

**IMPACTO DA VARIABILIDADE GLICÊMICA E DA HIPOGLICEMIA NA
MORTALIDADE E NO TEMPO DE INTERNAMENTO EM PACIENTES
IDOSOS**

Curitiba 2017

Danielle Bruginski

**IMPACTO DA VARIABILIDADE GLICÊMICA E DA HIPOGLICEMIA NA
MORTALIDADE E NO TEMPO DE INTERNAMENTO EM PACIENTES
IDOSOS**

Dissertação apresentada como exigência para
obtenção do grau de Mestre em Ciências da
Saúde da Pontifícia Universidade Católica do
Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Dalton Bertolim Précoma

Curitiba 2017

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central

B891i
2017 Bruginski, Danielle
 Impacto da variabilidade glicêmica e da hipoglicemia na mortalidade e no
 tempo de internamento em pacientes idosos / Danielle
 Bruginski ; orientador, Dalton Bertolim Précoma. -- 2017
 64 f. : il. ; 30 cm

 Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
 Curitiba, 2017.
 Inclui bibliografias

 1. Idosos – Saúde e higiene. Carga glicêmica. 2. Diabetes. 3. Sistema
 cardiovascular. 4. Hemoglobina. 5. Hipoglicemia. 6. Hiperglicemia.
 I. Précoma, Dalton Bertolim. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título

CDD 20. ed. – 613.70565



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos dezoito dias do mês de agosto de 2017 às 09hs e 30min., realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação "IMPACTO DA VARIABILIDADE GLICÊMICA E DA HIPOGLICEMIA NA MORTALIDADE E NO TEMPO DE INTERNAMENTO EM PACIENTES IDOSOS" apresentado por **Danielle Bruginski** para obtenção do título de mestre; Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Dalton Bertolim Précoma – Presidente (PUCPR)	
Prof. Dr. Emilton Lima Junior (PUCPR)	
Profª. Drª. Rosana Bento Radominski (UFPR)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Dalton Bertolim Précoma

Conceito:

Prof. Dr. Emilton Lima Junior

Conceito:

Profª. Drª. Rosana Bento Radominski

Conceito:

Parecer Final:

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Dalton Bertolim Précoma
Presidente da Banca Examinadora

Profª. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

AGRADECIMENTOS

Agradeço à família, pela paciência e pelo apoio, principalmente à minha mãe. Agradeço também à minha grande amiga, Professora Dra. Antonia Maria do Prado, pelo incentivo excepcional.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre variabilidade glicêmica (VG), hipoglicemia e os seguintes desfechos: tempo de internamento e mortalidade em até 90 dias (desfecho principal) em pacientes idosos não criticamente enfermos durante internamento. **Materiais e métodos:** Foram analisados os internamentos de 2.237 pacientes idosos admitidos no Hospital do Idoso Zilda Arns num período de dois anos e meio. Foram selecionados os pacientes que tiveram no mínimo duas glicemias capilares realizadas ao dia, em média. A VG foi avaliada pelo desvio padrão (DP) e pelo coeficiente de variação (CV). As hipoglicemias foram definidas como níveis de glicose menores que 70 mg/dl. O índice de comorbidades utilizado foi o Escore de Charlson. Na análise multivariada foram ajustados os modelos de Regressão Logística e de Regressão Linear Múltipla em modelos separados para o DP, CV e hipoglicemia. **Resultados:** Após aplicados os critérios de exclusão, restaram 687 internamentos. Destes, 305 (44,4%) eram homens e 382 (55,6%) mulheres, com média de idade de $77,86 \pm 9,25$ anos (IC 95%: 60 a 104). Os resultados da análise multivariada apontaram uma associação entre a VG avaliada pelo CV e maior tempo de internamento ($p=0,048$). A mortalidade foi associada à hipoglicemia ($p=0,005$) e à média glicêmica ($p=0,036$). Outras variáveis como idade ($p<0,001$), Escore de Charlson ($p<0,001$), necessidade de dieta enteral ($p<0,001$) e uso de corticosteroides ($p=0,007$) foram também associadas ao desfecho principal. **Conclusão:** Os resultados indicam que a VG é associada de modo independente ao maior tempo de internamento e que a hipoglicemia e a média glicêmica são associadas à maior mortalidade em pacientes idosos não criticamente enfermos.

Palavras-chave: variabilidade glicêmica, glicemia, idosos, diabetes mellitus, hemoglobina glicosilada, risco cardiovascular, hiperglicemia, hipoglicemia, tempo de internamento.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the association between glycemic variability (GV), hypoglycemia and both the length of stay (LOS) and 90-day mortality (main endpoint) in noncritically ill hospitalized elderly patients. **Research design and methods:** The medical records of 2, 237 elderly patients admitted to the Hospital do Idoso Zilda Arns during a 2.5-year period were reviewed. Patients with point-of-care glucose monitoring and a minimum of two glucose values per day on average were selected. GV was assessed by standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV). Cases of hypoglycemia were defined as glucose levels below 70 mg/dl. The prognostic index used was the Charlson Comorbidity Index. Data were analyzed with multiple linear and logistic multivariate regression analysis in separate models for SD, CV and hypoglycemia. **Results:** After exclusions, 687 admissions comprised the sample, with 305 (44.4%) men and 382 (55.6%) women, with a mean age of 77.86 ± 9.25 years (95% CI: 60 to 104). The results of adjusted analysis indicated that GV measured by CV was associated with longer length of stay ($p=0.048$). Mortality was associated with hypoglycemia ($p=0.005$) and mean patient-day blood glucose ($p=0.036$). Other variables such as age ($p<0.001$), Charlson's score ($p<0.001$), enteral diet ($p<0.001$) and corticoid use ($p=0.007$) were also independently associated with the main endpoint. **Conclusion:** The results indicate that increased GV during hospitalization is independently associated with longer LOS and hypoglycemia and mean patient-day glucose is associated with increased mortality in noncritically ill elderly patients.

Keywords: glycemic variability, blood glucose, elderly, diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, cardiovascular risk, hyperglycemia, hypoglycemia, length of stay.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre as características principais de três dos maiores estudos sobre controle glicêmico intensivo e complicações do DM 2	15
Tabela 2. Exemplo de escala de doses de correção (em unidades de insulina) recomendada pela <i>Endocrine Society</i>	29
Tabela 3. Principais diagnósticos de admissão de pacientes para a pesquisa	40
Tabela 4. Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas definidas por óbito	41
Tabela 5. Estatísticas descritivas das variáveis qualitativas definidas por óbito	42
Tabela 6. Estatísticas descritivas para a variável dieta definida por óbito	42
Tabela 7. Análise multivariada: DP ajustado para hipoglicemia e CV sem ajuste para hipoglicemia	43
Tabela 8. Análise multivariada: Hipoglicemia / Modelo final	43
Tabela 9. Variáveis qualitativas: dieta	44
Tabela 10. Variáveis qualitativas: dieta (comparação duas a duas)	44
Tabela 11. Variáveis quantitativas	44
Tabela 12. Variáveis quantitativas: análise multivariada com DP ajustado para hipoglicemia e CV sem ajuste para hipoglicemia	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Variabilidade glicêmica em três pacientes hipotéticos com médias glicêmicas iguais	19
Figura 2. Histograma das glicemias de um paciente hipotético antes da simetrização dos dados	20
Figura 3. Histograma das glicemias do paciente anterior após a simetrização dos dados	20
Figura 4. Fluxograma da seleção dos pacientes	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Medidas de Variabilidade Glicêmica	21
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. DIABETES MELLITUS	12
2.1 ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS	12
2.2 CONTROLE DE TRATAMENTO	14
2.3 VARIABILIDADE GLICÊMICA	17
2.3.1 Métodos de avaliação da variabilidade glicêmica	18
2.4 A RELAÇÃO ENTRE VARIABILIDADE GLICÊMICA E HIPOGLICEMIA	22
2.5 A HIPERGLICEMIA PÓS-PRANDIAL	23
2.6 EXACERBAÇÃO DA VARIABILIDADE GLICÊMICA, COMPLICAÇÕES CRÔNICAS E MORTALIDADE	26
2.7 CONTROLE GLICÊMICO INTRA-HOSPITALAR	27
3. JUSTIFICATIVA	30
4. OBJETIVOS	32
4.1 GERAL	32
4.2 ESPECÍFICOS	32
5. MATERIAL E MÉTODO	33
5.1 SELEÇÃO DE PACIENTES	33
5.2 MÉTODO	34
5.3 COLETA DE DADOS	34
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
6. RESULTADOS	40
6.1 ESTUDO DE ÓBITO	42
6.1.1 Análise bivariada	42
6.1.2 Análise multivariada	43
6.2 ESTUDO DE TEMPO DE INTERNAMENTO	45
6.2.1 Análise bivariada	45
6.2.2 Análise multivariada	46

7. DISCUSSÃO	46
8. CONCLUSÃO	51
9. REFERÊNCIAS	52
ANEXO 1	61
TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS – TCUD	61
ANEXO 2	
PARECER CONSUBANCIADO DO CEP	64

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que se caracterizam por hiperglicemia crônica. Esta elevação da glicemia resulta da secreção deficiente de insulina pelas células beta pancreáticas, da resistência periférica à ação da insulina ou ambos os mecanismos, com perturbações no metabolismo dos carboidratos, gordura e proteínas (KAHN et al., 2009; VILAR et al., 2006).

A primeira descrição da síndrome diabética foi feita por volta do ano 400 a.C. quando Susruta, na Índia, descreveu a urina dos pacientes diabéticos com características de “sabor de mel”. As pesquisas sobre o metabolismo relacionado ao diabetes mellitus, entretanto, começaram a progredir muitos anos depois, entre 1840 e 1860, quando o fisiologista Claude Bernard observou a glicogênese hepática, descobrindo o importante papel do fígado no metabolismo dos carboidratos.

A etiologia pancreática foi aventada posteriormente por Bouchardat e Lancereux. Esses autores também criaram a classificação do diabetes mellitus em tipos 1 e 2 de acordo com o quadro clínico, que é utilizada até hoje.

Naquela época, a dieta sem carboidratos era a única terapêutica possível. Melhorava os sintomas da doença (poliúria, polidipsia, polifagia) e evitava ou postergava as complicações agudas. A mudança de paradigma veio apenas em 1923, com a descoberta da insulina por Banting e Mac Leod. A melhora na expectativa e na qualidade de vida dos pacientes era finalmente um objetivo atingível. Por outro lado, o diabético passou a viver tempo suficiente para desenvolver as complicações crônicas, e a morbimortalidade deste paciente tornou-se o foco principal das pesquisas. Os danos, a disfunção e insuficiência de vários órgãos, principalmente olhos, rins, coração e vasos sanguíneos, são de difícil prevenção e tratamento até os dias de hoje (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015; KAHN et al., 2009).

Nos trabalhos mais importantes, a incidência e a progressão das complicações crônicas têm sido associadas à elevação do principal marcador de controle do diabetes, a hemoglobina glicada (HbA1c). Entretanto, tem-se buscado novos marcadores de controle glicêmico, pois a HbA1c não justifica totalmente o surgimento e a evolução destas complicações, principalmente as macrovasculares. Além disso, a HbA1c não é adequada para avaliar curtos períodos de tempo (inferiores a 30 dias), como ocorre em internamentos. Nestes casos, habitualmente usa-se a média glicêmica.

A hiperglicemia aguda em pacientes internados parece ser um preditor importante de má evolução em uma grande variedade de doenças, como o acidente vascular cerebral, a insuficiência cardíaca, infecções em geral e infarto agudo do miocárdio (UMPIERREZ et al., 2002; LIPSKA et al., 2012). A variabilidade glicêmica (VG) é um dos novos marcadores de controle metabólico que parece promissor, pois vem sendo considerada como fator de risco de mortalidade e de maior incidência de complicações crônicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). Entretanto, ainda não há consenso nem sobre valores de normalidade, nem sobre qual é o melhor método de avaliação da VG. Além disto, há uma íntima relação entre VG e hipoglicemia, o que dificulta a diferenciação entre o papel de cada uma em relação a desfechos indesejáveis.

O objetivo principal deste trabalho é a avaliação do impacto da VG e da hipoglicemia na mortalidade em pacientes internados na faixa etária acima de 60 anos, a qual tem aumentado exponencialmente no Brasil e em todo o mundo.

2. DIABETES MELLITUS

2.1 ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico do diabetes com utilização da glicemia: níveis de glicemia de jejum maiores ou iguais a 126 mg/dl; sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia realizada a qualquer hora do dia ≥ 200 mg/d ou glicemia de 2 horas pós-sobrecarga com 75 g de glicose ≥ 200 mg/d. A HbA1c, que anteriormente era usada apenas como marcador de controle glicêmico, atualmente também é considerada um método diagnóstico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Nas fases iniciais do diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) os sintomas são mínimos ou até ausentes. A obesidade central, que está presente em até 80% dos casos de DM 2 (VILAR et al., 2006), vem sendo associada ao baixo *status* socioeconômico, como descrito num estudo recente realizado no Brasil. A pior qualidade da alimentação, com mais gorduras e carboidratos simples, o estilo de vida mais sedentário e as alterações presentes na flora intestinal encontradas nesses pacientes parecem contribuir para aumentar o risco de desenvolvimento de obesidade e DM2. O baixo *status* socioeconômico pode interferir na habilidade de secreção de insulina pela célula beta e aumentar a insulino-resistência devido a situações mais estressantes enfrentadas por esses indivíduos, que cursam com aumento dos níveis de cortisol e maior ativação do sistema nervoso simpático (VOLACO et al., 2017).

Para fins de estudos epidemiológicos, a doença que se desenvolve em adultos deve ser considerada como DM 2, o qual é o foco deste trabalho. Os casos de diabetes mellitus tipo 1 representam uma proporção muito pequena de novos casos que se manifestam nesta população (KAHN et al., 2009).

Hoje, o diabetes mellitus pode ser considerado uma epidemia mundial. Em 2016, havia 415 milhões de diabéticos (IDF, 2015). O Brasil era o 4º país no mundo, com mais de 13 milhões de pessoas afetadas (BRASIL, Consea, 2016). O número de óbitos devido às complicações da hiperglicemia chega a mais de 5 milhões/ano e mais de 80% destes ocorrem em países em desenvolvimento. A doença sem tratamento adequado gera morbidade e mortalidade precoces, atingindo pessoas em idade produtiva, onerando a previdência social e contribuindo para o ciclo vicioso da pobreza e exclusão social (IDF, 2013).

A expectativa de vida é reduzida em torno de 5 a 7 anos no diabético tipo 2, os quais têm ainda 2 a 4 vezes mais risco de desenvolver doenças cardíacas e acidente vascular cerebral. O diabetes mellitus é a maior causa de cegueira, amputação não traumática de membros inferiores e doença renal crônica terminal (mais de 60% dos pacientes com insuficiência renal crônica são diabéticos). As consequências sociais, humanas e econômicas são devastadoras (IDF, 2013).

No Brasil, a definição de idoso, de acordo com a Lei 8.842, de 4 de janeiro de 1994 (BRASIL, 1994), pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, é todo indivíduo com 60 anos ou mais, mas a maior parte dos países desenvolvidos utiliza o valor de 65 anos (WHO, 2002).

Quase um bilhão de pessoas no mundo têm mais de 60 anos. Estes indivíduos constituem mais de 11% da população. A projeção para 2035 é que este número atinja 1,5 bilhão, ou seja, mais de 17% da população mundial. Temos hoje no país 20,6 milhões de idosos e este número só tende a progredir. Entre os motivos estão o aumento na expectativa de vida, que subiu de 74,6 anos em 2012 para de 74,9 anos em 2013 (PORTAL BRASIL, 2014) e a redução na taxa de fecundidade de 2,7 filhos por mulher em 1992 para 2,3 filhos em 1999 (IBGE, 2001).

