

## Artigo de Revisão

## Avaliação dos principais fatores de risco para alta variabilidade glicêmica em uma Unidade de Terapia Intensiva

### *Evaluation of main risk factors for high glycemc variability in an Intensive Care Unit*

Cláudia Sena de Pádua<sup>1</sup>, Rafael de Oliveira Resende<sup>2,3\*</sup>, Patrícia Rezende do Prado<sup>4</sup>, Nilson Penha-Silva<sup>5</sup>, Miguel Junior Sordi Bortolini<sup>6</sup>

Pádua CS, Resende RO, Prado PR, Penha-Silva N, Bortolini MJS. Avaliação dos principais fatores de risco para alta variabilidade glicêmica em uma Unidade de Terapia Intensiva / *Evaluation of main risk factors for high glycemc variability in an Intensive Care Unit*. Rev Med (São Paulo). 2024 maio-jun.;103(3):e-205312.

**RESUMO:** A variabilidade glicêmica (VG) é um importante parâmetro de avaliação para complicações cardiovasculares. Nosso objetivo foi identificar fatores associados ao risco de alta VG em uma Unidade de Terapia Intensiva. Nesta coorte prospectiva com 168 pacientes adultos, primeiro descrevemos as variáveis por frequência absoluta e relativa e, em seguida, identificamos os fatores de risco para alta VG por regressão logística em um intervalo de confiança de 95%. Dos 168 pacientes, 22,6% tinham alta VG, sendo 62,5% do sexo masculino, 51,2% tinham menos de 40 anos, 52,4% tinham diagnóstico clínico, 73,8% usavam ventilação mecânica, 12,3% tinham risco de mortalidade > 30% (Apache II), 17,9% tiveram sepse, 47,6% eram hipertensos e 28,0% dos pacientes foram a óbito. Na análise final, os pacientes com sepse (OR: 2,40; IC 95%: 1,10 – 5,94), com mais de 40 anos (OR: 3,23; IC 95% 1,34-7,81) e que evoluíram para óbito (OR: 3,15; 95% IC 1,40-7,08) foram os que tiveram maior chance de alta VG. Pacientes com sepse e aqueles com mais de 40 anos precisam de maior vigilância do controle glicêmico para reduzir a mortalidade na UTI.

**PALAVRAS-CHAVE:** Variabilidade glicêmica; Glicose sanguínea; Unidade de Terapia Intensiva; Mortalidade.

**ABSTRACT:** Glycemic variability (GV) is an important evaluation parameter for cardiovascular complications. We aimed to identify factors associated with the risk of high glycemc variability in an Intensive Care Unit. In this prospective cohort with 168 adult patients, we first described the variables by absolute and relative frequency and then identified the risk factors for high GV by logistic regression within a 95% confidence interval. Of the 168 patients, 22.6% had high GV, 62.5% were male, 51.2% were under 40 years old, 52.4% had a clinical diagnosis, 73.8% were using mechanical ventilation, 12.3% had > 30% mortality risk (Apache II), 17.9% had sepsis, 47.6% were hypertensive, and 28.0% of the patients died. In the final analysis, patients with sepsis (OR: 2.40; 95%CI: 1.10 – 5.94), over 40 years old (OR: 3.23; 95%CI 1.34-7.81) and who evolved to death (OR: 3.15; 95%CI 1.40-7.08) were those who had a greater chance of high GV. Patients with sepsis and those over 40 years old need greater surveillance of glycemc control to reduce mortality in the ICU.

