

## ***Hiperglicemia e Variabilidade Glicêmica em Pacientes Internados e seus Impactos na Morbidade e Mortalidade: Uma Revisão Integrativa da Literatura***

Larissa Peixoto Maia<sup>1</sup>

Pedro Walisson Gomes Feitosa<sup>2</sup>

Patrícia Cristiane Bezerra Tavares Mauriz<sup>3</sup>

Lorena Peixoto Maia<sup>4</sup>

Melina Maria Batista Silva<sup>5</sup>

Paloma Nóbrega Rodrigues<sup>6</sup>

**Abstract:** The constant change in plasma glucose is related to increased mortality, morbidity, length of stay and complications in patients in the hospital context. Dysglycemia increases the risk of infections, thrombosis and leads to slower wound healing. The main objective of this work was to carry out a literature review of the literature regarding the assessment and management of glycemic variability in hospitalized patients. An electronic search was performed for articles published in journals indexed through the PubMed database, using the following combination of descriptors verified in the MESH database: “Glycemic Control” OR “Blood Glucose” AND “Patient Readmission”, AND “Inpatients” OR “Hospitalization”. Studies published between January and September 2022 were admitted. People with diabetes mellitus (DM) are more likely to be hospitalized due to comorbidities and complications specific to their disease. Hyperglycemia in hospitalized patients, even in the absence of a known diagnosis of diabetes, is associated with higher mortality and longer mean length of stay.

**Keywords:** Glycemia; hospital; diabetes mellitus; Hospitalization.

**Resumo:** A alteração constante da glicose plasmática está relacionada ao aumento da mortalidade, morbidade, tempo de internação e complicações em pacientes no contexto hospitalar. A disglícemia aumenta o risco de infecções, trombose e leva a uma cicatrização mais lenta de feridas. Este trabalho teve como principal objetivo realizar uma revisão bibliográfica da literatura quanto a avaliação e o manejo da variabilidade glicêmica em pacientes internados. Foi realizada uma busca eletrônica por artigos publicados em periódicos indexados através da base de dados PubMed, usando a seguinte combinação de descritores verificados na base MESH: “Glycemic

<sup>1</sup> Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte - Estácio FMJ. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Regional do Cariri - HRC. larissapeixotomaia@hotmail.com.

<sup>2</sup> Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Cariri – UFCA. gomesfeitosa.walisson@outlook.com

<sup>3</sup> Médica de Família e comunidade.

<sup>4</sup> Graduação em Medicina - Estácio FMJ. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Agamenon Magalhães. Residência médica em Pneumologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

<sup>5</sup> Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte – FMJ. Residência em Clínica Médica pela Escola de Saúde Pública - CE. Residência em Endocrinologia e Metabolologia pela Universidade Federal do Ceará, no Hospital Universitário Walter Cantídio. melinamariabs@gmail.com;

<sup>6</sup> Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte - Estácio FMJ. Residência em Clínica Médica no Hospital Regional do Cariri pela Universidade Federal do Cariri.

Control” OR “Blood Glucose” AND “Patient Readmission”, AND “Inpatients” OR “Hospitalization”. Foram admitidos estudos publicados entre janeiro e setembro de 2022. Pessoas com diabetes mellitus (DM) têm maior probabilidade de serem hospitalizadas devido a comorbidades e complicações específicas de sua doença. A hiperglicemia em pacientes hospitalizados, mesmo na ausência de um diagnóstico conhecido de diabetes, está associada a maior mortalidade e maior tempo médio de internação.

**Palavras-chave:** Glicemia; hospitalar; diabetes mellitus; Internação.

## Introdução

Nos últimos anos, o diabetes mellitus (DM) cresce como uma preocupação de saúde global. A incidência de DM tipo 2 (DM2) aumenta progressivamente a cada ano, tornando-se a terceira ameaça à saúde mais perigosa depois de tumores malignos e doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (FRANCISCO et al., 2018; SBD, 2019-2020). Contudo, o aumento da glicemia pode surgir em pacientes com diabetes conhecido ou ainda não diagnosticado e, além disso, em pessoas sem alterações glicêmicas prévias, como consequência do estresse de uma doença aguda (“hiperglicemia de estresse”) ou expostos a medicações ou intervenções potencialmente hiperglicemiantes (glicocorticoides, octreotida, imunossupressores, nutrição enteral e parenteral) (MUZZY, 2021).

Nesse panorama, é importante o alinhamento de cuidado em saúde pela monitorização da glicemia na enfermagem, iniciada de imediato em todo paciente diabético e em não diabéticos com maior risco de desenvolver hiperglicemia ou hipoglicemia (OPAS, 2021). Logo, a hemoglobina glicada, na admissão hospitalar, tem papel fundamental para avaliação do controle glicêmico e para distinguir os pacientes diabéticos (ainda não diagnosticados) daqueles com hiperglicemia transitória (PAPADOKOSTAKI, TENTOLOURIS & LIBEROPOULOS, 2020).

