triglicérideo, nova infecção, uso de vasopressores e necessidade de Terapia Renal Substitutiva (TRS).

METAS

- Definir amostra para coleta de dados.
- Elaborar uma ficha para cada indivíduo que compõe o estudo, onde serão contidas informações importantes para as inferências do trabalho.
- Randomizar os participantes conforme admitidos em Unidade de Terapia Intensiva.
- Registrar diariamente eventos, exames laboratoriais, uso de medicamentos, informações de prontuário e registros 24h, além das glicemias aferidas, em ficha elaborada.
- Compilar e analisar dados.
- Interpretação dos dados e redação.

METODOLOGIA PROPOSTA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado e unicego, a realizar-se com pacientes gravemente enfermos e ventilados mecanicamente. Serão incluídos pacientes em ventilação mecânica invasiva maiores de 18 anos de ambos os sexos, que

apresentarem hiperglicemia (glicemia ≥ 180 mg/dl) nas primeiras 72 horas após internação. Serão excluídos pacientes admitidos já em cuidados paliativos. O tamanho da amostra será de um total de 160 pacientes. Os participantes serão acompanhados por 7 dias após a randomização, ou até a alta ou óbito, quanto à média glicêmica, desvio padrão e amplitude das glicemias aferidas (variabilidade glicêmica), além de desfechos secundários como nova lesão renal aguda (definida por um nível sérico de creatinina 1,5 vezes maior que na admissão ou um aumento de 0,3 mg/dl em 48h), nova infecção, necessidade de suporte vasopressor, hiperinflamação (Proteína-C reativa ≥ 150 mg por decilitro), uso de insulina exógena, eventos hipoglicêmicos (≤ 40 mg por decilitro ou 2,2 mmol por litro) e sinais e sintomas gastrointestinais como distensão abdominal, alto Volume Residual Gástrico (VRG) (≥ 500 ml em 24h), êmese, náuseas, constipação (critérios ROMA III), diarreia (3 ou mais evacuações líquidas), íleo adinâmico.

Os pacientes serão aleatoriamente designados a receber (Grupo 1) formulação enteral padrão hipercalórica e hiperproteica, (Grupo 2) formulação especializada para diabetes. A randomização ocorrerá de 1:1 e será conduzida por meio do programa Excell.

A insulinoterapia ocorrerá de forma concomitante ao tratamento dietoterápico nos grupos controle e experimentais, conforme protocolo institucional, a realizar-se por profissionais habilitados da equipe técnica de enfermagem para correção dos níveis de glicose que serão aferidos em intervalos de 1 a 4 horas com uso de amostras de sangue capilar por meio de um glicosímetro. A correção da glicemia por administração de insulina Regular em bolus seguirá o seguinte protocolo institucional:

- Glicemia capilar entre >180 e ≤ 230 mg por decilitro: 04 UI subcutâneo;
- Glicemia capilar entre >230 e ≤ 280 mg por decilitro: 06 UI subcutâneo;
- Glicemia capilar entre >280 e ≤ 330 mg por decilitro: 08 UI subcutâneo;
- Glicemia capilar entre >330 e ≤ 380 mg por decilitro: 10 UI subcutâneo.

O controle glicêmico intensivo com infusão de Insulina Rápida contínua será iniciado a partir do segundo episódio seguido de hiperglicemia (≥ 180 mg/dl). As unidades de insulina administradas por hora serão definidas conforme algoritmo sistematizado pré-definido em protocolo institucional de controle glicêmico intensivo, iniciando sempre no “Algoritmo 1”. O controle glicêmico intensivo será suspenso em caso de jejum.

ALGORITMO 1	ALGORITMO 2	ALGORITMO 3	ALGORITMO 4	ALGORITMO 5	ALGORITMO 6
Glicemia U/h	Glicemia U/h	Glicemia U/h	Glicemia U/h	Glicemia U/h	Glicemia U/h
< 70 deslig	< 70 deslig	< 70 deslig	< 70 deslig	< 70 deslig	< 70 deslig
70-109 0,2	70-109 0,5	70-109 1	70-109 1,5	70-109 3	70-109 5
110-119 0,5	110-119 1	110-119 2	110-119 3	110-119 5	110-119 7
120-149 1	120-149 1,5	120-149 3	120-149 5	120-149 8	120-149 10
150-179 1,5	150-179 2	150-179 4	150-179 7	150-179 10	150-179 12
180-209 2	180-209 3	180-209 5	180-209 9	180-209 13	180-209 15
210-239 2	210-239 4	210-239 6	210-239 12	210-239 16	210-239 18
240-269 3	240-269 5	240-269 8	240-269 16	240-269 19	240-269 21
270-299 3	270-299 6	270-299 10	270-299 20	270-299 25	270-299 27
300-329 4	300-329 7	300-329 12	300-329 24	300-329 30	300-329 32
330-359 4	330-359 8	330-359 14	> 330 28	> 330 33	> 330 35
> 360 6	> 360 12	> 360 16			