**KEY WORDS:** Glycemic variability; Blood glucose; Intensive Care Unit; Mortality.

<sup>1</sup>. Universidade Federal do Acre, Centro de Saúde da Ciências e do Desporto, Laboratório de Imunologia Translacional, Rio Branco-AC, Brasil. ORCID 0000-0001-8396 2640. E-mail: [cspnutri@hotmail.com](mailto:cspnutri@hotmail.com)

<sup>2</sup>. Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Ciências Biomédicas, Uberlândia-MG, Brasil. ORCID 0000-0002-6711-6353. E-mail: [rafael.resende@fiocruz.br](mailto:rafael.resende@fiocruz.br)

<sup>3</sup>. Fiocruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Pesquisas sobre o Timo, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>4</sup>. Universidade Federal do Acre, Centro de Saúde da Ciências e do Desporto, Laboratório de Imunologia Translacional, Rio Branco-AC, Brasil. ORCID 0000-0002-3563-6602. e-mail: [patricia.prado@ufac.br](mailto:patricia.prado@ufac.br)

<sup>5</sup>. Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Biotecnologia, Laboratório de Biofísicoquímica, Uberlândia-MG, Brasil. ORCID 0000-0002-8205-6213. E-mail: [nspenha@ufu.br](mailto:nspenha@ufu.br)

<sup>6</sup>. Universidade Federal do Acre, Centro de Saúde da Ciências e do Desporto, Laboratório de Imunologia Translacional, Rio Branco-AC, Brasil. ORCID 0000-0003-0778-1164. E-mail: [miguel.bortolini@ufac.br](mailto:miguel.bortolini@ufac.br)

**Endereço para correspondência:** Rafael O. Resende: Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Pesquisas sobre o Timo, Av. Brasil, 4365, Pavilhão Leonidas Deane, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil. 21040-360 E-mail: [rafael.resende@fiocruz.br](mailto:rafael.resende@fiocruz.br)

## INTRODUÇÃO

O controle glicêmico é essencial para manter a saúde dos pacientes críticos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)<sup>1</sup>. A hiperglicemia pode ser atribuída ao estresse endócrino-metabólico relacionado à doença aguda e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade em pacientes críticos<sup>2</sup>. No entanto, a terapia com insulina utilizando protocolos rígidos de controle glicêmico também pode prejudicar o paciente crítico, resultando em hipoglicemia<sup>3,4</sup> e elevação na variabilidade glicêmica (VG), com impacto substancial no prognóstico dos pacientes da UTI<sup>1,2</sup>. Alta VG, com flutuações de glicose acima de 50 mg/dL, é um fator de risco crítico para mortalidade a curto prazo. Contribui para o aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial e complicações cardiovasculares<sup>5-7</sup>. Evitar flutuações glicêmicas elevadas parece ser uma estratégia mais segura e eficaz para melhorar a sobrevivência desses pacientes. Nesse sentido, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e a *American Diabetes Association* (ADA) orientam a iniciação da terapia com insulina em pacientes críticos quando a glicemia está acima de 180 mg/dL, visando manter o controle glicêmico entre 140-180 mg/dL, com correção da hipoglicemia quando a glicose sanguínea está abaixo de 70 mg/dL<sup>8,9</sup>.

Pacientes críticos estão em risco de flutuações glicêmicas devido a vários fatores, como glicocorticóides, substâncias vasopressoras, soluções de diálise que usam 5% de glicose e interrupção das dietas enteral e parenteral devido a procedimentos médicos<sup>10</sup>. É essencial monitorar esses fatores para prevenir flutuações glicêmicas em pacientes críticos<sup>2</sup>.