Evidências atuais apontam a hiperglicemia como fator de risco independente para o aumento da mortalidade hospitalar. Diversas pesquisas referem que a glicose plasmática descontrolada aumenta a mortalidade, morbidade, tempo de internação e complicações gerais (NEVES et al., 2019). Além disso, a disglycemia aumenta o risco de infecções, trombose e cicatrização mais lenta de feridas. Diretrizes como as diretrizes da American Diabetes Association (ADA) e as diretrizes da Endocrine Society enfatizam a importância do controle da glicose em pacientes internados (BORBA et al., 2018). As declarações de consenso e as

diretrizes de prática clínica para o controle da glicemia em pacientes hospitalizados não críticos recomendam regimes que consideram as necessidades basais e prandiais de insulina versus regimes tradicionais de escala variável. Apesar dessas recomendações, a terapia basal-bolus é considerada complexa, e, portanto, seu uso no controle da glicemia tem sido limitado em muitos hospitais. Alguns dos problemas identificados com seu uso mais extensivo incluem medo de hipoglicemia, levando a doses iniciais insuficientes e inércia em relação ao ajuste rotineiro de doses de acordo com as mudanças nos requisitos dos pacientes hospitalizados (FARRUGIA; MANGION; FAVA; VELLA; GRUPPETTA, 2022).

A alta hospitalar é outro momento crucial para uma pessoa com DM conhecida ou diagnosticada na admissão. Deve haver um plano de alta estruturado e personalizado para evitar uma permanência prolongada no hospital, reduzir as taxas de reinternação e aumentar a satisfação do paciente. O paciente e/ou família deve receber educação terapêutica adequada ao tratamento domiciliar prescrito, especialmente se for diferente do que tinham anteriormente (CASTRO; PRADO; SILVA; MARCELLINI; ASSIS; FRANCO, 2022).

Além disso, é considerado fundamental para a equipe hospitalar garantir o acompanhamento adequado dos pacientes com diabetes até a visita de acompanhamento pela equipe de atenção primária e/ou endocrinologista/internista que fará o acompanhamento ambulatorial do paciente (FARRUGIA; MANGION; FAVA; VELLA; GRUPPETTA, 2022). Os programas hospitalares de gerenciamento de DM podem gerar melhores resultados e economia de custos, e as equipes especializadas em diabetes podem ajudar a reduzir as taxas de reinternação e a duração da internação, especialmente se estiverem envolvidas no cuidado de um paciente desde a admissão (CASTRO; PRADO; SILVA; MARCELLINI; ASSIS; FRANCO, 2022).

## Revisão Bibliográfica

Pessoas com diabetes mellitus (DM) têm maior probabilidade de serem hospitalizadas devido a comorbidades e complicações específicas de sua doença. Estima-se que até 35% de todos os pacientes hospitalizados tenham diabetes. (YAGO-ESTEBAN; VENTURAS; BLANCO; PÉREZ; FALCES; ROQUÉ; YUGUEROS; CARDETE; RENU; CAELLAS, 2022). A hiperglicemia (glicose plasmática de jejum  $\geq 7$  mmol/L ou uma glicose plasmática aleatória de  $\geq 11,1$  mmol/L) é frequente entre todos os pacientes hospitalares, com e sem diabetes melito. Pode estar relacionado a lesões traumáticas, nutrição parenteral,

medicamentos (como glicocorticóides) ou infecção. Estudos anteriores mostram que a glicose plasmática descontrolada aumenta a mortalidade, morbidade, duração da internação e complicações. Especificamente, a disglycemia aumenta o risco de infecções, trombose e cicatrização de feridas mais lenta. (ABUHASIRA; GROSSMAN, 2022).

Um novo conceito, variabilidade glicêmica (VG), surgiu e está associado à complicações crônicas, como micro e macroangiopatia. A VG corresponde a flutuações nos níveis de glicose no sangue durante um intervalo de tempo. Os mecanismos subjacentes aos efeitos deletérios da VG envolvem flutuações de curto prazo, induzindo disfunção endotelial, apoptose e estresse oxidativo. O aumento da VG pode contribuir para complicações oculares (ou seja, desenvolvimento e progressão de retinopatia), renais (risco de nefropatia e albuminúria) e cardiovasculares (ou seja, neuropatia autonômica cardíaca, síndrome coronariana aguda e desfecho funcional do AVC) (XU; SONG; WANG; ZHAO; MENG; XIA; XIE; YANG; GUO; ZHANG, 2022).

A relação da VG nos pacientes com COVID-19 também é causa de interesse observacional. Melhorar o controle glicêmico também se correlaciona com melhores resultados em pacientes com diabetes e COVID-19 (PAPADOKOSTAKI; TENTOLOURIS; LIBEROPOULOS, 2020). A hiperglicemia na admissão também foi associada a pior prognóstico, enquanto o controle glicêmico ideal durante a hospitalização está associado a uma redução significativa de citocinas inflamatórias, estado pró-coagulante e risco de doença grave e morte (PAPADOKOSTAKI; TENTOLOURIS; LIBEROPOULOS, 2020).

Zhu et al. mostraram que entre 7.337 casos confirmados de COVID-19 na China, os diabéticos com melhor controle da glicose (variabilidade glicêmica dentro de 70–180mg/dL; 3,9–10,0mmol/L) tiveram menor taxa de mortalidade do que os diabéticos com controle ruim (limite superior da variabilidade glicêmica >180mg/dL; >10,0mmol/L). Vale ressaltar que os pacientes do grupo bem controlado também apresentaram marcadores inflamatórios e de coagulação mais baixos (PCR, procalcitonina, dímeros d), necessitaram de tratamento significativamente menor (antivirais, antibióticos, antifúngicos, corticosteroides sistêmicos, imunoglobulina e drogas vasoativas) e tiveram menos necessidade de suplementação de oxigênio, bem como ventilação invasiva e não invasiva. (ZHU et al., 2020).