Glicemia capilar aumentou qualquer valor ou reduziu menos que 40 mg/dl: mudar para o algoritmo da direita. Glicemia capilar reduziu de 40-75 mg/dl: manter-se no mesmo algoritmo e ajustar a velocidade de infusão. Glicemia capilar reduziu mais que 75 mg/dl: mudar para o algoritmo da esquerda. Verificar a glicemia capilar a cada 30 min caso haja queda maior que 100 mg/dl por hora. Glicemia capilar <70 mg/dl: suspenda a infusão de insulina.

A terapia nutricional será suspensa em caso de instabilidade hemodinâmica e intolerância gastrointestinal grave e terá sua vazão ajustada conforme protocolo de progressão e manejo da terapia nutricional enteral no doente crítico durante uso de suporte vasopressor, instabilidade clínica e na presença de intolerância gastrointestinal. As dietas utilizadas em cada um dos grupos, controle e experimentais, seguirão a seguinte distribuição.

- Grupo 1: fórmula Hiperproteica e Hipercalórica 1,5 kcal/ml;
- Grupo 2: fórmula especializada para diabetes 1.5 kcal/ml.

Será utilizada dieta enteral sistema fechado, administrada de forma contínua por bomba infusora durante 22 horas por dia. A fórmula a ser administrada no grupo controle é caracterizada como hiperproteica (65g por litro; 20,9% do valor do energético total), normoglicídica (140g por litro; 45% do valor energético total), normolipídica (34% do valor energético total) e hipercalórica (1,24 kcal por mililitro), é isenta de fibras alimentares. A dieta especializada para diabetes, Dison Energy HP, é caracterizada como formulação hiperlipídica (77g por litro; 47,4% do valor calórico total), hipoglicídica (120g por litro; 31,7% do valor calórico total), hiperproteica (77g por litro; 20,9% do valor calórico total) e hipercalórica (1,5 kcal por mililitro). Possui em sua composição o Mix de fibras MF6, composto por 6 tipos de fibras (FOS, inulina, goma arábica, polissacarídeo de soja, amido resistente e alfacelulose), sendo 80% solúvel.

As necessidades calóricas e proteicas serão estimadas conforme recomendado pelas diretrizes internacionais, considerando

oferta calórica de cerca de 25 kcal/kg de peso ideal para obesos e de peso atual para indivíduos eutróficos. A oferta proteica mínima se 1,2g/kg/dia para indivíduos eutróficos e de 1,5 g/kg de peso ideal por dia para indivíduos obesos, podendo chegar a 2g/kg de peso atual (eutróficos) ou ideal (obesos). A oferta lipídica poderá ser individualizada em caso de uso de emulsões lipídicas não nutricionais, como Propofol, que será considerado no cálculo da oferta energética (1,1 kcal por mililitro). A glicose utilizada para aporte calórico e diluição de fármacos (especialmente Polimixina B) será contabilizada no aporte calórico e glicídico final.

A HbA1c será dosada na admissão para posterior análise de subgrupo, estratificando os participantes em não diabéticos, diabéticos e diabéticos descompensados. Será registrado o uso de corticoides, laxativos, probióticos, antibióticos, sedativos e suporte vasopressor. Os triglicerídeos serão dosados no primeiro e último dia de experimento, e a Proteína C Reativa no último dia.

Será coletada uma amostra de sangue para avaliação da inflamação por meio da dosagem de citocinas pró-inflamatórias.

Em relação à análise estatística, variáveis cuja normalidade não for assumida (teste Pearson's chi-square) serão relatadas por meio de medianas e intervalos interquartis e analisadas pelos testes Kruskal-Wallis e teste Friedman. Quando a normalidade for demonstrada, os resultados serão apresentados por média e desvio padrão e as variáveis comparadas por meio da ANOVA (Post-Hoc Tukey) e ANOVA de medidas repetidas (Post-Hoc Bonferroni), quando numéricas, e Chi-quadrado, quando categóricas. Será realizado o teste de Levene para verificar a homogeneidade de variâncias e o teste de Mauchy's para análise da esfericidade. Os dados serão analisados por meio do software SPSS versão 25.0.