Estudos têm mostrado que manter uma faixa de glicose sanguínea mais baixa é favorável para pacientes críticos na UTI, embora ainda não haja consenso sobre a faixa de glicose sanguínea segura e o padrão ouro para determinar a VG<sup>11,12</sup>. No entanto, os resultados dos estudos com alta VG muitas vezes não são aplicáveis a todas as UTIs, que utilizam diferentes protocolos para controle glicêmico e atendem a outros perfis de pacientes (clínicos e cirúrgicos). Portanto, são necessários mais estudos para analisar a incidência e os fatores associados à alta VG em pacientes críticos, contribuindo assim para uma maior vigilância e prevenção do controle da variação da glicose sanguínea nesses pacientes<sup>13</sup>. Este estudo teve como objetivo identificar a incidência de fatores associados à alta VG em uma UTI na Amazônia brasileira.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, de acordo com as diretrizes Strobe, com pacientes adultos e idosos hospitalizados em uma UTI em Rio Branco, Acre, Brasil. A coorte consistiu em 168 pacientes com mais de 18 anos admitidos na UTI de agosto de 2017 a março de 2018 (Figura 1). O tempo zero (t<sub>0</sub>) da coorte foi a admissão do paciente na UTI e o tempo de acompanhamento ( $\Delta t$ ) foi de sete dias após a admissão. Os critérios de exclusão consistiram em pessoas com menos de 18 anos e protocolo aberto de Morte Encefálica (ME).

Foram adotados o protocolo de Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE) e prontuário médico para

coletar dados clínicos na admissão, bem como a evolução diária da prescrição médica e do protocolo nutricional. Os valores de glicemia capilar foram obtidos diariamente por glicosímetros eletrônicos da mesma marca/modelo e especificações, nos dedos dos braços, às 6h, 12h, 18h e 24h, durante sete dias, totalizando 28 medições por paciente. A elevada variabilidade glicêmica (VG), considerada quando a VG sanguínea era superior a 50 mg/dL<sup>6</sup>, foi a variável dependente.

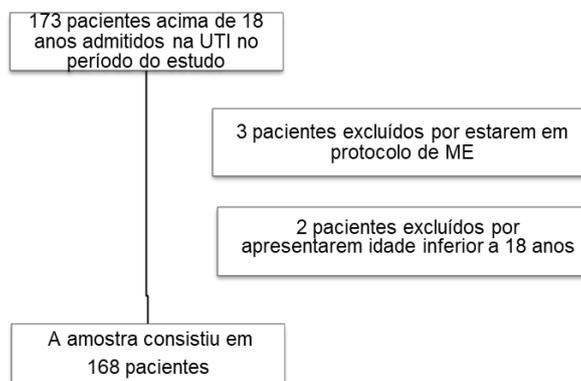


Figura 1 - População analisada no estudo

As variáveis independentes analisadas foram: idade (< ou  $\geq$  40 anos), sexo (masculino ou feminino), diagnóstico médico (clínico ou cirúrgico), comorbidades (hipertensão, diabetes ou hipertensão mais diabetes), ventilação mecânica, drogas adrenérgicas (noradrenalina ou dobutamina), escore de gravidade do paciente avaliado pelo *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) (< ou  $\geq$  30 pontos), suspensão da dieta, suporte nutricional (nutrição oral, enteral ou parenteral), sepse, hemodiálise, uso de medicamentos hiperglicemiantes (hidrocortisona ou dexametasona), hipoglicemia (glicemia abaixo de 70 mg/dL), hiperglicemia (glicemia acima de 180 mg/dL), tempo de permanência na UTI (< ou  $\geq$  sete dias) e desfecho clínico (alta ou óbito). O índice APACHE II foi obtido nas primeiras 24 horas de admissão na UTI, com pontuações entre 0 e 8 pontos obtidas para 12 critérios clínicos, além da idade e comorbidades, conforme descrito em outros estudos<sup>14,15</sup>. Os pacientes foram classificados com risco de mortalidade menor ou maior que 30% com base na pontuação obtida nesta coorte.

Na UTI estudada, a correção das alterações glicêmicas foi realizada com insulina regular ou solução de glicose a 50%, conforme o protocolo da unidade, da seguinte forma: glicemia entre 70 e 180 mg/dL, sem uso de insulina; glicemia abaixo de 70 mg/dL, bolo intravenoso (30 mL) de glicose hipertônica (50%); glicemia acima de 180 mg/dL, uso de insulina regular, subcutânea, seguindo a recomendação atual da AACE e ADA<sup>8</sup>.

