



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL**

**FATORES ASSOCIADOS À ELEVADA VARIABILIDADE GLICÊMICA E
MORTALIDADE DE PACIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

DISCENTE: CLÁUDIA SENA DE PÁDUA

ORIENTADOR: MIGUEL JUNIOR SORDI BORTOLINI

COORIENTADORA: PATRÍCIA REZENDE DO PRADO

RIO BRANCO - AC

2018



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL**

**FATORES ASSOCIADOS À ELEVADA VARIABILIDADE GLICÊMICA E
MORTALIDADE DE PACIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

DISCENTE: CLÁUDIA SENA DE PÁDUA

ORIENTADOR: MIGUEL JUNIOR SORDI BORTOLINI

COORIENTADORA: PATRÍCIA REZENDE DO PRADO

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Acre como
parte dos requisitos para obtenção do
Título de Mestre em Ciências da
Saúde na Amazônia Ocidental.

RIO BRANCO - AC

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

P125f Pádua, Cláudia Sena de, 1971 -

Fatores associados à elevada variabilidade glicêmica e mortalidade de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva / Cláudia Sena de Pádua; orientador: Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini; coorientadora: Patrícia Rezende do Prado. - 2018.

46 f.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde na Amazônia Ocidental. Mestrado. Rio Branco, 2018.
Inclui referências e apêndice.

1. Variabilidade glicêmica 2. Mortalidade 3. Unidade de Terapia Intensiva I. Bortolini, Miguel Júnior Sordi (orientador) II. Prado, Patrícia Rezende (coorientadora) III. Título

CDD: 614

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Kezia Santos CRB-11/508



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL**

**FATORES ASSOCIADOS À ELEVADA VARIABILIDADE GLICÊMICA E
MORTALIDADE DE PACIENTES EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

DISCENTE: CLÁUDIA SENA DE PÁDUA

COMISSÃO EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini
Universidade Federal do Acre – UFAC

Examinadores:

Prof. Dr. Nilson Penha Silva- Membro Interno

Prof^a. Dra. Geórgia das Graças Pena - Membro Externo

Data da Defesa

As sugestões da Comissão Examinadora e as Normas MECs para o formato da Dissertação foram contempladas

Prof. Dr. Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que em todos os momentos de minha vida, tanto nos bons quanto nos difíceis, sempre me manteve firme na coragem de enfrentar os desafios.

Ao meu esposo Moacyr e filhos, Danilo, Felipe e Samuel, pela paciência do tempo ausente em família, pelo apoio e carinho nesta trajetória.

Aos meus pais Catharina e Arnaldo, pelo apoio no trajeto desta minha conquista com orações e palavras de incentivo.

Às minhas irmãs Andréia e Renata, pelo apoio e incentivo principalmente nas horas de maior dificuldade.

Ao auxílio dos amigos e com grande carinho à Valdete Viana que sempre me incentivou a concretizar este sonho.

À Prof.^a Dra Patrícia Rezende do Prado que me orientou durante toda a trajetória desta conquista com conhecimento e com o valor da amizade.

Ao Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini pela orientação deste trabalho, pelo grande incentivo e por ter aceitado o desafio do assunto.

Aos professores da banca, Dr. Nilson Penha Silva e Dra Geórgia das Graças Pena pelas importantes contribuições para a melhoria do trabalho.

Ao Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva e demais professores do programa, o meu muito obrigada.

“Os sonhos realizados só têm verdadeira importância quando vividas emoções verdadeiras na trajetória da conquista”

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Características clínicas, epidemiológicas e fatores associados a maior variabilidade glicêmica em pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva de Rio Branco, Acre, Brasil, 2018. 19
- Tabela 2 - Probabilidade de óbito segundo características clínicas e epidemiológicas de pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva de Rio Branco, Acre, Brasil, 2018.....21
- Tabela 3 - *Hazard Ratio* (HR) bruta e ajustada dos fatores de risco para óbito em pacientes de uma unidade de terapia intensiva de Rio Branco, Acre, Brasil, 2018...22
- Tabela 4 – Teste t de *Student* para amostras pareadas entre os valores da glicemia sérica e capilar das 6h de pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva de Rio Branco, Acre, Brasil, 2018.....23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Heart Evaluation II</i>
ASPEN	<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
ECG	Escala de coma de Glasgow
ER	Equipamento de referência em plasma
ESPEN	<i>European Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FUNDHACRE	Fundação Hospitalar Estadual do Acre
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
NE	Nutrição enteral
NPT	Nutrição parenteral
NVO	Nada via oral
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Parada cardiorrespiratória
RHA	Ruídos hidroaéreos
SAE	Sistematização da assistência de enfermagem
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
T0	Tempo zero
ΔT	Delta T, Tempo de seguimento
UFAC	Universidade Federal do Acre
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VG	Variabilidade glicêmica
VO	Via oral
VET	Valor energético total
VNI	Ventilação não invasiva

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	1
CAPÍTULO 1	
1.INTRODUÇÃO.....	2
2. OBJETIVOS	4
2.1 OBJETIVO GERAL.....	4
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
3. REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1 Diferentes cenários dos valores de glicemia de pacientes em estado crítico.....	5
3.2 Fatores que promovem a variabilidade glicêmica.....	6
3.3 Impacto da variabilidade glicêmica em pacientes em estado crítico	7
3.4 Monitorização da glicemia em paciente em estado crítico.....	8
4. REFERÊNCIAS	10
CAPÍTULO 2	
1. INTRODUÇÃO	4
2. MATERIAIS E MÉTODOS	5
2.1 Método e período.....	6
2.2 População, Tamanho da Amostra e Delineamento do Estudo.....	6
2.3 Coleta e Análise dos Dados	6
3. RESULTADOS	9
4.DISSCUSSÃO.....	14
5. CONCLUSÃO	25
6. REFERÊNCIAS	18
7. APÊNDICE.....	34

APRESENTAÇÃO

A dissertação apresentada a seguir foi redigida de acordo com os critérios de organização dos artigos científicos proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, sendo abordado o tema “**Fatores associados à elevada variabilidade glicêmica e mortalidade de pacientes em unidade de terapia intensiva**” e está organizada em dois capítulos, no qual o Capítulo I aborda Introdução, Objetivos e Referencial Teórico e o Capítulo II aborda Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusão, Referências Bibliográficas e Apêndice.

O tema abordado neste estudo surge em decorrência da necessidade de mais estudos sobre a elevada variabilidade glicêmica e sua relação com fatores associados em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva e a evolução destes.

A Introdução aborda um pequeno histórico sobre como a glicemia do paciente em estado crítico se comporta. Estudos observacionais ressaltam uma estreita relação entre elevada variabilidade glicêmica e um aumento na morbimortalidade de pacientes em estado crítico. Em estudos sobre o controle glicêmico nestes pacientes não há consenso na utilização de um mesmo método e de uma mesma amplitude da variabilidade glicêmica, embora os resultados dos estudos sejam válidos, muitas vezes não são aplicáveis para outras Unidades de Terapia Intensiva que usam diferentes protocolos de controle glicêmico e cuidam de pacientes diferentes. Como resultado, os pesquisadores frequentemente relatam descobertas que diferem significativamente entre si, sendo necessário mais estudos sobre a elevada variabilidade glicêmica e o impacto na evolução do paciente hospitalizado em unidades de terapia intensiva.

Os objetivos estão organizados em Geral e Específicos.

O Capítulo 2 é um artigo original intitulado “**Fatores associados à elevada variabilidade glicêmica e mortalidade de pacientes em unidade de terapia intensiva**”.

No final é apresentada a conclusão e todas as referências utilizadas no estudo e, por último, um apêndice apresentando o instrumento que foi utilizado para a obtenção dos dados.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos vinte anos o controle glicêmico no paciente em estado crítico vem sendo muito discutido e atualmente, buscam informações sobre três variáveis: a hiperglicemia, a hipoglicemia e mais recentemente, a variabilidade glicêmica (1).

A hiperglicemia em pacientes hospitalizados, tanto diabéticos quanto não diabéticos, era compreendida como uma adaptação fisiológica natural ao trauma ou estresse (hiperglicemia de estresse) sendo, até certo ponto, uma reação natural e não era rotineiramente controlada em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (2,3). Essas alterações são atribuídas ao estresse endócrino-metabólico relacionado à doença aguda, assim como o efeito hiperglicêmico das diversas medicações (4–6).

Evidências de trabalhos científicos demonstraram que a hiperglicemia não controlada estava associada ao aumento da morbimortalidade, tanto em pacientes internados com diabetes previamente diagnosticados, quanto nos pacientes não diabéticos (3,7,8).

A hiperglicemia acarreta complicações clínicas, principalmente infecciosas em pacientes graves, mostrando associação com o aumento da mortalidade, independente do grau da doença de base (9-11).

