

## REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

## EFEITO DA INSULINA INTRANASAL NO DELÍRIO PÓS-OPERATÓRIO NA POPULAÇÃO IDOSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

## EFFECT OF INTRANASAL INSULIN ON POSTOPERATIVE DELIRIUM IN THE ELDERLY POPULATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Arthur de Sousa Coelho Leão<sup>1</sup>Rodrigo dos Santos Lima<sup>2</sup>Gilberto Henrique Oliveira Tavares<sup>3</sup>João Victor Teive da Silva<sup>4</sup>Líniker Amarante Feitosa<sup>5</sup>João Gabriel Barbosa do Nascimento<sup>6</sup>Nelson Agapito Brandão Rios<sup>7</sup>Marina Uchôa Wall Barbosa de Carvalho<sup>8</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O delírio pós-operatório (DPO) é caracterizado por distúrbios pós-operatórios na consciência e disfunção cognitiva que geralmente ocorrem de 2 a 5 dias após a cirurgia e seu reconhecimento e tratamento são extremamente importantes pois o DPO está associado a resultados ruins, incluindo declínio funcional, hospitalização mais longa, institucionalização e maior mortalidade.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia da insulina intranasal na prevenção de DPO em pacientes cirúrgicos geriátricos. **Métodos:** Uma busca foi conduzida nas bases PubMed, Cochrane Library, Embase e Web of Science desde o início até novembro de 2024. Incluímos estudos que compararam IIN com um grupo controle para a prevenção de DPO em populações geriátricas, com foco na análise da incidência de DPO. Risk ratio foi adotado com um IC de 95%. **Resultados:** Quatro estudos compreendendo 251 pacientes em cada grupo foram incluídos na análise comparativa. A análise combinada de todos os estudos encontrou uma redução significativa na incidência de DPO entre pacientes que receberam IIN em comparação ao placebo (RR = 0,39; IC de 95% [0,27–0,56];  $p < 0,000001$ ). A de subgrupo, com pacientes que receberam uma dose diária total de 40 UI de IIN, uma redução no risco de DPO também foi encontrada no grupo de intervenção (RR = 0,40; IC de 95% [0,26–0,61];  $p < 0,000026$ ). **Conclusão:** As evidências apoiam o uso de IIN como uma nova intervenção para reduzir a incidência de DPO em pacientes cirúrgicos idosos. Pesquisas contínuas são essenciais para refinar sua aplicação e integrá-la totalmente à prática clínica.

**PALAVRAS-CHAVE:** meta-análise, delírio pós-operatório, idoso, insulina intranasal

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina. Centro de Educação Tecnológica de Teresina/PI.

<sup>2</sup> Acadêmico de Medicina. Centro de Educação Tecnológica de Teresina/PI.

<sup>3</sup> Acadêmico de Medicina. Centro de Educação Tecnológica de Teresina/PI.

<sup>4</sup> Acadêmico de Medicina. Centro de Educação Tecnológica de Teresina/PI.

<sup>5</sup> Acadêmico de Medicina. Centro de Educação Tecnológica de Teresina/PI.

<sup>6</sup> Acadêmico de Medicina. Centro de Educação Tecnológica de Teresina/PI.

<sup>7</sup> Pós-graduando em Estatística Computacional Aplicada (UFMG). Mestre em Engenharia de Materiais pelo IFPI (2017). Especialista em Ensino da Matemática pelo Instituto Federal do Piauí (2014) e licenciado em Matemática pela Universidade Estadual do Piauí (2004). Professor da Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET), professor efetivo da Secretaria Municipal de Educação -SEMED (Regeneração PI) e da Secretaria Estadual da Educação e Cultura do Piauí - SEDUC.