## Análise Estatística

Variáveis independentes foram descritas utilizando frequência absoluta (n) e relativa (%), e foram verificadas a associação entre duas variáveis categóricas utilizando o teste do

Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou o teste exato de Fisher (FET) para amostras pequenas. Diferenças na distribuição, quando presentes, foram corrigidas utilizando resíduos ajustados padronizados<sup>16</sup>. Os fatores associados à alta VG foram analisados por regressão logística binária, com a medida de associação Odds Ratio (OR) bruto e ajustado, considerando um intervalo de confiança (IC) de 95%. Os testes de Hosmer e Lemeshow foram utilizados para analisar a adequação do modelo preditivo final com ajuste para diabetes. Todos os testes estatísticos utilizaram 5% como nível de significância. Os dados foram analisados por Microsoft Excel e SPSS.

### Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado do Acre, Brasil, sob o número de registro 3.294.722. Os pacientes, ou seus responsáveis, assinaram o termo de consentimento ou assentimento e receberam uma cópia do documento assinado.

### RESULTADOS

Uma comparação preliminar entre os valores glicêmicos capilares obtidos diariamente às 6h e a glicose sérica no mesmo ponto de tempo não mostrou diferença significativa (Tabela 1), demonstrando a precisão dos valores de VG obtidos das medições de glicemia capilar.

**Tabela 1** - Valores de glicosemia capilar e sérica às 6 horas da manhã em pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva em Rio Branco, Acre, Brasil

	Glicemia em jejum		Glicemia Capilar		p *
	Média	DP	Média	DP	
Glicemia (mg/dL)	167,92	55,11	160,42	42,51	0,478

\*p<0.05 representa significância estatística (Teste t-Student)

O estudo avaliou 168 pacientes e encontrou que 38 (22,6%) apresentaram alta variabilidade glicêmica. Além disso, 51,2% tinham menos de 40 anos; 62,5% eram do sexo masculino; 52,4% tinham um diagnóstico clínico; 73,8% estavam em ventilação mecânica; 63,1% usavam drogas adrenérgicas; 12,3% tinham risco de mortalidade superior a

30% (APACHE II); 58,6% tiveram sua dieta suspensa por algum período dos sete dias de internação; 17,9% tinham sepse; 22,6% passaram por hemodiálise; 60,7% receberam medicamentos hiperglicemiantes; 44,0% tiveram hipoglicemia; 64,3% tiveram hiperglicemia; 75,6% foram hospitalizados por mais de sete dias; 47,6% eram hipertensos; e 28,0% faleceram (Tabela 2).

**Tabela 2** - Caracterização de pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva em Rio Branco, Acre, Brasil

Variável	Total n (%)	Alta Variabilidade Glicêmica		p *
		Não	Sim	
<b>Total</b>	168 (100%)	130 (77,4%)	38 (22,6%)	
<b>Idade (anos)† &gt; 40 anos</b>	82 (48,8)	53 (40,8)	29 (76,3)	<0,001
<b>Sexo† Masculino</b>	105 (62,5)	87 (66,9)	18 (47,4)	0,030
<b>Diagnóstico† Clínico</b>	88 (52,4)	65 (50,0)	23 (60,5)	0,270
<b>Hipertensão</b>	39 (23,2)	24 (18,5)	15 (39,5)	0,007
<b>Diabetes</b>	25 (14,9)	11 (8,5)	14 (36,8)	<0,001
<b>Hipertensão + Diabetes</b>	19 (11,3)	9 (6,9)	10 (26,3)	0,001
<b>Ventilação mecânica†</b>	125 (73,8)	93 (70,8)	32 (84,2)	0,098
<b>Drogas adrenérgicas†</b>	106 (63,1)	78 (59,2)	29 (76,3)	0,056
<b>Classificação APACHE II* ‡</b>				
> 30% risco de mortalidade	19 (12,3)	16 (13,6)	3 (8,1)	0,379
<b>Tipo de dieta† Oral/enteral</b>	69 (41,1)	52 (40,0)	17 (44,7)	0,600
<b>Sepse†</b>	30 (17,9)	18 (13,8)	12 (31,6)	0,012
<b>Hemodiálise‡</b>	38 (22,6)	35 (22,3)	3 (27,3)	0,704
<b>Medicações hiperglicemiantes†</b>	102 (60,7)	74 (56,9)	28 (73,7)	0,064
<b>Hipoglicemia†</b>	74 (44,0)	63 (48,5)	11 (28,9)	0,034
<b>Hiperglicemia‡</b>	108 (64,3)	70 (53,8)	38 (100,0)	<0,001‡
<b>Dias de internação† &gt; 7 dias</b>	127 (75,6)	98 (75,4)	29 (76,3)	0,900
<b>Evolução† Alta</b>	121 (72,0)	101 (77,7)	20 (52,6)	0,002

