

# Revisão Narrativa e Proposta de Protocolo de Abordagem da Hiperglicemia Associada à Nutrição Parentérica no Doente Não Crítico

## *Narrative Review and Protocol Proposal for the Management of Parenteral Nutrition-Associated Hyperglycemia in Noncritically Ill Patients*

A.M. Lopes<sup>1</sup>, S. Teixeira<sup>2</sup>

1 – Interna de Formação Específica, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE, Porto, Portugal.

2 – Assistente Hospitalar, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE, Porto, Portugal.

### Resumo

**Introdução:** A hiperglicemia é uma complicação frequente da nutrição parentérica e condiciona risco aumentado de morte e complicações.

**Objetivo:** Revisão de tema e proposta de protocolo de abordagem da hiperglicemia associada à nutrição parentérica no doente adulto hospitalizado não crítico sob nutrição parentérica exclusiva.

**Material e Métodos:** Pesquisa bibliográfica eletrónica na base de dados *PubMed* com a *query* “parenteral nutrition AND hyperglycemia”. Incluídos artigos publicados até junho de 2020, em língua portuguesa ou inglesa.

**Resultados:** A literatura relativa à prevenção e tratamento é escassa. A seleção dos doentes candidatos a nutrição por via parentérica é a base da prevenção. De várias estratégias nutricionais preventivas, apenas a redução do aporte de glicose está preconizada, mas sem evidência direta a suportar esta recomendação. O tratamento deve assentar na administração programada de insulina. Os sistemas de perfusão subcutânea contínua e pâncreas artificial são superiores, mas atualmente indisponíveis neste contexto da prática clínica. De entre as restantes estratégias, nenhuma mostrou superioridade. A abordagem terapêutica dependerá dos antecedentes de diabetes *mellitus* e da terapêutica prévia.

**Conclusão:** O controlo glicémico do doente não crítico sob nutrição parentérica é frequentemente insatisfatório. A implementação de protocolos de abordagem é essencial para reduzir a mortalidade e morbilidade desta população.

**Palavras-chave:** nutrição parentérica; hiperglicemia; prevenção; tratamento

### Abstract

**Introduction:** Hyperglycemia is a frequent complication of parenteral nutrition, with an increased risk of death and complications.

**Aim:** To review the topic of parenteral nutrition-associated hyperglycemia and present an interventional protocol to prevent and treat this type of hyperglycemia in noncritically ill adult patients.

**Material and Methods:** Electronic bibliographic search in *PubMed* database with the query “parenteral nutrition AND hyperglycemia”. Published articles until June 2020, in Portuguese or English, were included.

**Results:** Literature on the prevention and treatment of parenteral nutrition-associated hyperglycemia is limited. Careful selection of candidates for parenteral nutrition is the basis of prevention. Of the various preventive nutritional strategies, glucose intake reduction is the only recommended, but there is no direct evidence to support it. Treatment should stand on insulin scheduled administration. Continuous subcutaneous insulin perfusion and artificial pancreas systems are superior, but currently unavailable in this setting of clinical practice. None of the remaining therapeutic strategies have shown superiority. The treatment regimen choice depends on the history of diabetes mellitus and the type of therapy previously used.

**Conclusion:** Glycemic control of the noncritically ill patient under parenteral nutrition is often unsatisfactory. Interventional protocols are essential to reduce the mortality and morbidity of this population.

**Keywords:** parenteral nutrition; hyperglycemia; prevention; treatment

### CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

A.M. Lopes

Móvel/Mobile: +351913835164

E-mail: analopes09@gmail.com

## > INTRODUÇÃO

A hiperglicemia associada à nutrição parentérica (NP) corresponde à elevação anormal da glicemia durante o suporte com NP. Trata-se de uma complicação bem reconhecida da NP, com a prevalência reportada a variar entre 8 a 90%.<sup>(1-3)</sup> Esta variação resulta de diferenças nas definições consideradas, nas populações avaliadas e nas metodologias definidas para a monitorização da glicemia. No maior estudo publicado até à data com doentes não críticos sob NP, Oliveira *et al.* observaram valores de glicemia superiores a 140 mg/dL em 80% dos doentes e superiores a 180 mg/dL em 51%.<sup>4</sup> Os antecedentes de diabetes *mellitus* ou hiperglicemia intermédia, a idade, o excesso de peso ou obesidade, a gravidade da doença de base, a disfunção renal, as intercorrências infecciosas, o uso concomitante de fármacos hiperglicemiantes e a administração de cargas de glicose mais elevadas são fatores de risco para a hiperglicemia associada à NP.<sup>(4-6)</sup> A ocorrência de hiperglicemia no doente hospitalizado sob NP tem subjacente um estado de doença aguda, em que a elevação das hormonas de contra-regulação promove a gluconeogénese e inibe a utilização periférica de glicose.<sup>(1,7)</sup> O aporte de glicose e de substratos gluconeogénicos através da NP agrava este estado de resistência à insulina, resultando no desenvolvimento ou agravamento da hiperglicemia.<sup>(1)</sup> A ausência da secreção intestinal de incretinas, pela infusão direta da glicose na corrente sanguínea, acentua este potencial hiperglicemiante.

Vários estudos sugerem uma associação entre hiperglicemia no doente sob NP e um risco aumentado de morte e complicações.<sup>(2,8-11)</sup> O estudo de Oliveira *et al.* reportou um risco de morte seis vezes superior nos doentes com hiperglicemia (glicemia superior a 180 mg/dL).<sup>(3)</sup> Num estudo com doentes críticos e não críticos, Pasquel *et al.* sugeriram que a hiperglicemia (glicemia superior a 180 mg/dL) nas primeiras 24 horas sob NP poderá ser determinante na mortalidade e morbidade.<sup>(9)</sup> Farroki *et al.* reportaram uma associação entre variabilidade glicémica e um risco de morte aumentado em doentes sem diabetes sob NP.<sup>(12)</sup>

No doente não crítico, a evidência relativa às medidas preventivas da hiperglicemia associada à NP é praticamente inexistente, e a evidência que suporta a eficácia e segurança das estratégias terapêuticas é limitada. Nos últimos anos, grupos independentes compararam modalidades de insulino-terapia em estudos randomizados, mas as populações avaliadas são reduzidas e as metodologias heterogéneas.<sup>(13)</sup>

O objetivo deste artigo é, através da revisão das estraté-

gias de prevenção e tratamento da hiperglicemia associada à NP no doente não crítico, propor um protocolo de abordagem desta entidade que possibilite uma intervenção segura, eficaz e concretizável na prática clínica diária.

## > MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão baseada em pesquisa bibliográfica eletrónica através da base de dados *PubMed*. Foi usada a *query* “parenteral nutrition AND hyperglycemia” e incluídos todos os artigos publicados até junho de 2020, em língua portuguesa ou inglesa. Subsequentemente, foi efetuada a pesquisa manual das referências bibliográficas das publicações inicialmente obtidas. Excluíram-se artigos duplicados, sem texto integral disponível e não adequados ao tema ou população-alvo. De acordo com os dados disponíveis, foi elaborado um protocolo de abordagem da hiperglicemia associada à NP no doente adulto hospitalizado não crítico sob NP exclusiva.

## > RESULTADOS

### 1. Prevenção da Hiperglicemia Associada à Nutrição Parentérica

#### 1.1 Seleção dos Doentes Candidatos a Nutrição Parentérica

A prevenção da hiperglicemia associada à NP assenta na seleção dos candidatos a esta via de nutrição. Está demonstrado que a hiperglicemia é uma complicação mais frequente da NP do que da nutrição entérica (NE): numa meta-análise de 27 estudos, em todos os sete que compararam o impacto glicémico das duas vias de nutrição, a hiperglicemia foi mais frequente nos doentes sob NP.<sup>(14)</sup> Adicionalmente, a instituição de NP pode estar indicada de forma suplementar à NE nas situações em que o aporte por via entérica não permite suprir adequadamente as necessidades energéticas.<sup>(15-18)</sup> Lidder *et al.* demonstraram que esta administração combinada, por oposição à administração exclusiva de NP, minimiza a ocorrência de hiperglicemia: num estudo randomizado com doentes submetidos a esofagectomia, os níveis de glicose intersticial foram significativamente inferiores nos doentes sob nutrição combinada.<sup>(19)</sup>

#### 1.2 Estratégias Nutricionais

**Restrição do aporte de glicose.** As necessidades ener-

géticas no doente não crítico são globalmente estimadas em 20 a 30 kcal/Kg/dia<sup>(20)</sup> com a glicose a fornecer aproximadamente 60% do aporte calórico não proteico, até um máximo de 4 g/Kg/dia.<sup>(21,22)</sup> Nos doentes em risco de desenvolver hiperglicemia está recomendado restringir o aporte de glicose (Quadro I). Contudo, até à data nenhum estudo avaliou o impacto destas cargas de glicose ou de diferentes proporções de macronutrientes no controlo glicémico de doentes não-críticos sob NP.

**Utilização de hidratos de carbono alternativos à glicose.** A utilização de hidratos de carbono alternativos à glicose nas soluções de NP não está preconizada.<sup>(16,22)</sup> O único estudo com doentes não críticos comparou a administração de glicose com a administração de glicose, frutose e xilitol (2:1:1), sem observar diferenças no con-

trolo glicémico.<sup>(23)</sup> A glicose é preferida pelo baixo custo, fácil disponibilidade e perfil de segurança, enquanto a administração parentérica de frutose e xilitol foi associada a efeitos metabólicos adversos, incluindo a formação de cristais de oxalato, hiperlactacidemia e crises metabólicas potencialmente fatais em indivíduos com intolerância hereditária à frutose.<sup>(13,16,22)</sup>

**Suplementação com glutamina.** Evidência limitada sugere que a suplementação com glutamina está associada a uma melhoria do controlo glicémico no doente crítico sob NP,<sup>(1)</sup> mas não existem estudos no doente não crítico. Apesar de reconhecer a ausência de dados, o Grupo Andaluz para a Reflexão e Investigação da Nutrição (GARIN) admite que esta poderá ser uma opção razoável, sem concretizar uma proposta de suplementação.<sup>(21)</sup>

Quadro I - Recomendações relativas a estratégias preventivas e terapêuticas da hiperglicemia associada à nutrição parentérica.

| ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS   |  |   |  |
|---|--|---|--|
|   | Associação Alemã para a Medicina Nutricional <sup>(22)</sup> – 2009  | Grupo Andaluz para a Reflexão e Investigação da Nutrição (GARIN) <sup>(21)</sup> – 2012   | Sociedade Europeia para Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) – 2016  |
| Restrição do aporte de glicose  | Limitar o aporte de glicose a 4g/Kg/dia;<br><i>Doentes com alto risco de hiperglicemia:</i> limitar o aporte inicial a 1-2g/Kg/dia;<br><i>Na presença de hiperglicemia:</i> limitar o aporte a 2-3 g/Kg/dia; | Limitar o aporte de glicose a 2-4 g/Kg/dia (40 a 60% das calorias não-proteicas), fornecendo menor quantidade nos doentes com maior risco de desenvolver hiperglicemia  | Limitar o aporte de glicose a um máximo de 2g/Kg/dia até obter o controlo glicémico  |
| Suplementação com glutamina   | –  | Poderá ser uma opção razoável   | –  |
| ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS  |  |   |  |
|   | Endocrine Society <sup>(28)</sup> – 2012   | Grupo Andaluz para a Reflexão e Investigação da Nutrição (GARIN) <sup>(21)</sup> – 2012   | Associação Americana de Diabetes (ADA) <sup>(26)</sup> – 2020  |
| Insulina regular na bolsa de NP<br>(a perfusão endovenosa de insulina para estimar a dose inicial necessária poderá ser útil)<br>+<br>Esquema de correção com insulina por via subcutânea |  | <b>Insulina regular na bolsa de NP</b><br><u>Sem diabetes:</u><br>Razão I:G 1:10<br><u>ou</u> equivalente a 0,25 UI/Kg<br><u>Com diabetes não insulinotratado:</u><br>Razão I:G 1:10<br>( <u>ou</u> 1:5 se doença grave ou corticoterapia)<br><u>Com diabetes insulinotratado:</u><br>Razão I:G 1:5<br><u>ou</u> equivalente a 0,5 UI/Kg<br><u>ou</u> equivalente a 50-66% da DDTI de ambulatório<br>[Se diabetes tipo 1: associar insulina basal subcutânea (0,05-0,1 UI/Kg/dia)]<br>+<br><b>Esquema de correção</b> com insulina por via subcutânea | Esquema terapêutico deve incluir cobertura das necessidades basais, prandiais e de correção (fundamental a manutenção da insulina basal na diabetes tipo 1)<br><b>Insulina basal</b> equivalente a:<br>DDB ambulatório<br><u>ou</u> 30 a 50% da DDTI de internamento<br><u>ou</u> 10 UI de insulina glargina<br>+<br><b>Insulina regular na bolsa de NP</b><br>razão I:G 1:10 e ajustar diariamente<br>+<br><b>Esquema de correção</b> com insulina por via subcutânea |

Legenda: NP: nutrição parentérica; I:G : insulina: glicose; DDB: dose diária de insulina basal; DDTI: dose diária total de insulina.