A hipoglicemia é também uma importante variação glicêmica reconhecida em pacientes em estado crítico (12). Seus fatores de risco foram definidos como sendo, principalmente, os protocolos de insulino-terapia venosa com faixas estreitas de controle glicêmico, a presença de sepse, a necessidade de droga vasoativa e a redução na administração da terapia nutricional (13,14). Por um tempo essa terapêutica de controle glicêmico estrito foi incorporada às orientações de tratamento de pacientes graves (15,16), porém, atualmente, sabe-se que a hipoglicemia também está associada ao aumento da mortalidade em paciente em estado crítico (17-18).

Em relação ao controle glicêmico o NICE-SUGAR que o maior estudo prospectivo multicêntrico, avaliou a normoglicemia em terapia intensiva e a sobrevivência dos pacientes utilizando regulação de algoritmo de glicose identificou um aumento na mortalidade em 90 dias para o grupo de controle restrito (80 a 110 mg/dl de glicose no sangue) quando comparado a uma meta de <180 mg/dl, e

demonstrou a dificuldade em conseguir um rápido ajuste na glicemia dos pacientes em estado crítico (19).

A discussão atual é que, além da hipoglicemia e da hiperglicemia, a variabilidade glicêmica (grau de oscilação dos níveis de glicemia) surgiu como um fator importante da mortalidade dos pacientes (20-24), contribuindo de maneira significativa para o aumento do risco de complicações cardiovasculares no qual se observa que as variações extremas da glicemia ao redor de um valor médio pode ser mais deletéria que níveis glicêmicos elevados, promovendo um maior estresse oxidativo com maior comprometimento da disfunção epitelial e riscos de complicações cardiovasculares (21-23).

Neste sentido, evitar uma grande oscilação glicêmica, ou seja, a hiper e/ou a hipoglicemia, parece ser uma estratégia mais racional, segura e eficaz para melhorar a sobrevida dos pacientes. Neste sentido, as principais diretrizes da *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* e da *American Diabetes Association (ADA)* orientam iniciar a terapia insulínica no paciente em estado crítico quando a glicemia for maior que 180 mg/dl buscando manter um controle glicêmico entre 140 e 180 mg/dl e iniciar o protocolo de correção de hipoglicemias menores que 70 mg/dl (25-29).

Estudos relatam que pacientes em estado crítico apresentam grandes flutuações em suas glicemias, entre outros fatores pelo uso de glicocorticoides, substâncias vasopressoras e soluções dialíticas (30-34), além de dietas enterais e parenterais com suas interrupções, devido a procedimentos, fazendo com que a necessidade de insulina do paciente em estado crítico, assim como seus níveis glicêmicos, sofram grande oscilações (6, 35).

A análise da elevada variabilidade glicêmica vem ganhando aceitação na prática clínica, mas, apesar da incerteza no manejo da glicose e de não haver ainda consenso sobre uma amplitude segura da glicemia e padrão-ouro para a determinação da variabilidade glicêmica (32), estudos demonstram que o controle moderado da glicose permite um desfecho mais favorável para todos os pacientes adultos gravemente enfermos (24,25,36,37).

Alguns autores postulam que o controle glicêmico deve ser avaliado não somente pelos testes de glicemia isolados e a hemoglobina glicada, mas também por novos parâmetros como a glicemia média estimada e a variabilidade glicêmica cujo controle pode ser tão ou mais importante do que um alvo glicêmico (33,34,38).

A meta sugerida para a média da glicemia média estimada como rotina de avaliação do perfil glicêmico do paciente é de 150 mg/dl (equivale ao valor da hemoglobina glicada de 6,9%) e da variabilidade glicêmica de 50 mg/dl (33).

Os resultados dos estudos com a elevada variabilidade glicêmica, embora válidos, muitas vezes não são generalizáveis para todas UTI que usam diferentes protocolos de controle glicêmico, além de atenderem diferentes pacientes (clínicos e cirúrgicos), fazendo-se necessário que mais estudos analisem a evolução de pacientes com elevada variabilidade glicêmica, garantindo, na prática, seu controle e melhor prognóstico ao paciente em estado crítico (39).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a prevalência e os fatores associados à elevada variabilidade glicêmica e a evolução clínica em pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva em Rio Branco, Acre, Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a prevalência da elevada variabilidade glicêmica;

Identificar os fatores associados à elevada variabilidade glicêmica;

Analisar a sobrevida e os fatores de risco para óbito em pacientes com elevada variabilidade glicêmica;

Analisar a elevada variabilidade glicêmica com as variáveis: idade, sexo, tipo de internação, comorbidades, uso de suporte de ventilação mecânica, uso de medicação hiperglicemiante, índice prognóstico de gravidade gerado pelo *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II* (APACHE II), tipo de dieta, presença de sepse, diálise, hipoglicemia, hiperglicemia, tempo de internação e o desfecho (óbito ou alta) em pacientes internados nesta UTI.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Diferentes cenários dos valores de glicemia de pacientes em estado crítico

O controle glicêmico do paciente em estado crítico vem sendo muito discutido (1).

Os estudos apresentam que a hiperglicemia é deletéria em pacientes em estado crítico em vários cenários clínicos encontrados na UTI, pois está associada à disfunção endotelial, imunológica, bem como alterações na coagulação e desordens eletrolíticas, acarretando complicações clínicas, principalmente infecciosas, quando valores glicêmicos permanecem elevados nestes pacientes (9-10).

Um estudo de coorte retrospectivo avaliou 259.040 pacientes em estado crítico e constatou que a hiperglicemia (acima de 300mg/dl) mostrou associação com o aumento da mortalidade, independente do grau da doença de base, apresentando quase três vezes mais risco de morte nos pacientes quando comparados aos pacientes com a glicemia controlada entre 70 a 111mg/dl (11).

A hipoglicemia é outra importante variação glicêmica reconhecida em pacientes em estado crítico (12) e seus fatores de risco foram definidos como sendo os protocolos de insulinoterapia venosa com faixas estreitas de controle glicêmico, a presença de sepse, a necessidade de droga vasoativa e a redução na administração da terapia nutricional, fatores que devem ser investigados em estudos em pacientes em UTI (13).

Um estudo com 1.548 pacientes cirúrgicos em uma UTI em Leuven (Bélgica), em 2001, demonstrou que o controle glicêmico estrito (glicemia entre 80 a 110 mg/dl) em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca apresentou redução da mortalidade, entre outros desfechos benéficos (14).

Vários estudos relatam a relação da presença de sepse no paciente em estado crítico com alterações na glicemia e pior desfecho para esses pacientes (6,15,16). No entanto, ensaios clínicos randomizados falharam em demonstrar o benefício do controle rígido da glicemia nos pacientes em estado crítico em Unidades de terapia Intensiva cirúrgicas e clínicas apresentando resultados conflitantes (17,18) demonstrando inclusive, que a hipoglicemia, que ocorre com frequência quando se

estabelece um controle estrito, também impacta de forma negativa quando se tenta normalizar a glicemia em pacientes em estado crítico (14-18).

O maior estudo prospectivo multicêntrico até o momento, o Normoglicemia em Avaliação de Terapia Intensiva e Sobrevivência utilizando Regulação de Algoritmo de Glicose, NICE-SUGAR, relatou um aumento na mortalidade em 90 dias para o grupo com 80 a 110 mg/dl de glicose no sangue quando comparado a um controle moderado de 140mg/dl a 180mg/dl (19) e postulou-se que além da hiperglicemia, a hipoglicemia também está associada ao aumento da mortalidade em pacientes gravemente enfermos (17-19).

3.2 Fatores que promovem a variabilidade glicêmica

A variabilidade glicêmica pode ocorrer pela interação de múltiplos fatores relacionados ou não à doença de base e, evitar tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia é a estratégia mais racional e parece ser uma solução segura e mais eficaz onde as principais diretrizes recomendam manter o controle glicêmico entre 140mg/dl e 180mg/dl, relacionando-se com um desfecho mais favorável nestes pacientes em estado crítico (13,26,27).

O estudo de Lanspa e colaboradores publicado em 2014, com 6101 pacientes adultos em estado crítico de 14 UTIs de 8 hospitais diferentes demonstrou que a elevada variabilidade glicêmica está associada à mortalidade e ocorre independente da gravidade da doença e das comorbidades dos pacientes e a associação foi maior em não diabéticos do que os não diabéticos (39).

Estudos relatam que as flutuações dos valores da glicemia podem estar relacionados ao uso de glicocorticoides, substâncias vasopressoras e soluções dialíticas (29-33), além de dietas enterais e parenterais com suas interrupções devido a procedimentos fazendo com que a necessidade de insulina e os níveis glicêmicos destes pacientes sofram grandes oscilações, fatores que também devem ser investigados em estudos sobre elevada variabilidade glicêmica (6,40).

A análise da elevada variabilidade glicêmica vem ganhando aceitação na prática clínica, apesar de não haver ainda consenso sobre uma amplitude segura da glicemia e padrão-ouro para a determinação da variabilidade glicêmica (32).