\*p<0,05 representa significância estatística (Teste de Qui-Quadrado† ou Teste Exato de Fisher‡).

A alta variabilidade glicêmica foi associada com: idade > 40 anos ( $p<0,001$ ), sexo ( $p=0,030$ ), comorbidade ( $p=0,02$ ), hipertensão ( $p=0,007$ ), diabetes ( $p<0,001$ ), sepse ( $p=0,012$ ), hipoglicemia ( $p=0,034$ ), hiperglicemia ( $p<0,001$ ) e óbito ( $p=0,002$ ) (Tabela 2).

No modelo final, pacientes sépticos (OR: 2,40; IC95%:

1,10 – 5,94), com idade superior a 40 anos (OR: 3,23; IC95%: 1,34-7,81) e que evoluíram para óbito (OR: 3,15; IC95%: 1,40-7,08) apresentaram maior probabilidade de ter alta VG. No entanto, pacientes com níveis de glicose sanguínea mais baixos apresentaram menor probabilidade de ter alta VG (OR: 0,35; IC95%: 0,15 – 0,84) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Fatores associados com a alta variabilidade glicêmica em pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva em Rio Branco, Acre, Brasil

Variáveis	Odds Ratio (OD) bruta IC 95%	Odds Ratio (OR) ajustada* IC 95%	<i>p</i>
<b>Idade &gt; 40 anos</b>	4,68 (2,05 – 10,68)	3,23 (1,34 – 7,81)	<0,001
<b>Sexo - Feminino</b>	2,24 (1,07 – 4,68)	1,88 (0,86 – 4,09)	0,029
<b>Hipertensão</b>	2,88 (1,31 – 6,32)	1,31 (0,48 – 3,56)	0,007
<b>Diabetes mellitus</b>	6,31 (2,55 – 15,57)	-	<0,001
<b>Sepse</b>	2,87 (1,23 – 6,69)	2,40 (1,10 – 5,94)	0,012
<b>Hipoglicemia</b>	0,43 (0,19 – 0,94)	0,35 (0,15 – 0,84)	0,033
<b>Evolução ao óbito</b>	3,13 (1,46 – 6,69)	3,15 (1,40 – 7,08)	<0,001

\* ajustada pela variável Diabetes mellitus; - Faltantes

## DISCUSSÃO

A elevada variabilidade glicêmica (VG) em pacientes críticos pode ocorrer devido à interação de múltiplos fatores cujo conhecimento e controle podem promover um melhor prognóstico e sobrevivência<sup>10</sup>. No presente estudo, os pacientes sépticos tiveram maior probabilidade de apresentar alta VG.