## 2. Tratamento da Hiperglicemia Associada à Nutrição Parentérica

A insulina é o tratamento de escolha da hiperglicemia associada à NP. A sua administração deve ser feita de forma programada, por oposição à utilização exclusiva de esquemas de correção em *sliding-scale*.<sup>(21,24,25)</sup> Existem várias estratégias de insulino-terapia possíveis neste contexto: a perfusão endovenosa separada da perfusão de nutrição, a adição na bolsa de NP, a administração por via exclusivamente subcutânea, incluindo a perfusão subcutânea contínua, ou qualquer combinação destas estratégias.

### 2.1 Estratégias de Insulino-terapia

**Perfusão endovenosa de insulina.** A perfusão endovenosa de insulina independente da perfusão de nutrição é considerada a estratégia ótima no doente crítico ou instável.<sup>(26)</sup> Não é utilizada de forma prolongada nas enfermarias de doentes não críticos por exigir uma monitorização frequente da glicemia e respetivo ajuste do débito de perfusão, implicando assim uma grande disponibilidade de recursos humanos. Neste contexto, reserva-se geralmente para o tratamento da hiperglicemia aguda grave ou para a determinação da dose inicial de insulina a administrar subsequentemente por outra via.<sup>(27,28)</sup>

**Adição de insulina na bolsa de nutrição parentérica.** A adição de insulina regular, a única insulina passível de ser adicionada,<sup>(27)</sup> na bolsa de NP é preconizada pelas principais recomendações relativas ao tratamento da hiperglicemia intra-hospitalar (Quadro I). A minimização do risco de hipoglicemia em caso de suspensão não programada da NP parece ter contribuído para a generalização desta estratégia na prática clínica.<sup>(27,29)</sup> Contudo, a biodisponibilidade da insulina e a capacidade de manipulação asséptica das bolsas são controversas.<sup>(30)</sup> McCulloch *et al.* verificaram taxas de recuperação da insulina entre 44 e 95%, dependendo da composição das soluções, do material de revestimento das bolsas, dos métodos de avaliação da recuperação e do tipo de insulina administrada.<sup>(27)</sup> Os autores concluem que a evidência, apesar de limitada, sugere que a adição de insulina é eficaz e segura, desde que restrita às bolsas com compatibilidade previamente estabelecida. O cálculo da dose a adicionar pode considerar razões insulina: glicose,<sup>(1,21,25,27,29,31-33)</sup> a dose diária total de insulina (DDTI) administrada previamente em *sliding-scale*,<sup>(25)</sup> ou o peso do doente.<sup>(21,34)</sup>

**Administração de insulina basal por via subcutânea.** Comparativamente à adição de insulina na bolsa de NP,

a administração de insulina exclusivamente por via subcutânea parece menos estabelecida na prática clínica. O potencial risco de hipoglicemia após a suspensão não programada da NP poderá explicar a menor popularidade desta estratégia.<sup>(27,31)</sup> O cálculo da dose de insulina a administrar pode basear-se na DDTI habitual do doente previamente insulino-terapado,<sup>(35,36)</sup> em razões insulina: glicose<sup>(37)</sup> ou no peso do doente.<sup>(35)</sup>

**Administração combinada de insulina basal por via subcutânea com insulina na bolsa de nutrição parentérica.** As recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA)<sup>(26)</sup> parecem assentar na estratégia da administração combinada de insulina basal por via subcutânea com a adição de insulina na bolsa de NP (Quadro I). O GARIN<sup>(21)</sup> preconiza esta estratégia apenas para os doentes com diabetes tipo 1, para assegurar a manutenção da insulina basal em caso de suspensão da NP (Quadro I). A dose de insulina a adicionar na bolsa de NP baseia-se em razões insulina: glicose e a dose de insulina basal na DDTI prévia ou no peso do doente.<sup>(24,29,31,33)</sup>

**Perfusão subcutânea contínua de insulina.** A experiência com a utilização de sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) no tratamento da hiperglicemia associada à NP é recente e muito limitada, com apenas dois estudos publicados até à data.<sup>(38,39)</sup> As principais recomendações sobre o tratamento da hiperglicemia intra-hospitalar são omissas sobre esta possibilidade de intervenção no doente sob NP (Quadro I).

### 2.2 Eficácia e Segurança das Estratégias de Insulino-terapia

Os estudos que comparam estratégias de insulino-terapia no doente não crítico sob NP são escassos (Quadro II). O GLUCOSE-in-PN<sup>(25)</sup> comparou a administração de glargina com a adição de insulina na bolsa de NP em doentes com diabetes, reportando que em aproximadamente metade dos episódios foi atingido o alvo glicémico (140 - 180 mg/dL), sem diferença significativa entre os grupos. Não houve também diferença significativa na ocorrência de hipoglicemia (glicemia inferior a 70 mg/dL), embora tendencialmente mais frequente no grupo sob insulina na bolsa. Num estudo retrospectivo, Truong *et al.*<sup>(40)</sup> compararam a administração de insulina glargina com a adição de insulina na bolsa de NP, verificando globalmente uma maior percentagem de doentes com glicemia inferior a 180 mg/dL no grupo sob insulina na bolsa. O INSUPAR<sup>(34)</sup> comparou a adição de insulina na bolsa de NP com a administração combinada de insulina glargina subcutânea e insulina na bolsa de NP, também em doentes com diabetes. A glicemia

média foi inferior a 180 mg/dL independentemente da intervenção, mas a ocorrência de hipoglicemia clinicamente significativa (glicemia inferior a 54 mg/dL) foi mais frequente no grupo sob a estratégia combinada, ainda que sem significado estatístico. Contudo, verificou-se que a glicemia média nas 48 horas após suspen-

são de NP foi significativamente menor com esta estratégia. Li *et al.* (38) compararam a administração de glargina com a administração subcutânea contínua (ambas associadas a insulina na bolsa de NP), demonstrando nos doentes sob PSCI uma menor variabilidade glicémica. Posteriormente, Boughton *et al.* (39) compara-