A utilização de índices de variabilidade do controle glicêmico pode ser útil em reduzir a morbimortalidade no paciente em estado crítico e são necessários mais

estudos clínicos para determinar se o uso destes índices pode realmente diminuir a morbimortalidade destes pacientes (25,28).

O controle glicêmico deve ser avaliado não somente pelos testes de glicemia isolados e a hemoglobina glicada, mas também por novos parâmetros como a glicemia média estimada como rotina de avaliação do perfil glicêmico do paciente sendo uma meta máxima sugerida para a glicemia média de 150 mg/dl (equivale ao valor da hemoglobina glicada de 6,9%) e da variabilidade glicêmica de 50 mg/dl (34).

Neste sentido, estudos futuros devem empregar protocolos replicáveis para o melhor manejo e controle da variabilidade glicêmica (39), assim como estimar a magnitude das flutuações da glicemia e determinar a prevalência da variabilidade glicêmica, cujos resultados podem ser utilizados para avaliar o impacto sobre o prognóstico do paciente.

Diante deste exposto, faz-se necessário realizar mais estudos que investiguem os fatores associados à elevada variabilidade glicêmica e à evolução clínica de pacientes em estado crítico.

3.3 O impacto da elevada variabilidade glicêmica em pacientes em estado crítico

Em 2008, os primeiros trabalhos sobre a variabilidade glicêmica através dos pesquisadores franceses Louis Monnier e Claude Colette, mostraram evidências concretas dos efeitos perniciosos relacionados não apenas à hiperglicemia crônica, mas também, à elevada variabilidade glicêmica, no qual observou que variações extremas da glicemia ao redor de um valor médio pode ser mais deletéria que a hiperglicemia, por promover um maior estresse oxidativo com maior comprometimento da disfunção epitelial e riscos de complicações (21-23).

Uma revisão retrospectiva que avaliou 2200 pacientes de uma UTI mostrou que, independentemente da ocorrência da hipoglicemia, a elevada variabilidade glicêmica está associada ao aumento da mortalidade (22).

Outra revisão retrospectiva realizada em 2008, por Krisley, em uma UTI cirúrgica adulta de um hospital universitário, a variabilidade glicêmica foi avaliada pelo desvio padrão do nível médio de glicose sobre a mortalidade em uma população de 3252 pacientes em estado crítico e demonstrou que, independentemente do nível médio da glicemia, a mortalidade era sempre maior no grupo que apresentava elevada variabilidade glicêmica (8).

Uma análise retrospectiva do conjunto de dados do estudo de Leuven, publicado em 2010 avaliou o efeito da terapia intensiva com insulina na variação da amplitude da glicemia com a mortalidade hospitalar em 5 mil pacientes de uma UTI cirúrgica e não demonstrou diferença entre o grupo de controle glicêmico intensivo com o controle convencional, mas demonstrou que pacientes com maiores flutuações nos níveis glicêmicos tiveram os piores desfechos e chance de mortalidade cinco vezes maior que aqueles que apresentavam menor variabilidade glicêmica (24).

Em uma revisão sistemática foram relatados 13 diferentes indicadores de variabilidade glicêmica, mas ainda não há consenso sobre uma amplitude segura da glicemia do paciente em estado crítico (23-25).

Pacientes em estado crítico apresentam grande dificuldade em manter um ajuste no controle da glicemia e a recomendação atual da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) e da *American Diabetes Association* (ADA) é iniciar a terapia insulínica contínua no paciente em estado crítico quando a glicemia for maior que 180 mg/dl buscando manter um controle glicêmico entre 140 e 180 mg/dl (27,28) e iniciar o protocolo de correção de hipoglicemias menores que 70 mg/dl (27).

Estudos sobre o controle glicêmico intensivo sofrem do mesmo problema, ou seja, os resultados dos estudos, embora válidos, muitas vezes não são generalizáveis para todas Unidades de Terapia Intensiva que usam diferentes protocolos de controle glicêmico, além de atenderem diferentes pacientes. Como resultado, os pesquisadores frequentemente relatam descobertas que diferem significativamente entre si (37,38).

3.4 Monitorização da glicemia em paciente em estado crítico

As medidas da glicemia capilar são obtidas com glicosímetros e é realizada a punção da polpa do dedo, com uso de lanceta não reutilizável, após antisepsia da região com etanol a 50% e o sangue obtido é imediatamente aspirado pela fita reativa do glicosímetro (41).

Estudos como os de Viera, et al (41) e Braga, et al (42) utilizaram o glicosímetro para aferição das glicemias. A *Food and Drug Administration* (FDA) definiu em 2014 diferentes especificações para desempenho dos glicosímetros e para evitar erros no manejo de pacientes em estado crítico e os resultados não devem variar mais do que 20% e 15mg/dl do resultado do equipamento de referência em plasma (ER) para amostras de concentrações de glicose >70mg/dl e <70mg/dl, respectivamente (43).

A recomendação para desempenho de glicosímetros feita em 1996 pela *American Diabetes Association* (ADA) sugere uma variação máxima de 5% entre os resultados do glicosímetro e o obtido por método de referência (44).

4. REFERÊNCIAS

1. Honiden S, Inzucchi SE. Metabolic management during critical illness: Glycemic control in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(6):859-69.
2. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues*. 2004;15(1):45-62.
3. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission Hyperglycemia as a Prognostic Indicator in Trauma. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2003;55(1):33-8.
4. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*. 2007;35(Suppl):S508-18.
5. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet* (London, England). 2009;373(9677):1798-807.
6. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis*. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2316-21.
7. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978-82.
8. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients*. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3008-13.
9. Kosiborod M, Inzucchi S, Clark B et al. National patterns of glucose control among patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49.
10. Weiss AJ, Mechanick JI. Glycemic Control: How Tight in the Intensive Care Unit? *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(1):1-4.
11. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis*. *Crit Care Med* [Internet]. 2009;37(12):3001-9.
12. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C, et al. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Car*]. 2009;13(3):R91.
13. Nasraway SA. Hyperglycemia during critical illness. *JPENJ Parenter Enter Nutr*. 2006;30:254-8.

14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
15. Zimmerman JL, Vincent J-L, Levy MM, Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):536-55.
16. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
17. Van den Berg G, Wilmer A, Hermans G, Meerseman W, Wouters PJ, Milants L et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;5:449-61.
18. Devos P, Preiser JC MC. Impacto tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycemia: final results of the glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2007;
19. NICE SUGAR Study Investigators, Finfer, F, Meier-Helmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
20. Voss AC, Maki KC, Garvey WT, Hustead DS, Alish C, Fix B, et al. Effect of two carbohydrate-modified tube-feeding formulas on metabolic responses in patients with type 2 diabetes. *Nutrition.* 2008;24(10):990-7.
21. Monnier L, Colette C. Glycemic Variability: Should we and can we prevent it? *Diabetes Care.* 2008;31(Supplement 2):S150-4.
22. Todi S, Bhattacharya M. Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(5):285.
23. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality*. *Crit Care Med.* 2010;38(3):838-42.
24. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: Effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality*. *Crit Care Med.* 2010;38(4):1021-9.
25. Nasraway SA. Hyperglycemia During Critical Illness. *J Parenter Enter Nutr.* 2006;30(3):254-8.
26. Marik PE, Preiser J-C. Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU. *Chest.* 2010;137(3):544-51.
27. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119-31.
28. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Gerchman F. Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(1):71-6.

29. Kovalaske MA, Gandhi GY. Glycemic Control in the Medical Intensive Care Unit. *J Diabetes Sci Technol* . 2009;3(6):1330-41.
30. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente em estado crítico: evidencia actual. *Med Intensiva*. 2010;34(4):273-81.
31. Van Cromphaut SJ. Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009;23(4):375-86.
32. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(4):583-93.
33. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo: Editora Clannad, 2017.
34. Egi M, Bellomo R, Reade MC. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy? *Crit Care*. 2009;13:302.
35. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Neve V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for glycemic control in hospitalized patients: a guideline of clinical practice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011; 154:260-267.
36. Krinsley JS. Glycemic variability in critical illness. *Crit Care Med*. 2010; 38:1206-1208.
37. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M., Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, SE Inzucchi, Ismail-Beigi F., Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and the American Diabetes Association Consensus Statement on Glycemic Control in Inpatients. *Endocr Pract*. 2009;15:353-369.
38. Bicudo AS, Moura RR, Nascimento JEA. Early nutritional therapy in trauma: after a, b, c, d, e, the importance of the f (feed). *Rev. col. bras. cir*. 2013;40(4):342-346.
39. Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, et al. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin. *Crit Care*.2014;18:86.
40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
41. Vieira GO, Aguiar MF, Silva LC, Soares MA, Vieira JP, Azevedo PR. Avaliação de um protocolo de insulinoterapia venosa em Unidade de Terapia Intensiva. *Ver Pesq Saúde*. 2014;15(2):280-284.
42. Braga AA, Fernandes MC, Madeira MP, Junior AAP. Associação entre hiperglicemia e morbimortalidade em pacientes críticos na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário de Fortaleza-CE. *J. Health Biol Sci*. 2015;3(3):32-136.