O IDF (Federação Internacional de Diabetes) estima que a prevalência global de diabetes mellitus em pessoas entre 60 a 79 anos seja de 18,6%, ou seja, mais de 134 milhões de pessoas. Este número representa em torno de 35% dos novos casos em adultos. Em 2035 esse número deve alcançar 252,8 milhões. Na América Latina, em 2013, dos 226.400 óbitos relacionados ao diabetes tipo 2, 55,8% foram pacientes acima de 60 anos (IDF, 2013). É extremamente necessária a criação de protocolos de atendimento específicos para doenças crônicas comuns nesta faixa etária.

Idosos diabéticos são mais susceptíveis a comprometimentos funcionais resultantes das complicações crônicas. Com a combinação dessas às condições associadas ao processo natural de envelhecimento (deficiência auditiva, cognitiva, visual) a morbidade é muito maior. A neuropatia periférica, presente em até 70% nestes pacientes, aumenta consideravelmente o risco de quedas e fraturas quando associada aos eventos hipoglicêmicos, que também são mais frequentes nesta faixa etária. A hipoglicemia ocorre principalmente devido ao uso errôneo de medicamentos e às anormalidades no metabolismo e na excreção de fármacos ocasionadas por insuficiência renal e/ou hepática, frequentemente presentes (IDF, 2013).

2.2 CONTROLE DE TRATAMENTO

A recomendação da ADA (American Diabetes Association) é que os valores de glicemia devam ser compatíveis com uma hemoglobina glicada (HbA1c) em torno de 7%, mas, mesmo nos pacientes que atingem estes níveis, a má evolução da doença é muito frequente. Para preveni-la, protocolos terapêuticos mais rigorosos foram instituídos em inúmeros trabalhos, porém, os efeitos benéficos desses tratamentos sempre foram difíceis de serem comprovados. No DM 2, os estudos mais importantes foram o “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS), o “Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation” (ADVANCE), o “Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes” (ACCORD) e o “Veterans Affairs Diabetes Trial” (VADT).

O pioneiro entre estes estudos foi o UKPDS, um trabalho multicêntrico com mais de 4.000 pacientes com média de idade de 53 anos sem eventos cardiovasculares prévios, que foram acompanhados por quase uma década. Esse estudo demonstrou que, para cada 1% de redução na HbA1c, houve uma redução de 32% nas complicações crônicas microvasculares (95% IC: 13 a 47, $p=0,002$), 42% na mortalidade relacionada ao DM 2 (95% IC 9 a 63, $p=0,017$) e 36% na mortalidade por qualquer causa (95% IC 9 a 55, $p=0,011$) (UKPDS, 1998). Por outro lado, o benefício relacionado especificamente às complicações macrovasculares na época não teve significância estatística (HOLMAN et al., 2008; ADA, 2014; MONNIER; COLETTE, 2008). Apenas após 10 anos de seguimento desses pacientes este benefício foi observado, com a redução no risco de infarto do miocárdio no grupo de tratamento intensivo em torno de 13% e de adicionais 27% na mortalidade por todas as causas, em relação ao tratamento convencional (ADA, 2017).

Contrariamente aos resultados das análises posteriores dos pacientes do UKPDS, os outros três grandes trabalhos – ACCORD, ADVANCE e VADT – não demonstraram redução nos eventos cardiovasculares com a terapia intensiva. Nesses estudos os pacientes tinham mais idade, mais tempo de diabetes e apresentavam doença cardiovascular prévia ou outras doenças que cursam com aumento de risco cardiovascular, em contraste com o UKPDS. A tabela a seguir resume as principais características desses estudos:

Tabela 1. Comparação entre as características principais de três dos maiores estudos sobre controle glicêmico intensivo e complicações do DM 2

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Participant characteristics			
n	10,251	11,140	1,791
Mean age (years)	62	66	60
Duration of diabetes (years)	10	8	11.5
Sex (% male/female)	39/61	42/58	97/3
History of CVD (%)	35	32	40
BMI (kg/m ²)	32	28	31
Median baseline A1C (%)	8.1	7.2	9.4
On insulin at baseline (%)	35	1.5	52
Protocol characteristics			
A1C goals (%) (I vs. S)*	<6.0 vs. 7.0–7.9	≤6.5 vs. “based on local guidelines”	<6.0 (action if >6.5) vs. planned separation of 1.5
Protocol for glycemic control (I vs. S)*	Multiple drugs in both arms	Multiple drugs added to glizide vs. multiple drugs with no glizide	Multiple drugs in both arms
Management of other risk factors	Embedded blood pressure and lipid trials	Embedded blood pressure trial	Protocol for intensive treatment in both arms
On-study characteristics			
Median duration of follow-up (years)	3.5 (terminated early)	5	5.6
Achieved median A1C (%) (I vs. S)*	6.4 vs. 7.5	6.3 vs. 7.0	6.9 vs. 8.5
On insulin at study end (%) (I vs. S)*	77 vs. 55*	40 vs. 24	89 vs. 74
On TZD at study end (%) (I vs. S)*	91 vs. 58*	17 vs. 11	53 vs. 42
On statin at study end (%) (I vs. S)*	88 vs. 88*	46 vs. 48	85 vs. 83
On aspirin at study end (%) (I vs. S)*	76 vs. 76*	57 vs. 55	88 vs. 86
Smokers at study end (%)	10	8	8
Mean blood pressure at study end (mm Hg)			
Intensive glycemic control arm	126/67	136/74	127/68
Standard glycemic control arm	127/68	138/74	125/69
Weight changes (kg)			
Intensive glycemic control arm	+3.5	−0.1	+7.8
Standard glycemic control arm	+0.4	−1.0	+3.4
Severe hypoglycemia (participants with one or more episodes during study) (%)			
Intensive glycemic control arm	16.2	2.7	21.2
Standard glycemic control arm	5.1	1.5	9.9
Outcomes			
Definition of primary outcome	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death	Microvascular plus macrovascular (nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death) outcomes	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death, hospitalization for heart failure, revascularization
HR for primary outcome (95% CI)	0.90 (0.78–1.04)	0.9 (0.82–0.98); macrovascular 0.94 (0.84–1.06)	0.88 (0.74–1.05)
HR for mortality findings (95% CI)	1.22 (1.01–1.46)	0.93 (0.83–1.06)	1.07 (0.81–1.42)

*Medication rates for ACCORD are for any using during the study.

I indicates intensive glycemic control; and S, standard glycemic control.

Fonte: SKYLER et al., 2009; DUCKWORTH et al., 2009.

CVD: eventos cardiovasculares, I: tratamento intensivo, S: tratamento standard, BMI: índice de massa corporal, TZD: tiazolidinedionas, HR: “hazard ratio”.

O ACCORD foi interrompido precocemente por apresentar aumento de mortalidade no grupo de tratamento intensivo em relação ao convencional (1,41% vs. 1,14% ao ano), ou seja, 257 *versus* 203 óbitos durante 3,5 anos de acompanhamento, (RR=1, 22, 95% IC 1.01–1.46). Embora este fato tenha chamado a atenção para possibilidade de maior mortalidade devido à hipoglicemia (5.1% no grupo convencional *versus* 16.2% no intensivo), a presença desta, assim como de outras variáveis (ganho de peso, uso de um medicamento específico isoladamente ou em combinação) não foram capazes de explicar este aumento de mortalidade (SKYLER et al., 2009; ADA, 2017).

Os quatro principais trabalhos citados são bastante heterogêneos. A média de idade e de tempo de diabetes dos participantes do VADT foi mais parecida com o estudo ACCORD do que com o UKPDS, que eram menores. O nível desejável de HbA1c no VADT foi intermediário entre estes dois estudos. A terapêutica mais agressiva foi instituída no ACCORD. O fato é que não é possível saber o motivo do aumento de mortalidade neste estudo nem a redução de mortalidade no UKPDS apenas com estas comparações (SKYLER et al., 2009).

Uma metanálise desses quatro trabalhos demonstrou que o controle intensivo reduziu modestamente (em 9%) o risco de eventos cardiovasculares (HR 0.91, 95% CI 0.84–0.99), primariamente por uma redução no risco de IAM de 15% (HR 0.85, 95% CI 0.76–0.94), porém sem nenhum efeito na mortalidade. Infelizmente, houve também aumento no risco de hipoglicemias graves de 2,5 vezes no grupo de tratamento intensivo em relação ao convencional (HR 2.48, 95% IC 1.91-3.21 (TURNBULL et al., 2009; GRUDEN et al., 2012).

A maior parte dos casos de hipoglicemias graves não é fatal, porém pode causar inúmeras sequelas, desde o comprometimento funcional, de aprendizado, dificuldade de tomar decisões, acidentes graves e possível disfunção cognitiva permanente. O medo da hipoglicemia, tanto do paciente como do médico, é uma das maiores barreiras para melhorar o controle metabólico (SKYLER et al., 2009; MILLER et al., 2010), principalmente em pacientes internados.

Essas evidências sugerem que em alguns diabéticos os riscos do tratamento intensivo podem superar os benefícios. Indivíduos com longa duração do diabetes, com alto risco cardiovascular, histórico de hipoglicemias graves e/ou assintomáticas, doença aterosclerótica avançada, insuficiências renal ou hepática, idade avançada, baixa expectativa de vida, com complicações micro ou macrovasculares significativas e que tenham mantido um mau controle metabólico por um período muito longo devem ter alvos maiores de HbA1c (ADA, 2017). O tratamento deve ser individualizado de acordo com as condições dos pacientes e, quando possível, levar em conta a faixa etária, suas preferências, hábitos e necessidades.

Em pacientes idosos, Huang et al., em 2011, estudaram os efeitos do controle agressivo do diabetes mantendo a hemoglobina glicada menor do que 6%. Este tratamento, ao contrário do esperado, aumentou a mortalidade nessa população (HUANG et al., 2011). Currie et al. (2010) conduziram um estudo retrospectivo com mais de 27 mil pacientes diabéticos tipo 2, cujo desfecho era óbito por qualquer causa. Tanto a HbA1c elevada como diminuída aumentaram a mortalidade por todas as

causas e por eventos cardíacos. Os resultados mostraram uma curva em U, com o menor risco associado a HbA1c em torno de 7,5%.

Embora a HbA1c seja o marcador mais importante de controle do diabetes, não fornece informações sobre a frequência e/ou a gravidade dos baixos níveis glicêmicos. Talvez a VG possa ser uma fonte importante de informação complementar neste aspecto, pois certos métodos de análise da VG obtiveram alto valor preditivo para hipoglicemia em alguns estudos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016; KOVATCHEV et al., 2006).

2.3 VARIABILIDADE GLICÊMICA

O conceito de VG tem sido frequentemente usado no sentido negativo, porém a variabilidade tem um papel fundamental no metabolismo. Variações da glicemia são consequências fisiológicas do ritmo circadiano dos hormônios envolvidos no controle do metabolismo da glicose e da ingestão de carboidratos. Embora indivíduos normais tenham um certo grau de variabilidade, esta se mostra exacerbada em indivíduos com intolerância à glicose e principalmente em diabéticos. (SUH; KIM, 2015). Deste modo, é difícil estabelecer parâmetros de normalidade e consequentemente definir precisamente o papel da exacerbação da VG no tratamento do diabetes (KOVATCHEV; COBELLI, 2016).

Existem vários conceitos para determinar este novo método de avaliação de controle metabólico, que incluem variação diária da glicemia de jejum, picos de glicemia pós-prandial, a variabilidade da HbA1c ao longo do tempo, a presença de hipoglicemias, até o mais utilizado, que se refere às flutuações dos níveis glicêmicos ao redor da média que costumam ocorrer em curto ou longo prazo. A VG pode ser aferida por automonitorização intermitente ou por monitorização contínua (CGM) (SUH, KIM, 2015; KILPATRICK, 2009; FRONTONI et al., 2013). Quanto aos parâmetros de normalidade, Monnier e Colette, em 2008, propuseram o valor máximo de 40 mg/dl para as flutuações da glicemia utilizando o MAGE (amplitude média das excursões glicêmicas), um dos métodos muito utilizados de avaliação da VG. De acordo com estes autores, uma variação acima deste valor seria preditora de complicações crônicas, independentemente dos níveis de HbA1c (MONNIER; COLETTE, 2008). As diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) de 2013/2014 estabelecem como ideal a meta de VG em 1/3 da média glicêmica aferida pelo desvio padrão, aceitando-se 1/2 como adequado (evidência A) (SBD, 2014),

porém a maior parte da literatura considera que não há consenso em relação a valores de normalidade.

Os argumentos em favor da VG são baseados nos trabalhos de Ceriello et al. (2008), de El-Osta et al. (2008), Hirsch (2015) e de Monnier et al. (2006). Monnier et al. (2006) demonstraram uma associação entre a excreção urinária de 8-iso-PGF-2alfa (associada ao aumento do *stress* oxidativo) e VG avaliada pelo MAGE, utilizando monitorização contínua da glicemia (CGM) durante 48 horas. O cálculo do MAGE é feito a partir da média aritmética da diferença entre as maiores elevações e reduções de glicemia consecutivas, desde que essa diferença seja maior do que o desvio padrão ao redor da média glicêmica. Ceriello et al. (2008) demonstraram que o aumento no *stress* oxidativo pela exacerbação da VG, tanto em cultura de células como em humanos, é maior e mais deletério do que a hiperglicemia sustentada. Esses autores também evidenciaram que vários genes envolvidos na detoxificação de radicais livres sofrem uma *downregulation* durante a hiperglicemia aguda (MONNIER; COLETTE, 2008; MONNIER et al., 2006; SAISHO, 2014; CHON, 2015).

Além da associação entre VG e estresse oxidativo, Ceriello et al. (2008) também quantificaram a contribuição da hiperglicemia pré e pós-prandial nos níveis de HbA1c. Estes níveis pioram à medida que o indivíduo se torna diabético, sendo que inicialmente a contribuição da hiperglicemia pós-prandial é maior. A glicemia préprandial só passa a ser dominante com níveis de HbA1c a partir de 8-9%. Esta predominância da hiperglicemia pós-prandial (HPP) com níveis mais baixos de HbA1c significa que esses indivíduos têm uma tendência maior a desenvolver flutuações glicêmicas que são comparáveis a diabéticos mal controlados. Deste modo, a VG demonstrada apenas pela HbA1c é incompleta. Se a VG tem realmente influência no risco de complicações, pacientes com DM 2 relativamente bem controlados (baseando-se apenas na HbA1c) também podem ser susceptíveis a estas (KILPATRICK, 2009; KILPATRICK; RIGBY; ATKIN, 2006; SUH; KIM, 2015).

2.3.1 Métodos de avaliação da variabilidade glicêmica

Existem várias maneiras de aferir este novo método de avaliação de controle metabólico. A HbA1c, embora seja o padrão ouro no controle do diabetes, não parece ser a mais adequada, pois pacientes com perfis glicêmicos muito diferentes podem ter níveis de HbA1c semelhantes. O gráfico a seguir ilustra esta situação:

Figura 1. Variabilidade glicêmica em três pacientes hipotéticos com médias glicêmicas iguais

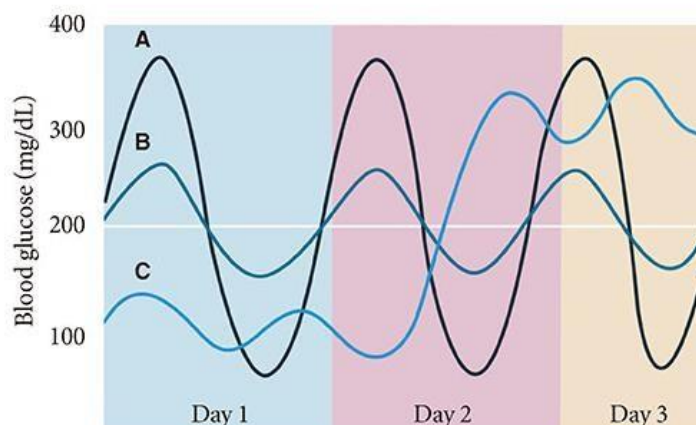


Fig. 1. Glycemic variability in three hypothetical patients who have the same mean blood glucose concentration. Patient B has relatively small variations during the day and on different days; this patient should have little difficulty in lowering daily mean blood glucose concentrations without inducing hypoglycemia. In comparison, patient A has marked blood glucose variations on the same day and patient C has marked blood glucose variations on different days.