**Quadro II - Estudos comparativos de estratégias de terapêutica insulínica em doentes não críticos com hiperglicemia associada a nutrição parentérica.**

| INSUPAR, Oliveira <i>et al.</i> (34) (2019)   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| Desenho do estudo: randomizado, paralelo, multicêntrico   |  |  |  |
| Tamanho da amostra: 161   |  |  |  |
| População: doentes médicos e cirúrgicos com diabetes tipo 2   |  |  |  |
| Intervenção   | Outcome primário   | Principais Resultados  | Comentários  |
| 100% insulina regular na bolsa de NP (IR; n=80)<br>-----<br>50% insulina regular na bolsa de NP + 50% insulina glargina subcutânea (IG; n=81) | Glicemia média (até ao 15º dia ou até suspensão de NP)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Glicemia média: 165,3 mg/dL no grupo IR <i>versus</i> 172,5 mg/dL no grupo IG (p=0,250)</li> <li>Glicemia média nas 48 horas após suspensão de NP: 160,3 mg/dL no grupo IR <i>versus</i> 141,7 mg/dL no grupo IG (p=0,024)</li> <li>% hipoglicemias (&lt;70 mg/dL): 0,8% no grupo IR <i>versus</i> 1,8% no grupo IG (p=0,011)</li> <li>% doentes com hipoglicemia clinicamente significativa (&lt;54 mg/dL): 1,2% no grupo IR <i>versus</i> 8,8% no grupo IG (p=0,064)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apenas 28,6% dos doentes tratados com insulina em ambulatório</li> <li>DDTI inicial calculada como 0,2-0,5 UI/Kg</li> <li>No grupo IG, a glicemia média inferior a 180 mg/dL só foi atingida ao quarto dia de estudo</li> </ul>     |
| GLUCOSE-IN-PN, Hakeam <i>et al.</i> (25) (2016)   |  |  |  |
| Desenho do estudo: randomizado, paralelo, unicêntrico   |  |  |  |
| Tamanho da amostra: 67  |  |  |  |
| População: doentes cirúrgicos com diabetes tipo 2   |  |  |  |
| Intervenção   | Outcome primário   | Principais Resultados  | Comentários  |
| Insulina regular na bolsa de NP (IR; n=32)<br>-----<br>Insulina glargina subcutânea (IG; n=35)  | Glicemia média e % de episódios em que se atingiu o alvo 140 – 180 mg/dl (desde o 5º dia sob NP) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Glicemia média: sem diferença significativa a partir do 5º dia</li> <li>% episódios que atingiram o alvo glicémico (glicemia capilar): 48,8% no grupo IR <i>versus</i> 51,2% no grupo IG (p=0,11)</li> <li>% eventos de glicemia capilar &gt; 234 mg/dL: 6,42% no grupo IR <i>versus</i> 16,8% no grupo IG (p=0,03)</li> <li>% doentes com hipoglicemia (&lt;70 mg/dL): 7,16% no grupo IR <i>versus</i> 5,07% no grupo IG (p=0,14)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apenas 16,4% dos doentes tratados com insulina em ambulatório</li> <li>DDTI inicial equivalente a 80% da DDTI de prévia em <i>sliding-scale</i></li> <li>Diferença na glicemia entre o 4º e o 5º dia a favor do grupo IR</li> </ul> |
| Truong <i>et al.</i> (40) (2019)  |  |  |  |
| Desenho do estudo: retrospectivo, observacional   |  |  |  |
| Tamanho da amostra: 113   |  |  |  |
| População: doentes cirúrgicos (62 doentes com diabetes tipo 1 ou 2)   |  |  |  |
| Intervenção   | Outcome primário   | Principais Resultados  | Comentários  |
| Insulina regular na bolsa de NP (IR; n=78)<br>-----<br>Insulina glargina subcutânea (IG; n=35)  | % de doentes com ≥ 5-6 valores de GC < 180 mg/dL durante ≥ 2 dias consecutivos                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>% de episódios que atingiram o objetivo glicémico: 71,8% no grupo IR <i>versus</i> 48,6% no grupo IG (p=0,017)</li> <li>% doentes com hipoglicemia (&lt;70 mg/dL) 29,5% no grupo IR <i>versus</i> 34,3% no grupo IG (p=0,61)</li> <li><u>Doentes com diabetes</u></li> <li>% de episódios que atingiram o objetivo glicémico: 60,0% no grupo IR <i>versus</i> 27,4% no grupo IG (p=0,014)</li> <li>% doentes com hipoglicemia (&lt;70 mg/dL) 20,0% no grupo IR <i>versus</i> 45,5% no grupo IG (p=0,035)</li> <li><u>Doentes sem diabetes</u></li> <li>% de episódios que atingiram o objetivo glicémico: 84,2% no grupo IR <i>versus</i> 84,6% no grupo IG (p=0,97)</li> <li>% doentes com hipoglicemia (&lt;70 mg/dL) 39,5% no grupo IR <i>versus</i> 15,4% no grupo IG (p=0,11)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Incluídos doentes com esquema insulínico subcutâneo nutricional (não especificado) adicionalmente ao esquema insulínico de correção (28,0% no grupo IB e 57,0% no grupo IG)</li> </ul>  |

continua

continuação

| Boughton CK <i>et al.</i> <sup>(39)</sup> (2019)  |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <b>Desenho do estudo: randomizado, aberto, multicêntrico</b><br><b>Tamanho da amostra: 13</b><br><b>População: doentes médicos e cirúrgicos com diabetes sob nutrição entérica ou parentérica</b> |   |   |   |
| Intervenção   | Outcome primário                              | Principais Resultados   | Comentários   |
| Pâncreas artificial com insulina aspártica ultrarápida (PA; n=6)<br>-----<br>Insulina convencional – grupo controlo (n=7)   | % de tempo no intervalo-alvo (100 – 180mg/dl) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• % tempo no intervalo alvo: 85,6% no grupo PA <i>versus</i> 38,5% no grupo controlo</li> <li>• Glicose média: 139 mg/dL no grupo PA <i>versus</i> 198 mg/dL no grupo controlo</li> <li>• CV: 21% no grupo PA <i>versus</i> 32% no grupo controlo</li> <li>• % tempo &lt;54 mg/dL: 0,0% no grupo PA <i>versus</i> 0,6% no grupo controlo</li> <li>• Eventos de hipoglicemias &lt;63mg/dl: 0 no grupo PA <i>versus</i> 6 no grupo controlo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DDTI 28,8 UI no grupo PA <i>versus</i> 45,0 UI no grupo controlo</li> </ul>                    |
| Li F <i>et al.</i> <sup>(38)</sup> (2018)   |   |   |   |
| <b>Desenho do estudo: randomizado, aberto, unicêntrico</b><br><b>Tamanho da amostra: 102</b><br><b>População: doentes cirúrgicos com diabetes tipo 2</b>  |   |   |   |
| Intervenção   | Outcome primário                              | Principais Resultados   | Comentários   |
| PSCI + insulina na bolsa de NP (PSCI; n=50)<br>-----<br>Insulina glargina subcutânea + insulina na bolsa de NP (IG; n=52)   | MAGE  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MAGE: 3,7 ± 2,8 no grupo PSCI <i>versus</i> 6,2 ± 3,0 no grupo IG (p&lt;0.01)</li> <li>• CV: 17,6 ± 11,4 no grupo PSCI <i>versus</i> 26,7 ± 11,9 no grupo IG (p&lt;0.01)</li> <li>• Glicose média 126 mg/dL no grupo PSCI <i>versus</i> 182 mg/dL no grupo IG (p&lt;0.01)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina adicionada na bolsa de NP de acordo com uma razão insulina: glicose de 1:4</li> </ul> |

Legenda: NP: nutrição parentérica; DDTI: dose diária total de insulina; PSCI: perfusão subcutânea contínua de insulina; CV: coeficiente de variação; MAGE: amplitude média das excursões glicémicas (*mean amplitude of glycemic excursions*)

ram sistemas integrados (pâncreas artificial) com a prática local de administração de insulina, verificando no primeiro grupo uma maior percentagem de tempo no alvo (100 - 180 mg/dL) e uma menor variabilidade glicémica.