43. FDA- *Food and Drug Administration*. Blood glucose monitoring test systems for prescription point-of-care use. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2014.
44. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION- Self monitoring of blood glucose: the basics. *Clinical Diabetes*. 2002;20(1);45-47.

CAPITULO 2

FATORES ASSOCIADOS À ELEVADA VARIABILIDADE GLICÊMICA E MORTALIDADE DE PACIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Cláudia Sena de Pádua¹

Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini²

Dra. Patrícia Rezende do Prado²

¹Mestranda do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, ²Universidade Federal do Acre.

RESUMO

Objetivo: Identificar a prevalência, os fatores associados à elevada variabilidade glicêmica e os fatores de risco de mortalidade em pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva. **Método:** Foi realizada coorte prospectiva de agosto de 2017 a março de 2018 com 169 pacientes hospitalizados, acima de 18 anos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) clínica e cirúrgica de Rio Branco, Acre entre o primeiro e o sétimo dia de internação. A análise de Kaplan Meier, com o teste de log-rank foi utilizada para avaliar as diferenças entre as curvas e a regressão de Cox para avaliar o risco de óbito, por meio da *Hazard ratio* (HR) bruta e ajustada, com intervalo de confiança de 95% e nível de significância $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 169 avaliados, 62,1% era do sexo masculino, 51,5% com idade inferior a 40 anos, 52,7% com diagnóstico clínico, 47,6% eram hipertensos, 74,0% estava em ventilação mecânica, 63,3% fez uso de medicação vasopressora, 55,1% apresentou Apache II > 30% de risco de mortalidade, 17,8% apresentaram sepse, 22,5% apresentou elevada variabilidade glicêmica e 27,8% dos pacientes foram a óbito. A variabilidade glicêmica elevada (variações glicêmicas acima de 50mg/dl) apresentou associação positiva com as variáveis: idade maior 40 anos (OR: 4,74), sexo feminino (OR: 2,19), Apache II > 30% de mortalidade (OR: 2,32), sepse (OR: 2,89), presença de diabetes melito (OR: 11,55) e o óbito (OR: 3,16). Pacientes que apresentaram hipoglicemia (OR: 0,44) tiveram menor chance de apresentar elevada VG. Na análise final os pacientes mais graves, que apresentaram score prognóstico de mortalidade Apache II > 30% (HR: 2,15; IC= 1,06 – 4,34) e sepse (HR: 3,02; IC=1,61 – 5,66) tiveram mais risco de óbito. **Conclusão:** 22,5% dos pacientes apresentaram elevada variabilidade glicêmica a qual foi associada ao óbito, ao sexo feminino, idade acima de 40 anos, diabete melito, a maior gravidade dos pacientes (Apache II >30% e sepse) sendo a hipoglicemia um fator de proteção. Pacientes com maior gravidade, ou seja, sépticos e Apache II > 30% tiveram mais risco de óbito nesta UTI. Definir metas visando controle da elevada variabilidade glicêmica pode levar à diminuição da mortalidade em pacientes em estado crítico.

Descritores - 1. Variabilidade glicêmica 2. Glicemia 3. Prevalência. 4. Unidades de Terapia Intensiva. 5. Hiperglicemia. 6. Hipoglicemia. 7. Mortalidade.

SUMMARY

Objective: To identify the prevalence, factors associated with high glycemic variability and risk factors for mortality in patients of an Intensive Care Unit. **Method:** A prospective cohort was carried out from August 2017 to March 2018 with 169 hospitalized patients, over 18 years of age in a Clinical and Surgical Intensive Care Unit (ICU) of Rio Branco, Acre, between the first and seventh day of hospitalization. The Kaplan Meier analysis with the log-rank test was used to evaluate the differences between the curves and the Cox regression to assess the risk of death through crude and adjusted Hazard Ratio (HR), with a confidence interval of 95% and level of significance $p < 0.05$. **Results:** Of the 169 patients evaluated, 62.1% were male, 51.5% were under 40 years of age, 52.7% were clinically diagnosed, 47.6% were hypertensive, 74.0% were mechanically ventilated, 63.3% used vasopressor medication, 55.1% presented Apache II > 30% mortality risk, 17.8% had sepsis, 22.5% presented high glycemic variability and 27.8% of patients died. High glycemic variability (glycemic variations above 50mg / dl) was positively associated with the following variables: age over 40 years (OR: 4.74), female (OR: 2.19), Apache II > 30% mortality OR: 2.32), sepsis (OR: 2.89), presence of diabetes mellitus (OR: 11.55) and death (OR: 3.16). Patients who presented with hypoglycemia (OR: 0.44) had a lower chance of having high GV. In the final analysis, the most serious patients, who presented a prognostic score of Apache II mortality > 30% (HR: 2.15, CI = 1.06 - 4.34) and sepsis (HR: 3.02, CI = 1.61 - 5.66) were more at risk of death. **Conclusion:** 22.5% of the patients presented high glycemic variability, which was associated with death, female, age over 40 years, diabetes mellitus, the highest severity of the patients (Apache II > 30% and sepsis), hypoglycemia being one factor of protection. Patients with greater severity, ie, septic and Apache II > 30% had a higher risk of death in this ICU. Setting goals to control the high glycemic variability can lead to a decrease in mortality in critically ill patients.

Descriptors - 1. Glycemic variability 2. Glycemia 3. Prevalence. 4. Intensive Care Units. 5. Hyperglycemia. 6. Hypoglycemia. 7. Mortality.

1. INTRODUÇÃO

O controle glicêmico no paciente em estado crítico vem sendo, nos últimos anos, analisado e identificou-se que a hiperglicemia, a hipoglicemia e mais recentemente a elevada variabilidade glicêmica (VG) são deletérias na evolução clínica destes pacientes (1).

A hiperglicemia é atribuída ao estresse endócrino-metabólico relacionado à doença aguda, assim como o efeito hiperglicêmico das diversas medicações (2–6) e está associada ao aumento da morbimortalidade de pacientes graves (7-11).

A hipoglicemia tem fatores de risco bem definidos como sendo principalmente, os protocolos de insulino-terapia venosa com faixas estreitas de controle glicêmico, a presença de sepse, a necessidade de droga vasoativa e a redução na administração da terapia nutricional (12-14).

Em relação ao controle glicêmico, o maior estudo prospectivo multicêntrico, o NICE-SUGAR, avaliou a normoglicemia em terapia intensiva e a sobrevivência dos pacientes utilizando regulação de algoritmo de glicose identificou um aumento na mortalidade em 90 dias para o grupo de controle restrito (glicemia de 80 a 110 mg/dl) quando comparado a uma meta de <180 mg/dl desta. Este trabalho reflete a realidade dos serviços de terapia intensiva com pacientes mistos, clínicos e cirúrgicos, com glicemia variável, com utilização da glicemia capilar no controle glicêmico e a dificuldade em conseguir um rápido ajuste na glicemia de pacientes em estado crítico (19).

A discussão atual é que, além da hipoglicemia e da hiperglicemia, a elevada variabilidade glicêmica (oscilações glicêmicas > 50 mg/dl) surgiu como um fator importante da mortalidade dos pacientes (20-24), contribuindo de maneira significativa para o aumento do risco de complicações no qual se observa que as variações extremas da glicemia ao redor de um valor médio, pode ser mais deletéria que níveis glicêmicos elevados, promovendo um maior estresse oxidativo com maior comprometimento da disfunção epitelial e riscos de complicações cardiovasculares (21-23).

A elevada VG pode ocorrer pela interação de múltiplos fatores assim como à sua gravidade. Assim, evitar uma grande oscilação glicêmica, parece ser uma estratégia mais racional, segura e eficaz para melhorar a sobrevida dos pacientes graves e, neste sentido, as principais diretrizes da *American Association of Clinical*

Endocrinologists (AACE) e da *American Diabetes Association* (ADA) orientam a iniciar a terapia insulínica contínua no paciente em estado crítico quando a glicemia for maior que 180 mg/dl buscando manter um controle glicêmico entre 140 e 180 mg/dl e iniciar o protocolo de correção de hipoglicemias menores que 70 mg/dl (25-29).

Estudos relatam que pacientes em estado crítico apresentam grandes flutuações em suas glicemias, entre outros fatores pelo uso de glicocorticoides, substâncias vasopressoras, soluções dialíticas, além das interrupções das dietas enterais e parenterais devido aos procedimentos (30-34), fazendo com que a necessidade de insulina destes pacientes e seus níveis glicêmicos, sofram grande oscilações, sendo, estes fatores, fundamentais na avaliação dos pacientes em estado crítico (6, 35).

Consequentemente, a análise da elevada VG vem ganhando aceitação na prática clínica e apesar de não haver ainda consenso sobre uma amplitude segura da glicemia e padrão ouro para a determinação da variabilidade glicêmica (32), estudos demonstram que o controle moderado da glicose permite um desfecho mais favorável para todos os pacientes adultos gravemente enfermos (24,25,36,37).