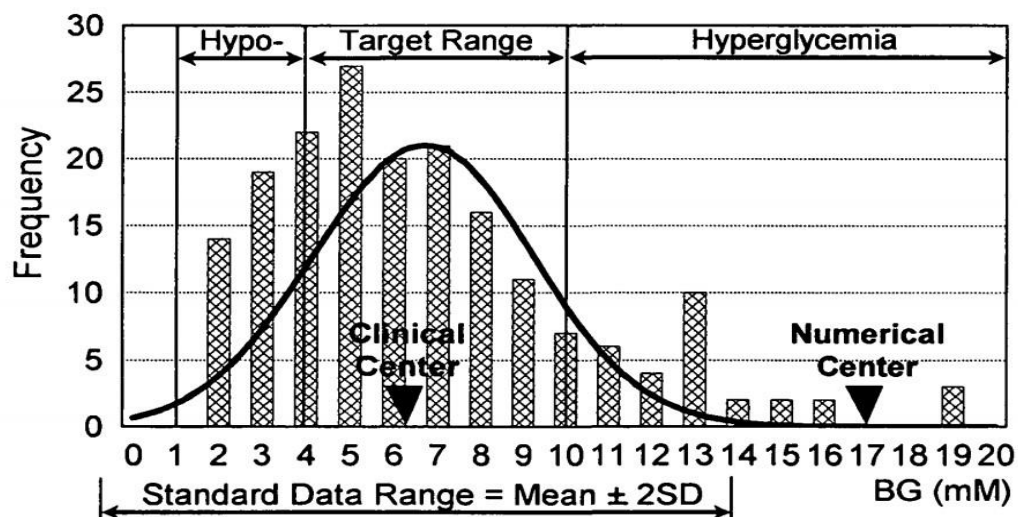
Fonte: SUH; KIM, 2015, p. 274.

Alguns métodos são muito complexos, mesmo quando determinados pelo CGM. Um dos mais simples e mais utilizados é o cálculo do desvio padrão (DP), que reflete a dispersão a partir da média das glicemias observadas, podendo avaliar a VG inter ou intra-dia (FRONTONI et al., 2013). É considerado uma medida robusta por ter sido estabelecida uma relação linear entre ele e a amplitude interquartílica. Uma das desvantagens do DP é que o cálculo considera todas as excursões glicêmicas sem dar pesos diferente para as maiores ou menores variações (SUH; KIM, 2015). Consequentemente, a variabilidade calculada pode refletir uma composição entre flutuações mais e menos importantes, talvez com predominância destas últimas, o que poderia subestimá-la (MONNIER; COLETTE, 2008).

Outra desvantagem do DP é a distribuição não gaussiana do perfil glicêmico, ou seja, perfis de glicemias diferentes podem ter o mesmo valor de DP. A série de glicemias de um determinado paciente tem uma variação assimétrica e muito ampla, sendo que a euglicemia não está no centro desta variação. Isto dificulta a interpretação por meio da média e do desvio padrão. Por este motivo, alguns autores incluem a transformação logarítmica dos dados. Kovatchev et al. (1997) propuseram uma dessas transformações para fazer com que os valores “clínico” e “numérico” fiquem iguais,

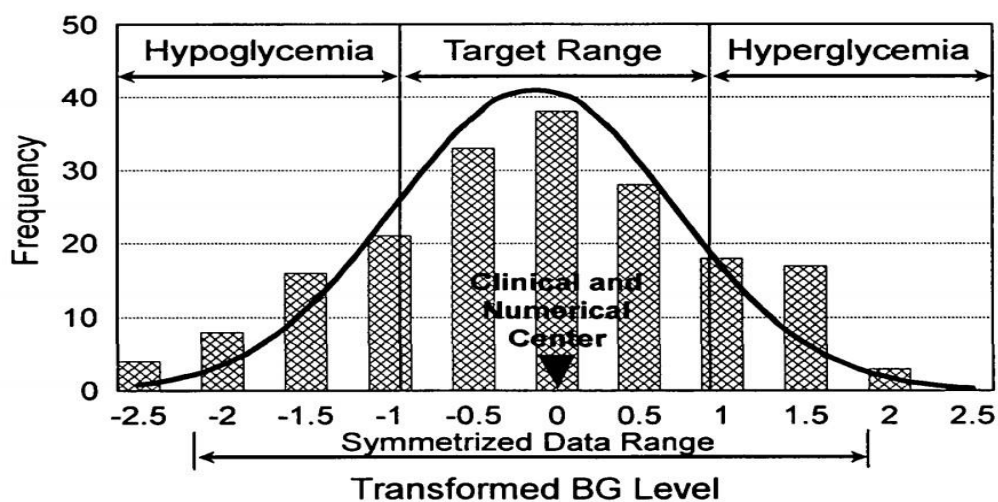
tornando os dados simétricos e facilitando a sua análise. A “simetrização dos dados”, assim chamada pelos autores, pode ser observada no gráfico a seguir:

Figura 2. Histograma das glicemias de um paciente hipotético antes da simetrização dos dados



Fonte: KOVATCHEV et al., 1997, p. 1.656.

Figura 3. Histograma das glicemias do paciente anterior após a simetrização dos dados



Fonte: KOVATCHEV et al., 1997, p. 1.656.

Assume-se uma variação da glicemia entre 20 a 600 mg/dl e uma glicemia-alvo entre 70 e 196 mg/dl. Para deduzir uma fórmula que torne a série de glicemias simétrica, deve-se “expandir” a variação da hipoglicemia e “reduzir” a hiperglicemia, colocando o alvo ao redor do zero, numa localização central. A fórmula encontrada foi a seguinte:

$$\text{Glicemias após transformação} = 1509 \cdot ([\log\{BG\}]^{1084} - 5381)$$

BG: glicemia medida em mg/dl

O coeficiente de variação (CV), que é o método mais adequado para avaliar a VG, segundo alguns autores, resolve parcialmente a relação imperfeita entre o DP e a média glicêmica, corrigindo o desvio padrão para a média. Outro índice que pode ser utilizado com este fim é o Índice J, que inclui o desvio padrão e a média glicêmica (SUH; KIM, 2015).

Existem ainda inúmeras fórmulas para mensurar a VG, mas a complexidade de algumas limita o seu uso. Além disso, várias apresentam correlação entre si (SARAH, HOLLEMAN, JOOST, DEVRIES, 2010). A seguir observamos um quadro com o resumo das fórmulas dos principais métodos:

Quadro 1. Medidas de Variabilidade Glicêmica

Measure	Formulae	Variables
M-value* ¹⁵	$M = \frac{\sum_{i=1}^N 10 \times \log \frac{G_i \times 18}{IGV} }{N}$	G = glucose measured IGV = ideal glucose value k = total number of observations N = total number of readings
MAGE ¹⁶	$MAGE = \sum_{i=1}^N \lambda$ if $\lambda > v$	λ = blood glucose changes from peak to nadir x = number of valid observations v = 1 SD of mean glucose for a 24-h period
Lability Index ¹⁷	$LI = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(G_i - G_{i+1})^2}{(G_{i+1} - G_i)}$	G = glucose measured N = total number of readings in a week t = time
ADRR* ¹⁸	$ADRR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [LR + HR]$	N = total number of readings LR = risk value attributed to low glucose HR = risk value attributed to high glucose
J-Index ¹⁹	$J = 0.324 \times (MBG + SD)^2$	MBG = mean glucose levels SD = SD of glucose levels
LBGI/HBGI* ²⁰	$LBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rl(x_i)$ $HBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rh(x_i)$	N = number of readings rl = risk value associated with a low glucose (if $x < 0$) rh = risk value associated with a high glucose (if $x > 0$) x = nonlinear transformation of glucose measured
CONGA ²¹	$CONGA = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^k (D_t - \bar{D})^2}{k-1}}$ $\bar{D} = \frac{\sum_{t=t_1}^k D_t}{k}$ $D_t = G_t - G_{t-m}$	k = number of observations with an observation n × 60 min ago m = n × 60 G = glucose measured
MODD ²²	$MODD = \frac{\sum_{t=t_1}^k G_t - G_{t-24h} }{k}$	k = number of observations with an observation 24 h ago G = glucose measured t = time (in min)
GRADE* ²³	$GRADE = \text{median}(425 \times \{\log[\log(G_n)] + 0.16\}^2)$	G = glucose measured
MAG ²⁴	$MAG = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} (G_i - G_{i+1})}{T}$	G = glucose measured N = number of glucose measurements T = total time (in h)

Glucose was measured in mmol/L.

*Indicates methods that assess the quality of glycemia. Three of the measures defined good control in people with type 2 diabetes: M-value, $0 \leq M \leq 18$ is good control, $19 \leq M \leq 31$ is fair control, and $32 \leq M$ is poor control; J-Index, $10 \leq J \leq 20$ is ideal control, $20 < J \leq 30$ is good control, $30 < J \leq 40$ is poor control, and $J > 40$ is lack of control; and Glycemic Risk Assessment in Diabetes Equation (GRADE), median GRADE < 5 is good control.

ADRR, average daily risk ratio; CONGA, continuous overlapping net glycemic action; HBGI, High Blood Glucose Index; LBGI, Low Blood Glucose Index; LI, Lability Index; MAG, mean absolute glucose; MAGE, mean amplitude of glucose excursions; MODD, mean of daily differences.

Fonte: HILL et al., 2011, p. 923.

Neste trabalho, a VG foi mensurada a partir do cálculo do DP e do CV das glicemias capilares obtidas por monitorização intermitente após a transformação logarítmica proposta por Kovatchev (1997). O cálculo desses índices a partir do CGM de fato parece preferível, porém, na prática diária, é inviável obter um CGM de cada paciente. Além disso, não há evidências suficientes que correlacionem a VG, mesmo aferida pelo uso do CGM, à redução significativa de desfechos indesejáveis (UMPIERREZ; DUNGAN, 2015).

2.4 A RELAÇÃO ENTRE VARIABILIDADE GLICÊMICA E HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia é uma das complicações agudas mais importantes do tratamento do diabetes. Episódios graves podem cursar com confusão mental, desorientação, lesões definitivas no sistema nervoso central, coma e óbito.

Hipoglicemias assintomáticas ainda podem ser acompanhadas por isquemia miocárdica silenciosa, prolongamento do intervalo QT e arritmias (HIRSCH, 2015; MILLER et al., 2010).

No diabético tipo 2, a hipoglicemia grave é menos frequente do que no tipo 1. A incidência é variável de acordo com os métodos de avaliação e definição, mas é claramente maior nos grupos submetidos a tratamento intensivo em relação ao convencional. No estudo ACCORD, ela variou de 16, 2% no intensivo *versus* 5,1% no convencional; no ADVANCE, 2,7% *versus* 1,5%, e no VADT, 21, 2% *versus* 9,9% (SKYLER et al., 2009; MILLER et al., 2010). Alguns estudos epidemiológicos têm frequências ainda maiores chegando a até 35% (MILLER et al., 2010).

Evidências sugerem um aumento de duas a três vezes no risco cardiovascular em diabéticos tipo 2 com hipoglicemia grave (GOTO et al., 2013; MAJUMDAR et al., 2013). Timmons et al. num estudo multicêntrico recente (2016) estudaram pacientes internados em oito hospitais (n=28.353) e encontraram uma associação entre VG e mortalidade até seis anos após a alta, mas não concluíram se este achado foi devido à maior exposição à hipoglicemia ou à VG *per se*, pois as duas variáveis são diretamente relacionadas. Também é possível que condições coexistentes possam aumentar a vulnerabilidade dos pacientes à hipoglicemia e à desfechos adversos sem uma relação causal direta (ZOUNGAS et al., 2010).

A HbA1c tem baixo poder preditor de hipoglicemia (em torno de 8%), porém certos métodos de avaliação de VG, como o ADDR ou o “*average daily risk*”, alcançaram valores preditivos de até 40-50% em alguns estudos (KOVATCHEV et al., 2006).

2.5 A HIPERGLICEMIA PÓS-PRANDIAL

No diabético, a fase pós-prandial é caracterizada pela rápida e significativa elevação nos níveis de glicemia (CERIELLO, 2005). A VG, sendo mais abrangente, engloba todas as flutuações glicêmicas, e entre elas a hiperglicemia pós-prandial (HPP). Os estudos que implicam a HPP no desenvolvimento de complicações macrovasculares não mencionam as demais flutuações da glicemia, ou seja, a VG. (KILPATRICK, 2009; KILPATRICK et al., 2006; CERIELLO, 2005).

Apesar de existirem várias evidências a favor da relevância do tratamento da HPP no diabetes mellitus, as mais recentes não confirmam esta importância.

Os estudos de Monnier et al. (2006), que observaram aumento na produção urinária de 8-iso-PGF-2-alfa durante as excursões glicêmicas, também detectaram níveis alterados desta substância durante o período pós-prandial. Entretanto, esta elevação foi menor do que a observada durante as variações detectadas pelo MAGE, sugerindo que a ativação do estresse oxidativo seja mais importante com as variações da glicemia do que com a hiperglicemia PP. Ainda assim, os autores reforçam a importância de serem atingidas as metas do que eles chamam de “os 3 componentes essenciais da disglucemia”, ou seja, a glicemia de jejum, a pós-prandial e a VG no tratamento do diabetes (MONNIER; COLETTE, 2008; CERIELLO, 2005).

O estudo de Temelkova-Kurktschiev et al. (2000) teve resultados intrigantes. Nesse trabalho, demonstrou-se que a camada íntima média da carótida não se correlacionou apenas com a glicemia PP, mas também com os picos de glicemia durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Esses picos pós-sobrecarga foram definidos como a diferença entre a glicemia máxima após o teste e a glicemia de jejum (CERIELLO, 2009; CERIELLO, 2005). Esta abordagem é próxima do que chamamos hoje de VG, embora o termo não tenha sido mencionado no trabalho.

Fisiopatologicamente, evidências demonstram que flutuações agudas da glicemia podem produzir alterações significativas na homeostase, tais como: disfunção endotelial e inflamação (CERIELLO; KILPATRICK, 2013). A disfunção endotelial é precocemente alterada no diabético. Estudos *in vitro* demonstram que a resposta vasodilatadora a estímulos é diminuída em estados hiperglicêmicos, tanto em diabéticos como em indivíduos normais. Outras evidências demonstram que a resposta vasodilatadora fluxo-mediada se correlaciona inversamente à glicemia pósprandial. Estes efeitos são provavelmente associados ao estresse oxidativo.

A inflamação faz parte do conceito atual de aterosclerose. Estudos demonstram que a hiperglicemia no período pós-prandial ou durante o *clamp* hiperglicêmico/hiperinsulinêmico eleva a produção de marcadores do processo inflamatório, como a interleucina-6, o fator de necrose tumoral- α , e a interleucina-18. Participam ainda deste processo as moléculas de adesão, que regulam a interação entre endotélio e leucócitos. Este aumento de adesão ocorre nas fases iniciais da aterosclerose. Entre várias, podemos citar a molécula intracelular de adesão (ICAM-1), que é encontrada em concentrações elevadas em indivíduos com diabetes e/ou com doença vascular. A hiperglicemia aguda é um dos estímulos que aumentam os níveis circulantes de ICAM-1, tanto em diabéticos como em não diabéticos (CERIELLO, 2005).