As diretrizes atuais para o tratamento de hiperglicemia também cobrem o manejo da hiperglicemia induzida por glicocorticoides (GC), incluindo a terapia com insulina basal-bolus. A hiperglicemia induzida pelos GCs é causada por vários mecanismos, incluindo resistência à insulina, aumento da gliconeogênese e disfunção das células beta. (YAGO-

ESTEBAN; VENTURAS; BLANCO; PÉREZ; FALCES; ROQUÉ; YUGUEROS; CARDETE; RENU; CAELLAS, 2022).

O mesmo intervalo-alvo e o manejo adequado são propostos para todas as outras causas de hiperglicemia intra-hospitalar. Nos últimos 10 anos, as diretrizes mudaram de um controle bastante rígido de níveis de glicose no sangue para regimes modificados com intervalos inferiores. Essa mudança de paradigma é baseada em estudos que mostram que um controle rígido, embora levando a menos infecções, não apresenta benefícios em termos de mortalidade, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Inversamente, um controle mais rígido implica em um aumento do risco de hipoglicemia. (XU; SONG; WANG; ZHAO; MENG; XIA; XIE; YANG; GUO; ZHANG, 2022).

Neste panorama, vários estudos nos últimos anos mostraram que a alta variabilidade da glicose durante a hospitalização, medida como coeficiente de variação (CV) e desvio padrão (DP), também foi associada ao aumento da mortalidade e tempo de internação para pacientes não críticos e gravemente enfermos com sepse e outros pacientes com infecções agudas (ATAMNA et al., 2019). Também foi levantada a hipótese de que o aumento da variabilidade da glicose desempenha um papel nas formas mais graves de influenza H1N1 (HULME et al., 2017).

## **Metodologia**

Foi realizada uma busca eletrônica por artigos publicados em periódicos indexados através da base de dados PubMed, usando a seguinte combinação de descritores verificados na base MESH: “Glycemic Control” OR “Blood Glucose” AND “Patient Readmission”, AND “Inpatients” OR “Hospitalization”, cruzadas por expressões booleanas AND e OR. Foram admitidos estudos publicados entre janeiro de 2017 e setembro de 2022.

Partindo da ferramenta PICO para delineamento da pergunta da revisão, evidenciou-se o seguinte norteamento: O descontrole glicêmico em pacientes internados relaciona-se com as taxas de mortalidade e morbidade?

Neste sentido, buscou-se compreender, através desta revisão de literatura, o que os estudos indexados explicam quanto este fenômeno clínico e sua interferência no cuidado ao paciente internado.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

(1) estudos originais sobre o descontrole glicêmico em pacientes internados; 2) estudos observacionais que mediram índices de mortalidade e morbidade em pacientes com descontrole glicêmico internados. Foram excluídos os estudos de revisão e Ensaios Aleatórios Controlados, relatos de caso, estudos com vieses metodológicos e resultados conflitantes; 3) não houve restrições quanto ao idioma.4) Estudos entre janeiro e setembro de 2022. 5) Estudos completos disponíveis.

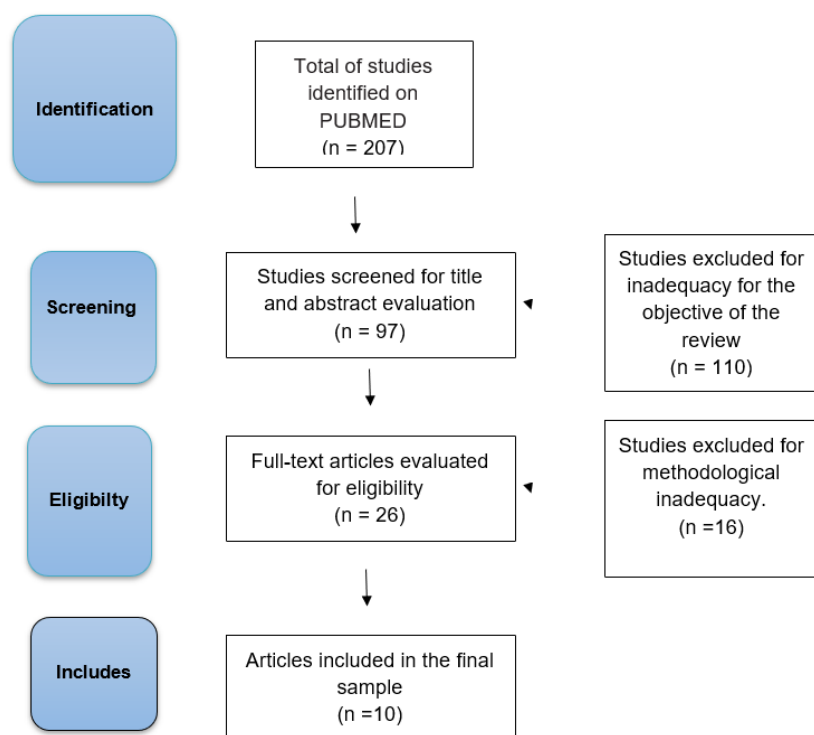
### *Extração de dados e resultados*

Os artigos restantes foram pesquisados em texto completo para determinar se eles atendiam aos critérios de inclusão ou não. Posteriormente, com base nas informações evidenciadas, foram delineados dois tópicos norteadores de revisão: 1) Principais causas de alterações glicêmicas em pacientes não diabéticos internados; 2) Impacto na morbidade e mortalidade deste grupo.

## **Resultados e Discussão**

Um total de 207 artigos foram identificados. A triagem do título e do resumo do artigo, 110 estudos foram removidos por não atenderem aos critérios de inclusão (ano e tipo de pesquisa), sendo apenas 10 incluídos na amostra final após leitura de texto completo (adequação metodológica), esquematizado em Figura-1. A descrição dos estudos incluídos na amostra final pode ser evidenciada em Tabela-1.