De acordo com os resultados, foi elaborado um protocolo para abordagem do doente adulto não crítico com hiperglicemia associada à NP, que se apresenta nos Quadros III e IV.

## > DISCUSSÃO

Na perceção da prática clínica dos autores, o controlo glicémico do doente não crítico sob NP, particularmente no doente com diabetes, é frequentemente insatisfatório. Os dados da literatura corroboram esta perceção. No estudo observacional multicêntrico de Oliveira *et al.* um terço dos doentes com diabetes não atingiu o controlo glicémico com as estratégias da prática clínica corrente, apesar da administração de uma menor carga de glicose. <sup>(3,4)</sup> No estudo de Boughton *et al.*, o grupo tratado de acordo com a prática clínica local passou apenas 36,4% do tempo no intervalo-alvo. <sup>(39)</sup> Da prevenção ao tratamento, a abordagem da hipergli-

cemia associada à NP deve assentar numa equipa multidisciplinar que assegure: 1) a seleção criteriosa dos doentes candidatos a nutrição por via parentérica, 2) o cálculo adequado das necessidades nutricionais, 3) a intervenção sobre potenciais fatores concorrentes para a hiperglicemia, 4) a instituição precoce e proactiva da terapêutica insulínica, e 5) uma avaliação clínica e nutricional regular que permita adequar o suporte nutricional e a terapêutica insulínica à evolução das necessidades.

## Prevenção da Hiperglicemia Associada à Nutrição Parentérica

A prevenção da hiperglicemia associada à NP assenta primariamente na seleção criteriosa dos doentes candidatos a esta via de nutrição: a instituição indevida da NP, em detrimento da NE, acarreta um aumento evitável do risco de desenvolver hiperglicemia. As indicações para a NP estão definidas, correspondendo às situações em que a via entérica não é tolerada ou está contraindicada (obstrução intestinal, ileus prolongado, isquemia intestinal, síndrome do compartimento abdominal, choque grave ou fístula entérica de alto débito). <sup>(17,18)</sup> Subsequentemente, o cálculo individualizado das necessidades nu-

tricionais é essencial, e deverá idealmente decorrer de uma discussão multidisciplinar. No estudo observacional de Oliveira *et al.*, o aporte total de glicose associou-se de forma significativa ao aumento da mortalidade, e no grupo de doentes falecidos excedeu o aporte máximo recomendado (3,7 ± 0,8 g/Kg *versus* 4,4 ± 0,9 g/Kg), sugerindo que a administração de glicose na prática clínica corrente é excessiva. (3) A restrição do aporte de glicose é a única estratégia nutricional atualmente preconizada, mas a carga ótima de glicose não está estabelecida. Na ausência de evidência direta, deverão ser seguidas as orientações disponíveis, pelo que se propõe um aporte máximo de glicose de 4 g/Kg/dia, com a administração da carga mínima possível no doente com hiperglicemia ou em risco de desenvolver hiperglicemia.

### Tratamento da Hiperglicemia Associada à Nutrição Parentérica

Subjacente a qualquer intervenção terapêutica sobre a hiperglicemia associada à NP está a necessidade do seu

reconhecimento. A monitorização glicémica está indicada em todos os doentes que iniciam suporte com NP, independentemente da presença de fatores de risco para a ocorrência da hiperglicemia. (21,26,28) Recomenda-se a pesquisa de glicemia capilar a cada 4 ou 6 horas, dependendo da utilização de análogos de insulina de ação curta ou de insulina de ação rápida, respetivamente. (21,26,28) No doente hospitalizado, o diagnóstico de hiperglicemia é definido como glicemia igual ou superior a 140 mg/dL. (26) No estudo de Oliveira *et al.*, doentes com glicemia superior a 180 mg/dL demonstraram um risco de morte cerca de 6 vezes superior em relação aos doentes com glicemia inferior a 140 mg/dL. (3) De notar, os autores reportaram também uma tendência para um risco de morte aumentado nos doentes com glicemia entre 140 e 180 mg/dL, mas sem significado estatístico. Estes resultados suportam as orientações atuais que recomendam como alvo glicémico para o doente não crítico sob NP valores entre 140 e 180 mg/dL. (26,41) Contudo, até à data nenhum estudo randomizado avaliou o impacto de diferentes alvos glicémicos na mortalidade e morbidade desta população. (42)

Quadro III - Protocolo de abordagem da hiperglicemia associada à nutrição parentérica no doente sem diabetes.

| PROTOCOLO DE ABORDAGEM DA HIPERGLICEMIA ASSOCIADA À NUTRIÇÃO PARENTÉRICA (NP) NO DOENTE SEM DIABETES |  |   |         |         |         |         |         |       |
|--|--|---|---------|---------|---------|---------|---------|-------|
| Avaliação de HbA1c (se não avaliada nos últimos 3 meses)   |  |   |         |         |         |         |         |       |
| Prevenção  | Limitar a carga total de glicose (solução de nutrição e soros glicosados) ao mínimo necessário para assegurar as necessidades nutricionais, e sem exceder as 4g/Kg/dia   |   |         |         |         |         |         |       |
|  | Avaliar a existência de outros fatores hiperglicemiantes potencialmente modificáveis (corticoterapia, imunossupressão,...)   |   |         |         |         |         |         |       |
| Protocolo de insulino-terapia na NP  | Pesquisa de glicemia capilar a cada 4 horas e correção com insulina lispro subcutânea:   |   |         |         |         |         |         |       |
|  | Glicemia (mg/dL)   | < 180   | 180-230 | 231-280 | 281-330 | 331-380 | 381-430 | > 431 |
|  | Insulina (UI)  | 0   | 1       | 2       | 3       | 4       | 5       | 6     |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se glicemia capilar &gt;180 mg/dL nas primeiras 24 horas: instituir protocolo</li> <li>Se glicemias capilares &lt; 140 mg/dL nas primeiras 48 horas: suspender pesquisas de glicemia capilar</li> </ul>   |   |         |         |         |         |         |       |
|  | Re-introduzir pesquisas de glicemia capilar se agravamento clínico, intercorrência infecciosa, aumento do aporte de glicose na solução de NP, introdução de corticoterapia ou aparecimento de outro fator potencialmente hiperglicemiante  |   |         |         |         |         |         |       |
|  | <p>Adicionar insulina regular na bolsa de NP considerando a razão insulina: glicose 1:20</p> <p>Manter pesquisa de glicemia capilar de 4/4 horas e correção com insulina lispro subcutânea segundo esquema acima</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se glicemia capilar &gt;180 mg/dL após 48 horas do início do protocolo, aumentar a insulina regular na bolsa de NP considerando a razão insulina: glicose 1:15</li> <li>Se glicemia capilar &gt;180 mg/dL após 48 horas desde o ajuste, aumentar a insulina regular na bolsa de NP (equivalente à média das necessidades de insulina de correção nas últimas 48 horas) a cada 2 dias até glicemias &lt; 180 mg/dL</li> </ul> |   |         |         |         |         |         |       |
|  | Se hiperglicemia grave persistente (> 400 mg/dL), suspender insulina em curso e iniciar perfusão endovenosa de insulina separadamente da solução de NP   |   |         |         |         |         |         |       |
|  | Quando atingido controlo glicémico, instituir esquema de insulina de acordo com o protocolo de abordagem no doente com diabetes previamente tratado com insulina   |   |         |         |         |         |         |       |
|  | Se hipoglicemia (glicemia capilar < 70 mg/dL): corrigir hipoglicemia e reduzir em 20% a dose de insulina a colocar na nova bolsa de NP   |   |         |         |         |         |         |       |
|  | Suspensão da NP  | Manter pesquisa de glicemia capilar (antes das 3 principais refeições se transição para alimentação oral ou a cada 4 horas se transição para outra via de suporte nutricional) e corrigir de acordo com o esquema acima. Se glicemia capilar >180 mg/dL, instituir esquema de insulina em conformidade com o contexto |         |         |         |         |         |       |