A coagulação também é induzida pela hiperglicemia. Variações agudas diminuem a meia-vida do fibrinogênio, aumentando o fibrinopeptídeo A, os fragmentos de protrombina, o fator VII e a agregação plaquetária, podendo causar fenômenos trombóticos. Em diabéticos, a hiperglicemia pós-prandial também causa aumento na produção de trombina, fenômeno dependente dos níveis de glicemia (CERIELLO, 2005).

A hiperglicemia induz a hiperprodução de superóxidos pela cadeia transportadora de elétrons mitocondrial. Esta hiperprodução simultânea ao aumento da geração de óxido nítrico (NO) pela NO sintetase endotelial (eNOS) e pela NO sintetase induzível (iNOS) em estado não acoplado favorece a formação de um produto altamente oxidante, o ânion peroxinitrito. Este último oxida grupos sulfidril em proteínas, inicia a peroxidação lipídica, a nitração da tirosina e danifica o DNA. O peroxinitrito pode ser inferido indiretamente pela presença de nitrotirosina. Alguns trabalhos têm associado o aumento dos níveis desta substância à disfunção endotelial e ao aumento do risco cardiovascular.

Genes pró-inflamatórios também podem ser ativados, causando alterações epigenéticas duradouras. Trabalhos experimentais mostram que a expressão destes genes pode persistir por até seis dias após a normalização da glicemia (EL-OSTA et al., 2008; CERIELLO, 2005).

Alguns estudos demonstram que quanto maior a atividade antioxidante, maiores os níveis de glicemia pós-prandial. Também existem evidências que o tratamento da HPP reduza a disfunção endotelial, o estresse oxidativo e o nitrosativo. A hiperprodução de nitrotirosina já foi mencionada como preditor de doença cardiovascular, tanto em estudos experimentais como em humanos, sendo detectada no plasma de indivíduos saudáveis durante o *clamp* hiperglicêmico e o TOTG (CERIELLO, 2005).

Embora sejam inúmeras as evidências apresentadas em favor da importância do tratamento da HPP, trabalhos mais recentes, como o “Atherosclerosis Risk Communities Study” e o HEART 2D (RAZAVI NEMATOLLAHI et al., 2009), consideram que os dados relativos à importância da glicemia pós-prandial são inconsistentes e considerá-la como um marcador independente de complicações crônicas é controverso (SELVIN et al., 2016).

2.6 EXACERBAÇÃO DA VARIABILIDADE GLICÊMICA, COMPLICAÇÕES CRÔNICAS E MORTALIDADE

Uma vez que a HbA1c é um excelente preditor de complicações, é natural se perguntar se pacientes com níveis de HbA1c semelhantes e VG diferentes teriam o mesmo risco de desenvolvê-las ou não.

Uma metanálise publicada por Catherine Gorst et al. (2015) demonstrou que a variabilidade da HbA1c foi associada às complicações micro/macrovaskulares e à mortalidade. Os autores concluem que tanto no diabetes tipo 1 como no tipo 2 houve associação com as doenças renal e cardiovascular. Em relação à nefropatia, a associação foi encontrada em dez estudos que utilizaram o DP e o CV como medidas de aferição da VG. Em relação à doença cardiovascular, dois estudos selecionados observaram associação entre risco cardiovascular e VG aferida pelo DP. Nesses trabalhos também foram encontradas evidências de associação entre retinopatia e variabilidade da HbA1c nos diabéticos tipo 1, mas não no tipo 2 (GORST et al., 2015; NALYSNYK et al., 2010; SMITH-PALMER et al., 2014).

Em relação ao impacto da VG em curto prazo, há mais evidências em pacientes não criticamente enfermos, e os métodos utilizados são muito variáveis. Lipska et al. (2012), num trabalho sobre VG e mortalidade em pacientes infartados, analisaram dados do “Cerner Corporation’s Health Facts”, uma base de dados de pacientes hospitalizados com infarto agudo do miocárdio (IAM), em 61 centros nos EUA, entre 2000 e 2008. Essa base contém informações detalhadas sobre as glicemias capilares aferidas rotineiramente em um grande número de pacientes. O objetivo do trabalho era identificar qual método seria mais preditivo de mortalidade intra-hospitalar e de informação prognóstica adicional além da média glicêmica. Foram incluídos pacientes com seis ou mais glicemias nas primeiras 48 horas de internamento (n=4396). Calculou-se então um modelo de regressão logística hierárquica individual para avaliar a capacidade discriminatória de cinco métodos: DP, MAGE, MAG, ADRR e amplitude interquartílica. Na análise bivariada, todos os métodos foram associados à maior mortalidade, com $p < 0,001$. Após cálculos que incluíram ajustes para a média glicêmica, hipoglicemia e outras variáveis confundidoras, a VG perdeu o valor preditivo de mortalidade. A média glicêmica continuou sendo um grande preditor de sobrevida, mesmo após a análise multivariada.

Uma das limitações deste estudo, possivelmente, é o número pequeno de glicemias (média de 3 ao dia). Estudos que utilizam bomba de infusão ou CMG têm glicemias colhidas a cada 1 ou 2 horas, o que aumentaria a acurácia da análise. Ainda

assim, na conclusão, os autores sugerem que esforços para estabilizar a VG parecem ser prematuros (LIPSKA et al., 2012).

Nos trabalhos feitos com pacientes em unidades de terapia intensiva, onde as glicemias capilares são aferidas com muito mais frequência, vários estudos demonstraram que a VG exacerbada pode ser considerada um fator preditor independente de aumento de mortalidade (KRINSLEY, 2008; ALI et al., 2008; DUNGAN et al., 2011; HERMANIDES et al., 2010; EGI et al., 2006). Este último foi um estudo multicêntrico com mais de sete mil pacientes, no qual observou-se que a VG aferida pelo desvio padrão (DP) foi um preditor mais importante que a média glicêmica, embora ambas tenham sido associadas à maior mortalidade (MENDEZ, 2013).

Em pacientes internados não criticamente enfermos, um dos estudos mais recentes que investiga a associação entre VG e mortalidade é o de Mendez et al. (2013). Estes autores observaram associação entre a VG (aferida pelo DP e CV), tempo de internamento mais prolongado e maior mortalidade em um estudo retrospectivo com pacientes clínicos e cirúrgicos. Pacientes com maior CV foram mais propensos a desenvolver hipoglicemia do que aqueles com DP elevado. A hipoglicemia foi associada ao maior tempo de internamento, sendo parcialmente implicada também na mortalidade. A média de glicemias aferidas por dia foi de $3,56 \pm 0,9$.

Os efeitos da VG aferidos em curto e em longo prazo parecem ter diferentes mecanismos fisiopatológicos. A VG em curto prazo induz ao estresse oxidativo, à produção de citocinas inflamatórias e ao dano endotelial. Em longo prazo, os efeitos da VG parecem ser decorrentes da memória metabólica, da insulino-resistência e da relação entre HbA1c e complicações. Certamente deve-se levar em conta os vários fatores confundidores que não foram avaliados na maior parte dos estudos, como a má aderência à medicação e à automonitorização, a presença de comorbidades, de infecções e o uso de medicações como esteroides e antipsicóticos (GORST et al., 2015).

2.7 CONTROLE GLICÊMICO INTRA-HOSPITALAR

A hiperglicemia, quando não tratada durante a hospitalização, pode ter um impacto negativo no prognóstico do paciente e nos desfechos clínicos durante a internação e após a alta. É associada à maior morbidade e mortalidade tanto em diabéticos como em não diabéticos (MENDEZ et al., 2013; UMPIERREZ et al., 2002).

A prevalência de hiperglicemia em pacientes hospitalizados é alta e pode ocorrer devido ao alto número de diabéticos não diagnosticados (estima-se em torno de um terço do total de internamentos), ao estresse metabólico agudo, à injúria traumática, ao uso excessivo de nutrição parenteral, de soluções glicosadas ou efeito adverso de medicamentos, como corticoides e catecolaminas (RADUAN, [s.d.]). Estudos relatam incidências que variam entre 32 a 38%, sendo maiores (40 a 50%) em pacientes cardiopatas com insuficiência coronariana aguda e ICC e chegando a até 80% em pacientes criticamente enfermos após cirurgia cardíaca (UMPIERREZ; DUNGAN, 2015).

Esta associação não ocorre apenas com glicemias muito elevadas. Ao contrário, parece ser válida também para glicemias discretas e moderadamente elevadas.

Dentre os mecanismos que contribuem para a hiperglicemia estão a liberação de hormônios contrarreguladores da insulina (epinefrina, glucagon, GH, cortisol) e a liberação de citocinas inflamatórias, como nos casos de sepse ou trauma cirúrgico. Estas condições inibem a liberação da insulina e aumentam a resistência à mesma (RADUAN, [s.d.]).

O mecanismo fisiopatológico para explicar a relação entre o aumento da glicemia e a predisposição a complicações ou à morte do paciente crítico não está bem estabelecido, mas algumas teorias foram propostas, como o aumento na susceptibilidade a infecções, os distúrbios hidroeletrólíticos, a disfunção endotelial pela intensificação do quadro inflamatório e os fenômenos trombóticos secundários à geração de radicais superóxidos e de citocinas inflamatórias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011; INZUCCHI SE, 2006; RADUAN, [s.d.]).

Hoje sabe-se que muitos desses processos celulares que ocorrem durante picos hiperglicêmicos também acontecem com níveis baixos de glicemia. A hipoglicemia induzida por insulina provoca leucocitose, aumenta citocinas proinflamatórias (marcadores de peroxidação lipídica) e espécies reativas de oxigênio (RAZAVI NEMATOLLAHI et al., 2009). A resposta simpático-adrenal durante a hipoglicemia pode induzir a arritmias e ao aumento do trabalho cardíaco.

As diretrizes da ADA (2016) definem que o paciente hospitalizado apresenta hiperglicemia hospitalar quando a glicemia atinge níveis superiores a 140 mg/dL (7.8 mmol/L). Níveis persistentemente acima destes valores requerem tratamento, porém a recomendação é iniciar insulino terapia para hiperglicemia persistente acima de 180, objetivando manter a glicemia entre 140 e 180 para pacientes não criticamente

enfermos (nível de evidência C). Metas mais rigorosas podem ser indicadas em pacientes selecionados, como aqueles com infarto agudo do miocárdio, nos quais o controle glicêmico restrito contribui para diminuir o risco das complicações, tais como insuficiência cardíaca congestiva e reinfarto. Hiperglicemia e hipoglicemia devem ser evitadas em pacientes com IAM para diminuir a morbimortalidade. O bom controle da glicemia com insulina, preferencialmente com análogos, diminui o risco das hipoglicemias. Outra exceção é o controle glicêmico pós procedimentos cirúrgicos, que deve ser mais rigoroso para melhora dos desfechos, com alvos de glicemia entre 110 e 140 mg/dL.

Exceções à parte, é importante frisar que todos os estudos nos quais as metas de glicemia do grupo intensivo eram de 80 a 110 mg/dL mostraram aumento excessivo de episódios hipoglicêmicos (RADUAN, [s.d.]).

No protocolo sugerido pelos posicionamentos da SBD (2011 e 2015), recomenda-se considerar o início do uso de insulina nos pacientes não criticamente enfermos com glicemia acima de 140 mg/dL (em jejum ou pré-prandial) ou acima de 180 mg/dL (em coletas aleatórias).

Na tabela a seguir estão definidas as doses de correção de insulina suplementar recomendadas pela Endocrine Society. Apesar da meta glicêmica atual ser 180 (no máximo), a insulina suplementar é administrada a partir de glicemias de 141 ou mais.

Tabela 2. Exemplo de escala de doses de correção (em unidades de insulina) recomendada pela *Endocrine Society*

Glicemia (mg/dL)	Sensível	Usual	Resistente
141 - 180	2	4	6
181 - 220	4	6	8
221 - 260	6	8	10
261 - 300	8	10	12
301 - 350	10	10	12
351 - 400	12	14	16
>400	14	16	18
Pacientes sensíveis: idosos, com insuficiência renal e hepática; usuais: diabéticos tipo 1 e tipo 2 com peso normal; resistentes à insulina: obesos, que fazem uso de corticoide.			

Adaptado de: Umpierrez GE, et al. Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan;97(1):16-38.

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2015).

A Endocrine Society, a ADA e a SBD em seu posicionamento oficial recomendam a glicemia capilar pré-prandial e antes de dormir, incluindo a correção com insulina suplementar, se necessário (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011; 2015).

Um protocolo semelhante de insulina correccional ao sugerido pela Endocrine Society, ADA e SBD foi implantado no *software* em uso no Hospital do Idoso (Tazy®). O uso e a dose da insulina basal, entretanto, ficam a critério do médico assistente.

3. JUSTIFICATIVA

O diabetes atinge proporções epidêmicas; a hiperglicemia durante o internamento é muito frequente, porém a necessidade do bom controle glicêmico

nesses pacientes é menosprezada. A VG exacerbada pode ser um marcador importante associado às complicações, tanto crônicas como agudas, além de mostrar-se mais adequada que a hemoglobina glicada em curtos períodos de tempo, como durante um internamento. Pode ser também uma possível preditora de hipoglicemia.

Os efeitos da VG em curto prazo parecem semelhantes aos da hipoglicemia, pois estas variáveis estão relacionadas. Os idosos são mais propensos a desenvolver hipoglicemia por inúmeros fatores associados ao processo de envelhecimento. O Brasil tem hoje 20,6 milhões de indivíduos acima de sessenta anos e esse número vem aumentando exponencialmente em nosso país.

A importância do controle da VG na patogênese das complicações ainda não está definida. O trabalho mais recente semelhante ao presente estudo é o de Mendez et al. (2013), onde foi observada uma associação entre variabilidade glicêmica exacerbada, tempo de internamento e mortalidade. Na faixa etária acima de 60 anos, a mortalidade e os custos relativos ao diabetes e suas complicações são maiores.

O Hospital Zilda Arns é uma fonte importante de dados por ser especializado no cuidado de idosos. É imperativo que se produzam diretrizes baseadas em evidências para serem aplicadas nesta população.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar o impacto da VG e da hipoglicemia em relação a desfechos indesejáveis (óbito em até 90 dias e maior tempo de internamento) em pacientes idosos internados.

4.2 ESPECÍFICOS

1. Avaliar a variabilidade glicêmica como possível marcador de controle metabólico em curto prazo.
2. Verificar se existe associação entre VG, hipoglicemia, óbito em até 90 dias e tempo de internamento.
3. Analisar métodos práticos de aferição da variabilidade glicêmica para uso na prática clínica diária, como o desvio padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV).

5. MATERIAL E MÉTODO

5.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

Critério de inclusão:

- Pacientes internados com idade maior ou igual a 60 anos.

Crítérios de exclusão:

- Diabetes tipo 1
- Cetoacidose diabética ou coma hiperosmolar não cetótico
- Internamentos de 60 dias ou mais
- Internamentos repetidos
- Histórico de transplante de pâncreas
- Cuidados paliativos
- Prontuário com dados inconsistentes ou transferências para outro hospital
- Internamento em UTI
- Internamento na enfermaria cirúrgica ou com doenças de abordagem cirúrgica
- Pacientes do SAD (Serviço de Atendimento Domiciliar)
- Menos de seis glicemias capilares durante todo o internamento • Menos de duas glicemias capilares ao dia.
- Pacientes sem nenhuma medida de glicemia capilar acima de 140

Este estudo tem delineamento retrospectivo. Teve início após a aprovação do comitê de ética (número do parecer 799.050, data da relatoria 17/09/2014), com a seleção das admissões realizadas no Hospital do Idoso Zilda Arns no período de 1º de janeiro de 2012 até 30 de junho de 2014, totalizando 8.451 internamentos. Os dados foram fornecidos pelo serviço de informática a partir do TAZY®, programa utilizado no hospital.