Alguns autores postulam que o controle glicêmico deve ser avaliado não somente pelos testes de glicemia isolados e a hemoglobina glicada, mas também por novos parâmetros como a glicemia média estimada e a variabilidade glicêmica cujo controle pode ser tão ou mais importante do que um alvo de glicose (hipoglicemia e hiperglicemia) no sangue (33,34,38). A meta sugerida para a glicemia média estimada como rotina de avaliação do perfil glicêmico do paciente é de 150 mg/dl (equivale ao valor da hemoglobina glicada de 6,9%) e da variabilidade glicêmica de 50 mg/dl (33).

Os resultados dos estudos com elevada variabilidade glicêmica, embora válidos, muitas vezes não são aplicáveis para todas Unidades de Terapia Intensiva que usam diferentes protocolos de controle glicêmico, além de atenderem diferentes pacientes (clínicos e cirúrgicos), fazendo-se necessário que mais estudos analisem a elevada variabilidade glicêmica e determinem uma amplitude segura garantindo, na prática, um melhor controle glicêmico (39).

Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi identificar a prevalência, os fatores associados à elevada VG e a mortalidade em pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva em Rio Branco, Acre, Brasil.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo do tipo coorte prospectiva com pacientes hospitalizados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulta, clínica e cirúrgica de Rio Branco, Acre.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Estadual do Acre (FUNDHACRE) pelo CAAE nº 47577215.2.0000.5009 e foram observados os princípios éticos, de acordo com a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

2.2 Amostra

A amostra foi composta por todos os pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de Rio Branco, Acre, no período de agosto de 2017 a março de 2018, totalizando 169 pacientes. O tempo de seguimento foi o período compreendido entre o primeiro e o sétimo dia de internação do paciente.

Os critérios de exclusão foram pacientes menores de 18 anos e com protocolo aberto de ME (Morte Encefálica) até o terceiro dia de admissão.

2.3 Coleta e Análise dos Dados

A coleta de dados foi realizada a partir de um instrumento previamente elaborado (Apêndice). Os dados foram coletados a partir dos registros dos prontuários médicos de admissão, prescrição e evolução dos pacientes, dos protocolos de evolução nutricional e do SAE (Sistematização da Assistência de Enfermagem).

A elevada VG foi a variável dependente, que foi conceituada como sendo flutuações glicêmicas diárias ou grau de oscilação dos níveis de glicemia maiores que 50 mg/dl (33). Para a determinação da elevada VG foram utilizadas as mensurações da glicemia capilar obtidas no período de 24 horas, durante os 7 dias da coorte, nos horários de 6h, 12h, 18h e 24h, totalizando 28 medidas/paciente as quais foram realizadas as médias dos desvios para cada paciente e considerado paciente com elevada VG aqueles que apresentaram oscilação maior que 50 mg/dl na glicemia (33).

As mensurações diárias da glicemia capilar faziam parte da rotina dos cuidados dos pacientes e foram realizadas pela punção da polpa do dedo com uso de lanceta não reutilizável, após antissepsia da região com etanol a 50% e o sangue obtido era imediatamente aspirado pela fita reativa do glicosímetro. Todos os dispositivos utilizados foram da mesma marca com as seguintes especificações: Método de ensaio-sensor eletroquímico caulométrico; duração da bateria de 500 testes; não precisa de calibração; hematócrito- de 15 a 65%; unidades de medida em mg/dl; temperatura de funcionamento de 4 a 40°C; intervalo de resultado de 20 a 500mg/dl; fonte de energia era bateria de lítio CR 2032, 3 V, substituível; tamanho da amostra de 0,3 µL. Os resultados da glicemia capilar das 6h foram comparados com os resultados obtidos pela dosagem da glicemia sérica diária do mesmo horário e analisadas pelo teste t de *Student* de amostras pareadas não havendo diferença entre os resultados, mostrando confiabilidade dos resultados da glicemia capilar (Tabela 4).

As variáveis independentes analisadas foram a idade, sexo, diagnóstico de entrada na UTI, comorbidades, presença de ventilação mecânica, diabetes melito, sepse, tratamento dialítico (hemodiálise), uso de terapia insulínica, valor energético total diário (VET), uso de suporte nutricional (nutrição oral, enteral, parenteral) e dieta zero (suspensa), uso de medicações hiperglicemiantes, tempo de permanência na UTI, desfecho clínico (alta ou óbito) e escore de gravidade do paciente (APACHE II).

Nas alterações glicêmicas foram usadas insulina regular e solução glicosada a 50%. A correção medicamentosa, quando necessária, era prescrita pelo médico que indicava a dose e a via de administração do medicamento (via subcutânea ou bomba de infusão pela intravenosa) utilizando os protocolos da unidade como base da conduta. A correção era atribuição da equipe de enfermagem que utilizava o protocolo da insulinoterapia da unidade seguindo os critérios de valores: glicemia entre 90mg/dl e 180mg/dl- sem uso de insulina; glicemia abaixo de 90mg/dl, uso de soro glicosado a 50%, 30 ml intravenoso; na glicemia acima de 180mg/dl a posologia da insulina regular via subcutânea varia de acordo com o valor aferido da glicemia: 180- 200mg/dl (2UI); 201- 250mg/dl (4UI); 251-300mg/dl (6UI); 301- 350mg/dl (8UI); > 351mg/dl (10 UI) de insulina seguindo a recomendação atual da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e da *American Diabetes Association* (ADA) que é iniciar a terapia insulínica contínua no paciente em estado crítico quando apresentar hiperglicemia (valores acima de 180 mg/dl) (27).

Foi avaliado o uso de fármacos glicocorticoides (hidrocortisona, dexametasona), drogas adrenérgicas, também chamadas de drogas vasoativas (noradrenalina e/ou dobutamina).

Para o cálculo do *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II* (APACHE II), índice prognóstico norteador de mortalidade estimada para pacientes internados em terapia intensiva, utilizou-se a versão adaptada pelo médico intensivista Dr. Douglas Ferrari, contemplando 12 critérios clínicos: temperatura, pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação (FiO_2 e PO_2), pH arterial, Na^+ sérico, K^+ sérico, creatinina sérica com ou sem insuficiência renal aguda, hematócrito, leucócitos, escala de coma de Glasgow (ECG), além de idade e comorbidades (40). Para cada um dos critérios clínicos atribui-se valor de 0 a 8 pontos onde, a partir da soma de todas as variáveis, classifica-se o paciente em um dos oito níveis de gravidade, com intervalo que varia de 4 a 85%, sendo o risco de óbito classificado de menor para maior, com os dados das primeiras 24 horas de internação do paciente na UTI (41). Ao final, categorizou-se o Apache II em duas categorias, menor e maior que 30% de risco de mortalidade.

O aporte calórico compreendeu oferta de 30 Kcal/Kg de peso estimado, 35 ou 40 kcal/kg em grandes queimados e 20 a 25 kcal/kg em pacientes obesos, através da fórmula de bolso, de acordo com o preconizado pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (42).

A administração da dieta enteral foi realizada de forma contínua, em 18 horas e a dieta oral de 3/3 horas em 6 etapas diárias (desjejum, colação, almoço, lanche, jantar e ceia).

O tempo zero (T0) da coorte foi a data de admissão do paciente e o tempo de seguimento (ΔT) foi o tempo decorrido entre o início do acompanhamento até 7 dias.

Para análise das variáveis independentes empregou-se os recursos das estatísticas descritivas (frequência absoluta e relativa) e medida de associação (teste do Qui-quadrado de Pearson e/ou teste de Fisher para amostras menores que 5 ocorrências, assim como foi considerada associação quando p -valor $< 0,05$).

Para a análise da sobrevida foi utilizado o método de Kaplan Meier para estimar a probabilidade condicional de óbito no 1º e 7º dia de seguimento, sendo usado o teste *log-rank* de 95% para avaliar as diferenças entre as curvas. Para o modelo final, na avaliação dos fatores de risco para o óbito foi utilizada a regressão de Cox com os respectivos riscos bruto e ajustado das variáveis independentes.

As variáveis independentes que demonstraram significância estatística pela análise univariada foram incluídas no modelo de regressão multivariada de Cox, com valor de $p < 5\%$ de entrada e valor $p > 10\%$ como critério de exclusão para o modelo. A variável elevada VG foi utilizada para ajuste do modelo final.

Os dados foram analisados com o programa SPSS®, versão 17.0 (SPSS, Chicago, EUA). Em todas as análises foi adotado o nível de significância de $\alpha = 5\%$.

