

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**EFEITOS DA VARIABILIDADE GLICÊMICA EM PACIENTES CRITICAMENTE
DOENTES COM COVID-19: ESTUDO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO**

EMERSON BOSCHI DA SILVA

**PORTO ALEGRE
2023**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**EFEITOS DA VARIABILIDADE GLICÊMICA EM PACIENTES CRITICAMENTE
DOENTES COM COVID-19: ESTUDO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO**

EMERSON BOSCHI DA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de mestre.

Orientador: Dr. Rafael Barberena Moraes

Coorientador: Dr. Gilberto Friedman

**PORTO ALEGRE
2023**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha noiva Daiane e minha filha Rafaela por serem minha inspiração, além de me estimularem nos momentos de sobrecarga de trabalho, entendendo muitas vezes minha ausência.

Ao Hospital Geral de Caxias do Sul por ser uma escola de aprendizado durante a minha jornada diária e me oferecer as ferramentas de trabalho necessárias para um trabalho de excelência.

Aos meus colegas médicos da Unidade de Terapia Intensiva por me darem apoio, principalmente quando precisei me ausentar nas horas em que estava trabalhando nesta dissertação.

Agradeço as acadêmicas de medicina Alessandra, Morgana, Gabriela e Bruna que me auxiliariam na coleta de dados dos pacientes analisados nesse estudo.

Ao Dr. Rafael Barberena Moraes por me auxiliar e me dar o Norte nessa pesquisa, estando presente em todos os momentos para esclarecer as dúvidas, desde o título dessa dissertação até a sua conclusão.

Ao Dr. Gilberto Friedman por ter me estimulado na busca do conhecimento desde a minha residência em Medicina Intensiva até os dias atuais, auxiliando na conclusão desta etapa da minha vida acadêmica.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade do Rio Grande do Sul pela oportunidade de aprendizado com profissionais que possuem um comprometimento com a evolução do conhecimento.

Finalizo esta etapa agradecendo a todos os profissionais que realizaram o cuidado destes pacientes durante a pandemia, mesmo nos momentos mais difíceis se mostraram incansáveis, realizando um cuidado de forma humanizada e comprometida com os pacientes acometidos pela COVID-19.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 HIPERGLICEMIA NO DOENTE CRÍTICO	10
2.2 VARIABILIDADE GLICÊMICA	11
2.3 VARIABILIDADE GLICÊMICA E DIABETES MELLITUS	12
2.4 INSULINA E GLICEMIA	12
2.5 HIPERGLICEMIA E COVID-19	13
2.6 CORTICOSTERÓIDES E COVID-19	15
2.7 COVID-19 E SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO	15
2.8 FATORES PROGNÓSTICOS NA COVID-19	17
3. JUSTIFICATIVA	18
4. OBJETIVOS	19
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	20
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	20
5. REFERÊNCIAS	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Percentual
ACE2	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina 2
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAD	Cetoacidose Diabética
CARDS	Coronavirus Acute Respiratory Distress Syndrome
CV	Coeficiente de Variabilidade
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EHH	Estado Hiperosmolar Hiperглиcêmico
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IC	Intervalo de Confiança
IIQ	Intervalo Interquartil
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
IRpA	Insuficiência Respiratória Aguda
LPS	Lipopolissacarídeo
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
NPR1	Neutropilina-1
OR	Odds Ratio
PAPm	Pressão média da Artéria Pulmonar
PCR	Proteína C Reativa
PGF2 α	8-iso Prostaglandina F2 α
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAPS 3	Simplified Acute Physiology Score 3
SARS-CoV2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto

SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TRS	Terapia Substitutiva Renal
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
Vs.	Versus

1. INTRODUÇÃO

A hiperglicemia do paciente crítico é considerada uma manifestação metabólica adaptativa ao estresse. Contudo, a hiperglicemia está associada ao aumento da mortalidade em numerosas populações de doentes críticos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Desde o estudo NICE- SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Surviving Using Glucose Algorithm Regulation), uma estratégia mais liberal tem sido implementada em guidelines de doentes críticos, com intuito de manter uma glicemia entre 120-180 mg/dL (12). No entanto, ainda existem dúvidas se esta recomendação deva ser usada em todos os pacientes críticos, principalmente em pacientes onde exista uma condição pré-mórbida, causando um desvio da fisiologia basal do indivíduo.