A população a ser estudada era composta de idosos internados não criticamente enfermos. Foram excluídos os internamentos de 60 dias ou mais para evitar pacientes não agudamente doentes e os internamentos repetidos, para evitar casos mais graves. Pacientes sem nenhuma medida de glicemia capilar acima de 140 também foram excluídos por não apresentarem valores compatíveis com hiperglicemia de estresse.

As glicemias capilares foram aferidas com o accu-chek active, um glicosímetro com princípio de medição fotométrico que cumpre os requisitos das especificações

sugeridas pela resolução internacional “Organization for Standardization” (ISO 15197:2003). Esta norma requer que 95% dos resultados estejam dentro de uma margem de erro de $\pm 15\text{mg/dL}$ (FRECKMANN et al., 2017). A análise dos prontuários e a coleta de dados foram feitas pela mesma pesquisadora.

5.2 MÉTODO

A média da glicemia durante o internamento foi aferida a partir de todas as glicemias capilares. Para corrigir a variação no número de glicemias capilares por dia, calculou-se a média de glicemias ao dia e, finalmente, a média dessas médias (MG). A hipoglicemia foi definida como glicemia $< 70\text{mg/dL}$. Esta variável foi representada pela porcentagem de dias em que o paciente apresentou hipoglicemia em relação ao tempo de internamento. Este cálculo quantifica o impacto da hipoglicemia em cada internamento de modo mais completo do que seriam variáveis mais comumente utilizadas, como a presença ou não de hipoglicemia e o número de hipoglicemias.

A VG foi calculada com dois métodos: o DP e o CV. Este foi definido pela relação entre o desvio padrão e a média glicêmica, em porcentagem. A série de glicemias foi transformada em escala logarítmica de acordo com a fórmula proposta por Kovatchev et al. (1997). O CV foi avaliado num modelo sem ajuste para a hipoglicemia, por ser inversamente proporcional à média glicêmica. Foram utilizadas todas as glicemias capilares do internamento, exceto aquelas realizadas apenas para confirmação.

Foram mantidas a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos destes prontuários, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5.3 COLETA DE DADOS

As variáveis coletadas foram as seguintes: sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), diagnóstico prévio de diabetes, tempo de diabetes, tempo de internamento, níveis de HbA1c (obtida em até três meses da admissão), média glicêmica, uso de insulina regular como único tratamento, médias das doses diárias das insulinas NPH e regular e dose total da insulina regular, uso de anti-hiperglicêmicos orais (metformina, sulfonilureias), tipos de dieta (via oral, oral e enteral associadas e apenas enteral), histórico de hipertensão (HAS), tabagismo e etilismo

vigentes, média da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e da frequência cardíaca (FC), e os seguintes exames laboratoriais colhidos em até três dias da admissão: níveis de ureia, creatinina, proteína C reativa (PCR) e leucograma.

O diagnóstico das comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e diabetes, foi feito pela anamnese e pelo uso medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes, pela dosagem de HbA1c acima de 6,5% (quando solicitada) ou pelo histórico de uso de insulina/anti-hiperglicêmicos orais. O tabagismo e etilismo vigentes foram diagnosticados pela história clínica.

O índice prognóstico utilizado foi o “Índice de Comorbidades de Charlson” (CHARLSON et al., 1987), descrito a seguir:

1. Infarto agudo do miocárdio: com história de hospitalização e alterações eletrocardiográficas ou enzimáticas. Pacientes com alterações eletrocardiográficas isoladas não foram incluídos (1 ponto).
2. Insuficiência cardíaca congestiva: dispneia paroxística noturna ou dispneia aos esforços com melhora sintomática (ou ao exame físico) com o uso de digitais, diuréticos ou medicamentos redutores de pós-carga. Não inclui pacientes que estão em uso destes medicamentos e que não obtiveram melhora com o tratamento (1 ponto). No caso de falta de dados de anamnese nos prontuários, foram considerados como diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC) aqueles indivíduos com fração de ejeção reduzida no ecocardiograma (IC sistólica) ou com diagnóstico dado por cardiologista.
3. Doença vascular periférica: claudicação intermitente, cirurgia de revascularização arterial dos membros inferiores, gangrena, insuficiência arterial aguda, aneurismas torácicos ou abdominais não tratados com 6 cm ou mais (1 ponto). Foi incluído um paciente com aneurisma dissecante da aorta ascendente até as proximidades das artérias renais.
4. Doença cerebrovascular: inclui histórico de acidente vascular cerebral com ou sem sequelas e ataques isquêmicos transitórios (1 ponto).
5. Demência: déficit cognitivo crônico (1 ponto).
6. Doença pulmonar moderada ou grave (1 ponto).

Moderada: dispneia com atividades leves com ou sem tratamento e dispneia com atividades moderadas apesar do tratamento.

Grave: dispneia ao repouso apesar do tratamento, necessidade de oxigenioterapia constante, retenção de CO₂ e PO₂ abaixo de 50 torr.

Não foram incluídos casos de dispneia com atividades moderadas sem tratamento ou doenças que se manifestam em crises sem necessidade de medicação cronicamente, como asma, por exemplo.

7. Doenças do tecido conjuntivo: Inclui lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, doença mista, polimialgia reumática, artrite reumatoide e outras doenças (1 ponto).
8. Úlcera péptica: com histórico de tratamento, incluindo casos de hemorragia digestiva alta (1 ponto).
9. Diabetes Mellitus sem complicações: (1 ponto), e com lesão de órgãos-alvo: (2 pontos).
10. Insuficiência renal crônica moderada a grave (2 pontos).
Moderada: creatinina sérica maior que 3 mg/dl.
Grave: pacientes em diálise, transplantados renais, urêmicos.
Não inclui pacientes com creatinina de 2 a 3 mg/dl.
11. Hemiplegia ou paraplegia independente da causa (2 pontos).
12. Leucemia: aguda, crônica e policitemia vera (2 pontos).
13. Linfoma: linfossarcoma, macroglobulinemia de Waldestrom, mieloma, linfoma Hodgkin ou não Hodgkin (2 pontos).
14. Neoplasia: Tumores sólidos sem metástases documentadas e tratados nos primeiros cinco anos de doença (2 pontos). Tumores metastáticos (6 pontos).
15. Doença hepática (leve: 1 ponto, moderada a grave: 3 pontos).
Leve: cirrose sem hipertensão portal ou hepatite crônica.
Moderada: cirrose com hipertensão portal sem histórico de sangramento por varizes de esôfago.
Grave: cirrose, hipertensão portal, histórico de sangramento por varizes.
16. AIDS: diagnóstico provável ("AIDS related complex") ou definido (6 pontos).

Os desfechos observados foram: alta para domicílio ou SAD, inserção em cuidados paliativos, transferência para UTI ou para outro hospital e mortalidade até 90 dias após a alta (desfecho principal). O tempo de internamento foi o desfecho

secundário. Se a informação sobre o óbito não constasse em prontuário, era utilizado o site do cadastro nacional de falecidos, administrado pelo Instituto Bem Viver e pela Associação Brasileira de Empresas do Setor de Informações Funerárias, no ar desde 2008. A partir desse ano, esta empresa vem cadastrando todos os óbitos no país por meio de informações dos cemitérios municipais e cartórios, iniciando pelo sul do Brasil (COLÉGIO NOTARIAL DO BRASIL, [s.d.]). Atualmente, o instituto contém mais de 13,4 milhões de registros de falecidos e recebe as informações anualmente do cadastro do TSE. Este site já foi utilizado em teses de mestrado no Brasil e em vários documentos oficiais (JUSBASIL, [s.d.]; BARBOSA, 2015).

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram relacionadas as estatísticas descritivas das variáveis quantitativas definidas por óbito com os testes indicados para a comparação de duas classes (t de Student para amostras independentes e teste de Mann-Whitney). Testou-se, para cada variável, a hipótese nula de resultados ou médias iguais em cada um dos grupos definidos por óbito, *versus* a hipótese alternativa de resultados ou médias diferentes. A sumarização das variáveis de natureza qualitativa definida por óbito foi realizada com os testes apropriados para avaliação da associação entre estas variáveis (QuiQuadrado e Exato de Fisher). Para a variável sexo foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de óbito em 90 dias seja igual para os dois gêneros *versus* a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Para as demais variáveis, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de óbito seja igual para casos com a presença da variável e casos sem a presença da variável e para a variável dieta testou-se a hipótese nula de independência com o desfecho de óbito em 90 dias *versus* a hipótese alternativa de dependência.

Para avaliação conjunta das variáveis de interesse com o desfecho de óbito, foi ajustado o modelo de Regressão Logística, considerando-se o teste de Wald para avaliação das hipóteses de interesse. A qualidade do ajuste foi avaliada com a função *deviance* do modelo. A ênfase principal foi a avaliação da relação entre óbito e DP, CV e hipoglicemia. Desta forma estas variáveis foram incluídas na análise nestes três modelos separadamente. A hipoglicemia foi incluída no modelo DP e avaliada separadamente no terceiro modelo, sem as variáveis DP e CV. Adicionalmente a estas, no modelo multivariado, foram incluídas outras variáveis de interesse clínico e/ou com valor de $p < 0,05$ na análise bivariada. Posteriormente foi criado ainda um

quarto modelo com as variáveis que apresentaram associação significativa com óbito, considerando os anteriores, o qual foi chamado modelo final. Testou-se a hipótese nula de adequação dos modelos, considerando as variáveis incluídas, como explicativas da probabilidade de óbito *versus* a hipótese alternativa de modelo não aderente.

Na análise bivariada do estudo de tempo de internamento foi considerada a transformação logarítmica para esta variável. A sumarização das variáveis qualitativas foi realizada aplicando-se os testes t de Student para amostras independentes ou modelo de análise de variância com uma fonte de variação (para a variável dieta). Adicionalmente, para cada variável, testou-se a hipótese nula de correlação com tempo de internamento igual a zero *versus* a hipótese alternativa de correlação com tempo de internamento diferente de zero. Para a variável sexo, testou-se a hipótese nula de tempo médio de internamento igual nos dois gêneros *versus* a hipótese alternativa de médias diferentes e para a variável dieta, testou-se a hipótese nula de média de tempo de internamento igual nas três classificações da variável *versus* a hipótese alternativa de pelo menos uma das classificações com tempo médio diferente das demais. Em função da rejeição da hipótese de igualdade das três dietas, foram feitas as comparações das dietas duas a duas. Para cada uma das demais variáveis qualitativas, testou-se a hipótese nula de tempo médio de internamento igual nos casos com presença da variável e casos sem a presença da variável *versus* a hipótese alternativa de médias diferentes.

Para as variáveis quantitativas, estimou-se o coeficiente de correlação de Spearman entre estas e o tempo de internamento. Adicionalmente, para cada variável, testou-se a hipótese nula de correlação com tempo de internamento igual a zero *versus* a hipótese alternativa de correlação com tempo de internamento diferente de zero. Para avaliação conjunta das variáveis de interesse com o tempo de internamento, foi ajustado o modelo de Regressão linear múltipla. A avaliação da condição de normalidade das variáveis foi realizada considerando-se o teste de Jarque-Bera. Como a ênfase principal deste estudo foi a avaliação da relação entre tempo de internamento, DP, CV e hipoglicemia, foram criados modelos separados para as variáveis DP e CV. A variável hipoglicemia foi incluída apenas no modelo DP. Adicionalmente a estas, no modelo multivariado, foram incluídas outras variáveis de interesse clínico e/ou com valor de $p < 0,05$ na análise bivariada, além das variáveis de controle.

Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística. A variável dieta foi dicotomizada nas categorias oral e enteral/enteral. A série de glicemias foi avaliada após a transformação logarítmica ($\ln$) proposta por Kovatchev (1997).

6. RESULTADOS

O número de casos excluídos de acordo com cada critério está descrito no fluxograma a seguir:

Figura 4. Fluxograma da seleção dos pacientes



Fonte: Dados da pesquisa.

Não houve nenhum caso de cetoacidose diabética, estado hiperosmolar não cetótico, histórico de transplante de pâncreas ou diabetes tipo 1, que também eram critérios de exclusão. Ao final do processo de seleção foram incluídos 687 internamentos, sendo 305 (44,4%) homens e 382 (55,6%) mulheres, com média de idade de $77,86 \pm 9,25$ anos (IC 95%: 60 a 104). Dentre estes, 306 indivíduos eram diabéticos (44,54%). Do total de internamentos apenas 54 (7,86%) tiveram a HbA1c solicitada e 13 (4,24%) tinham em prontuário a informação sobre o tempo de duração do diabetes. Houve 538 pacientes com diagnóstico de hipertensão (78,31%), 86

(12,53%) com histórico de tabagismo e 38 (5,53%) de etilismo vigentes. A Tabela 3 lista os principais diagnósticos de admissão:

Tabela 3. Principais diagnósticos de admissão de pacientes para a pesquisa

Diagnóstico	Frequência	Porcentual
Diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumível	7	1,02
Septicemia ne (não especificada)	7	1,02
Anemia ne	7	1,02
Desnutrição proteico-calórica não especificada	7	1,02
Hipertensão essencial (primária)	9	1,31
Insuficiência cardíaca	61	8,85
Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico	72	10,45
Pneumonia	166	24,09
Doença pulmonar obstrutiva crônica	37	5,37
Hematêmese	7	1,02
Melena	10	1,45
NE (Não informado)	14	2,03
Cistite aguda	26	3,77
Infecção do trato urinário de localização ne	17	2,47
Observação por suspeita de doença ou afecção ne	18	2,61

Fonte: Dados da pesquisa.

O número médio de glicemias capilares ao dia foi de $3,06 \pm 0,78$ (95% IC: 2,0 a 7, 25) e a média do número de glicemias durante o internamento foi de $29, 26 \pm 0,795$ (95% IC: 6,00 a 147,00). Apenas 26 pacientes (3,8%) usaram sulfonilureias e 78 (11,4%) usaram metformina enquanto internados. O tempo de internamento foi em média de 9,82 dias ($\pm 6,92$) (95% IC: 1 a 49). O número de óbitos até 90 dias após a alta foi de 198 (28,8% dos casos). A informação sobre o falecimento foi colhida em prontuário (n=125; 62,81%) ou a partir do cadastro nacional de falecidos (n=74; 37,18%).