A sepse, uma condição potencialmente fatal resultante de uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, é uma causa significativa de mortalidade em pacientes críticos e está associada ao aumento da VG<sup>17</sup>. Neste estudo, os pacientes sépticos apresentaram maior probabilidade de exibirem alta VG, um achado que está em conformidade com pesquisas anteriores. Esta VG aumentada na sepse parece ser uma resposta ao estresse neuroendócrino, associada à secreção de glucagon, cortisol e adrenalina, o que, por sua vez, aumenta a glicogenólise e a gluconeogênese no fígado. Este processo garante o fornecimento de energia para os órgãos vitais, mas também leva ao aumento das citocinas inflamatórias, diminuição da secreção de insulina e aumento da resistência periférica à insulina<sup>18</sup>.

Em um estudo realizado no Hospital da Faculdade de Medicina de Siriraj, os pacientes com sepse apresentaram valores de VG mais altos associados à gravidade da sepse<sup>19</sup>. Além disso, um estudo de coorte retrospectivo realizado em uma UTI em Taiwan, que avaliou pacientes sépticos entre 2014 e 2015, encontrou uma amplitude média de 65 mg/dL na VG e identificou que 40% dos pacientes sépticos apresentavam alta VG na admissão, o que estava associado ao aumento da mortalidade em 30 dias<sup>20</sup>. Nossos achados corroboram os resultados desses estudos e demonstram a necessidade de um melhor controle glicêmico em pacientes críticos que evoluem para sepse, especialmente para controlar a amplitude glicêmica e reduzir a mortalidade nas UTIs.

No presente estudo, pacientes com níveis de glicose sanguínea mais baixos apresentaram menor probabilidade de ter alta VG (OR: 0,35; IC95%: 0,15 – 0,84). Esse achado pode refletir a eficácia das estratégias de controle glicêmico via redução da flutuação e dos valores da glicose sanguínea, visando reduzir a mortalidade na UTI<sup>21,22</sup>. No entanto, a hipoglicemia é um dos efeitos adversos do controle glicêmico de pacientes críticos e, portanto, tem implicações deletérias para sua saúde<sup>23</sup>. Portanto, esse achado precisa ser melhor investigado, pois a preocupação no cuidado da UTI é melhorar o prognóstico de saúde do paciente.

Embora em nosso estudo a presença de hemodiálise e o uso de ventilação mecânica não tenham sido associados à alta VG, uma pesquisa conduzida na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com 542 pacientes críticos, com idade média de 59 anos, 52,5% do sexo masculino, 84,3% com diagnóstico clínico e 54,0% hipertensos, uma VG acima de 40 mg/dL foi associada a uma maior necessidade de terapia de substituição renal e ventilação mecânica, além de uma maior incidência de choque séptico - como em nosso estudo - mas não de aumento do risco de mortalidade<sup>23</sup>. Diferentemente, no presente estudo, pacientes com alta VG tiveram 3,15 vezes mais chance de morrer (OR: 3,15; IC95%: 1,40-7,08). No entanto, outros estudos apoiam esses resultados. Em um estudo observacional prospectivo de 123 pacientes com idade média de 65 anos admitidos em uma UTI médica e cirúrgica de um hospital terciário das forças armadas indianas, a elevada VG foi associada ao aumento da mortalidade<sup>24</sup>. Até o momento, o maior estudo multicêntrico prospectivo sobre o assunto, o NICE-SUGAR, também relatou um aumento na mortalidade em 90 dias em pacientes com alta VG<sup>25</sup>. Em outro estudo, que avaliou um total de 528 pacientes em uma UTI no Hospital Songklanagarind, a VG e o coeficiente de variação da glicose sanguínea foram os dois parâmetros que mais

fortemente previram a mortalidade na UTI, independentemente da presença de diabetes mellitus preexistente<sup>26</sup>.

Um histórico de boa regulação glicêmica parece influenciar esse caráter preditivo da VG. Em um estudo observacional prospectivo que incluiu pacientes adultos críticos ( $\geq 18$  anos) admitidos na UTI do Hospital San Ángel, no México, os níveis médios de glicose nos 90 dias anteriores, estimados a partir dos valores de hemoglobina glicada (HbA1c), foram usados para calcular a variabilidade glicêmica relativa, usando os valores de VG obtidos durante os primeiros sete dias de admissão. Assim, o estudo concluiu que o histórico anterior de boa regulação glicêmica atenuou a influência da alta VG na mortalidade<sup>27</sup>.