Resultados ainda são conflitantes de como deveria ser controlada a hiperglicemia nestes pacientes, principalmente em diabéticos, uma população prevalente neste contexto da pandemia.

O foco principal dos protocolos de controle glicêmico é a busca de um determinado alvo. No entanto, a variabilidade glicêmica também foi independentemente associada à mortalidade em investigações observacionais e prospectivas (13). Esses achados levaram ao surgimento do conceito de que quatro domínios do controle glicêmico em pacientes críticos (hiperglicemia, hipoglicemia, tempo no alvo e variabilidade glicêmica) devem ser abordados para otimizar o controle glicêmico (14, 15). A variabilidade glicêmica vem sendo estudada como fator de risco independente para aumento de mortalidade, principalmente em pacientes não diabéticos, os quais têm maiores benefícios em manter-se com um nível glicêmico médio dentro de um mesmo intervalo percentual, numa faixa menor de variabilidade (13). Além disso, evidências sugerem que um controle glicêmico maior em paciente pobremente controlado pode levar a um aumento de hormônios contrarreguladores, como epinefrina, norepinefrina, cortisol, hormônio do crescimento e glucagon, causando a chamada "hipoglicemia relativa". O efeito deste processo ainda é pouco conhecido, no que se refere a morbimortalidade, embora alguns estudos mostraram esta associação (16, 17, 18, 19, 20, 21).

A partir de dezembro de 2019 teve início os primeiros casos de uma epidemia sem precedentes, causadas pelo novo Coronavírus (SARS-CoV2), sendo os primeiros casos no Brasil apareceram em janeiro de 2020, sendo decretada uma pandemia em

março de 2020 (22). Dentre os pacientes que evoluem com uma forma grave de doença, a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é um dos seus principais espectros de gravidade (23, 24, 25). Piores desfechos dos pacientes com COVID-19 são associados a múltiplas comorbidades, sendo o diabetes mellitus (DM) um dos principais fatores para uma evolução desfavorável (26, 27).

Estudos têm mostrado que a COVID-19 pode estar associado a hiperglicemia, principalmente em pacientes diabéticos tipo 2 (28, 29). Diabetes tem se mostrado um fator de mau prognóstico em diversas outras doenças virais e bacterianas. Observações epidemiológicas têm demonstrado que o risco de desfecho fatal aumenta em 50% nos pacientes diabéticos (30). Pacientes com diabetes tem um risco aumentado de infecção, devido a defeitos da imunidade inata, porém, nesta população específica, de pacientes mais idosos, existe um risco aumentado de doenças cardiovasculares associadas. Nestes pacientes parece haver um grande aumento de resistência insulínica, podendo estar associado a ligação do vírus aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) nas células β do pâncreas (31).

Como destacado anteriormente, a manifestação mais grave desses pacientes é o desenvolvimento de SDRA e as alterações glicêmicas parecem ter íntima relação com a lesão pulmonar. Níveis elevados de glicemia podem aumentar a concentração de glicose secretada na via aérea, reduzindo a capacidade de defesa do epitélio. Outras disfunções pulmonares relativas à hiperglicemia incluem disfunção ventilatória devido a alterações no volume pulmonar, alterações no controle da ventilação, tônus broncomotor e inervação broncoadrenérgica (32).

A prática do uso de esteróides foi mudada drasticamente em julho de 2020 após a publicação do estudo Recovery (33). Neste estudo o uso de dexametasona na dose de 6 mg foi relacionada com redução da mortalidade em paciente com formas graves da COVID-19. Outros estudos estudaram diferentes doses e esteróides (34, 35), mas nenhum obteve o resultado e o impacto na prática clínica alcançado pelo estudo Recovery. Uma metanálise de 7 estudos publicada após a divulgação do Recovery concluiu que esteróides em baixa dose diminuem a mortalidade em pacientes críticos com SARS-CoV-2, mas não pôde avaliar os efeitos adversos oriundos da corticoterapia, tendo em vista a heterogeneidade de desfechos aferidos nestes estudos (36). Desta forma, os efeitos adversos oriundos do uso de corticosteróides em pacientes criticamente doentes com COVID-19, como hiperglicemia e variabilidade glicêmica, ainda precisam ser estudados. O uso de

esteróides pode exacerbar ainda mais a hiperglicemia em pacientes criticamente doentes (37, 38). Não existe consenso se a melhora da morbimortalidade apresentada nestes estudos seria um efeito intrínseco da dexametasona ou, se em alguns casos, outros corticosteróides deveriam ser usados, principalmente em casos de choque, como a hidrocortisona.