6.1 ESTUDO DE ÓBITO

6.1.1 Análise bivariada

A Tabela 4 relaciona as estatísticas descritivas das variáveis quantitativas definidas por óbito que tiveram valor de p significativo ($<0,05$), além das variáveis de interesse. Os testes paramétrico (*) e não paramétrico (**) utilizados estão descritos abaixo da tabela:

Tabela 4. Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas definidas por óbito

Variável	Óbito em 90 dias	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	Valor de p
<i>Tempo de internamento (dias)</i>	Não	489	9,50	8,00	1,00	49,00	6,54	0,076*
	Sim	198	10,62	8,00	1,00	43,00	7,74	
<i>DP após transf. (ln)</i>	Não	489	0,52	0,48	0,19	1,18	0,18	0,006*
	Sim	198	0,57	0,53	0,22	1,29	0,21	
<i>CV% após transf (ln)</i>	Não	489	0,17	0,16	0,06	0,38	0,05	0,027*
	Sim	198	0,18	0,17	0,07	0,55	0,07	
<i>Média das médias diárias de glicemia</i>	Não	489	147,13	130,46	87,73	347,93	46,18	0,017*
	Sim	198	158,16	140,25	73,33	379,06	57,47	
<i>Idade</i>	Não	489	76,53	77,00	60,00	101,00	9,00	<0,001*
	Sim	198	81,15	83,00	60,00	104,00	9,08	
<i>Média da pressão arterial sistólica (PAS)</i>	Não	489	126,75	125,90	66,92	180,68	13,24	0,005*
	Sim	198	123,52	120,58	92,76	171,16	14,55	
<i>Média da pressão arterial diastólica (PAD)</i>	Não	489	74,47	73,95	54,75	136,85	7,76	0,006*
	Sim	198	72,65	71,81	55,84	118,14	8,33	
<i>Média da frequência cardíaca (FC)</i>	Não	489	79,42	78,77	48,69	108,28	9,98	<0,001*
	Sim	198	85,52	83,80	60,77	132,66	12,20	
<i>Dose total de R utilizada</i>	Não	489	42,65	18	0	674	68,80	0,001**
	Sim	198	62,62	30	0	758	96,93	
<i>Média da dose de R por dia</i>	Não	489	4,62	2,36	0	34,80	5,82	0,001**
	Sim	198	6,27	3,46	0	37	7,16	
<i>Escore de Charlson</i>	Não	489	2,06	2	0	9	1,65	0,002**
	Sim	198	2,66	2	0	11	2,15	
<i>Índice de massa corporal</i>	Não	469	25,96	25,08	12,03	82,18	6,48	<0,001*
	Sim	194	23,91	23,16	11,29	57,24	6,00	
<i>Porcentagem (%) de dias com hipoglicemia</i>	Não	489	3,1%	0,0%	0,0%	62,5%	8,2%	0,064**
	Sim	198	5,7%	0,0%	0,0%	100,0%	13, 6%	
<i>Leucograma</i>	Não	434	9901,76	8720	1580	111000	6658,50	0,023**
	Sim	164	10741,52	9335	1090	28750	5193,18	
<i>Ureia</i>	Não	424	61,16	50,50	10,00	307,00	40,41	<0,001*
	Sim	165	77,31	67,00	4,60	329,00	52,73	

Fonte: Dados da pesquisa.

(*) Teste t de Student para amostras independentes; $p < 0,05$.

(**) Teste de Mann-Whitney; $p < 0,05$.

Transf. ln: transformação logarítmica.

R: insulina regular; NPH: insulina NPH

A Tabela 5 relaciona as estatísticas descritivas das variáveis qualitativas definidas por óbito que tiveram valor de p significativo ($<0,05$), além das variáveis de interesse. A variável dieta, dividida em três grupos, está descrita separadamente na Tabela 6. Os testes paramétrico (*) e não paramétrico (**) utilizados também estão descritos abaixo da tabela:

Tabela 5. Estatísticas descritivas das variáveis qualitativas definidas por óbito

Óbito em 90 dias							
Variável	Classificação	Não		Sim		Total	Valor de p
		N	%	N	%		
Corticoides	Não	321	75,5%	104	24,5%	425	0,001*
	Sim	164	63,6%	94	36,4%	258	
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	Não	95	63,8%	54	36,2%	149	0,024*
	Sim	394	73,2%	144	26,8%	538	
Dislipidemia (DSL)	Não	321	67,0%	158	33,0%	479	<0,001*
	Sim	164	82,4%	35	17,6%	199	

Fonte: Dados da pesquisa.

(*) Teste Qui-Quadrado; $p<0,05$

(**) Teste Exato de Fisher; $p<005$

Tabela 6. Estatísticas descritivas para a variável dieta definida por óbito

Variável	Classificação	Óbito em 90 dias				Total	Valor de p
		Não		Sim			
		N	%	N	%		
Dieta	Oral	390	81,8%	87	18,2%	477	<0,001*
	Enteral	67	42,7%	90	57,3%	157	
	Oral + enteral	27	56,3%	21	43,8%	48	

Fonte: Dados da pesquisa.

(*) Teste Qui-Quadrado; $p<0,05$

(**) Teste Exato de Fisher; $p<005$.

Devido ao pequeno número de pacientes apenas com dieta enteral ($n=67$) e com dieta oral e enteral associadas ($n=27$), estes dois grupos foram associados e representados pela variável enteral ou enteral/oral (EO) na análise posterior.

6.1.2 Análise multivariada

Na Tabela 7 estão descritos os dois primeiros modelos de Regressão Logística, o DP e o CV, cujos resultados dos testes de adequação destes modelos indicaram a não rejeição da hipótese nula, com $p=0,809$ para o DP e $p=0,846$ para o CV, bem como os resultados da avaliação da associação destas duas variáveis de interesse com o desfecho de óbito, na presença das demais.

Tabela 7. Análise multivariada: DP ajustado para hipoglicemia e CV sem ajuste para hipoglicemia

Variável	Classificação de risco	Valor de p	Odds Ratio	IC 95%	Variável	Classificação de risco	Valor de p	Odds Ratio	IC 95%
DP (ln)	---	0,970	0,97	(0,21; 4,57)	CV (ln)	---	0,077	32,28	(0,69; 1520,78)
Média das médias de glicemia	Maiores médias	0,013	1,01	(1,002; 1,015)	Média das médias de glicemia	Maiores médias	0,023	1,01	(1,001; 1,012)
Idade	Maiores idades	<0,001	1,05	(1,02; 1,07)	Idade	Maiores idades	<0,001	1,05	(1,03; 1,07)
Média da FC	Maiores médias	<0,001	1,06	(1,04; 1,08)	Média da FC	Maiores médias	<0,001	1,06	(1,04; 1,08)
Escore de Charlson	Maiores escores	<0,001	1,28	(1,15; 1,42)	Escore de Charlson	Maiores scores	<0,001	1,28	(1,15; 1,43)
Dieta: oral x EO	Enteral ou oral/ enteral	<0,001	4,21	(2,76; 6,43)	Dieta: oral x EO	Enteral ou oral/ enteral	<0,001	4,33	(2,84; 6,6)
Corticoides	Uso	0,034	1,57	(1,03; 2,37)	Corticoides	---	0,055	1,49	(0,99; 2,25)
% de dias com hipoglicemia	Maiores percentuais	0,018	17,50	(1,65; 185,95)					

Fonte: Dados da pesquisa.

Os modelos hipoglicemia e modelo final estão relacionados na tabela 8. Testouse a hipótese nula de adequação dos modelos, considerando as variáveis incluídas, como explicativas da probabilidade de óbito *versus* a hipótese alternativa de modelo não aderente. Os resultados dos testes de adequação destes modelos indicaram a não rejeição da hipótese nula, com $p=0,853$ para a hipoglicemia e $p=0,808$ para o modelo final. Os resultados da análise estão demonstrados a seguir:

Tabela 8. Análise multivariada: Hipoglicemia / Modelo final

Percentual de dias com hipoglicemia com o desfecho de óbito sem as variáveis DP e CV					Modelo final apenas com as variáveis que apresentaram associação significativa com óbito, considerando todos os modelos anteriores			
Variável	Classificação de risco	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo 95% de conf.	Classificação de risco	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo 95% de conf.
Média das médias de glicemia	Maiores médias de glicemia	0,006		(1; 1,01)	Maiores médias	0,036	1,004	(1,0003; 1,008)
Idade	Maiores idades	<0,001	1,05	(1,023; 1,071)	Maiores idades	<0,001	1,05	(1,03; 1,07)
Média da FC	Maiores médias	<0,001	1,06	(1,04; 1,08)	Maiores médias	<0,001	1,06	(1,04; 1,08)
Escore de Charlson	Maiores scores	<0,001	1,28	(1,146; 1,425)	Maiores escores	<0,001	1,25	(1,13; 1,39)
Dieta: Enteral ou oral/ enteral	Enteral ou oral/ enteral	<0,001	4,21	(2,76; 6,42)	Enteral ou oral/ enteral	<0,001	4,60	(3,06; 6,9)
Corticoides	Uso	0,033	1,56	(1,04; 2,36)	Uso	0,007	1,75	(1,17; 2,61)
% de dias com hipoglicemia	Maiores percentuais	0,007	17,11	(2,19; 133,71)	Maiores percentuais	0,005	16,08	(2,28; 113,59)

Fonte: Dados da pesquisa.

As variáveis leucograma e ureia não foram utilizadas na análise multivariada devido à perda de em torno de 100 casos.

6.2 ESTUDO DE TEMPO DE INTERNAMENTO

6.2.1 Análise bivariada

A sumarização da única variável qualitativa que teve valor de p significativo está descrita nas tabelas 9 e 10, bem como o respectivo teste estatístico. O valor de p obtido para a variável sexo foi de 0,97 e para a variável uso de corticoides, foi de 0,056.

Tabela 9. Variáveis qualitativas: dieta

Dieta	N	Média	Desvio Padrão	Valor de p*
<i>Oral</i>	477	8,97	5,58	<0,001
<i>Enteral</i>	157	10,48	8,09	
<i>Oral e Enteral</i>	48	16,06	10,76	

Fonte: Dados da pesquisa.

(*) Modelo de Análise de variância com uma fonte de variação.

Tabela 10. Variáveis qualitativas: dieta (comparação duas a duas)

Dietas sob comparação	Valor de p
<i>Oral x Enteral</i>	0,240
<i>Oral x Oral e Enteral</i>	<0,001
<i>Enteral x Oral e Enteral</i>	<0,001

Fonte: Dados da pesquisa.

As estatísticas descritivas das variáveis quantitativas estão sumarizadas na Tabela 11. Apenas as variáveis de interesse e/ou que tiveram valor de p significativo foram relacionadas:

Tabela 11. Variáveis quantitativas

Variável	Correlação*	Valor de p
<i>DP após transf. Ln</i>	0,07	0,071
<i>CV% após transf. Ln</i>	0,12	0,002
<i>Dose total de R utilizada</i>	0,38	<0,001
<i>Número de dias de prescrição de R isoladamente</i>	0,72	<0,001
<i>Média da dose de NPH por dia de utilização</i>	0,11	0,004
<i>Escore de Charlson</i>	0,09	0,022
<i>Percentual de dias com hipoglicemia</i>	0,25	<0,001

Fonte: Dados da pesquisa.

(*) Coeficiente de Correlação de Spearman

6.2.2 Análise multivariada

Os modelos de Regressão linear múltipla para as variáveis DP e CV estão relacionados a seguir. Adicionalmente a estas, no modelo multivariado, foram incluídas outras variáveis de interesse clínico e/ou com valor de $p < 0,05$ na análise bivariada, além das variáveis de controle. Os resultados dos testes de adequação dos modelos DV e CV indicaram a rejeição da hipótese nula, com $p < 0,001$ para ambos.

Tabela 12. Variáveis quantitativas: análise multivariada com DP ajustado para hipoglicemia e CV sem ajuste para hipoglicemia

Variável	Risco de maior tempo de internamento	Valor de p	Variável	Risco de maior tempo de internamento	Valor de p
DP (ln)	---	0,589	CV (ln)	Maiores valores	0,048
Idade	---	0,905	Idade	---	0,995
Escore de Charlson	Maiores escores	0,008	Escore de Charlson	Maiores escores	0,007
Dieta	Enteral ou oral/enteral	0,009	Dieta	Enteral ou oral/enteral	0,007
Sexo	---	0,538	Sexo	---	0,555
Corticoides	Uso	0,042	Corticoides	---	0,063
Diabetes	---	0,301	Diabetes	---	0,240
% de dias com hipoglicemia	Maior percentual	0,038			

Fonte: Dados da pesquisa.

7. DISCUSSÃO

As médias glicêmicas elevadas foram associadas à maior mortalidade em até 90 dias ($p=0,036$), indicando que o melhor controle glicêmico intra-hospitalar foi associado a menor número de óbitos na população estudada. A hiperglicemia durante o internamento é comum e tem sido associada a desfechos adversos em pacientes hospitalizados (CURRIE et al., 2010; DEEDWANIA et al., 2008; UMPIERREZ et al., 2012), mas neste trabalho a hipoglicemia foi ainda mais impactante ($p=0,005$). Várias evidências demonstram que tanto os níveis elevados como os muito baixos de glicemia podem estar associados a maior risco cardiovascular e óbito. Kosiborod et al. (2008) investigaram a associação entre média glicêmica e mortalidade em pacientes durante a internação e encontraram uma curva em forma de J, mostrando aumento de mortalidade tanto na hiper como na hipoglicemia (KOSIBOROD et al., 2008; CURRIE et al., 2010).

A interrupção do estudo ACCORD chamou a atenção para a possibilidade de maior número de óbitos devido à hipoglicemia no grupo submetido ao tratamento

intensivo, embora a presença desta, assim como de outras variáveis (ganho de peso, uso de um medicamento específico isoladamente ou em combinação), não tenha sido capaz de explicar o aumento na mortalidade (SKYLER et al., 2009; ADA, 2017). Evidências sugerem um aumento de duas a três vezes no risco cardiovascular em diabéticos tipo 2 com hipoglicemia grave (GOTO et al., 2013; MAJUMDAR et al., 2013). Trabalhos importantes, como o VADT e o ADVANCE, evidenciaram que a hipoglicemia, além de estar associada à maior mortalidade, parece ser preditora de eventos cardiovasculares, quando ocorre até 90 dias antes dos mesmos (SKYLER et al., 2009; BLOOMFIELD et al., 2012). Num estudo retrospectivo recente, realizado com os dados do Clinical Practice Research Datalink (CPRD), observou-se que os indivíduos que tiveram mais episódios de hipoglicemias tiveram maior mortalidade, em ambos os tipos de diabetes. Os desfechos avaliados foram infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e outras causas de mortalidade cardiovascular (KHUNTI et al., 2015). Em pacientes criticamente enfermos, o maior estudo sobre hipoglicemia foi o “Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation”, o NICE SUGAR, que demonstrou um aumento de 2,6% na mortalidade e de 6,8% na incidência de hipoglicemia nos pacientes em tratamento intensivo (vs. 0,5% no convencional) (FINFER et al., 2015). Deedwania et al. (2010) evidenciaram em seu estudo que apenas uma medida de glicemia inferior a 54 mg/dl durante a hospitalização pode aumentar a mortalidade em 93% em longo prazo em pacientes com eventos coronarianos agudos. Não houve dados suficientes, entretanto, para afirmar se este prognóstico se estendia a todos os eventos hipoglicêmicos ou apenas aos mais graves.

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a hipoglicemia pode causar desfechos indesejáveis incluem a ativação do sistema simpático-adrenal, a repolarização cardíaca anormal, a vasoconstrição e o aumento da trombogênese e dos marcadores de inflamação (ZOUNGAS et al., 2010). Entretanto, a relação entre os efeitos agudos da hipoglicemia e o aumento no risco cardiovascular é complexa devido à natureza do diabetes e a presença de comorbidades (KHUNTI et al., 2015; SKYLER et al., 2009), principalmente em se tratando de pacientes idosos, nos quais estas são muito mais frequentes. É possível que hipoglicemias graves reflitam a existência de condições coexistentes e outras variáveis confundidoras muitas vezes não mensuradas, ou seja, a hipoglicemia pode ser encarada como um marcador ou um mediador de complicações (ZOUNGAS et al., 2010; DEEDWANIA et al., 2008).

Em relação à VG, a significância observada na análise bivariada entre a mortalidade e dois dos modelos propostos ($p=0,027$ para o CV e $p=0,006$ para o DP) não foi confirmada na análise multivariada ($p=0,213$ para o CV e $p=0,417$ para o DP). Neste aspecto, estes achados foram semelhantes ao estudo de Lipska et al. (2012), no qual 18.563 pacientes infartados admitidos em 61 hospitais entre 2000 e 2008 foram avaliados com o objetivo de verificar uma possível associação entre VG e mortalidade. Foram analisadas inúmeras variáveis, como a presença de comorbidades, exames laboratoriais alterados, medicamentos (exceto corticoides), procedimentos realizados durante o internamento e suas complicações. A VG foi mensurada por cinco diferentes cálculos incluindo o desvio padrão (o CV não foi avaliado). Apesar da análise bivariada mostrar forte associação entre mortalidade e VG com todos os métodos escolhidos ($p<0.001$), nenhum destes demonstrou significância após ajustes. Apenas a média glicêmica persistiu como um importante marcador de sobrevida ($p<0.001$) ao contrário do nosso estudo, onde a hipoglicemia também teve um impacto importante.