Mesmo que um histórico anterior de boa regulação glicêmica seja uma condição mitigadora dos efeitos da alta VG, o conhecimento dos fatores de risco para o aumento da VG ainda é essencial e pode permitir a adoção de abordagens que proporcionem um melhor prognóstico para o paciente em condição crítica.

Esta coorte estudou um número significativo de pacientes críticos, uma de suas forças, e procurou cumprir esse papel,

identificando a incidência e os fatores associados à alta VG. O estudo mostrou que pacientes com alta variabilidade glicêmica estão em maior risco de sepse e morte e devem ser monitorados mais rigorosamente nas unidades de terapia intensiva.

## CONCLUSÃO

A alta VG foi associada com idade superior a 40 anos, sexo feminino, hiperglicemia, sepse e evolução clínica para óbito nesta coorte. Após o ajuste para a influência do diabetes, pacientes críticos com mais de 40 anos, do sexo feminino e com sepse apresentaram 3,23 (1,34 – 7,81), 1,88 (0,86 – 4,09) e 2,40 (1,10 – 5,94) vezes mais probabilidade de ter alta VG do que aqueles com idade  $\leq 40$  anos, do sexo masculino e sem sepse, respectivamente. Pacientes com alta VG tiveram 3,15 (1,40 – 7,08) vezes mais risco de morte.

A definição de protocolos de controle metabólico, especialmente para as condições de risco elucidadas aqui, pode reduzir a mortalidade na UTI. De qualquer forma, é claro que, em pacientes críticos, a alta VG durante a estadia na UTI é um indicador de piores desfechos clínicos.

**Financiamento:** Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

**Declaração de interesses:** Os autores declaram não possuírem conflitos de interesses.

**Colaboração dos autores:** CSP: pesquisa bibliográfica, desenho do estudo, coleta de dados, análise de dados, interpretação de dados, redação; ROR: desenho do estudo, interpretação de dados, redação; PRP: pesquisa bibliográfica, desenho do estudo, coleta de dados, análise de dados, interpretação de dados, redação; NPS: desenho do estudo, interpretação de dados, redação; MJSB: pesquisa bibliográfica, desenho do estudo, coleta de dados, análise de dados, interpretação de dados, redação. Todos os autores revisaram o artigo e concordaram com o texto final submetido.

## REFERÊNCIAS

- Perez-Calatayud AA, Guillen-Vidana A, Fraire-Felix IS, Anica-Malagon ED, Briones Garduno JC, Carrillo-Esper R. [Metabolic control in the critically ill patient an update: hyperglycemia, glucose variability hypoglycemia and relative hypoglycemia]. *Cir Cir*. 2017;85(1):93-100, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.026>.
- Balloni A, Lari F, Giostra F. Evaluation and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Acta Biomed*. 2016;87(3):329-33.
- Kushimoto S, Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, Fujishima S, et al. Impact of blood glucose abnormalities on outcomes and disease severity in patients with severe sepsis: An analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. *PloS One*. 2020;15(3):e0229919, Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229919>.
- Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Care Med*. 2017;43(1):1-15, Doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4523-0>.
- Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):627-35, Doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819826111>.
- 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, Doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cf710e>.
- Sun B, Luo Z, Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):9, Doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01200-7>.
- American Diabetes A. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S173-S81, Doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S015>.
- Rodriguez-Calero MA, Barcelo Llodra E, Cruces Cuberos M, Blanco-Mavillard I, Perez Axartell MA. Effectiveness of an evidence-based protocol for the control of stress-induced hyperglycaemia in critical care. *Enferm Intensiva* 2019;30(1):4-12, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2018.01.004>.
- Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, Orme JF, Holmen J, Hirshberg EL. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin. *Crit Care*. 2014;18(2):R86, Doi: <https://doi.org/10.1186/cc13851>.
- Akirov A, Diker-Cohen T, Masri-Iraqi H, Shimon I. High Glucose Variability Increases Mortality Risk in Hospitalized Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2230-41, Doi: <https://doi.org/10.1186/cc13851>.