A variabilidade glicêmica em pacientes criticamente doentes, portadores de COVID-19, foi pouco estudada e demonstrou que pode existir uma associação com piores desfechos (39). Pretendemos com este estudo investigar a associação entre variabilidade glicêmica e seus desfechos nos pacientes criticamente doentes acometidos pelo SARS-CoV2.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIPERGLICEMIA NO DOENTE CRÍTICO

Hiperglicemia de estresse se refere a hiperglicemia, geralmente transitória, relacionada a doença crítica em pacientes com ou sem diagnóstico de diabetes. A causa provém de uma interação complexa de hormônios contrarreguladores, como cortisol, catecolaminas, hormônio do crescimento e citocinas. A gliconeogênese é um mecanismo comum, relacionada ao estímulo hepática da produção de glicose pelo glucagon, epinefrina e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). A resistência insulínica apresenta um papel central na hiperglicemia do doente crítico, causada também pelo aumento de hormônios contrarreguladores e citocinas, reduzindo a captação de glicose na periferia (40).

Em 2001, em uma UTI predominantemente cirúrgica, em Leuven, Bélgica, foi realizado um estudo comparando desfechos em pacientes recebendo uma estratégia liberal de controle glicêmico para manutenção de glicemia entre 180-200mg/dL e uma estratégia de controle estrita, com manutenção de normoglicemia (80-110mg/dL). Este trabalho incluiu 1548 pacientes, sendo interrompido devido ao benefício de mortalidade no grupo de controle intensivo após análise interina. O número de hipoglicemia foi maior no grupo de controle estrito e um benefício em mortalidade se evidenciou nos pacientes com mais de cinco dias de permanência na UTI, além de menor episódios de infecções e polineuropatia, impactando em um menor tempo de internação (10).

Um outro estudo, o Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR), randomizado, realizado em 42 hospitais, com UTIs clínicas e cirúrgicas comparou controle estrito de glicemia (81-108mg/dL) com estratégia convencional para manter níveis menores que 180mg/dL. Foram alocados 6104 pacientes, demonstrando que a estratégia de controle estrito apresenta maior mortalidade, provavelmente pelo maior número de episódios de hipoglicemia, considerados como menores que 40mg/dL (12).

De acordo com estas evidências, atualmente opta-se por manter um controle glicêmico menos estrito, evitando episódios de hipoglicemias, relacionados a mortalidade aumentada nestes pacientes. O parâmetro ideal deste controle ainda é desconhecido, tendo em vista a heterogeneidade do controle glicêmico prévio destes pacientes, assim como o estado pré-mórbido.

2.2 VARIABILIDADE GLICÊMICA

A variabilidade glicêmica representa as medidas de flutuação da glicose ou de derivados de sua homeostase durante um determinado espaço de tempo, podendo ser avaliado durante um dia, semanas ou intervalos mais prolongados. Uma medida que representa sua oscilação em curto espaço de tempo é representada pelo Desvio Padrão (DP) e pelo Coeficiente de Variabilidade (CV) (41). O uso do CV, calculado através da divisão do desvio padrão pela média glicêmica, parece ser mais específico em determinar pior prognóstico do que apenas a avaliação da média glicêmica ou valores extremos de hiperglicemia, conforme mostra um estudo australiano de 7049 doentes em cuidados críticos (42).

Um estudo prospectivo unicêntrico com 123 pacientes demonstrou que alta variabilidade glicêmica se associa a uma alta mortalidade e elevados níveis oscilatórios da glicemia podem induzir a pobres desfechos. Pacientes com diferentes níveis de Hemoglobina Glicada (Hb1Ac), representadas pelo ponto de corte de 6,5%, apresentam mortalidade aumentada quando dentro de altos valores de variabilidade (43).