<http://lattes.cnpq.br/6006171418968490>

<sup>8</sup> Marina Uchôa Wall Barbosa de Carvalho, Bacharel em Biomedicina, Doutora em Imunologia, <http://lattes.cnpq.br/3388776296065523> / ID Lattes: 3388776296065523 [marinauwbc@gmail.com](mailto:marinauwbc@gmail.com)

## REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

### ABSTRACT

**Introduction:** Postoperative delirium (POD) is characterized as postoperative disturbances in consciousness and cognitive dysfunction generally occurring 2 to 5 days after surgery and its recognition and treatment is critically important because POD is associated with poor outcomes including functional decline, longer hospitalization, institutionalization, greater costs, and higher mortality. **Objectives:** This systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) evaluates the efficacy of intranasal insulin in preventing POD in geriatric surgical patients. **Methods:** We systematically searched PubMed, Cochrane Library, Embase, and Web of Science from inception to November 2024. We included studies that compared intranasal insulin with a control group for the prevention of POD in geriatric populations, focusing on POD incidence. Risk ratio was adopted with a 95% CI. **Results:** Four studies comprising 251 patients in each group were included in the comparative analysis. In a pooled analysis of all studies, a significant reduction in the incidence of POD among patients receiving INI compared to placebo was found (RR = 0.39; 95% CI [0.27–0.56];  $p < 0.000001$ ). In a subgroup analysis with patients receiving a total daily dose of 40 UI of INI a reduction in risk of POD was also found in the intervention group (RR = 0.40; 95% CI [0.26–0.61];  $p < 0.000026$ ). **Conclusion:** The evidence supports the use of INI as a novel intervention for reducing the incidence of POD in elderly surgical patients. Continued research is essential to refine its application and fully integrate it into clinical practice.

**KEYWORDS:** meta-analysis, post-operative delirium, elderly, intranasal insuline.

### INTRODUÇÃO

O delírio pós-operatório (DPO) é caracterizado como distúrbios pós-operatórios na consciência, disfunção cognitiva e comprometimento do ciclo sono-vigília, ocorrendo geralmente de 2 a 5 dias após a cirurgia [12]. A incidência varia de 9% a 87%, dependendo da condição do paciente e do estresse operatório, e o reconhecimento e o tratamento do delírio são extremamente importantes porque o delírio pós-operatório está associado a resultados ruins, incluindo declínio funcional, prolongamento da hospitalização, institucionalização, maiores custos e maior mortalidade [7].

A insulina intranasal (IIN) ganhou atenção como uma intervenção potencial para condições neurocognitivas devido à sua capacidade de atingir diretamente o sistema nervoso central através da via nasal, contornando a barreira hematoencefálica. Estudos pré-clínicos e clínicos sugeriram seu papel na melhora do metabolismo da glicose cerebral, reduzindo a neuroinflamação e aumentando a plasticidade sináptica, todos os quais são relevantes para a prevenção de DPO [9-11].

Dada a crescente carga de DPO nos sistemas de saúde e na população idosa, esta meta-análise avalia a eficácia da insulina intranasal na prevenção de DPO em pacientes cirúrgicos geriátricos, buscando compreender se essa seria uma possível droga a ser inserida no arsenal anestésico na prevenção desta condição.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática e meta-análise foram realizadas e relatadas seguindo as diretrizes do Manual da Colaboração Cochrane para Revisão Sistemática de Intervenções e da Declaração de Itens Preferenciais para Relatos de Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA).

## REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

### 2.1 Estratégia de busca e extração de dados

Fizemos buscas sistemáticas no PubMed, Embase, Web of Science e Cochrane desde o início até novembro de 2024 com a seguinte estratégia de busca: ("Postoperative delirium" OR "Delirium" OR "Acute confusional state") AND ("Intranasal insulin" OR "Insulin therapy" OR "Nasal insulin" OR "Insulin nasal spray") AND (randomized OR randomised OR 'clinical trial'). As referências de todos os estudos incluídos, revisões sistemáticas anteriores e meta-análises também foram pesquisadas manualmente para quaisquer estudos adicionais. Dois autores (AS e RS) realizaram a busca bibliográfica de forma independente após critérios de busca predefinidos, e eventuais conflitos foram resolvidos por um terceiro autor (GH).