**Figura 1.** Fluxograma PRISMA esquematizando o processo de revisão bibliográfica.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

**Tabela 1.** Resumo de autores, ano e apresentação da conclusão dos estudos incluídos na amostra final do estudo.

| Nº | AUTORES E ANO              | CONCLUSÃO DO ESTUDO                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Farrugia et al., 2022      | A hiperglicemia está associada ao aumento das complicações e taxas de mortalidade.                                                                                                                                                                                              |
| 2  | Zongqing Lu et al., (2022) | O impacto da hiperglicemia na mortalidade em pacientes internados em UTI aumentou com a gravidade da sepse. O risco de mortalidade na UTI e hipoglicemia naqueles sem diabetes pré-existente foi menor ao manter a glicemia na faixa de 120-140 mg/dl.                          |
| 3  | Castro et al., 2022        | A variabilidade da glicemia foi maior entre os revascularizados e parece ser uma métrica interessante para nortear o controle glicêmico que utiliza insulina intravenosa na UTI, além dos desfechos clínicos que caracterizaram os pacientes valvares como de maior criticidade |

|    |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4  | Wei Xu et al., 2022                  | Hiperglicemia está significativamente associado à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com doença arterial coronariana, especialmente naqueles com pré-DM e DM                                                                                                                                                                                              |
| 5  | Ran Abuhasira e Alon Grossman (2022) | Entre pacientes hospitalizados com COVID-19 com e sem DM, o aumento da mortalidade hospitalar e o tempo de internação foram associados a maior variação de glicose, mas essa associação desaparece quando adicionamos marcadores inflamatórios agudos à análise                                                                                                  |
| 6  | GemaYago-Esteban et al., (2022)      | Integramos a liderança de uma enfermeira na equipe de atendimento e usamos uma ferramenta incorporada ao sistema de prescrição para que qualquer profissional pudesse iniciar a terapia com insulina basal-bolus de maneira padronizada e segura.                                                                                                                |
| 7  | Farrugia et al., 2022                | A hiperglicemia é um marcador prognóstico importante e pode indicar uma doença mais grave. Esses pacientes devem ser destacados para um maior nível de cuidado.                                                                                                                                                                                                  |
| 8  | Antonella Corcillo et al., (2022)    | Mais de um terço das pessoas com DM2 não tratadas anteriormente com insulina necessitaram de novo tratamento com insulina quando hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 e, desse grupo, 24% permaneceram em insulina 6 semanas após a alta.                                                                                                                  |
| 9  | Franziska Merkofer et al., (2022)    | Encontramos dois fenótipos de hiperglicemia induzida por glicocorticoide: um tipo mais leve que pode ser tratado com nenhum ou baixas doses de insulina, e um tipo grave que requer insulina basal-bolus ou pré-misturada. No tipo grave, insulina basal-bolus e pré-misturada foram igualmente eficientes para atingir as metas de tratamento.                  |
| 10 | Édouard Gerbaud et al., (2022)       | A variabilidade glicêmica (ou seja, DP > 50 mg/dL ou 2,70 mmol/L) é um poderoso fator preditivo independente de eventos cardíacos adversos maiores em médio prazo em pacientes diabéticos hospitalizados com insuficiência cardíaca aguda. Uma VG alta deve pelo menos alertar os médicos responsáveis pelos pacientes sobre seu potencial risco cardiovascular. |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

## Principais causas de alteração glicêmica em pacientes hospitalizados

A elevação da glicemia é comumente descrita como um determinante independente do prognóstico de pacientes graves, bem como um marcador da gravidade da doença. A fisiopatologia deste processo compreende a liberação de hormônios de estresse contra regulatórios (corticosteroides e catecolaminas) e mediadores pró-inflamatórios, administração de corticosteroides exógenos, vasopressores e soluções parenterais com dextrose (FORTI et al., 2019).

Além disso, a gliconeogênese, que tem o glucagon como mediador primário (assim como o cortisol e a adrenalina), é também um dos principais contribuintes para a hiperglicemia de estresse (OLIVEIRA et al., 2017). A enfermidade grave também desorganiza o sistema imune e a resposta inflamatória. Essa última torna inespecífica, produzindo estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, morte celular, lesão tissular e, portanto, culmina com a insuficiência orgânica (FORTI et al., 2019).

**Figura 2** - Mecanismos da hiperglicemia de estresse.



Fonte: Adaptado de Viana et al., (2014).

Neste panorama, em um estudo italiano recente, a resistência persistente à insulina e a disfunção das células  $\beta$  foram demonstradas durante a admissão por infecção por SARS-CoV-2. O uso de dexametasona demonstrou reduzir a mortalidade em 28 dias em pacientes admitidos com infecção por SARS-CoV-2 que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigênio isolado na randomização em comparação com aqueles que não receberam suporte respiratório. Portanto, a dexametasona foi amplamente prescrita em pacientes internados no hospital durante a 2ª onda. A hiperglicemia induzida por glicocorticoides é uma complicação bem conhecida (CORCILLO et al., 2022).

Os principais mecanismos que levam à hiperglicemia são o aumento da resistência à insulina e da produção de glicose via gliconeogênese hepática e a inibição da produção e secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Em uma coorte de 810 pacientes com diabetes, descreveram um aumento significativo de choque séptico, lesão renal aguda e lesão cardíaca aguda em pacientes com diabetes mal controlado definido como glicose no sangue > 180 mg/dl, em comparação com pacientes bem controlados com diabetes (GERBAUD et al., 2022).