A variabilidade glicêmica demonstra ser um fator independente de mortalidade, conforme observação de 352 pacientes, mesmo ajustando um modelo de regressão logística com APACHE, ventilação mecânica invasiva (VMI) e média glicêmica (44). Este estudo demonstrou, que mesmo quando se exclui pacientes com hipoglicemia severa, a mortalidade se mantém alta em pacientes com maiores quartis de variabilidade e mesmo com médias glicêmicas normais (70-99 mg/dL), concluindo que a variabilidade eleva em torno de cinco vezes a mortalidade.

Um estudo avaliou o papel das flutuações da glicemia como fator no estresse oxidativo, através da substância 8-iso prostaglandina F₂ α (PGF₂ α), medida através da excreção urinária. Este estudo mostrou que uma variabilidade aumentada da glicose causou aumento na excreção urinária de PGF₂ α , correlacionando-se positivamente com estresse oxidativo. No entanto, outros marcadores de aumento crônico de glicemia, como Hb1Ac não mostrou correlação. A lesão oxidativa e suas consequências, como lesão endotelial em órgãos deve ser uma preocupação no controle glicêmico destes pacientes (32).

2.3 VARIABILIDADE GLICÊMICA E DIABETES MELLITUS

Um estudo multicêntrico retrospectivo, com nove centros incluídos, procurou avaliar se o estado pré-mórbido de diabetes influenciaria na mortalidade dos pacientes, além da sua força de associação com diferentes domínios do estado glicêmico. Este estudo demonstrou que pacientes sem diabetes tem seus desfechos afetados por médias glicêmicas e variabilidade glicêmica mais altas, diferente de pacientes diabéticos, que apresentam uma certa tolerância a níveis glicêmicos mais elevados. A hipoglicemia, no entanto, manteve uma relação independente com mortalidade hospitalar em ambos os estados de doença. Portanto, parece que o estado pré-mórbido modula a relação entre os domínios de controle glicêmico (14).

Em outro estudo retrospectivo entre diversas eras de controle glicêmico, foi evidenciado que a variabilidade glicêmica é associada ao aumento da mortalidade, de forma independente, em pacientes não diabéticos. Pacientes com diabetes, cronicamente hiperglicêmicos, podem desenvolver uma tolerância a alterações macro e microvasculares da hiperglicemia quando internam na UTI, provavelmente devido a uma alteração de reguladores responsáveis pelo cotransporte de insulina para o interior da célula, um mecanismo ainda desconhecido (13).

O controle glicêmico prévio parece impactar na forma como os pacientes respondem as alterações glicêmicas dentro do ambiente de UTI. Um trabalho prospectivo de 1000 pacientes, onde pacientes diabéticos foram classificados conforme seu diagnóstico prévio a internação (sabidamente diabéticos ou diagnosticados após a sua internação, pelos níveis da Hb1Ac). Demonstrou-se que pacientes com adequado nível de Hb1Ac parecem se beneficiar de níveis glicêmicos menores e o mau controle parece ter um papel protetor quando estes pacientes apresentam hiperglicemia dentro do ambiente de cuidados intensivos (45).

2.4 INSULINA E GLICEMIA

A insulina sofre interferência na sua ação devido principalmente a resistência de seu efeito na doença crítica, tornando comum o uso de insulina exógena neste grupo de pacientes. Uma análise retrospectiva demonstrou que o uso de insulina para controle glicêmico em pacientes diabéticos com COVID-19 foi um fator independente de mortalidade, mesmo quando analisado o subgrupo de pacientes criticamente

doentes, relacionando o aumento de injúria a outros órgãos vitais a uma reação inflamatória causada pela própria insulina exógena (46).

A sensibilidade de insulina é regulada por peptídeos bioativos produzidos nos adipócitos, nomeadas de adipocinas. Pacientes criticamente doentes apresentam baixa quantidade destes peptídeos, o que reduz a sensibilidade dos tecidos a insulina. Um estudo demonstrou, através da análise dessas proteínas em 318 pacientes com doença crítica, internados por causa respiratória, que existe uma redução na produção de adipocinas e que a insulino-terapia exógena poderia acelerar a sua produção, não alterando a produção de leptina, pois sabe-se que seu nível baixo aumenta a sensibilidade a insulina (47).