3. RESULTADOS

Dos 169 avaliados, 62,1% era do sexo masculino, 51,5% com idade inferior a 40 anos, 52,7% com diagnóstico clínico, 47,6% era hipertenso, 74,0% estava em ventilação mecânica, 63,3% fez uso de medicação vasopressora, 55,1% apresentou Apache II $> 30\%$ de risco de mortalidade, 17,8% apresentaram sepse, 6,5% fez diálise, 43,5% apresentou hipoglicemia, 64,5% hiperglicemia, 22,5% apresentou elevada variabilidade glicêmica e 27,8% dos pacientes foram a óbito (tabela 1)

A variabilidade glicêmica elevada apresentou associação positiva com as variáveis: idade maior 40 anos (OR: 4,74), sexo feminino (OR: 2,19), Apache II $> 30\%$ de mortalidade (OR: 2,32), sepse (OR: 2,89), hiperglicemia (OR: 1,53), presença de diabetes melito (OR: 11,55) e o óbito (OR: 3,16). Pacientes que apresentaram hipoglicemia (OR: 0,44) tiveram menor chance de apresentar elevada VG (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas, epidemiológicas e fatores associados a elevada variabilidade glicêmica em uma Unidade de Terapia Intensiva de Rio Branco, Acre, Brasil, 2018.

Variável	Total	Variabilidade glicêmica		Odds Ratio (OR)	p-valort†
		< 50 mg/dl	> 50mg/dl		
	169 (100%)	131 (77,5%)	38 (22,5%)		
Idade (anos)					
Até 40	87 (51,5)	78 (89,7)	9 (10,3)	4,74	<0,001
>40	82 (48,5)	53 (64,6)	29 (35,4)		
Sexo					
Masculino	105 (62,1)	87 (82,9)	18 (17,1)	2,19	0,03
Feminino	64 (37,9)	44 (68,8)	20 (31,3)		
Diagnóstico					
Clínica	89 (52,7)	66 (74,2)	23 (25,8)	1,21	0,27
Cirúrgica	80 (47,3)	65 (81,3)	15 (18,8)		
Comorbidade					
Hipertensão arterial	20 (47,6)	15 (75,0)	5 (25,0)	-	0,01‡
Diabete melito	3 (7,2)	0 (0)	3 (100,0)		

Hipertensão e diabete	19 (45,2)	9 (47,4)	10 (52,6)		
Ventilação mecânica					
Não	44 (26,0)	38 (86,4)	6 (13,6)	2,17	0,10
Sim	125 (74,0)	93 (74,4)	32 (25,6)		
Vasopressores					
Não	62 (36,7)	53(85,5)	9 (14,5)	2,18	0,059
Sim	107 (63,3)	78 (72,9)	29 (27,1)		
Classificação APACHE II*					
≤ 30% mortalidade	70 (44,9)	59 (84,3)	11 (15,7)	2,32	0,03
>30% mortalidade	86 (55,1)	60 (69,8)	26 (30,2)		
Tipo de dieta					
Dieta zero	99 (58,6)	78 (78,8)	21 (21,2)	-	0,86‡
Via oral	15 (8,9)	11 (73,3)	4 (26,7)		
Via Enteral	55 (32,5)	42 (76,4)	13 (23,6)		
Sepse					
Não	139 (82,2)	113 (81,3)	26 (18,7)	2,89	0,01
Sim	30 (17,8)	18 (60,0)	12 (40,0)		
Hemodiálise					
Não	158 (93,5)	123 (77,8)	35 (22,2)	1,31	0,71‡
Sim	11 (6,5)	8 (72,7)	3 (27,3)		
Medicação hiperglicemiante					
Não	66 (44,9)	56 (84,8)	10 (15,2)	2,09	0,06
Sim	103 (60,9)	75 (72,8)	28 (27,2)		
Hipoglicemia					
Não	95 (56,2)	68 (71,6)	27 (28,4)	0,44	0,03
Sim	74 (43,8)	63 (85,1)	11 (14,9)		
Hiperglicemia					
Não	60 (35,5)	60 (100,0)	0 (0)	1,53	<0,001‡
Sim	109 (64,5)	71 (65,1)	38 (34,9)		
Dias de internação					
Até 7 dias	42 (24,9)	33 (78,6)	9 (21,4)	1,08	0,85
> 7 dias	127 (75,1)	98 (77,2)	29 (22,8)		
Uso de insulina					
Não	147 (87,0)	124 (84,4)	23 (15,6)	11,55	<0,001
Sim	22 (13,0)	7 (31,8)	15 (68,2)		
Evolução					
Alta	122(72,2)	102 (83,6)	20 (16,4)	3,16	0,002
Óbito	47 (27,8)	29 (61,7)	18 (38,3)		

*missings; †p-valor: Teste do Qui-quadrado de Pearson; ‡Teste exato de Fisher.

Em relação à probabilidade de óbito, pacientes acima de 40 anos de idade (6,6% de probabilidade de óbito versus 4,7% em < 40 anos), com classificação de Apache II >30% de mortalidade (8,3% versus 1,4% em < 30% Apache II), sépticos (16,9% versus 3,1% em não sépticos) e naqueles com menos de 7 dias de internação

(39,4% versus 2,4% acima de 7 dias de internação) tiveram maior probabilidade de óbito no sétimo dia de seguimento (log-rank < 0,05) (Tabela 2).

Tabela 2 – Probabilidade de óbito segundo características clínicas e epidemiológicas de pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva de Rio Branco, Acre, Brasil, 2018.

Variável	SBV(%)*		Log-Rank
	1 d	7 d	<i>p</i> -valor
Idade (anos)			
< 40	1,1	4,7	0,01
≥ 40	1,2	6,6	
Sexo			
Homem	1,9	4,9	0,39
Mulher	1,6	7,0	
Internação			
Clínico	2,2	6,0	0,26
Cirúrgico	1,2	5,3	
Comorbidade			
Hipertensão arterial	7,1	7,1	0,61
Diabete melito	0,0	0,0	
Hipertensão arterial e diabete melito			
Ventilação mecânica			
Sim	1,6	6,5	0,69
Não	3,8	3,8	
Vasopressores			
Sim	1,9	7,6	0,58
Não	2,4	2,4	
Classificação Apache II			
<29%	1,4	1,4	0,05
>30%	1,2	8,3	
Tipo de dieta			
Zero	2,0	6,3	0,18
Via oral	16,7	16,7	
Enteral	3,7	5,7	
Sepse			
Sim	3,3	16,9	0,0001
Não	0,7	3,1	
Hemodiálise			
Sim	14,3	14,3	0,81
Não	1,3	6,1	
Medicação hiperglicemiante			
Não	2,0	2,0	0,51
Sim	1,9	8,0	
Uso de insulina			
Sim	4,8	9,8	0,36
Não	1,4	5,7	

Hipoglicemia				
Sim	1,4	6,0	0,48	
Não	2,1	5,5		
Hiperglicemia				
Sim	1,0	6,6	0,26	
Não	1,7	4,2		
Dias internação				
Até 7 dias	4,8	39,4	<0,0001	
>7 dias	2,4	2,4		
Variabilidade glicemia				
Menor 50 mg/dl	1,0	3,3	0,23	
Maior 50 mg/dl	2,6	13,8		

*SBV: Sobrevida, Método de Kaplan Meier.

No modelo final, os fatores de risco para óbito nesta coorte foram os pacientes que apresentaram sepse, com um risco 3 vezes maior em relação aos que não apresentaram sepse (HR: 3,00; IC=(1,59 – 5,64) e os pacientes com classificação de Apache II >30% de chance de óbito, apresentando duas vezes maior risco para óbito (HR: 2,15; IC=(1,06 – 4,35) (Tabela 3).

Tabela 3 - *Hazard Ratio* (HR) bruta e ajustada dos fatores de risco para óbito em pacientes de uma unidade de terapia intensiva de Rio Branco, Acre, Brasil, 2018.

Variáveis	<i>Hazard Ratio</i> bruta	p-valor	<i>Hazard Ratio</i> ajustada*	p-valor
Idade (anos)		0,01		0,11
< 40	1		1	
≥ 40	2,16 (1,12 – 4,15)		1,74 (0,88 – 3,44)	
Sexo		0,39		
Homem	1		-	
Mulher	1,30 (0,70 – 2,41)			
Internação		0,26		
Clínico	1		-	
Cirúrgico	0,72 (0,40 – 1,30)			
Ventilação mecânica		0,69		
Sim	1		-	
Não	0,84 (0,37 – 1,93)			
Vasopressores		0,58		
Não	1		-	
Sim	1,22 (0,58 – 2,57)			
Classificação Apache II		0,05		
<29%	1		1	0,03
>30%	1,87 (0,94 – 3,70)		2,15 (1,06 – 4,35)	

Sepse		<0,0001		0,001
Não	1		1	
Sim	2,72 (1,50 – 4,94)		3,00 (1,59 – 5,64)	
Hemodiálise		0,81	-	
Não	1			
Sim	1,15 (0,35 – 3,74)			
Medicação hiperglicemiante		0,51	-	
Não	1			
Sim	1,26 (0,61 – 2,59)			
Uso de insulina		0,83	-	
Não	1			
Sim	1,38 (0,68 – 2,80)			
Hipoglicemia		0,48	-	
Não	1			
Sim	1,23 (0,68 – 2,22)			
Hiperglicemia		0,26	-	
Não	1			
Sim	1,50 (0,72 – 3,11)			
Dias internação		0,22	-	
Até 7 dias	1			
>7 dias	0,22 (0,00 – 10,7)			
Variabilidade glicemia		0,25		0,83
Menor 50 mg/dl	1		1	
Maior 50 mg/dl	1,43 (0,77 – 2,68)		1,07 (0,56 – 2,04)	

*ajustada pela variabilidade glicêmica.