Em relação ao tempo de internamento, foi encontrada associação entre o CV e o maior número de dias de hospitalização na análise multivariada ($p=0,048$) no modelo não ajustado para hipoglicemia. Como o CV é inversamente proporcional à média glicêmica e esta é menor em pacientes que apresentam hipoglicemias, foram criados modelos para separar o impacto de cada uma destas variáveis em relação aos desfechos.

O trabalho de Mendez et al. (2013), com características semelhantes a este, encontrou associação entre VG exacerbada, mortalidade e tempo de internamento, porém foi feito com pacientes predominantemente do sexo masculino, clínicos e cirúrgicos e estes últimos foram excluídos desta análise. O número médio de glicemias ao dia foi maior em relação a este estudo ($3,56 \pm 0,9$ versus $3,06 \pm 0,78$), a média de idade foi menor ($69,9 \pm 11,2$ versus $77,86 \pm 9,25$ anos) e a média glicêmica não teve associação com mortalidade. Outra diferença foi o número de fatores confundidores incluídos na análise multivariada, que foi menor do que no presente trabalho.

É possível que a medida das glicemias de modo intermitente não tenha tido sensibilidade suficiente para captar essas variações como teria numa monitorização contínua das glicemias (CGM). Em pacientes criticamente enfermos, a associação entre VG e mortalidade é mais frequentemente observada, porém, além das glicemias serem colhidas de modo mais frequente, muitas vezes de hora em hora, como no estudo de Hermanides (2010), a variação glicêmica é maior devido à gravidade dos

casos. Outra observação importante é que muitos outros estudos que encontraram associação entre VG e mortalidade não incluíram um número tão grande de variáveis confundidoras como o de Lipska et al. (2012), o que levaria a diferentes conclusões. Algumas dessas variáveis foram incluídas neste estudo na análise multivariada e associadas de modo independente à mortalidade, como o escore de Charlson ($p < 0,001$), a idade ($< 0,001$) e outras que tiveram associação com os desfechos na análise bivariada, mas não na multivariada, como o IMC ($< 0,001$), a pressão arterial sistólica ($p = 0,005$) e diastólica ($p = 0,006$). Exames laboratoriais como dosagem de ureia ($p < 0,001$) e leucograma ($p = 0,023$) que poderiam sugerir insuficiência pré-renal e situações que cursam com leucocitose, como infecções, também não foram incluídos na análise multivariada devido à ausência destas informações em mais de 100 casos.

Outras variáveis que tiveram associação com a mortalidade na análise multivariada foram a necessidade de dieta enteral ($p < 0,001$) e o uso de corticoides ($p = 0,007$). Estas variáveis são associadas à hiperglicemia, mas também podem refletir casos de maior gravidade, não tendo necessariamente uma relação causal direta. Estes achados podem ter inúmeras interpretações e implicações, porém este estudo não foi desenhado com a finalidade de avaliá-las. O corticoide é um importante fator confundidor por provocar uma complexa desregulação na imunidade, já tendo sido associado à má evolução em altas dosagens, entre outros efeitos (KISER et al., 2014; LIONAKIS et al., 2003; GORST et al., 2015).

Em relação às variáveis relacionadas à insulina, houve associação entre a média da dose de insulina regular e a mortalidade na análise bivariada ($p = 0,001$), porém esta não se confirmou na multivariada, e a variável não foi incluída no modelo final. Este achado sugere que a maior mortalidade devido à hipoglicemia provavelmente não foi causada pela dose de insulina, ou seja, a hipoglicemia foi espontânea, o que é condizente com dados da literatura (KOSIBOROD et al., 2009; MENDEZ et al., 2013).

Embora exista a recomendação de não usar a insulina regular isoladamente devido ao risco de hipoglicemias durante o internamento (HIRSCH, 2009), não foi observada associação entre o uso isolado de insulina regular, o número de hipoglicemias e a mortalidade ($p = 0,884$) assim como no estudo de Mendez (2013). Vários trabalhos relatam também maior mortalidade em pacientes não diabéticos internados com hiperglicemia em relação aos diabéticos (UMPIERREZ et al., 2015), mas neste trabalho não houve diferença, como observado nos estudos de Finfer et al.

(2012). Entretanto, o número de diabéticos (n=307 ou 44,6% do total) pode ter sido subestimado nesse estudo devido ao pequeno número de solicitações de HbA1c (n=54, ou 7,84%).

O presente trabalho tem uma série de limitações. Talvez as mais importantes sejam a ausência de um protocolo hospitalar específico de insulinização e o número baixo de glicemias ao dia comparativamente a estudos com pacientes criticamente enfermos. Outra limitação é que diferentemente das hiperglicemias, os episódios de hipoglicemia em geral são muito sintomáticos, exigindo que a glicemia seja aferida de imediato. Deste modo, as hipoglicemias seriam detectadas de modo mais frequente que as hiperglicemias. Outro aspecto a ser mencionado é a margem de erro do glicosímetro utilizado, que embora cumpra as normas da ISO 15197:2003, tem menor acurácia em relação aos glicosímetros com método amperométrico. O fato das glicemias terem sido realizadas por pessoal treinado, entretanto, diminui este erro (FRECKMANN, G et al., 2017). Além destas, há as limitações de um estudo retrospectivo, como possíveis vieses de informação, dados incompletos e controle limitado na obtenção da amostra.

Por outro lado, este trabalho tem algumas vantagens: foi realizado exclusivamente com idosos, faixa etária cada vez mais prevalente em nosso país e ainda pouco estudada. A amostra foi representativa de pacientes não criticamente enfermos, pois não foram incluídos pacientes com internamentos repetidos (por representarem quadros mais graves), nem os internamentos em UTI, para os quais as evidências da importância da VG glicêmica são mais abundantes (EGI et al., 2006). A coleta de dados foi realizada pela mesma pessoa e foi incluído um bom número de variáveis confundidoras.

Apesar das limitações, os resultados sugerem que a hipoglicemia pode ter um importante impacto na mortalidade na população estudada, indicando a necessidade de buscar novos protocolos de tratamento de hiperglicemia de estresse nestes pacientes enquanto internados. Em relação à VG, apesar da sua relevância, outras variáveis parecem ser mais importantes no que diz respeito a este desfecho.

8. CONCLUSÃO

Este estudo permite concluir que houve uma associação entre a média glicêmica elevada e hipoglicemia em relação ao aumento da mortalidade. A variabilidade glicêmica foi associada ao maior tempo de internação na população estudada. A utilização de diferentes protocolos de insulinização e a maior frequência de aferição das glicemias capilares podem minimizar os desfechos indesejáveis observados.

9. REFERÊNCIAS

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. 2014. **Diabetes Care**, v. 37, n. 1, Suppl 1, p. 11-66, 2014. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.short>. Acesso em: 18 jun. 2014.

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v.39 (Suppl. 1): S1-S2. 2016 Jan. DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc16S001>>. Disponível em:<http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1>.

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 40(Suppl. 1):S1-S2, 2017. DOI: 10.2337/dc17-S001

ALI, NA; O'BRIEN, JM; DUNGAN, K et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. **Crit Care Med.**, v. 36, n. 8, p. 2316-2321, 2008. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181810378

AVELINO-SILVA, TJ.; FARFEL, JM; CURIATI, JAE; AMARAL, JRG; CAMPORA, F; JACOB-FILHO, W. Comprehensive geriatric assessment predicts mortality and adverse outcomes in hospitalized older adults. **BMC Geriatrics**, v. 14, p. 129, 2014. DOI: 10.1186/1471-2318-14-129

BARBOSA, Sergio Ribeiro. **Associação entre fragilidade e comorbidades em idosos não-institucionalizados e seu impacto em desfechos negativos de saúde**. 129p, 2015. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/429/1/sergioribeirobarbosa.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

BRASIL. Consea – Conselho Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional. **OMS alerta para aumento de casos de diabetes no mundo**. Notícias. Publicado em 07/04/2016. Disponível em: <<http://www4.planalto.gov.br/consea/comunicacao/noticias/2016/oms-alerta-para-aumento-de-casos-de-diabetes-no-mundo>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

BRASIL. **Lei 8.842, de 04 de janeiro de 1994**. Dispõe sobre a política nacional do idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências. Disponível em: <<http://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/10/politica-nacional-do-idoso.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

CADASTRO NACIONAL DE FALECIDOS. Disponível em: <<https://www.falecidosnobrasil.org.br/>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

CERIELLO, A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? Review. **Diabetes**, v. 54, n. 1, p. 1-7, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.1.1>

CERIELLO, A; KILPATRICK, ES. Glycemic Variability: Both Sides of the Story. **Diabetes Care**, v. 36, p. S272-S275, Aug. 2013. Suppl. 2. DOI:10.2337/dcS13-2030

CERIELLO, A. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. **Diabetes**, v. 57, n. 5, p. 1349-54, 2008. DOI: 10.2337/db08-0063

CHARLSON, ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis.**, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>>. Acesso em: 31 mar. 2017.

CHON. S. How Can We Easily Measure Glycemic Variability in Diabetes Mellitus? **Diabetes Metab J.**, v. 39, n. 2, p. 114-116, 2015. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.2.114

COLÉGIO NOTARIAL DO BRASIL. Novo site dispõe Cadastro Nacional de Falecidos. Disponível em: <<http://www.notariado.org.br/index.php?pG=X19leGliZV9ub3RpY2lhcw==&in=MzY5&filtro=1&Data=>>> Acesso em: 30 mar. 2017.

COLES, AH; TISMINETZKY, M; YARZEBSKI, J; LESSARD, D; JOEL M. GORE, JM; DARLING, CE; GOLDBERG, RJ. Magnitude of and Prognostic Factors Associated With 1-Year Mortality After Hospital Discharge for Acute Decompensated Heart Failure Based on Ejection Fraction Findings. **J Am Heart Assoc.**, v. 4, n. 12, p. e002303, Dec. 2015. DOI: 10.1161/JAHA.115.002303

CURRIE et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study Currie, Craig J et al. **Lancet**, v. 375, n. 9713, p. 481-489, Feb. 2010. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3)

DUCKWORTH, W et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med.**, v. 360, p. 129-139, 2009 Jan. 8. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431

DUNGAN, KM; BINKLEY, P; NAGARAJA, HN; SCHUSTER, D; OSEI, K. The effect of glycemic control and glycemic variability on mortality in patients hospitalized with congestive heart failure. **Diabetes Metab res rev.**, v. 27, n. 1, p. 85-93, 2011. DOI: 10.1002/dmrr.1155

EGI, M; BELLOMO, R; STACHOWSKI, E; FRENCH, CJ; HART, G. Variability of Blood Glucose Concentration and Short-term Mortality in Critically ill Patients. **Anesthesiology**, v. 105, p. 244-252, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871057>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

EL-OSTA, A; BRASACCHIO, D; YAO, D; POCAI, A; JONES, PL; ROEDER, RG; COOPER, ME; BROWNLEE, M. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. **J EXP MED.**, v. 205, n. 10, p. 2409-2417, Sep. 2008. DOI: 10.1084/jem.20081188

FINFER, S. et al. [Nice-sugar study investigators] Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients. **N Engl J Med.**, v. 367, p. 1108-1118, Sep. 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1204942.

FRECKMANN, G; BAUMSTARK, A; JENDRIKE, N; RITTMAYER, D; PLEUS, S; HAUG, C. Accuracy Evaluation of Four Blood Glucose Monitoring Systems in the

Hands of Intended Users and Trained Personnel Based on ISO 15197 Requirements. **Diabetes Technol Ther.**, v.19, n. 4, p. 246-254, 2017. DOI: 10.1089/dia.2016.0341.

FRONTONI, S. et al. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 102, n. 2, p. 86-95, 2013.

GERHARD, T;HUYBRECHTS, K; OLFSON, M; SCHNEEWEISS, S; BOBO, WV; DORAISWAMY, PM; DEVANAND, DP; LUCAS, JA; HUANG, C; MALKA, ES; LEVIN, R; CRYSTAL, S. Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults.**Br J Psychiatry.**, v. 205, n. 1, p. 44-51, 2014 Jul. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.122499

GORST, C;KWOK, CS;ASLAM, S;BUCHAN, I;KONTOPANTELIS, E;MYINT, PK;HEATLIE, G;LOKE, Y;RUTTER, MK; MAMAS, MA. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 38, n. 12, p. 2354-2369, 2015 Dec. DOI: 10.2337/dc15-1188.

GOTO, A; ARAH, OA; GOTO, M; TERAUCHI, Y; NODA, M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. **BMJ**, v. 347, p. f4533, Jul. 2013. DOI: 10.1136/bmj.f4533.

GRUDEN, G; BARUTTA, F; CHATURVEDI, N; SCHALKWIJK, C; STEHOUWER, CD; WITTE, DR; FULLER, JH; PERIN, PC; BRUNO, G. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 7, p. 1598-1604, 2012 Jul. DOI: 10.2337/dc11-1531.

HERMANIDES, J; VRIESENDORP, TM; BOSMAN, RJ; ZANDSTRA, DF; HOEKSTRA, JB; DEVRIES, JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. **Crit Care Med.**, v. 38, n. 3, p. 838-842, 2010 Mar. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4be9.

HILL, NR; OLIVER, NS; CHOUDHARY, P; LEVY, JC; HINDMARSH, P; MATTHEWS, DR. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. **Diabetes Technol Ther.**, v. 13, n. 9, p. 921-928, 2011. DOI: 10.1089/dia.2010.0247

HIRSCH, IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! **Diabetes Care**, v. 38, n. 8, p. 1610-1614, Aug. 2015. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-2898>

HOLMAN, RR; PAUL, SK; BETHEL, MA; MATTHEWS, DR; NEIL, HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. **N Engl J Med.**, v. 359, p. 1577–1589, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784090>>. Acesso em: 18 jun. 2014.

HUANG, ES et al. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. **Diabetes Care**, v. 34, n. 6, p. 1.329-1.336, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505211>>. Acesso em: 18 jun. 2014.

HULSHOF, TA; ZUIDEMA, SU; OSTELO, RW; LUIJENDIJK, HJ. The Mortality Risk of Conventional Antipsychotics in Elderly Patients: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. **J Am Med Dir Assoc.**, v. 16, n. 10, p. 817-824, Oct. 2015. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.03.015

IBGE. **ONU e IBGE divulgam relatórios de população.** 11. dez. 2001. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/11122001onu.shtm>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

IDF - INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (Ed.). **IDF Diabetes Atlas. 2013.** 6. ed. Disponível em: <www.idf.org/diabetesatlas>. Acesso em: 19 jun. 2014.

IDF - INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (Ed.). **IDF Diabetes Atlas. 2015.** 7. ed. Disponível em: <www.idf.org/diabetesatlas>. Acesso em: 30 jun. 2017.

INZUCCHI SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. **N Engl J Med.**, v. 35, p. 1903-1911, 2006.

JUSBASIL. **Cadastro Nacional de Falecidos** [busca]. Disponível em: <<https://www.jusbrasil.com.br/busca?q=Cadastro+Nacional+de+Falecidos&c=>>>. Acesso em: 30 abr. 2017.

KAHN, CR et al. **Joslin: Diabetes Mellitus.** 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 1224 p.

KILPATRICK, ES. Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications - Review. **J Diabetes Sci Technol.**, v. 3, n. 4, p. 649-55, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2769955/>>. Acesso em: 18 jun. 2014.

KILPATRICK, ES.; RIGBY, AS.; ATKIN, SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, n. 7, p. 1486-90, 2006.