O controle ideal da glicose com insulina pode reduzir marcadores inflamatórios e índices prognósticos, como níveis de IL-6 e D-dímero e resultados clínicos. Nesse sentido, ainda cabe pontuar que o controle a longo prazo do diabetes, refletido pela HbA<sub>1c</sub>, é um preditor independente de mortalidade por Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (CORCILLO et al., 2022).

Os mecanismos subjacentes aos efeitos deletérios da VG envolvem flutuações de curto prazo, induzindo disfunção endotelial, apoptose e estresse oxidativo. O aumento da VG pode contribuir para complicações oculares (progressão da retinopatia), renais (risco de nefropatia e albuminúria) e cardiovasculares (ou seja, neuropatia autonômica cardíaca, síndrome coronariana aguda e resultado funcional de acidente vascular cerebral) (GERBAUD et al., 2022).

Neste contexto, a literatura refere uma correlação interessante entre VG e remodelamento ventricular esquerdo. VG elevada pode refletir maior ativação do sistema neuro-hormonal, que é sabidamente deletério na ICC. Atualmente as diretrizes atuais sobre o manejo do diabetes em pacientes com Insuficiência Cardíaca propõem que o controle glicêmico baseado em insulina deve ser considerado em casos de hiperglicemia ( $> 10$  mmol/L ou  $> 180$  mg/dL) com a meta adaptada às possíveis comorbidades (CORCILLO et al., 2022).

Muitos métodos têm sido propostos para medir o VG de curto e longo prazo, mas ainda não existe um “padrão ouro” universalmente aceito (FORTI et al., 2019).

### **Variabilidade glicêmica na sepse**

À priori, a sepse é o resultado de uma descompensação hemodinâmica decorrente da presença de agentes infecciosos e mediadores inflamatórios na circulação sanguínea, culminando em um baixo fluxo na microcirculação. Neste evento decorrem diversas alterações sobrepostas no metabolismo celular e bioquímico. Nesse sentido, a oferta inadequada de oxigênio aos tecidos pela queda do fluxo sanguíneo nos capilares e da redução do débito cardíaco contribui essas graves repercussões orgânicas. Os mecanismos responsáveis pela disfunção orgânica na sepse podem ser agrupados em sistêmicos ou órgão-específicos. Dentre os mecanismos sistêmicos, são evidentes as alterações na função vascular e no metabolismo da glicose (ASSUNCAO; CORRÊA; BRAVIM; SILVA, 2015).

Neste panorama, estudos evidenciam que dentre os pacientes com sepse grave e choque séptico, o risco de hipoglicemia e hiperglicemia é mais elevado. Um estudo multicêntrico randomizado (Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis - VISEP Trial), que comparou o tratamento insulínico convencional ao intensivo, ainda analisou o uso de fluidos para ressuscitação (pentastarch 10% versus ringer lactato modificado). Esta avaliação informou que não houve qualquer benefício do controle glicêmico estrito em pacientes com sepse grave, sendo que esta pesquisa foi encerrada precocemente, por questões de segurança, haja vista uma elevada recorrência de hipoglicemia. Além disso, no estudo NICE-SUGAR, a pesquisa de um subgrupo não evidenciou qualquer melhora na mortalidade em pacientes com sepse grave. Por isso, é importante frisar que as diretrizes da campanha Surviving Sepsis recomendam iniciar terapia insulínica após duas

medidas consecutivas de glicemia acima de 180mg/dl e o nível superior do alvo como  $\leq 180$ mg/dl (PEREIRA,et al.,2022).

### *Alteração glicêmica e seu impacto na morbidade e mortalidade de pacientes internados*

#### **Relação da hiperglicemia com pacientes infectados por SARS-CoV-2**

Diversos estudos atuais relatam um risco significativamente maior de morte em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 que apresentavam hiperglicemia não controlada (definida como 2 valores de glicose no sangue,  $>180$  mg/dl em qualquer período de 24 horas), mas não foram diagnosticados como pessoas com diabetes ( $HbA1c < 6,5\%$ ), em comparação com pacientes com diabetes conhecido. Isso sugere um papel importante da hiperglicemia induzida pelo estresse (CORCILLO et al., 2022).

O diabetes tem sido associado a um maior risco de internação em unidade de terapia intensiva e mortalidade em pacientes admitidos com infecção por SARS-CoV-2. Os efeitos diretos deste vírus no pâncreas foram descritos anteriormente. Hiperglicemia e acetonemia induzidas por comprometimento direto da função das células  $\beta$  e trans diferenciação de células  $\beta$  com secreção reduzida de insulina foram relatadas (PEREIRA,et al.,2022).

Um estudo retrospectivo com 1.122 pacientes em 88 hospitais dos EUA mostrou que pacientes com COVID-19 e diabetes e/ou hiperglicemia não controlada tiveram maior tempo de internação e mortalidade acentuadamente maior do que pacientes sem diabetes e/ou hiperglicemia não controlada (PAPADOKOSTAKI; TENTOLOURIS; LIBEROPOULOS, 2020). Em uma análise de subconjunto de pacientes sem evidência de diabetes antes da admissão que desenvolveram hiperglicemia no hospital, a mortalidade foi 7 vezes maior, levantando assim a possibilidade de que a hiperglicemia aguda seja um fator de risco independente para mortalidade em COVID-19 (BODE et al., 2020).