Na tabela 4 observam-se os resultados da glicemia capilar das 6h comparados com os resultados obtidos pela dosagem da glicemia venosa no mesmo dia e horário verificando-se que não houve diferença estatística significativa entre os resultados (*p*-valor de 0,478), demonstrando que os resultados da glicemia capilar foram confiáveis para a análise.

Tabela 4 – Teste t de *Student* para amostras pareadas entre os valores da glicemia sérica e capilar das 6h de pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva de Rio Branco, Acre, Brasil, 2018.

	Média	p-valor
Glicemia sérica 6h	167,92	0,478
Glicemia capilar 6h	160,42	

4. DISCUSSÃO

Na população estudada, 22,5% da amostra apresentou elevada variabilidade glicêmica com flutuações da glicemia acima de 50mg/dl e a probabilidade de óbito foi maior nos pacientes com menos de 7 dias de internação (39,4% versus 2,4% acima de 7 dias de internação) e a elevada VG apresentou associação positiva com o óbito. Na literatura estudos corroboram com os mesmos resultados em relação ao impacto negativo da elevada VG no desfecho de pacientes em estado crítico.

O maior estudo prospectivo multicêntrico até o momento, o NICE-SUGAR, relatou um aumento na mortalidade em 90 dias. Estudo retrospectivo realizado com 2748 pacientes de uma UTI cirúrgica demonstrou que o aumento da variação na amplitude de glicose no sangue foi associado com a mortalidade (24). Um outro estudo realizado por Krinsley demonstrou que pacientes que apresentaram maior VG, independentemente do nível médio da glicemia, apresentou maior mortalidade (36).

A elevada VG no paciente crítico pode ocorrer pela interação de múltiplos fatores que conhecidos e controlados podem promover um melhor prognóstico para estes pacientes. Assim, seguir as diretrizes americanas e nacionais almejando um controle glicêmico entre 140 e 180 mg/dl (25-29) e manter a VG abaixo de 50 mg/dl para pacientes em estado crítico parece ser uma amplitude segura para garantir melhores desfechos a estes pacientes (33).

Para a mensuração da glicemia, estudos como os de Viera, et al (43) e Braga, et al., (44) utilizaram o glicosímetro para aferição. A *Food and Drug Administration* (FDA) definiu em 2014 diferentes especificações para desempenho dos glicosímetros e para evitar erros no manejo de pacientes críticos definiu que os resultados não devem variar mais do que 20% e 15mg/dl do resultado do equipamento de referência em plasma (ER) para amostras de concentrações de glicose >70mg/dl e <70mg/dl, respectivamente (45). A recomendação para desempenho de glicosímetros feita em 1996 pela *American Diabetes Association* (ADA) sugere uma variação máxima de 5% entre os resultados do glicosímetro e o obtido por método de referência (46). No presente estudo não foi encontrada diferença estatística entre as médias da glicemia capilar e glicemia sérica das 6 h, sendo a glicemia sérica padrão ouro utilizado na mensuração da glicemia, demonstrando confiabilidade nos resultados glicêmicos da glicemia capilar dos pacientes analisados.

O índice de prognóstico de mortalidade (APACHE II) apresentou risco de óbito acima de 30%, e resultados similares foram publicados no trabalho realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva geral do Hospital Público do Distrito Federal em 2015, com 189 pacientes com APACHE II de 31,6% e também um estudo realizado com 115 pacientes internados na UTI do Hospital de Clinicas de Porto Alegre, RS, com $24,1 \pm 9,6$ com pontos (47,48). Salientando que os pacientes que apresentaram a classificação do Apache maior que 30% de mortalidade (OR: 2,32), apresentaram associação positiva com a variabilidade glicêmica elevada demonstrando a gravidade da ocorrência da elevada VG.

Pacientes com idade acima de 40 anos, do sexo feminino, com diabetes melito e que apresentaram hiperglicemia apresentaram associação com a elevada VG. Um estudo de Sing et al (49) em uma UTI clínica e cirúrgica, com 123 pacientes com idade média de 65 anos, demonstrou que a elevada VG associou-se com o aumento da mortalidade dos pacientes. Assim como os pacientes de um estudo de coorte retrospectivo (com 10.320 pacientes internados em uma UTI clínica e cirúrgica) onde 1.638 pacientes com diabete e 8.682 sem diabete também demonstrou que a hiperglicemia e a elevada VG relacionaram-se à mortalidade dos pacientes (50). Os níveis glicêmicos são mantidos de forma fisiológica pela interação entre a secreção de insulina, captação celular da glicose (glicólise e gliconeogênese), produção hepática de glicose (glicogenólise e gliconeogênese) e absorção intestinal e o aumento da glicemia está em acordo com o aumento das demandas metabólicas nestes pacientes (51). Tanto a hiperglicemia quanto a elevada VG estão associadas ao aumento da mortalidade de pacientes em estado crítico levando a considerar a necessidade de controle eficaz de ambas as variáveis.

Os pacientes sépticos também apresentaram maior chance de elevada VG assim como maior risco de morte. A sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta do hospedeiro desregulada à infecção e é uma das principais causas de mortalidade de pacientes em estado crítico. Assim, em 2003 foi criada a *Sepsis Surviving Campaign* (campanha sobrevivendo a sepse), no qual foi elaborado um cronograma de ações para diminuir a incidência de sepse principalmente nas UTI (52). Segundo o estudo de Preechasuk et al., (53) pacientes com sepse apresentaram maiores valores de VG e estavam associados à gravidade da sepse. Um estudo de coorte retrospectivo realizado no *Ohio State University Medical Center* com 1246 pacientes com diagnóstico de sepse demonstrou que os

pacientes que apresentaram uma maior VG tiveram 5 vezes mais risco de mortalidade em relação aos pacientes com menor variabilidade glicêmica, o que corrobora com nossos dados (6). Esses resultados demonstram a necessidade de maior controle glicêmico de pacientes em estado crítico que desenvolvem um quadro séptico.

Os pacientes que apresentaram hipoglicemia tiveram menor chance de apresentar elevação da VG. Em um grande estudo em Leuven (Bélgica), em 2001, em uma UTI com 1548 pacientes cirúrgicos houve uma redução significativa da mortalidade no grupo de intervenção rígida do controle glicêmico (glicemia <110mg/dl) versus o grupo controle (180-215mg/dl) apresentando 4,6% e 8% de mortalidade respectivamente (14). Em 2006, o mesmo grupo realizou outro estudo com 1200 pacientes clínicos, mas não conseguiram demonstrar o mesmo benefício do controle rígido da glicemia (17). Já um estudo de coorte retrospectivo avaliou 642 pacientes adultos admitidos na unidade de terapia intensiva clínica e cirúrgica, e a hipoglicemia apresentou associação positiva com a VG e impacto na mortalidade dos pacientes (54). Sabe-se que a hipoglicemia é um dos efeitos adversos no controle glicêmico do paciente grave (28), porém, no presente estudo a hipoglicemia foi considerada um fator de proteção para desenvolver elevada variabilidade glicêmica.

Pacientes que receberam terapia insulínica apresentaram associação com a elevada VG. Entretanto, um estudo de coorte com 5058 pacientes cirúrgicos demonstrou que a maior variabilidade glicêmica foi associada a um aumento no tempo de internação e mortalidade, mas não apresentou associação com o uso de insulina (55). A recomendação atual da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e da *American Diabetes Association* (ADA) é iniciar a terapia insulínica no paciente em estado crítico quando a glicemia for maior que 180 mg/dl buscando manter um controle glicêmico entre 140 e 180 mg/dl (27,28). Desta forma, a utilização da insulina demonstrou que a elevada VG neste grupo de pacientes estudado apresentou glicemias muito elevadas corroborando com o resultado da associação da elevada VG e a hiperglicemia. A partir destes resultados sugere-se o uso de protocolos de infusão de insulina que possam minimizar a VG e o risco de hiperglicemia. Em um estudo com 131 pacientes em uma UTI clínica houve mudança no protocolo de infusão de insulina e houve redução da VG (56).

Assim, acredita-se que monitorar e controlar as variáveis que apresentam associação com a elevada VG sobretudo os pacientes sépticos e com pior prognóstico

na admissão (Apache II >30%) pode levar a um melhor prognóstico com menor incidência de mortalidade nestes pacientes.