Quadro IV - Protocolo de abordagem da hiperglicemia associada à nutrição parentérica no doente com diabetes.

| PROTOCOLO DE ABORDAGEM DA HIPERGLICEMIA ASSOCIADA À NUTRIÇÃO PARENTÉRICA (NP) NO DOENTE COM DIABETES |   |       |         |         |         |         |         |         |
|--|---|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Avaliação de HbA1c (se não avaliada nos últimos 3 meses)   |   |       |         |         |         |         |         |         |
| <b>Prevenção</b>   | Limitar a carga total de glicose (solução de nutrição e soros glicosados) ao mínimo necessário para assegurar as necessidades nutricionais, e sem exceder as 4g/Kg/dia<br>Avaliar a existência de outros fatores hiperglicemiantes potencialmente modificáveis (corticoterapia, imunossupressão,...)  |       |         |         |         |         |         |         |
| <b>Protocolo de insulino-terapia na NP (no momento da instituição de NP)</b>                         | Doente com diabetes e sem necessidade de insulina durante o internamento [algoritmo A]<br>• Adicionar insulina regular na bolsa de NP considerando a razão insulina: glicose 1:15<br>Doente com diabetes previamente tratado com insulina ou com necessidade de insulina durante o internamento [algoritmo B]<br>• Manter insulina basal subcutânea (se insulina glargina, manter; se outra insulina em curso, substituir por glargina) e ajustar a dose para 0,2 UI/Kg/dia<br>• Adicionar insulina regular na bolsa de NP considerando a razão insulina: glicose 1:10                          |       |         |         |         |         |         |         |
|  | Pesquisa de glicemia capilar a cada 4 horas e correção com insulina lispro subcutânea:  |       |         |         |         |         |         |         |
|  | GC (mg/dL)  | < 180 | 181-220 | 221-260 | 261-300 | 301-340 | 341-380 | 381-420 |
| Insulina (UI)  | 0   | 1     | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       | 7       |
| <b>Protocolo de insulino-terapia na NP</b>   | [Algoritmo A]<br>• Se glicemia capilar > 180 mg/dL após 48 horas do início do protocolo, aumentar a insulina regular na bolsa de NP considerando a razão insulina: glicose 1:10<br>• Se glicemia capilar > 180 mg/dL após 48 horas desde o ajuste, instituir insulina glargina (0,2 U/Kg/dia) e manter protocolo de acordo com algoritmo B  |       |         |         |         |         |         |         |
|  | [Algoritmo B]<br>• Se glicemia capilar > 180 mg/dL após 48 horas do início do protocolo, aumentar a insulina regular na bolsa de NP considerando a razão insulina: glicose 1:8<br>• Se glicemia capilar > 180 mg/dL após 48 horas desde o ajuste, aumentar a insulina regular na bolsa de NP (equivalente à média das necessidades de insulina de correção nas últimas 48 horas) a cada 2 dias e insulina glargina em 0,05 UI/Kg/dia a cada 3 dias (até um limite máximo de 0,3 U/Kg/dia)   |       |         |         |         |         |         |         |
|  | Se hiperglicemia grave persistente (> 400 mg/dL), suspender insulina em curso e iniciar perfusão endovenosa de insulina separadamente da solução de NP.<br><br>Quando atingido controlo glicémico, calcular a dose a insulina a instituir como no protocolo: considerar 70% da dose diária total de insulina que foi necessária em perfusão endovenosa, que deverá ser instituída 40% como insulina glargina e 60% como insulina regular na bolsa<br><br>Se hipoglicemia (glicemia capilar < 70 mg/dL): corrigir hipoglicemia e reduzir em 20% a dose de insulina a colocar na nova bolsa de NP |       |         |         |         |         |         |         |
| <b>Suspensão da NP</b>   | Se insulina basal subcutânea em curso: reduzir insulina glargina para 0,2 UI/Kg/dia<br><br>Manter pesquisa de glicemia capilar (antes das 3 principais refeições se transição para alimentação oral ou a cada 4 horas se transição para outra via de suporte nutricional) e corrigir de acordo com o esquema acima. Se glicemia capilar > 180 mg/dL, instituir esquema de insulina em conformidade com o contexto   |       |         |         |         |         |         |         |

Os estudos que comparam modalidades terapêuticas são escassos, incluem amostras reduzidas e são metodologicamente heterogêneos. Assim, a estratégia ótima de insulino-terapia no doente sob NP não está estabelecida. Os resultados dos sistemas de PSCI são promissores, mas a disponibilidade limitada, o elevado custo e a necessidade de especialização para a sua gestão, tornam improvável a sua generalização na prática clínica a curto prazo. Na definição das estratégias terapêuticas importa considerar a existência prévia de alterações do metabolismo da glicose: na ausência de diabetes, a necessidade de insulina exógena será provavelmente menos pronunciada e transitória; já no doente com diabetes, as necessida-

des poderão variar amplamente, dependendo da etiologia e duração da diabetes, da terapêutica prévia e do controlo glicémico habitual. No entanto, estes grupos de doentes (com diabetes previamente tratados com insulina, com diabetes não previamente tratados com insulina e sem diabetes) não foram avaliados independentemente, não existindo evidência direta a suportar qualquer intervenção em cada uma destas populações.