### 2.2 Critérios de elegibilidade para análise comparativa

A inclusão nesta meta-análise foi restrita a estudos que atenderam a todos os seguintes critérios de elegibilidade: (1) RCTs e (2) estudos comparando insulina intranasal com um grupo de controle para a prevenção de DPO em populações geriátricas. Os estudos incluídos deveriam ter relatado o seguinte resultado: (1) incidência de DPO. Dentre os critérios de exclusão estão: resumos de congressos, estudos observacionais, revisões de literatura, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, relatos de casos e artigos que não se encaixem no objetivo deste trabalho.

### 2.3 Avaliação da qualidade

Em nosso estudo, avaliamos o risco de viés para cada estudo incluído usando o RoB-2 (ferramenta de risco de viés para ensaios randomizados) [10]. Esta ferramenta avalia o viés em vários domínios, como confusão, seleção de participantes, classificação de intervenção, desvios de intervenções pretendidas, dados ausentes, medição de resultados e relatórios seletivos. Os estudos foram classificados em um dos cinco níveis de risco: baixo, moderado, sério, crítico ou nenhuma informação. Dois autores (JV e LA) realizaram as avaliações de forma independente, e quaisquer divergências foram resolvidas por consenso com um terceiro autor.

### 2.4 Análise estatística

Um modelo de efeitos aleatórios com intervalos de confiança (IC) de 95% foi usado para todas as análises, assumindo a heterogeneidade clínica. O estimador de Máxima Verossimilhança Restrita foi usado para agrupar a razão de risco (RR) para a incidência de DPO. A heterogeneidade foi avaliada com o teste Q de Cochran e estatísticas  $I^2$ , onde valores de p abaixo de 0,10 e  $I^2 > 40\%$  foram considerados significativos para heterogeneidade[9].

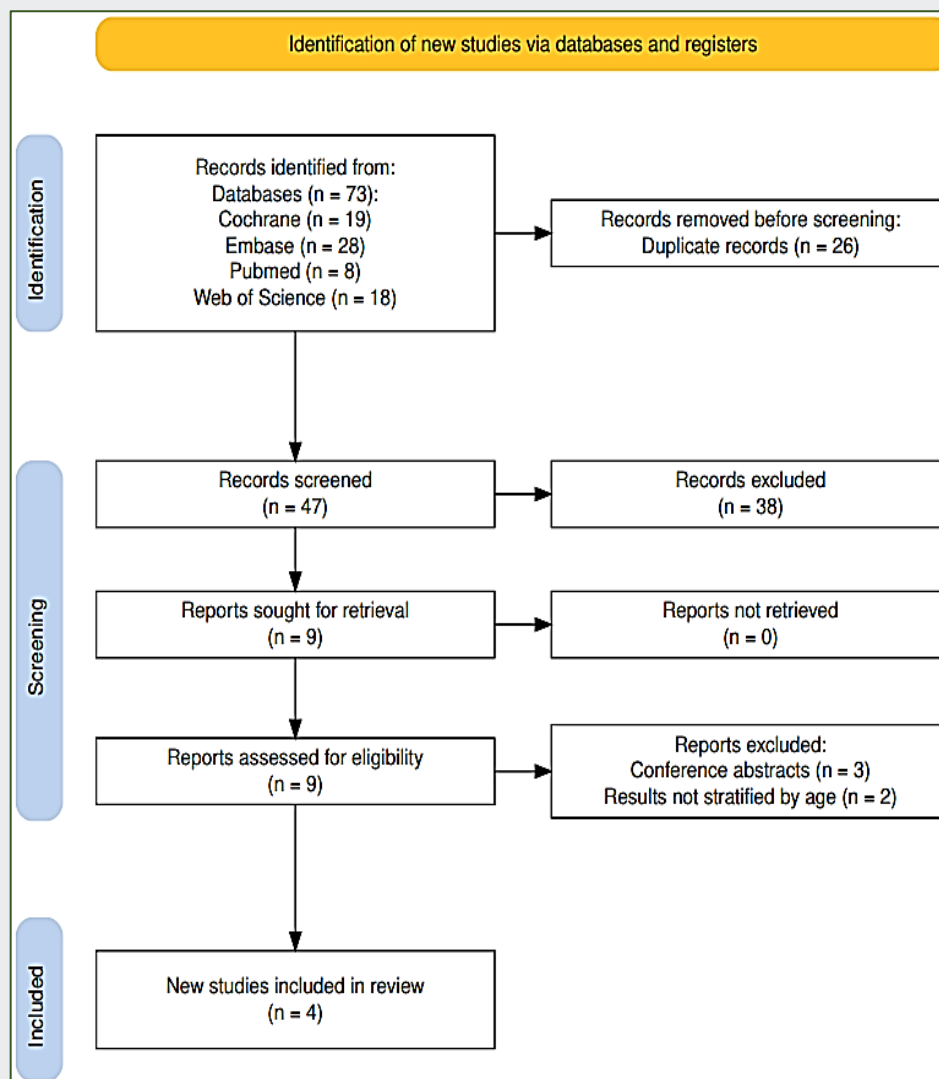
A análise estatística foi realizada usando R versão 4.3.2 e RStudio versão 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing)[8].

## REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Seleção e características do estudo

Fig. 1 Diagrama de fluxo PRISMA resumindo o processo de revisão de literatura



Identificamos 73 estudos na busca inicial no banco de dados (Figura 1). Destes, 26 foram excluídos devido a duplicidade, em seguida, 38 estudos foram excluídos, mediante análise de título e resumo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 9 foram lidos completamente e, com base nos critérios de inclusão, um total de 4 estudos foram incluídos na análise final [2-3,5,11] compreendendo 502 pacientes, dos quais 251 foram alocados para receber insulina intranasal.

Os estudos incluídos são randomizados, duplo-cego e controlado por placebo, e foram conduzidos entre 2019 e 2023 na China. A maioria dos pacientes foi submetida à cirurgia de substituição articular e a idade média da população analisada foi de  $69,11 \pm 2,64$ . Entre os 4 estudos incluídos, 194 eram do sexo masculino. Outras características dos estudos incluídos são mostradas na Tabela 1.

## REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

Tabela 1 Características basais dos estudos incluídos

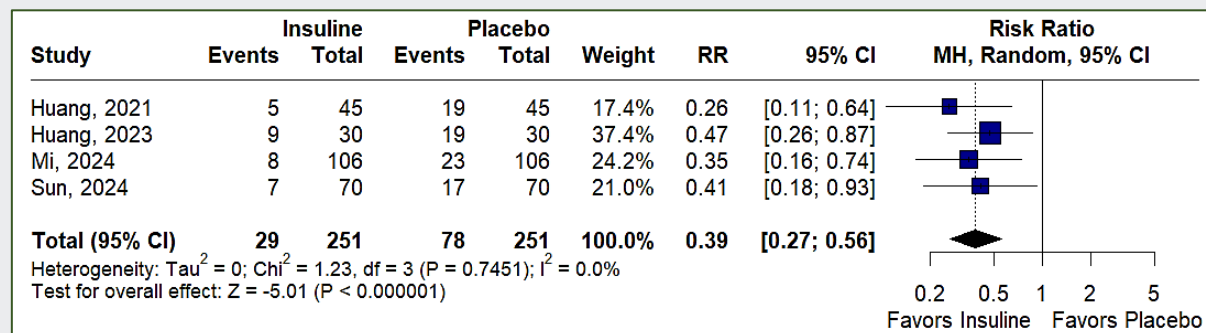
Estudo	Nº de pacientes	Descrição da intervenção	Momento da administração	Idade	Cirurgia
Mi, 2024	Intervenção: 106 Controle: 106	40 UI/0,5 mL de insulina intranasal	Começou 3 dias antes da operação, duas vezes ao dia, até o 5º dia de pós-operatório.	Controle: 73,0 ± 6,68 Intervenção: 72,8 ± 6,0	Cirurgia de substituição articular
Sun, 2024	Intervenção: 70 Controle: 70	40 UI/400 µL de insulina intranasal	Uma vez ao dia, de 5 minutos antes da indução da anestesia até 3 dias após a cirurgia	Controle: 68,86 ± 3,63 Intervenção: 68,69 ± 3,17	Cirurgia da coluna, cirurgia dos membros inferiores, cirurgia pancreática
Huang, 2023	Intervenção: 30 Controle: 30	20 UI (0,5 mL) de insulina	Iniciado 2 dias antes da operação, duas vezes ao dia	Controle: 68,5 (67–70) Intervenção: 68 (66–70,25)	Ressecção radical para câncer de esôfago
Huang, 2021	Intervenção: 45 Controle: 45	20 UI/0,5 mL de insulina intranasal	Iniciado 2 dias antes da operação, duas vezes ao dia	Controle: 65 (65–69) Intervenção: 68 (66–70)	Cirurgia laparoscópica radical de tumor gastrointestinal