5. CONCLUSÃO

Nesta coorte 22,5% dos pacientes apresentaram elevada variabilidade glicêmica (oscilações glicêmicas acima de 50 mg/dl) e 27,8% foram à óbito. A elevada VG apresentou associação positiva com a idade maior de 40 anos, o sexo feminino, Apache II > 30% de mortalidade e com pacientes sépticos que apresentaram hiperglicemia e diabetes melito, além de apresentar associação positiva com o óbito.

Na análise final os pacientes mais graves com elevada VG que apresentaram score prognóstico de mortalidade Apache II > 30% e sepse tiveram mais risco de morrer.

Portanto, torna-se importante definir metas de controle glicêmico eficaz e seguro a partir do controle dos fatores associados à elevada VG e assim criar estratégias de assistência ao paciente em estado crítico visando menor mortalidade destes pacientes.

6. REFERÊNCIAS

1. Honiden S, Inzucchi SE. Metabolic management during critical illness: Glycemic control in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(6):859-69.
2. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues*. 2004;15(1):45-62.
3. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission Hyperglycemia as a Prognostic Indicator in Trauma. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2003;55(1):33-8.
4. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*. 2007;35(Suppl):S508-18.
5. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet* (London, England). 2009;373(9677):1798-807.
6. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis*. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2316-21.
7. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978-82.
8. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients*. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3008-13.
9. Kosiborod M, Inzucchi S, Clark B et al. National patterns of glucose control among patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49.
10. Weiss AJ, Mechanick JI. Glycemic Control: How Tight in the Intensive Care Unit? *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(1):1-4.
11. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis*. *Crit Care Med* [Internet]. 2009;37(12):3001-9.
12. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C, et al. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Car*. 2009;13(3):R91.
13. Nasraway SA. Hyperglycemia during critical illness. *JPENJ Parenter Enter Nutr*. 2006;30:254-8.
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
15. Zimmerman JL, Vincent J-L, Levy MM, Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):536-55.

16. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
17. Van den Berg G, Wilmer A, Hermans G, Meerseman W, Wouters PJ, Milants L et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;5:449-61.
18. Devos P, Preiser JC MC. Impacto tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycemia: final results of the glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2007;
19. NICE SUGAR Study Investigators, Finfer, F, Meier-Helmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
20. Voss AC, Maki KC, Garvey WT, Hustead DS, Alish C, Fix B, et al. Effect of two carbohydrate-modified tube-feeding formulas on metabolic responses in patients with type 2 diabetes. *Nutrition*. 2008;24(10):990-7.
21. Monnier L, Colette C. Glycemic Variability: Should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31(Supplement 2):S150-4.
22. Todi S, Bhattacharya M. Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(5):285.
23. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality*. *Crit Care Med*. 2010;38(3):838-42.
24. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: Effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality*. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1021-9.
25. Nasraway SA. Hyperglycemia During Critical Illness. *J Parenter Enter Nutr*. 2006;30(3):254-8.
26. Marik PE, Preiser J-C. Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU. *Chest* . 2010;137(3):544-51.
27. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-31.
28. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Gerchman F. Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(1):71-6.
29. Kovalaske MA, Gandhi GY. Glycemic Control in the Medical Intensive Care Unit. *J Diabetes Sci Technol* . 2009;3(6):1330-41.
30. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente em estado crítico: evidencia actual. *Med Intensiva*. 2010;34(4):273-81.

31. Van Cromphaut SJ. Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(4):375-86.
32. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37(4):583-93.
33. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo: Editora Clannad, 2017.
34. Egi M, Bellomo R, Reade MC. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy? *Crit Care.* 2009;13:302.
35. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Neve V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for glycemic control in hospitalized patients: a guideline of clinical practice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011; 154:260-267.
36. Krinsley JS. Glycemic variability in critical illness. *Crit Care Med.* 2010; 38:1206-1208.
37. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M., Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, SE Inzucchi, Ismail-Beigi F., Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and the American Diabetes Association Consensus Statement on Glycemic Control in Inpatients. *Endocr Pract.* 2009;15:353-369.
38. Bicudo AS, Moura RR, Nascimento JEA. Early nutritional therapy in trauma: after a, b, c, d, e, the importance of the f (feed). *Rev. col. bras. cir.* 2013;40(4):342-346.
39. Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, et al. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin. *Crit Care.* 2014;18:86.
40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
41. Cardoso LGS, Chiovone PA. APACHE II medido na saída dos pacientes da Unidade de Terapia Intensiva na previsão da mortalidade. *Ver. Latino-Am Enfermagem.* 2013;21(3):09 telas.
42. McClave AS, Taylor BE; Martindale RG, Warren MM, Jonson DR, Braunschweig C, et al. Society of Critical Care Medicine; American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (ACCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Parenteral and Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211.

43. Vieira GO, Aguiar MF, Silva LC, Soares MA, Vieira JP, Azevedo PR. Avaliação de um protocolo de insulinoterapia venosa em Unidade de Terapia Intensiva. *Ver Pesq Saúde*. 2014;15(2):280-284.
44. Braga AA, Fernandes MC, Madeira MP, Junior AAP. Associação entre hiperglicemia e morbimortalidade em pacientes críticos na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário de Fortaleza-CE. *J. Health Biol Sci*. 2015;3(3):32-136.
45. FDA- *Food and Drug Administration*. Blood glucose monitoring test systems for prescription point-of-care use. Draft Guidance for Industry and food and Drug Administration Staff. 2014.
46. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION- Self monitoring of blood glucose: the basics. *Clinical Diabetes*. 2002;20(1):45-47.
47. Pasinato VF, Berbigier MC, Rubin BA, Castro K, Moraes RB, Ingrid Dalira Schweigert Perry ID. Terapia nutricional enteral em pacientes sépticos na unidade de terapia intensiva: adequação às diretrizes nutricionais para pacientes críticos. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2013;25(1):17-24.
48. Guia CM, Biondi RS, Sotero S, Lima AA, Almeida KJQ, Amorim FF. Epidemiological profile and predictors of mortality in an intensive care unit in a general hospital in Distrito Federal. *Com Ciências Saúde*. 2015;26(12): 9-19.
49. Singh M, Upreti V, Singh Y, Kannapur AS, Nakra M, Kotwal N. Indian J. Effect of Glycemic Variability on Mortality in ICU Settings: A Prospective Observational Study. *Endocrinol Metab*. 2018;22(5):632-635.
50. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BAJ, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med*. 2014;40:973–980.
51. Silva WO. Glycemic control in critically ill patients in the ICU. *Revista HUPE, Rio de Janeiro*. 2013;12 (3):47-56.
52. Bertolli ES, Pereira RM Frutuoso IS Werneck AL, Contrin LM. Diagnóstico de sepse em pacientes após internação em unidade de terapia intensiva. *Arq. Ciênc. Saúde*. 2017; 24(3):55-60.
53. Preechasuk L, Suwansaksri N, Ipichart N, Vannasaeng S, Permpikul C, Sriwijitkamol A. *J Crit Care*. 2017;38:319-323.

54. Saliba L, Cook CH, Dungan KM, Porter K, Murphy CV. Medication-induced and spontaneous hypoglycemia carry the same risk for hospital mortality in critically ill patients. *J Crit Care.* 2016;36:13-17.
55. **Shohat N, Restrepo C, Allierezaie A, Tarabichi M, Goel R, Parvizi J. Increased postoperative glucose variability is associated with adverse outcomes following total joint arthroplasty.** *Send to J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(13):1110-1117.
56. Clergeau A, Parienti JJ, Reznik Y, Clergeau D, Seguin A, Valette XD, Cheyron D, Joubert M. Impact of a Paper-Based Dynamic Insulin Infusion Protocol on Glycemic Variability, Time in Target, and Hypoglycemic Risk: A Stepped Wedge Trial in Medical Intensive Care Unit Patients. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(2):115-123.

31. Correção da hipoglicemia < 90mg/dl com soro 50% (0) Não (1) Sim									
INFORMAÇÕES	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7		
32. Intercorrências (0) Não apresenta (1) Emese (2) Débito (3) Distensão abdominal (4)Obstrução sonda (5) Retirada acidental da sonda (6) Diarreia (7) Constipação (9)Outro: _____									
33. Realiza Hemodiálise? (0) Não (1) Sim									
35. Sistema circulatório: (droga vasoativa) (0) Não (1) Sim									
36. Sistema respiratório: (1) Ar ambiente (2) Tubo orotraqueal (3) TQT com O2 (4) TQT sem O2 (0) Máscara (6)Cateter nasal O2									
37. Interrupção da dieta (0) Não interrompida (1) Êmese/débito (2) Procedimento cirúrgico (3) Extubação (4) Intubação (5) Exame (6) Ausência de RHA (7) Instabilidade hemodinâmica (8) VNI (9) Distensão abdominal (10) PCR (15) Outro _____									
38. Desfecho: (1)Alta (2) Óbito	39. Data do desfecho:				40. Dias de internação em UTI:				