O controle glicêmico subótimo antes e durante a hospitalização é um fator de risco para resultados adversos em pessoas com diabetes e infecção por SARS-CoV-2. Muitas meta-análises relataram um risco aumentado de 2 a 3 vezes de infecção grave por SARS-CoV-2 e mortalidade em pessoas com diabetes. Em comparação com pessoas sem diabetes, foi relatado que pessoas com diabetes têm maior mortalidade. Além disso, uma hemoglobina glicada

elevada (HbA1c > 9%) foi associada a um risco aumentado de quase 60% de hospitalização por pneumonia (CORCILLO et al., 2022).

A insulina geralmente em altas doses é frequentemente necessária para controlar a hiperglicemia associada à infecção grave por SARS-CoV-2 em pessoas com diabetes. Em uma coorte italiana recente de 551 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e sem histórico conhecido preexistente de diabetes, entre 46% dos pacientes com hiperglicemia durante a admissão, anormalidades glicêmicas foram encontradas nos participantes pelo menos 2 meses após a recuperação. Destarte, mais da metade das pessoas que precisam de insulina durante a hospitalização permanecem com insulina no momento da alta e pelo menos 6 semanas após a alta, sendo que cerca de 20% continuam necessitando de tratamento com insulina por tempo indeterminado (PEREIRA, et al., 2022; CORCILLO et al., 2022).

### **Relação da VG com eventos cardiovasculares**

Pesquisadores referem uma associação entre VG elevada e óbito hospitalar em pacientes internados por ICC. Bem como é denotado que VG precoce (medida nas primeiras 24h da admissão na UTI) pode ser um preditor independente de mortalidade em um segmento médio de 10,4 meses. A VG elevada deve pelo menos alertar os médicos responsáveis pelos pacientes sobre seu potencial risco cardiovascular (GERBAUD et al., 2022).

Ainda não é denotado um consenso quanto ao controle intensivo da glicemia com melhores desfechos em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). No estudo DIGAMI, os pacientes foram randomizados para receber infusão endovenosa de insulina/glicose durante as primeiras 24 horas após a admissão, seguida por administração subcutânea de insulina de ação imediata e intermediária, quatro vezes ao dia, por pelo menos 3 meses, ou tratamento padrão de DM a critério do profissional responsável (OMER BAR & DORON ARONSON et al., 2022). Mesmo os pacientes no grupo intervenção (que receberam infusão de insulina/glicose) tenha apresentado ligeira redução na mortalidade intra-hospitalar (9,1% versus 11,1%, não significativa) e mortalidade aos 3 meses (12,4% versus 15,6%, não significativa), apenas a mortalidade após 1 ano foi significativamente mais baixa no grupo intervenção (18,6% versus 26,1%; redução relativa da mortalidade, 28%; intervalo de confiança de 95% - IC95%: 8-45%), levando à discussão se o benefício foi devido ao controle

agudo na UTI ou ao subsequente controle clínico intensivo (GERBAUD et al., 2022; MALMBERG et al. 1995).

Definiu-se alto risco cardíaco como dois ou mais dos critérios a seguir: idade  $\geq 70$  anos, história prévia de IAM, história de insuficiência cardíaca congestiva, ou tratamento digitálico em andamento (“Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves”). Os pacientes foram classificados em quatro faixas predefinidas segundo o histórico de uso de insulina e risco cardíaco: (1) sem insulina e baixo risco; (2) insulina e baixo risco; (3) sem insulina e alto risco; e (4) insulina e alto risco. Todos os demais aspectos do controle do IAM foram similares em ambos os grupos (FARRUGIA et al., 2022).

Nesse grupo, a redução relativa na mortalidade foi de 51% (19-70%;  $p=0,004$ ) após o seguimento de 1 ano. Uma meta-análise de 11 estudos clínicos randomizados que incluiu mais de 23 mil pacientes de IAM não mostrou qualquer benefício do uso de protocolos de controle glicêmico intensivo. Devemos frisar que se trata de pacientes não infectados, com doença cardíaca estabelecida, sem outro evento adverso que ocasione hiperglicemia por estresse (OMER BAR & DORON ARONSON et al., 2022; VIANA, et al., 2014).

### **Hiperglicemia nos cuidados neurológicos graves**

Neste âmbito de análise, em uma pesquisa transversal em pacientes com AVC isquêmico que desenvolveram hiperglicemia sem história pregressa de diabetes, o controle intensivo da glicemia se associou com melhora do desempenho neurológico aos 30 dias, medido segundo o escore da ferramenta National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), quando comparado ao controle glicêmico convencional. Em outro panorama de análises, um trabalho que incluiu estudos em pacientes graves neurológicos, evidenciou que o controle glicêmico estrito não foi associado com o impacto na mortalidade, porém, um alvo glicêmico menos estrito (140-180mg/dl) associou-se com menos desfechos neurológicos desfavoráveis (FUENTES et al., 2020)

### **Desafios para melhoria do controle glicêmico em pacientes críticos internados**

Nesse cenário de variabilidade fisiopatológica e terapêutica, diversos desafios na prática do cuidado do diabetes em ambiente hospitalar limitam a atuação dos clínicos. Há uma

complexidade significativa na coleta e processamento de dados de acompanhamento diário na avaliação de diabetes, controle glicêmico e tratamento com insulina em pacientes com doença aguda internados. A literatura refere que existem muitas barreiras práticas entre vários provedores de diferentes disciplinas e níveis de treinamento. Estes obstáculos parecem prevalecer apesar da defesa da melhoria das práticas clínicas e dos sistemas de saúde (OMER BAR & DORON ARONSON et al., 2022).