Legenda: NR: dado não reportado

## 3.2 Análise de todos os estudos

Uma análise conjunta de 4 estudos (n = 502) para o desfecho primário demonstrou uma redução significativa na incidência de DPO entre pacientes que receberam IIN em comparação ao placebo (RR = 0,39; IC de 95% [0,27–0,56]; p < 0,000001; Figura 2). O losango está à esquerda da linha de efeito nulo e representa o resultado da meta-análise, os quadrados representam o tamanho do efeito de cada estudo e a linha sob a qual estão representa o IC do efeito individual do estudo, nenhum dos estudos cruza a linha de efeito nulo e o resultado da meta-análise se encontra abaixo da linha de efeito nulo, que seria 1, e o intervalo de confiança não ultrapassa esse valor, soma-se a isso o valor p < 0,05, tais fatores demonstram que há diferença significativa, favorecendo o uso de IIN.

Fig. 2 Análise comparativa de todos os estudos

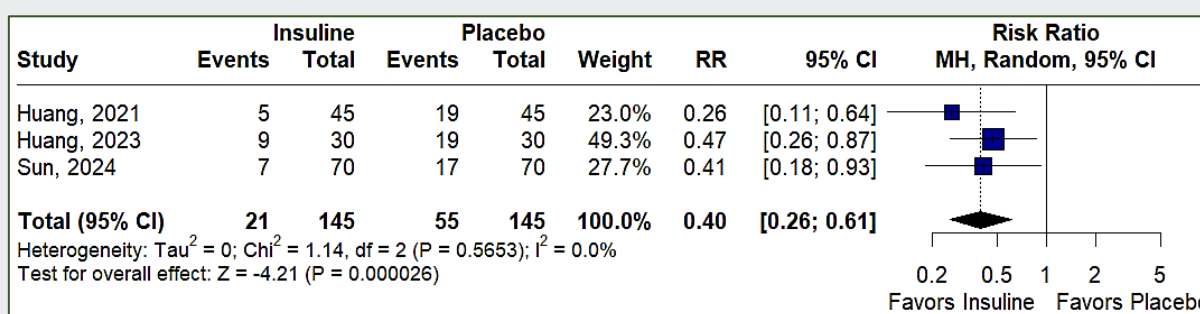


## REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

### 3.3 Subanálise em populações selecionadas

Uma subanálise incluindo pacientes que receberam uma dose diária total de 40 UI de IIN também mostrou uma redução no risco de DPO no grupo de intervenção (RR = 0,40; IC de 95% [0,26–0,61];  $p < 0,000026$ ; Figura 3) [2-3,11]. O losango está à esquerda da linha de efeito nulo e representa o resultado da meta-análise, os quadrados representam o tamanho do efeito de cada estudo e a linha sob a qual estão representa o IC do efeito individual do estudo, nenhum dos estudos cruza a linha de efeito nulo e o resultado da meta-análise se encontra abaixo da linha de efeito nulo, que seria 1, e o intervalo de confiança não ultrapassa esse valor, soma-se a isso o valor  $p < 0,05$ , tais fatores demonstram que há diferença significativa, favorecendo o uso de IIN.

Fig. 3 Análise de subgrupos



### 3.4 Avaliação da qualidade e avaliação do risco de viés de publicação

A avaliação do risco de viés, conduzida usando RoB-2 para ensaios randomizados, revelou um baixo risco geral de viés, todos os estudos incluídos foram randomizados e duplo-cegos, com perda mínima no acompanhamento (Figura 4).