- org/10.1210/jc.2017-00450.
12. Umpierrez GE, B PK. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci.* 2018;356(6):518-27, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.09.010>.
  13. Kulkarni H, Bihari S, Prakash S, Huckson S, Chavan S, Mamtani M, et al. Independent Association of Glucose Variability With Hospital Mortality in Adult Intensive Care Patients: Results From the Australia and New Zealand Intensive Care Society Centre for Outcome and Resource Evaluation Binational Registry. *Crit Care Explor.* 2019;1(8):e0025, Doi: <https://doi.org/10.1097/CCE.000000000000025>.
  14. Cheng X, Zhang S, Wen Y, Shi Z. Clinical significance of sirtuin 1 level in sepsis: correlation with disease risk, severity, and mortality risk. *Braz J Med Biol Res.* 2020;54(2):e10271, Doi: <https://doi.org/10.1590/1414-431X202010271>.
  15. Huang J, Xuan D, Li X, Ma L, Zhou Y, Zou H. The value of APACHE II in predicting mortality after paraquat poisoning in Chinese and Korean population: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017;96(30):e6838, Doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006838>.
  16. Medronho RA, Block KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia.* São Paulo: Editora Atheneu; 2009.
  17. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M., Coopersmith C, Craig M, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Med.* 2021;49(11):e1063-e1143, Doi: 10.1097/CCM.0000000000005337
  18. Garcia de Lorenzo YMA. Seventh Jesus Culebras Lecture. Systemic inflammatory response and multi organic dysfunction/failure following aggression: metabolic implications. *Nutr Hosp.* 2017;34(1):244-50, Doi: <https://doi.org/10.20960/nh.1001>.
  19. Preechasuk L, Suwansaksri N, Ipichart N, Vannasaeng S, Permpikul C, Sriwijitkamol A. Hyperglycemia and glycemic variability are associated with the severity of sepsis in nondiabetic subjects. *J Critical Care.* 2017;38:319-23, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.12.005>.
  20. Chao WC, Tseng CH, Wu CL, Shih SJ, Yi CY, Chan MC. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):17, Doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-0635-3>.
  21. Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, Cavallaro C, Ricottini E, Manfrini S, et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(8):e3047, Doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3047>.
  22. 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 Critical Care.* 2016;36:13-7, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.010>.
  23. Bellaver P, Schaeffer AF, Dullius DP, Viana MV, Leitao CB, Rech TH. Association of multiple glycemic parameters at intensive care unit admission with mortality and clinical outcomes in critically ill patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):18498, Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55080-3>.
  24. Singh M, Upreti V, Singh Y, Kannapur AS, Nakra M, Kotwal N. Effect of Glycemic Variability on Mortality in ICU Settings: A Prospective Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):632-5, Doi: [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_11\\_18](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_11_18).
  25. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97, Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>.
  26. Issarawattana T, Bhurayanontachai R. Maximal Glycemic Difference, the Possible Strongest Glycemic Variability Parameter to Predict Mortality in ICU Patients. *Crit Care Res Pract.* 2020;5071509, Doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5071509>.
  27. Cruz Gomes LM, Rodríguez Guillén JH, Monarez Zepeda E, Galindo Martín CA, Pérez Galavis BS, Aportela Vasquéz VA. La variabilidad de la glucemia en pacientes críticamente enfermos: el manejo deberá ser personalizado. *Med Crit.* 2017;31(2):78-83.

Recebido: 14.12.2022

Aceito: 26.06.2024