Neste contexto, a realidade do Hospital Regional do Cariri também incorpora grandes desafios, parte disso devido à falta de um protocolo clínico diagnóstico e terapêutico direcionado ao controle da variabilidade glicêmica, bem como pela sobrecarga da equipe multidisciplinar.

Logo, há uma necessidade de identificar e testar ideias inovadoras para melhorar a qualidade do tratamento do diabetes nos hospitais, como treinamento de equipe multidisciplinar, protocolos estabelecidos de comunicação em equipe e inserção de tecnologias, como prontuários eletrônicos. Essas são deficiências reconhecidas no desempenho da prática e na prestação de cuidados de saúde no ambiente de internação e nas transições de cuidados. Independentemente, os cuidados com o diabetes em pacientes internados garantem o desempenho ideal dos provedores para atender às metas de atendimento esperadas, e as equipes dos hospitais se responsabilizam pela prestação dos cuidados mais seguros e eficazes (FARRUGIA et al., 2022).

## **Conclusão**

Portanto, é evidente que são necessárias abordagens multidisciplinares inovadoras para projetar suporte à decisão clínica para otimizar o gerenciamento glicêmico hospitalar. Diretrizes bem desenvolvidas de cuidados com diabetes em pacientes internados e transições cuidadosas de cuidados alinhadas com padrões de recomendações práticas são necessárias. Essa noção ganha relevância adicional considerando que eventos de hiperglicemia e hipoglicemia em indivíduos hospitalizados estão associados a desfechos desfavoráveis, incluindo maior risco de morbidade e mortalidade.

O controle glicêmico adequado do paciente internado é incentivado pela evidência de melhores resultados clínicos e utilização satisfatória dos recursos hospitalares, como reduções nas taxas de internação e reinternação. Os padrões para o tratamento do diabetes em pacientes internados estão bem definidos, e espera-se que os programas de gerenciamento ocorram dentro dos sistemas de saúde que apoiem as melhores práticas e promovam o desempenho clínico ideal.

## Referências

ABUHASIRA, Ran; GROSSMAN, Alon. Glucose variability is a marker for COVID-19 severity and mortality. **Archives Of Endocrinology And Metabolism**, [S.L.], p. 1-20, 11 out. 2022. Archives of Endocrinology and Metabolism. <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000527>.

BODE; GARRETT; MESSLER; MCFARLAND; CROWE; BOOTH; Klonoff; Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2020 doi: 10.1177/1932296820924469. 193229682092446. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

FUENTES, Blanca; PASTOR-YBORRA, Silvia; GUTIÉRREZ-ZÓÑIGA, Raquel; VILLAR, Noemí González-Pérez de; CELIS, Elena de; RODRÍGUEZ-PARDO, Jorge; FRUTOS, Mari Carmen Gómez-De; LASO-GARCÍA, Fernando; GUTIÉRREZ-FERNÁNDEZ, María; ORTEGA-CASARRUBIOS, Mángel. Glycemic variability: prognostic impact on acute ischemic stroke and the impact of corrective treatment for hyperglycemia. the glias-iii translational study. **Journal Of Translational Medicine**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-15, 4 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02586-4>.

ZHU et al., Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020 doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

YAGO-ESTEBAN, Gema; VENTURAS, Montse; BLANCO, Jesús; PÉREZ, Inma; FALCES, Carlos; ROQUÉ, Mercè; YUGUEROS, Xavier; CARDETE, Laura; RENU, Arturo; CAELLAS, David. Blood glucose monitoring during hospitalisation: advanced practice nurse and semi-automated insulin prescription tools. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed.)**, [S.L.], v. 69, n. 7, p. 500-508, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endien.2022.07.008>.

FARRUGIA, Yvette; MANGION, Jessica; FAVA, Marie-Claire; VELLA, Christine; GRUPPETTA, Mark. Inpatient hyperglycaemia, and impact on morbidity, mortality and re-hospitalisation rates. **Clinical Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 325-331, jul. 2022. Royal College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2022-0112>.

XU, Wei; SONG, Qirui; WANG, Xiang; ZHAO, Zinan; MENG, Xuyang; XIA, Chenxi; XIE, Yibo; YANG, Chenguang; GUO, Ying; ZHANG, Yatong. Association of stress hyperglycemia ratio and in-hospital mortality in patients with coronary artery disease: insights from a large cohort study. **Cardiovascular Diabetology**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-20, 19 out. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01645-y>.

CASTRO, Cíntia Maria Mesquita de; PRADO, Lílían Moreira do; SILVA, Renata Flávia Abreu da; MARCELLINI, Paulo Sérgio; ASSIS, Allan Peixoto de; FRANCO, Andrezza Serpa. Comportamento glicêmico de pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca: estudo de coorte [glycemic behavior of patients in the postoperative period of heart surgery]. **Revista Enfermagem Uerj**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 1-20, 27 jul. 2022. Universidade de Estado do Rio de Janeiro. <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2022.64079>.

ATAMNA; AYADA; AKIROV; SHOCHAT; BISHARA; ELIS; High blood glucose variability is associated with bacteremia and mortality in patients hospitalized with acute infection. *QJM*. 2019;112(2):101-6.

PAPADOKOSTAKI, Eleni; TENTOLOURIS, Nikolaos; LIBEROPOULOS, Evangelos. COVID-19 and diabetes: what does the clinician need to know?. **Primary Care Diabetes**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 558-563, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2020.06.010>.

HULME; GALLO; SHORT; Influenza virus and glycemic variability in diabetes: A killer combination? *Front Microbiol*. 2017;8:861.