Em todos os estudos [2-3,5,11] a sequência de alocação foi aleatória, não haviam diferença significativas entre as características de cada grupo e a sequência de alocação foi ocultada até os participantes serem selecionados e designados para as intervenções conferindo um baixo risco aos estudos em D1.

A avaliação dos resultados em todos os estudos [2-3,5,11] se deu mediante intention-to-treat protocol, os estudos inclusos são duplo-cego, os pacientes e os anestesiologistas não sabiam qual droga estava sendo administrada e não houve desvio da intervenção planejada, ou seja, co-intervenções ou alternativas, resultando em um baixo risco de viés no domínio 2.

Os estudos [2-3,5,11] reportaram dados suficientes para todos ou quase todos os pacientes incluídos, resultando em um baixo risco de viés no domínio 3. O meio de avaliar o delirium não foi inapropriado nos estudos e os médicos que avaliaram a incidência de DPO não tinha conhecimento acerca da intervenção recebida pelo paciente resultando em baixo risco no domínio 4.

É pouco provável que os dados dos resultados comunicados tenham sido selecionados a partir de múltiplas medições de resultados (por exemplo, escalas, definições, pontos no tempo) dentro do domínio de resultado ou a partir de múltiplas análises dos dados resultando em baixo risco no domínio 5.

## REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

Fig. 4 Avaliação de risco de viés com RoB-2

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Huang, 2023	+	+	+	+	+	+	Low risk
Huang, 2021	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Mi, 2024	+	+	+	+	+	+	High risk
Sun, 2024	+	+	+	+	+	+	
							D1 Randomisation process
							D2 Deviations from the intended interventions
							D3 Missing outcome data
							D4 Measurement of the outcome
							D5 Selection of the reported result

### 4 DISCUSSÃO

Nesta meta-análise abrangendo 4 estudos e 502 pacientes, [2-3,5,11] conduzimos uma análise comparativa entre IIN e placebo para avaliar a eficácia do IIN na prevenção de DPO em pacientes cirúrgicos geriátricos. O principal achado deste estudo é a redução significativa do risco de DPO quando tratado com insulina intranasal.

A fisiopatologia do DPO envolve interações complexas entre inflamação sistêmica, déficit no metabolismo de glicose e estresse oxidativo, todos os quais são exacerbados no cérebro envelhecido. Lemstra et al. (2008) demonstrou a associação entre marcadores inflamatórios pré-operatórios elevados, como a interleucina-6 (IL-6), e o risco de DPO, particularmente em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica. Este estado inflamatório, juntamente com a utilização reduzida de glicose cerebral, cria um ambiente vulnerável que predispõe pacientes idosos à disfunção cognitiva [4]. A IIN exerce seus efeitos ao atingir diretamente o sistema nervoso central pela via nasal, contornando a barreira hematoencefálica. Isso permite a modulação rápida das vias de sinalização da insulina, levando ao aumento do metabolismo da glicose, redução da neuroinflamação e melhora da plasticidade sináptica [9].

Neste contexto, dois estudos mediram os níveis plasmáticos de marcadores pró-inflamatórios pré e pós-operatórios [3,11]. Huang, 2021, mostrou uma redução significativa nos níveis séricos de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  no segundo e terceiro dia pós-operatório em pacientes tratados com IIN. Sun, 2024 encontrou uma redução significativa em IL-6 e S100 $\beta$  favorecendo o grupo IIN, mas os níveis de TNF- $\alpha$  foram semelhantes em ambos os grupos [3,11].

## REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

Foi descoberto que a osteocalcina tem uma correlação positiva com o funcionamento executivo e a cognição global em humanos [6]. Mi, 2024 mediu a osteocalcina total (tOC), osteocalcina não carboxilada (ucOC) no plasma e no LCR. No dia em que a cirurgia deveria ocorrer (D0), após 3 dias de administração de IIN, os níveis de tOC e ucOC no líquido cefalorraquidiano foram significativamente maiores no grupo de intervenção. Os níveis plasmáticos de tOC foram significativamente maiores em D0, D1 e D3 no grupo IIN e os níveis plasmáticos de ucOC foram significativamente maiores no grupo IIN em D0, mas menores em D1 e D3 [5].