Um estudo experimental em 24 voluntários saudáveis, após a administração de lipopolissacarídeo (LPS) intravenoso, avaliou a resposta imune após produzir hiperglicemia e hiperinsulinemia nestes pacientes. A análise demonstrou que a hiperinsulinemia está relacionada a uma redução da fibrinólise, mesmo quando avaliada de forma isolada (48). Outro estudo, também experimental, realizado com 14 voluntários demonstra um aumento de citocinas e hormônios contrarreguladores em resposta a uma solução de insulina com glicose após a injeção de LPS endovenoso (49). Estes achados podem ser difíceis de avaliar *in vivo*, pois existe uma interação entre hiperglicemia e resistência insulina, sendo que as duas situações podem ter seus efeitos somados na doença crítica.

2.5 HIPERGLICEMIA E COVID-19

Em um estudo de coorte retrospectivo, realizado com 2906 pacientes, com doença leve, moderada, severa e crítica, onde em cada situação os doentes foram divididos em hipoglicêmicos (<60mg/dL), normoglicêmicos (60-140mg/dL) e hiperglicêmicos (>140mg/dL) foi realizada uma análise da mortalidade hospitalar e da progressão da doença. Este estudo demonstrou pior prognóstico associado a hiperglicemia e flutuação de níveis glicêmicos, principalmente em pacientes sem DM prévio, assim como uma associação destes pacientes com marcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR), D-dímeros, fosfatase alcalina e γ -GT. O estudo levanta a hipótese de que a hiperglicemia pode hiper expressar receptores da ACE2, facilitando a entrada de vírus na célula (38). Esse aumento de marcadores

inflamatórios também demonstrou elevar o risco de evolução para SDRA em outro estudo com 7000 pacientes diabéticos (50).

Uma análise retrospectiva americana, realizada em 75000 pacientes com COVID-19, que possuíam uma ou mais medidas de glicemia durante a internação, onde foram considerados valores abaixo de 70mg/dL para hipoglicemia e maiores de 180mg/L para hiperglicemia, demonstrou que a hiperglicemia, mesmo ajustando para outros fatores de risco, associou aumento de mortalidade em pacientes não diabéticos, mas não em diabéticos, mesmo com um simples episódio de hiperglicemia (51).

Um estudo experimental demonstrou que o coronavírus pode infectar células β -pancreáticas, produzindo um estado de hiperglicemia ou causando um estado de "novo" diabetes. Foram analisados tecidos pancreáticos de pacientes com COVID-19 e observado que existe um tropismo do SARS-CoV-2 pelas células β desse órgão, além de uma hiper expressão da proteína conhecida como neuropilina 1 (NRP1), presente em células pancreáticas, que facilita a entrada do vírus e reduz a secreção de insulina pelas células do pâncreas (52).

Uma coorte, com mais de 4000 pacientes avaliou os mecanismos de hiperglicemia dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Partindo do conceito do tecido adiposo produz proteínas que atuam para sensibilizar outros tecidos a insulina, foi medida a proteína adipocina, produzida por adipócitos, evidenciando redução em 50% quando comparado os pacientes que evoluíram para SDRA com os pacientes acometidos pela COVID-19, mas sem SDRA. A COVID-19 associado a SDRA também apresenta maiores níveis de peptídeo C, indicando uma maior resistência a insulina, com maior necessidade de administração de insulina regular. Concluiu-se que existe diferentes alterações metabólicas, com acometimento de outros órgãos que cursam com uma hiperglicemia de causa multifatorial (53).

O acometimento pulmonar pelo SARS-CoV-2 é relativamente comum, podendo levar a consequências graves da doença. Estudo realizado avaliaram qualitativamente a presença de glicose no epitélio das vias respiratórias em pacientes saudáveis, diabéticos críticos, sendo encontrado um aumento de glicose no epitélio de pacientes com hiperglicemia, particularmente em todos com glicemia acima de 180mg/dL, o que pode contribuir como substrato para o crescimento bacteriano, além da glicosilação de proteínas da imunidade inata (46).

2.6 CORTICOSTERÓIDES E COVID-19

O uso de corticosteróide pode melhorar o prognóstico da SDRA, reduzindo o tempo de ventilação mecânica e mortalidade (54), porém ainda existem controvérsias quanto a dose e o tempo de uso (55).