ASSUNCAO, Murillo Santucci Cesar de; CORRÊA, Thiago Domingos; BRAVIM, Bruno de Arruda; SILVA, Eliézer. How to choose the therapeutic goals to improve tissue perfusion in septic shock. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 441-447, 21 ago. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082015rw3148>.

MONNIER; COLETTE; OWENS. Glucose variability and diabetes complications: risk factor or biomarker? Can we disentangle the “Gordian Knot”? *Diabetes Metab*. 2021;47(3):101225.

CORCILLO; SAQIB; SITHAMPARANATHAN; KHANAM; WILLIAMS; GULATI; KARIYAWASAM; KARALLIEDDE; Clinical Features and Changes in Insulin Requirements in People with Type 2 Diabetes Requiring Insulin When Hospitalised with SARS-CoV-2 Infection. *Int J Endocrinol*. 2022 Feb 26;2022:8030765. doi: 10.1155/2022/8030765. PMID: 35256883; PMCID: PMC8898117.

GERBAUD; BOUCHARD DE LA POTERIE; BAUDINET; MONTAUDON; BEAUVIEUX; LEMAÎTRE; CETRAN; SEGUY; PICARD; VÉLAYOUDOM; OUATTARA; KABORE; COSTE; DOMINGUES-DOS-SANTOS; CATARGI. Glycaemic Variability and Hyperglycaemia as Prognostic Markers of Major Cardiovascular Events in Diabetic Patients Hospitalised in Cardiology Intensive Care Unit for Acute Heart Failure. *J Clin Med*. 2022 Mar 11;11(6):1549. doi: 10.3390/jcm11061549. PMID: 35329874; PMCID: PMC8951492.

OMER BAR & DORON ARONSON, Hyperlactataemia and acid–base disturbances in normotensive patients with acute heart failure, *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, Volume 11, Issue 3, March 2022, Pages 242–251, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac005>

FARRUGIA; MANGION; FAVA; VELLA; GRUPPETTA. Inpatient hyperglycaemia, and impact on morbidity, mortality and re-hospitalisation rates. *Clin Med (Lond)*. 2022 Jul;22(4):325-331. doi: 10.7861/clinmed.2022-0112. PMID: 35882487; PMCID: PMC9345222.

BORBA, A. K. D. O. T., Marques, A. P. D. O., Ramos, V. P., Leal, M. C. C., Arruda, I. K. G. D., & Ramos, R. S. P. D. S. (2018). Fatores associados à adesão terapêutica em idosos diabéticos assistidos na atenção primária de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23, 953-961.

MALMBERG et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jul;26(1):57-65. doi: 10.1016/0735-1097(95)00126-k. PMID: 7797776.

COELHO, Amanda Batista et al. Emergências hiperglicêmicas e seus impactos na sala de emergência: uma revisão de literatura Hyperglycemic emergencies and their impacts in the emergency room: a literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 4, p. 15103-15114, 2021. 17

FORTI, A. C. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo, SP: Clannad, 2019.

FRANCISCO, P. M. S. B., SEGRI, N. J., BORIM, F. S. A., MALTA, D. C. Prevalência simultânea de hipertensão e diabetes em idosos brasileiros: desigualdades individuais e contextuais. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23, 3829- 3840. 2021.

MUZY, J., CAMPOS, M. R., EMMERICK, I., SILVA, R. S. D., SCHARMM, J. M. D. A. Prevalência de diabetes mellitus suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cadernos de Saúde Pública*, 37. 2021.

NERY, M. Hipoglicemia como fator complicador no tratamento do diabetes melito tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(2), 288-298. 2008. NEVES, R. G.,

OLIVEIRA, J. E. P. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo, SP: Clannad, 2017.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS. OMS lança novo pacto global para acelerar ações de combate à diabetes. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/15-4-2021-oms-lanca-novo-pacto-global-para-acelerar-aco-es-combate-diabetes#:~:text=Risco%20de%20morte%20precoc%20por%20diabetes%20est%C3%A1%20aumentando&text=%C3%89%20a%20%C3%BAnica%20doen%C3%A7a%20n%C3%A3o,com%20COVID%2D19%20t%C3%AAm%20diabetes>. Acesso em 24 set. 2022.

PAPADOKOSTAKI, Eleni; TENTOLOURIS, Nikolaos; LIBEROPOULOS, Evangelos. COVID-19 and diabetes: What does the clinician need to know?. *Primary care diabetes*, 14.5: 558-563. 2020.

PARAIZO, C. M. S., ISIDORO, J. G., TERRA, F., Dázio, E. M. R., FELIPE, A. O. B., FAVA, S. M. C. L. Conhecimento do enfermeiro da atenção primária de saúde sobre diabetes mellitus. *Revista de Enfermagem UFPE on line*, 12(1), 179-188. 2018.

PEREIRA J. A.; BERTOLIN M. A. T.; PEREIRA G. D. C.; CORGOZINHO L. C.; FARIA L. A. da M.; PEREIRA M. S. M. Atualizações sobre retinopatia diabética: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 49, p. e3428, 4 jun. 2020.

•

### How to cite this article (APA format):

Maia, L.P.; Feitosa, P.W.G.; Mauriz, P.C.B.T.; Maia, L.P.; Silva, M.M.B.; Rodrigues, P.N. (2023). Hiperglicemia e Variabilidade Glicêmica em Pacientes Internados e seus Impactos na Morbidade e Mortalidade: Uma Revisão Integrativa da Literatura. *Am. In. Mult. J.*, Jun. (13) 7, 24-41.