**Doentes com diabetes previamente tratados com insulina.** Para esta população o protocolo propõe a administração combinada de insulina basal por via subcutânea com a adição de insulina na bolsa de NP, respondendo às necessidades basais e prandiais de insulina e assegurando

do a manutenção da insulina basal subcutânea. Esta manutenção é particularmente importante no doente com diabetes tipo 1, muitas vezes com um diagnóstico não corretamente reconhecido, e no doente com muito baixa reserva pancreática, para minimizar o risco de cetoacidose diabética se a NP, e conseqüentemente a insulina adicionada na bolsa, forem descontinuadas. Apesar desta administração combinada não ter demonstrado superioridade no INSUPAR, o único estudo onde foi avaliada, menos de 30% dos doentes eram previamente tratados com insulina, o que pode ter atenuado diferenças no controlo glicémico obtido e explicar a maior frequência, embora sem significância estatística, de hipoglicemia clinicamente significativa no grupo sob a estratégia combinada. Além disso, verificou-se que esta intervenção resulta em menor glicemia média nas 48 horas após suspensão de NP. A recomendação desta estratégia combinada nos doentes com diabetes previamente tratados com insulina tem por base o critério da segurança, ao minimizar o risco de cetoacidose diabética, e o da eficácia, pelos melhores resultados glicémicos após suspensão de NP. Com base nas propostas de Gosmanov AR *et al.* <sup>(1)</sup> e de Drincic AT *et al.*, <sup>(31)</sup> o protocolo preconiza uma administração diária de insulina glargina (0,2 UI/Kg/dia) e a administração de insulina de ação rápida na bolsa segundo uma razão inicial insulina: glicose de 1:10.

**Doentes com diabetes não previamente tratados com insulina.** Para esta população o protocolo propõe a adição de insulina na bolsa de nutrição. Os dados que sugerem o impacto do controlo glicémico nas primeiras horas sob NP justificam a administração programada de insulina *ab initio*. No GLUCOSE-in-PN, com mais de 80% dos doentes não tratados com insulina previamente, apesar da ausência de diferença significativa na percentagem de episódios que atingiram o alvo glicémico, a adição de insulina na bolsa associou-se a menos hiperglicemia grave. Novamente com base nas propostas de Drincic AT *et al.* <sup>(31)</sup> preconiza-se uma razão insulina: glicose inicial de 1:15.

**Doentes sem diabetes.** No doente sem história conhecida de diabetes que desenvolve hiperglicemia associada à NP deverá ser primeiramente excluído o diagnóstico, com a avaliação da hemoglobina glicada (HbA1c). <sup>(26)</sup> Na ausência de diabetes, o protocolo preconiza a adição de insulina na bolsa de NP se ocorrer hiperglicemia nas 24 horas após a introdução da NP. Apesar das limitações metodológicas, o estudo de Truong *et al.* <sup>(40)</sup> sugere que nesta população a adição de insulina na bolsa de NP e a administração de insulina basal subcutânea serão igualmente eficazes, mas a primeira estratégia permitirá atingir o alvo mais rapidamente. Seguindo as propostas de

Drincic AT *et al.*, <sup>(31)</sup> define-se uma razão insulina: glicose inicial de 1:20.

## > CONCLUSÃO

A hiperglicemia é uma complicação frequente da NP que se associa a um risco aumentado de morte e complicações, mas o controlo glicémico do doente não crítico sob NP é frequentemente insatisfatório, particularmente na presença de diabetes. A implementação de protocolos de abordagem é essencial para reduzir a mortalidade e morbidade desta população.

A abordagem estruturada da hiperglicemia associada à NP assenta em intervenções preventivas e terapêuticas eficazes e seguras, idealmente estabelecidas por uma equipa multidisciplinar. A seleção criteriosa dos doentes candidatos a nutrição por via parentérica é a base da prevenção. Adicionalmente, a restrição do aporte de glicose e a intervenção sobre todos os outros fatores potencialmente modificáveis que concorrem para a hiperglicemia poderão minimizar a sua ocorrência. A monitorização da glicemia após a instituição da NP é obrigatória, independentemente da presença de fatores de risco. O tratamento deverá assentar numa administração programada de insulina, abandonando a utilização exclusiva de esquemas de correção em *sliding-scale*. Os sistemas de PSCI e pâncreas artificial são superiores, mas uma ferramenta atualmente indisponível no tratamento da hiperglicemia intra-hospitalar. Até à data, nenhuma das restantes estratégias terapêuticas mostrou inequivocamente ser superior.

A proposta de um protocolo de abordagem da hiperglicemia associada à NP representa primeiramente um alerta para o impacto desta entidade e para a necessidade de intervir de forma estruturada e multidisciplinar. Este protocolo foi estabelecido com base nos dados da literatura, reconhecendo as limitações da evidência disponível. Os autores têm vindo a aplica-lo na sua prática e pretende-se, posteriormente, avaliar e fornecer os resultados desta intervenção. Os autores esperam que este protocolo represente uma ferramenta útil para os clínicos que lidam com a hiperglicemia associada à NP na sua prática clínica, contribuindo para uma atuação eficaz e segura. <

### **Conflitos de interesse/Conflicts of interest:**

As autoras declaram não ter conflitos de interesses/*The two authors declare that they have no conflicts of interest.*

### **Patrocínios/Sponsorships:**

As autoras declaram que este trabalho não foi patrocinado

por qualquer entidade/*The authors declare that this work was not sponsored by any entity.*