A pesquisa está em conformidade com a Resolução 466/12 e suas complementares e somente será iniciada depois da sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Os familiares serão informados da relevância do estudo, dos seus objetivos, riscos, da possibilidade de interromper a participação no estudo e da garantia de sigilo dos dados por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os dados obtidos no estudo serão mantidos em estrito sigilo, sendo divulgados apenas para fins acadêmicos e com omissão do nome ou qualquer informação reveladora da identidade da instituição e dos participantes. A pesquisa não envolverá a utilização ou gravação de vídeos, imagens ou áudios de qualquer espécie.

RISCOS

Os riscos incluem sintomas gastrointestinais como diarreia, constipação, distensão abdominal, náuseas e vômitos. Contudo, as fórmulas enterais que serão utilizadas foram testadas quanto à segurança de seu uso em pacientes críticos.

Para minimizar os malefícios dos possíveis sintomas gastrointestinais e qualquer outra alteração que os pacientes possam vir a apresentar no período do estudo, exames laboratoriais e físicos serão realizados diariamente. Com base nesses exames, será realizada a reavaliação da conduta e quaisquer eventos adversos percebidos serão comunicados aos familiares responsáveis, que poderão solicitar a interrupção do experimento em qualquer etapa.

BENEFÍCIOS

Os benefícios potenciais incluem melhor controle glicêmico, redução de infecções, melhor recuperação de feridas, menor uso de insulina exógena e menos eventos cardiovasculares e renais.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

Variáveis cuja normalidade não for assumida (teste Shapiro-Wilk) serão relatadas por meio de medianas e intervalos interquartis e analisadas pelos testes Wilcoxon e teste de Mann Whitney. Quando a normalidade for demonstrada, os resultados serão apresentados por média e desvio padrão e as variáveis comparadas por meio da ANOVA (Post-Hoc Tukey) e ANOVA de medidas repetidas (Post-Hoc Sidak), quando numéricas, e Chi-quadrado, quando categóricas. Será realizado o teste de Levene para verificar a homogeneidade de variâncias e o teste de Mauchy's para análise da esfericidade. Os dados serão analisados por meio do software SPSS versão 25.0.

DESFECHO PRIMÁRIO

Redução da média e desvio padrão da glicemia.

ORÇAMENTO COMPLETO

Hemoglobina Glicada: 600,00 que será fomentado pelos próprios pesquisadores.

Demais custos já fazem parte da rotina de terapia nutricional e acompanhamento laboratorial da instituição de execução.

BIBLIOGRAFIA

BRUNKHORST, Frank M; et al. **Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis (VISEP)**. The New England Journal of Medicine, 2008. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa070716>. Acesso em 14 de fevereiro de 2021.

FINFER, Simon et al. **Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients** : The NICE-SUGAR Study Investigators. The New England Journal of Medicine, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281445/>. Acesso em 14 de fevereiro de 2021.

LIHUA, Zhu et al. **Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes**. Cell Metab, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369736/> Acesso em 14 de fevereiro de 2021.

MCCLAVE, Stephen et al. **Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill**

Patient. JPEN J Parenter Nutr Enteral, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773077/> . Acesso em 14 de fevereiro de 2021.

PREISER, Jean-Charles; 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. Bélgica: Intensive Care Med, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636533/>. Acesso em 14 de fevereiro de 2021.

SINGER, Pierre et al. **ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit.** Clinical Nutrition, set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>. Acesso em 14 de fevereiro de 2021.

VAN DEN BERGHE, Greet; et al. **Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. The New England Journal of Medicine, 2001.** Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa011300>. Acesso em 14 de fevereiro de 2021.

CRONOGRAMA FÍSICO

Atividades		bimestre					
		1º	2º	3º	4º	5º	6º
Preparo para o desenvolvimento do estudo e submissão do projeto para avaliação do CEP		x	x				
Registro do ECR no REBEC e/ou no <i>Clinical Trials</i>		x	x				
Seleção e randomização dos pacientes para o estudo			x	x	x		
Realização da intervenção			x	x	x	x	
Coleta e organização dos dados				x	x	x	
Análise dos dados						x	x
Divulgação dos resultados e elaboração do relatório final							x