Vale ressaltar que a sinalização do receptor de insulina induz a produção de osteocalcina, que influencia a utilização da glicose e possivelmente tem efeito na cognição [1.6], o que pode ser benéfico para pacientes idosos, especialmente aqueles com condições ortopédicas, conforme apresentado por Mi, 2024, exemplificado pela associação entre baixa densidade mineral óssea e osteoporose com comprometimento cognitivo e doença de Alzheimer em mulheres na pós-menopausa [5-6].

### 4.1 LIMITAÇÕES

Apesar dos resultados promissores, vários desafios permanecem. Os ensaios incluídos nesta análise variaram em termos de dosagem, tempo de administração e populações de pacientes, introduzindo heterogeneidade potencial. Além disso, embora a IIN tenha demonstrado segurança e eficácia em curto prazo, os resultados em longo prazo permanecem pouco explorados. Estudos futuros devem se concentrar na padronização de protocolos de administração e na investigação dos benefícios cognitivos sustentados da IIN, particularmente em pacientes com deficiências cognitivas preexistentes ou altas cargas inflamatórias.

## 5 CONCLUSÃO

Em resumo, as evidências apoiam o uso do IIN como uma nova intervenção para reduzir a incidência de DPO em pacientes cirúrgicos idosos. Ao abordar os principais mecanismos subjacentes, como neuroinflamação e desregulação da glicose, o IIN oferece uma abordagem direcionada e não invasiva para melhorar os resultados perioperatórios. Pesquisas contínuas são essenciais para refinar sua aplicação e integrá-la totalmente à prática clínica.



## REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

### REFERÊNCIAS

Fulzele k, poundarik aa, sroga ge, vashishth d. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010;142(2):309-319. Doi:10.1016/j.cell.2010.06.002

Huang q, yang s, zhao y, et al. Effect of repeated intranasal administration of different doses of insulin on postoperative delirium, serum  $\tau$  and  $a\beta$  protein in elderly patients undergoing radical esophageal cancer surgery. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2023;19:1017-1026. Doi:10.2147/ndt.s405426

Huang q, zhao y, yang s, et al. Repeated preoperative intranasal administration of insulin decreases the incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastrointestinal surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study. *Am j geriatr psychiatry*. 2021;29(2):351-355. Doi:10.1016/j.jagp.2021.02.043

Lemstra aw, kalisvaart kj, vreeswijk r, van gool wa, eikelenboom p. Pre-operative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *Int j geriatr psychiatry*. 2008;23(9):943-948. Doi:10.1002/gps.2015

Mi y, xing l, wu j, et al. Effect of intranasal insulin on osteocalcin levels and postoperative delirium in elderly patients undergoing joint replacement: a randomized clinical trial. *Medrxiv*. Published online 2024. Doi:10.1101/2024.07.02.24309290

Nakamura m, imaoka m, takeda m. Interaction of bone and brain: osteocalcin and cognition. *Int j neurosci*. Published online 2020. Doi:10.1080/00207454.2020.1770247

Robinson tn, eiseman b. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin interv aging*. 2008;3(2):351-355. Doi:10.2147/cia.0302.351

Rstudio team. Rstudio: integrated development for r. Rstudio, pbc; 2020. Available at: <http://www.rstudio.com/>.

Shpakov ao, zorina ii, derkach kv. Hot spots for the use of intranasal insulin: cerebral ischemia, brain injury, diabetes mellitus, endocrine disorders and postoperative delirium. *Int j mol sci*. 2023;24:3278. Doi:10.3390/ijms24043278

Sterne jac, savović j, page mj, et al. Rob 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366.doi:10.1136/bmj.l4898

Sun m, li h, zhang j, et al. Effect of intranasal insulin on perioperative cognitive function in older adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Age ageing*. 2024;53(9). Doi:10.1093/ageing/afae188

Xiao mz, mm. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: a review. *Medicine*. Published online. Doi:10.1097/md.00000000000032991