KISER, TH; ALLEN, RR; VALUCK, RJ; MOSS, M; VANDIVIER, RW. Outcomes Associated with Corticosteroid Dosage in Critically Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am J Respir Crit Care Med** v. 189, n. 9, p. 1052–1064, Mar 2014. DOI: 10.1164/rccm.201401-0058OC.

KOSIBOROD, M et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. **JAMA**, v.301, n.15, p.1556-64, Apr. 2009. DOI: 10.1001/jama.2009.496.

KOVATCHEV, BP; COBELLI, C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 39, n. 4, p. 502-510, Apr. 2016. DOI: 10.2337/dc15-2035

KOVATCHEV, BP; COX, DJ; GONDER-FREDERICK, LA; CLARKE, W. Symmetrization of the Blood Glucose Measurement Scale and Its Applications. **Diabetes Care**, v. 20, n. 11, p. 1655-1658, Nov. 1997. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/13875133_Symmetrization_of_the_Blood_Glucose_Measurement_Scale_and_Its_Applications>. Acesso em: 18 jun. 2014.

KOVATCHEV, BP; OTTO, E; COX, DJ; GONDER-FREDERICK, LA; CLARKE, W. Evaluation of a New Measure of Blood Glucose Variability in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, n. 11, p. 2433-2438, Nov. 2006. DOI: 10.2337/dc06-1085

KRINSLEY, JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. **Crit Care Med.**, v. 36, n. 11, p. 3008-13, Nov. 2008. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2

LIPSKA, KJ; VENKITACHALAM, L; GOSCH, K; KOVATCHEV, B; VAN DEN BERGHE, G; MEYFROIDT, G; JONES, PG; INZUCCHI, SE; SPERTUS, JA; DEVRIES, JH; KOSIBOROD, M. Glucose variability and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes.**, v. 5, n. 4, p. 550-7, Jul. 2012. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963298

MAJUMDAR, SR; HEMMELGARN, BR; LIN, M; MCBRIEN, K; MANNS, BJ; TONELLI, M. Hypoglycemia associated with hospitalization and adverse events in older people: population-based cohort study. **Diabetes Care**, v. 36, n. 11, p. 3585-3590, Nov. 2013. DOI: 10.2337/dc13-0523

MAUST, DT; KIM, HM; SEYFRIED, LS; CHIANG, C; KAVANAGH, J; SCHNEIDER, LS; KALES, HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 5, p. 438-45, May 2015. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018

MENDEZ, CE; MOK, K-T; ATA, A; TANENBERG, RJ; CALLES-ESCANDON, J; UMPIERREZ, GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. **Diabetes Care**, v. 36, n. 12, p. 4091-7, 2013. DOI:10.2337/dc12-2430

MILLER, ME; BONDS, DE; GERSTEIN, HC; SEAQUIST, ER; BERGENSTAL, RM; CALLES-ESCANDON, J; CHILDRESS, RD; CRAVEN, TE; CUDDIHY, RM; DAILEY, G; FEINGLOS, MN; ISMAIL-BEIGI, F; LARGAY, JF; O'CONNOR, PJ; PAUL, T; SAVAGE, PJ; SCHUBART, UK; SOOD, A; GENUTH, S. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. **BMJ**, v. 340, p. b5444, Jan. 2010. DOI: 10.1136/bmj.b5444.

MONNIER, L.; COLETTE, C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? **Diabetes Care**, v. 31, n. 2, p. 150-4, 2008. Suppl. 2. DOI: 10.2337/dc08-s241

MONNIER, L; MAS, E; GINET, C; MICHEL, F; VILLON, L; CRISTOL, J; COLETTE, C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. **JAMA**, v. 295, n. 14, p. 16817, 2006. DOI: 10.1001/jama.295.14.1681

MOREIRA JR, ED. et al. Glycemic control and diabetes management in hospitalized patients in Brazil. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 5, n. 62, p. 1-8, 2013.

Disponível em: <<http://www.dmsjournal.com/content/5/1/62>>. Acesso em: 18 jun. 2014.

NALYSNYK, L; HERNANDEZ-MEDINA, M; KRISHNARAJAH, G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. **Diabetes Obes Metab.**, v. 12, n. 4, p. 288-98, Apr. 2010. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x

NIWEOEHNER, DE; ERBIAND, ML; DEUPREE, RH; COLLINS, D; GROSS, NJ; LIGHT, RW; ANDERSON, P; MORGAN, NA. [Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group.] Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med.**, v. 340, p. 1941-1947, 1999. DOI: 10.1056/NEJM199906243402502

NORIEGA, FJ; VIDÁN, MT; SÁNCHEZ, E; DÍAZ, A; SERRA-REXACH, JA; FERNÁNDEZ-AVILÉS, F; BUENO, H. Incidence and impact of delirium on clinical and functional outcomes in older patients hospitalized for acute cardiac diseases. **Am Heart J.**, v. 170, n. 5, p. 938-44, Nov 2015. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.007

PORTAL BRASIL. **Expectativa de vida dos brasileiros sobe para 74,9 anos, de acordo com IBGE.** Publicado em 01/12/2014. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/economia-e-emprego/2014/12/expectativa-de-vida-dos-brasileiros-sobe-para-749-anos-de-acordo-com-ibge>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

RADUAN, RA. Capítulo 10 - Controle da hiperglicemia intra-hospitalar em pacientes críticos e não críticos. **E-book 2.0 – Diabetes na prática clínica.** [s.d.] Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/61-controle-da-hiperglicemia-intra-hospitalar-em-pacientes-criticos-e-nao-criticos>>. Acesso em: 19 jun. 2014.

RAZAVI NEMATOLLAHI, L; KITABCHI, AE; STENTZ, FB; WAN, JY; LARIJANI, BA; TEHRANI, MM; GOZASHTI, MH; OMIDFAR, K; TAHERI, E. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. **Metabolism**, v. 58, p. 443-448, 2009. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.10.018

SAISHO, Y. Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? DRUMMOND, G [ed.] **Int. J. Mol. Sci.**, v. 15, n. 10, p. 1838118406, 2014. DOI: 10.3390/ijms 151018381

SARAH, ES; HOLLEMAN, F; JOOST, BLH; DEVRIES, JH. Glucose Variability: Does It Matter? **Endocr Rev.**, v. 31, n. 2, p. 171-182, 2010. DOI: 10.1210/er.2009-0021

SCHAAN, BD et al.; REACT Investigators. Diabetes and cardiovascular events in highrisk patients: Insights from a multicenter registry in a middle-income country. **Diabetes Res Clin Pract.**, v.127, p. 275-284, May 2017 doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.021.

SCHNELL, O; AMANN-ZALAN, I; JELSOVSKY, Z; MORITZ, A; BERMEJO, JL; PARKIN, CG; SCHWEITZER, MA; FISHER, L; POLONSKY, WH. Changes in A1C levels are significantly associated with changes in levels of the cardiovascular risk

biomarker hs-CRP: results from the SteP study. **Diabetes Care**, v. 36, n. 7, p. 2084-9, Jul. 2013. DOI: 10.2337/dc12-1711

SELVIN, E; RAWLINGS, A; LUTSEY, P; MARUTHUR, N; PANKOW, JS; STEFFES, M; CORESH, J. Association of 1, 5 anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality. **Diabetes**, v. 65, n. 1, p. 201-8. Jan. 2016. DOI: 10.2337/db15-0607

SIEMIENIUK, RA; MEADE, MO; ALONSO-COELLO, P; BRIEL, M; EVANIEW, N; PRASAD, M; ALEXANDER, PE; FEI, Y; VANDVIK, PO; LOEB, M; GUYATT, GH. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. **Ann Intern Med.**, v. 163, n. 7, p. 519-28, Oct. 2015. DOI: 10.7326/M15-0715

SKYLER, JS; BERGENSTAL, R; BONOW, RO; BUSE, J; DEEDWANIA, P; GALE, EAM; HOWARD, BVM; KIRKMAN, S; REAVEN, P; SHERWIN, RS. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 187192, Jan. 2009. DOI: 10.2337/dc08-9026

SMITH-PALMER, J; BRÄNDLE, M; TREVISAN, R; ORSINI FEDERICI, M; LIABAT, S; VALENTINE, W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 105, n. 3, p. 273-84, Sep. 2014. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.06.007

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Controle da hiperglicemia intra-hospitalar em pacientes críticos e não críticos**: Posicionamento Oficial SBD nº 02, Maio de 2011. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/images/pdf/hiperglicemiaintrahospitalar-versao-final.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2014-2015)**. [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2015. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/publico/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2013-2014)**. [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2014. <<http://www.diabetes.org.br/publico/images/pdf/diretrizes-sbd.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

SUH, S; KIM, JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important?

Diabetes Metab J., v. 39, n. 4, p. 273-282, Aug. 2015. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.4.273

TEMELKOVA-KURKTSCHIEV, TS; KOEHLER, C; HENKEL, E; LEONHARDT, W; FUECKER, K; HANEFELD, M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level.

Diabetes Care, v.23, n.12, p. 1830-1834, Dec. 2000. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.12.1830>

TIMMONS, JG et al. Inpatient Glycemic Variability and Long-Term Mortality in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. **J Diabetes Complications.**, v. 31, n. 2, p. 479-482, Jun 2016. DOI: 10.1016/j.jdiacomp. 2016.06.013

TURNBULL, FM; ABRAIRA, C; ANDERSON, RJ; BYINGTON, RP; CHALMERS, JP; DUCKWORTH, WC; EVANS, GW; GERSTEIN, HC; HOLMAN, RR; MORITZ, TE; NEAL, BC; NINOMIYA, T; PATEL, AA; PAUL, SK; TRAVERT, F; WOODWARD, M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 52, n. 11, p. 2288-98, Nov 2009. DOI: 10.1007/s00125-009-1470-0

UK. Prospective Diabetes Study (ukpds) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). [No authors listed.] **Lancet**, v. 352, n. 9131, p. 854-65, 1998.

UMPIERREZ, GE; DUNGAN, K. Update on Inpatient Diabetes Management: Call for Action. **Diabetes Technol Ther.**, v. 17, n. 4, p. 225-228, 2015. DOI: 10.1089/dia.2014.0283

UMPIERREZ, GE; ISAACS, DI; BAZARGAN, N; YOU, X; THALER, LMKITABCHI, AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 87, n. 3, p. 978-82, 2002. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8341

VILAR, L. et al. (Ed.). **Endocrinologia Clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 977 p.

VOLACO A, CAVALCANTI AM, FILHO RP, PRÉCOMA DB. Socioeconomic status: The missing link between obesity and diabetes mellitus? **Curr Diabetes Rev**. Jun 2017 DOI: 10.2174/1573399813666170621123227. (in press)

WAN, YD; SUN, TW; LIU, ZQ; ZHANG, SG; WANG, LX; KAN, QC. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Chest**, v. 149, n. 1, p. 209-19, Jan. 2016. DOI: 10.1378/chest.15-1733

WANG, LJ. Risk of Mortality Among Patients Treated with Antipsychotic Medications: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. **J Clin Psychopharmacol.**, v. 36, n. 1, p. 9-17, Feb. 2016. DOI: 10.1097/JCP.000000000 00000451

WEXLER, DJ. et al. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, p. 367-9, 2007. DOI: 10.2337/dc06-1715

WHO. **Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project.** 2002. Disponível em: <<http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

ZOUNGAS, S; PATEL, A; CHALMERS, GALAN, BE de; LI, Q; BLOSTAT, M; BILLOT, L; WOODWARD, M; NINOMIYA, T; NEAL, B; MACMAHON, S; GROBBEE, DE; KENGNE, AP; MARRE, M; HELLER, S. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. **N Engl J Med.**, v. 363, p. 1410-1418, Oct. 7, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1003795

ANEXO 1

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS – TCUD

Eu, Danielle Bruginski, abaixo assinada, pesquisadora envolvida no projeto de título “Hipoglicemia e variabilidade glicêmica em pacientes idosos internados no Hospital do Idoso Zilda Arns”, comprometo-me a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos dos prontuários dos pacientes deste hospital, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os documentos internacionais e a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

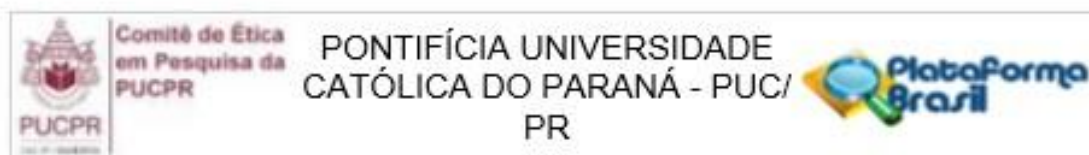
Informo que os dados a serem coletados dizem respeito a informações sobre o quadro clínico, exames laboratoriais e exames de imagem entre as datas de junho de 2012 a junho de 2014.

Envolvidos na manipulação e coleta dos dados:

Nome completo	CPF	Assinatura
Danielle Bruginski	728.730.789-87	

Curitiba, 9 de setembro de 2014.

ANEXO 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hipoglicemia e Variabilidade Glicêmica em pacientes Idosos internados num Hospital Geriátrico do Paraná

Pesquisador: DANIELLE BRUGINSKI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34741714.4.0000.0100

Instituição Proponente: ASSOCIACAO PARANAENSE DE CULTURA - APC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 799.050

Data da Relatoria: 17/09/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto da Medicina que pretende, a partir do Banco de dados de um Hospital Geriátrico de Curitiba, pretende avaliar a variabilidade glicêmica como possível marcador de controle metabólico, buscando comprovar que a variabilidade glicêmica exacerbada ativa o stress oxidativo e aumenta a mortalidade em pacientes idosos internados. Para tanto pesquisará 2.320 prontuários.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Avaliar a variabilidade glicêmica como possível marcador de controle metabólico em curto prazo.
2. Verificar se existe correlação entre variabilidade glicêmica exacerbada e mortalidade como desfecho principal.

Objetivo Secundário:

- 1 Observar se há correlação entre complicações agudas com indicação de unidade de terapia intensiva (UTI) e tempo de internamento, como desfechos secundários.

Endereço: Rua Imaculada Conceição - 1155 - 3º andar
Bairro: Prédio Ad. Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2292 **Fax:** (41)3271-1387 **E-mail:** nep@pucpr.br



Comitê de Ética
em Pesquisa da
PUCPR

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO PARANÁ - PUC/
PR



Continuação do Parecer: 799.050

2. Analisar métodos práticos de aferição da variabilidade glicêmica para uso na prática clínica diária.
3. Chamar a atenção de médicos não especialistas, enfermeiros, nutricionistas e outros profissionais envolvidos no atendimento direto ao paciente para a importância do controle metabólico como fator prognóstico na evolução favorável do quadro clínico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tendo em vista que a pesquisa será realizada com prontuários e a pesquisadora se compromete quanto a confidencialidade dos dados, a relação risco X benefício esta dentro dos parâmetros éticos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta, critérios de inclusão e exclusão, metodologia, cronograma e orçamento delineados e claros.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCUD adequado.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conforme descrito acima, considera-se o projeto com viabilidade ética de execução.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Segundo o que foi deliberado pelo colegiado, considera-se este projeto como aprovado.

Endereço: Rua Imaculada Conceição - 1155 - 3º andar

Bairro: Prédio Ad. Prado Velho

CEP: 80.215-901

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3271-2292

Fax: (41)3271-1387

E-mail: nep@pucpr.br



Comitê de Ética
em Pesquisa da
PUCPR

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO PARANÁ - PUC/
PR



Continuação do Parecer: 799.050

CURITIBA, 22 de Setembro de 2014

Assinado por:
NAIM AKEL FILHO
(Coordenador)

Endereço: Rua Imaculada Conceição - 1155 - 3º andar

Bairro: Prédio Ad. Prado Velho

CEP: 80.215-901

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3271-2292

Fax: (41)3271-1387

E-mail: nep@pucpr.br