## BIBLIOGRAFIA

- Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemia During Enteral and Parenteral Nutrition Therapy. *Curr Diab Rep.* 2013; 13: 155-162.
- Ma J, Gao M, Pan R, He L, Zhao L, Liu J, et al. Hyperglycemia is associated with cardiac complications in elderly nondiabetic patients receiving total parenteral nutrition. *Medicine.* 2018; 97(6): e9537.
- Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Parenteral Nutrition-Associated Hyperglycemia in Non-Critical Ill Inpatients Increases the Risk of In-Hospital Mortality (Multicenter Study). *Diabetes Care.* 2013; 36: 1061-1066.
- Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Prevalence of diabetes, prediabetes, and stress hyperglycemia: insulin therapy and metabolic control in patients on total parenteral nutrition (prospective multicenter study). *Endocr Pract.* 2015; 21(1): 59-67.
- Roehl KA, Lach K, Coltman AE, Bacon CA, Singh S, Peterson SJ, et al. Predictors of Insulin Requirements Among Hospitalized Adults Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(6): 755-762.
- Pelluz CS, Pastor JP, Moya EN, Picó JN, Quintana S. Predictive factor of hyperglycemia in patients with parenteral nutrition. *Med Clin (Barc).* 2020; 154(5): 157-162.
- McCowen KC, Bristian BR. Hyperglycemia and Nutrition Support: Theory and Practice. *Nutr Clin Pract.* 2004; 19(3): 235-244.
- Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is Associated with Adverse Outcomes in Patients Receiving Total Parenteral Nutrition. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2367-2371.
- Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M, Smiley D, Umpierrez D, Johnson R, et al. Hyperglycemia During Total Parenteral Nutrition. *Diabetes Care.* 2010; 33: 739-741.
- Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Ram M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol.* 2010; 24(7): 453-457.
- Lin LY, Lin HC, Lee PC, Ma WY, Lin HD. Hyperglycemia Correlates with Outcomes in Patients Receiving Total Parenteral Nutrition. *Am J Med Sci.* 2007; 333(5): 261-265.
- Farrokhi F, Chandra P, Smiley D, Pasquel FJ, Peng L, Newton CA, et al. Glucose variability is an independent predictor of mortality in hospitalized patients treated with total parenteral nutrition. *Endocr Pract.* 2014; 20(1): 41-45.
- Laesser CI, Cumming P, Reber E, Stanga Z, Muka T, Bally L. Management of Glucose Control in Noncritically Ill, Hospitalized Patients Receiving Parenteral and/or Enteral Nutrition: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2019; 8(7): 395.
- Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(4): 534-542.
- Weinmann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017; 36: 623-650.
- Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CHC, Ockenga J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr.* 2009; 28: 428-435.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36(1): 1-48.
- Forbes A, Escher J, Hábuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN Guidelines on nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017; 36(2): 321-347.
- Lidder P, Flanagan D, Fleming S, Russell M, Morgan N, Wheatley T, et al. Combining enteral and parenteral nutrition to improve postoperative glucose control. *Br J Nutr.* 2010; 103(11): 1635-1641.
- Nutritioncare.org/PNResources/Appropriate Dosing for Parenteral Nutrition [homepage na Internet]. [consultado 2020 Jun 1]. Disponível em <http://www.nutritioncare.org/PnResources/>
- Olveira G, García-Luna PP, Pereira JL, Rebollo I, García-Almeida JM, Serrano P, et al. Recommendations of the GARIN group for managing non-critically ill patients with diabetes or stress hyperglycemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp.* 2012; 27(5): 1837-1849.
- Bolder U, Ebener C, Hauner H, Jauch KW, Kreymann G, Ockenga J, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of the German Association for Nutritional Medicine. *Carbohydrates – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 5.* *Ger Med Sci.* 2009; 7, Doc23.
- Valero MA, León-Sanz M, Escobar I, Gomis P, Cámara A, Moreno JM. Evaluation of nonglucose carbohydrates in parenteral nutrition for diabetic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55(12): 1111-1116.
- Jacoby MG, Nannapaneni N. An Insulina Protocol for Management of Hyperglycemia in Patients Receiving Parenteral Nutrition Is Superior to Ad Hoc Management. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(2): 183-188.
- Hakeam HA, Mulia HA, Azzam A, Amin T. Glargine Insulin Use Versus Continuous Regular Insulin in Diabetic Surgical Noncritically Ill Patients Receiving Parenteral Nutrition: Randomized Controlled Study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41(7): 1110-1118.
- American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care.* 2020; 43(1): S193-S202.
- McCulloch A, Bansiya V, Woodward J. Addition of Insulin to Parenteral Nutrition for Control of Hyperglycemia. *J Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42(5): 846-854.

28. 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 Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(1): 16-38.
29. Cheng AYY. Achieving Glycemic Control in Special Populations in Hospital: Perspectives in Practice. *Can J Diabetes*. 2014; 38: 134-138.
30. Sriram K, Blaauw R. Addition of Insulin to Parenteral Nutrition Is Not Universally Safe. *J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43(1): 13.
31. Drincic AT, Knezevich JT, Akkireddy P. Nutrition and Hyperglycemia Management in the Inpatient Setting (Meals on Demand, Parenteral, or Enteral Nutrition). *Curr Diab Rep*. 2017; 17(8): 59.
32. Mundi M, Nystrom E, Hurley D, McMahon MM. Management of Parenteral Nutrition in Hospitalized Adult Patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2017; 41(4): 535-549.
33. Vennard KC, Selen DJ, Gilbert MP. The management of hyperglycemia in noncritically-ill patients treated with continuous enteral or parenteral nutrition. *Endoc Pract*. 2018; 24(10): 900-906.
34. Oliveira G, Albuín J, López R, Herranz S, García-Almeida JM, García-Malpartida K, et al. Regular insulin added to total parenteral nutrition vs subcutaneous glargine in non-critically ill diabetic patients: a multicentre randomized clinical trial: IN-SUPAR trial. *Clin Nutr*. 2020; 39(2): 388-394.
35. Ramos A, Rabasa F, Mendoza L, Cardenete J, Gill P, Morilla A, et al. Differences in Glycemic Control in Diabetic and Non-diabetic Patients with Parenteral Nutrition Using a Basal plus Correction Insulin Regimen: An Observational, Retrospective Study. *Diabetes Ther*. 2018; 9(3): 1359-1367.
36. Fatati G, Mirri E, Del Tosto S, Palazzi M, Vendetti AL, Mattei R, et al. Use of insulin glargine in patients with hyperglycemia receiving artificial nutrition. *Acta Diabetol*. 2005; 42: 182-186.
37. Fatati G, Di Donato A, Grandone I, Menicocci P, Mirri E, Prosperini G, et al. Impact of Insulina Degludec in Hospitalized Patients With and Without Type 2 Diabetes Requiring Parenteral/Enteral Nutrition: An Observational Study. *Adv Ther*. 2018; 35(6): 809-816.
38. Li F, Zhang W, Liu B, Zhang D, Chen W, Yuan L, et al. Management of glycemic variation in diabetic patients receiving parenteral nutrition by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 5888.
39. Boughton CK, Bally L, Martignoni F, Hartnell S, Herzig D, Vogt A, et al. Fully closed-loop insulin delivery in inpatients receiving nutritional support: a two-center, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(5): 368-377.
40. Truong S, Park A, Kamalay S, Hung N, Meyer JG, Nguyen N, et al. Glycemic Control in Adult Surgical Patients Receiving Regular Insulin Added to Parenteral Nutrition vs Insulin Glargine: A Retrospective Chart Review. *Clin Nutr*. 2020; 39(2): 388-394.
41. Godinho C, Jordão A, Dias A, Lopes A, Duarte A, Carvalho D, et al. Recomendações Conjuntas da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD)/Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) sobre a Abordagem e Tratamento da Hiperglicemia em Internamento (Não Crítico). *Medicina Interna*. 2015; 22(3): Suplemento.
42. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Adult Patients With Hyperglycemia. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37(1): 23-26.