O estudo Recovery avaliou a o uso do corticóide dexametasona na dose de 6 mg, comparado com o tratamento padrão naquele momento, em pacientes com COVID-19. Foram randomizados 2104 pacientes para receber dexametasona e 4321 pacientes para receber tratamento usual, onde 16% pacientes receberam ventilação mecânica, 60% oxigênio de baixo fluxo e 24% nenhum destes. A mortalidade foi menor no subgrupo de pacientes com necessidade de suplementação de oxigênio, com efeitos deletérios nos pacientes sem necessidade de suplementação de oxigênio. Pacientes com sintomas há mais de 7 dias, com maior tendência a estar em VMI apresentam maior benefício na redução da mortalidade. Houveram quatro reações adversas consideradas graves pelos investigadores, sendo duas relacionadas a hiperglicemia devido ao uso da dexametasona (33). A hipótese no benefício do uso de corticosteróide se apresenta na fase inflamatória da doença, enquanto seu uso precoce pode levar a uma redução do clearance viral.

O uso de corticosteróide se mostrou benéfico em uma revisão sistemática que incluiu sete estudos, totalizando 1703 pacientes de diferentes locais, usando diversas classes de corticóides, como dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona (36). Embora o uso destas drogas se tornou prática comum e mandatária em pacientes graves com COVID-19, com necessidade de suplementação de oxigênio, seu uso não é isento de riscos. A hiperglicemia induzida por corticóides é comum em pacientes hospitalizados e suas consequências não podem ser negligenciadas (42), porém, seus efeitos anti-inflamatórios parecem se sobrepor sobre o risco das alterações glicêmicas (56).

2.7 COVID-19 E SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

O SARS-CoV-2 é um vírus envolto em RNA de cadeia única no gênero Beta coronavírus. Quatro principais proteínas estruturais são importantes para a infectividade e replicação deste vírus. Essas proteínas incluem as proteínas spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N). A proteína S também é importante para a ligação ao receptor da ACE2, que é o ponto de entrada do vírus ao hospedeiro

humano e animal. Como o vírus tem entrada predominantemente pelas vias aéreas, o doente evolui com um quadro de hipoxemia, geralmente com uma saturação periférica de oxigênio (SpO_2) < 94% em ar ambiente, além de uma relação de pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) < 300, frequência respiratória > 30 incursões por minuto, radiologicamente apresentado infiltrado pulmonar maior que 50%. Estas características compõem o quadro grave da doença (57).

Existe debate sobre as características da SDRA nos pacientes que evoluem com esta forma grave da doença. O infiltrado pulmonar bilateral, característico da SDRA clássica, pode não se apresentar no COVID-19 e a fisiopatologia parece ser diferente, pois outros fatores patológicos podem estar implicados, como ausência de vasoconstrição hipóxica e uma tendência a um maior número de trombozes nos capilares pulmonares, podendo levar ao aumento do shunt pulmonar e hiperperfusão de áreas colapsada (58).

Gattinoni et al. descreveu dois fenótipos diferentes da lesão pulmonar causada pelo SARS-CoV-2, uma denominada tipo L, referente a *low*, devido a baixa elastância, baixo peso pulmonar e redução da relação ventilação/perfusão (V/Q); outra denominada H, referente a *high*, devido a alta elastância, peso mais elevado, alta recrutabilidade e maior quantidade shunt, sendo esta semelhante a SDRA clássica (58, 59). Estas características de uma SDRA atípica, chamada de CARDS (Coronavirus Acute Respiratory Distress Syndrom), implicaria em um manejo diferente conforme sua apresentação.

No entanto, um estudo espanhol, de coorte, prospectivo e multicêntrico avaliou as características de 742 pacientes mecanicamente ventilados, com diagnóstico de COVID-19 e diferentes características de complacência pulmonar (maior ou menor que 50ml/cm²H₂O). Estes pacientes foram analisados e comparados a outros cinco estudos realizados em pacientes com SDRA não causados pelo SARS-CoV-2, onde foram avaliadas características da mecânica ventilatória, estratégias de ventilação e desfechos nestes pacientes. Não se observou diferenças nos casos de SDRA por COVID-19 sendo comparados por casos de SDRA não causadas pela COVID-19 descritas na literatura (60).

Sabe-se que um ambiente de hiperglicemia, mesmo não ligado a diabetes está relacionado a uma evolução desfavorável da doença. Receptores ACE2 presentes no pulmão estão propensos a glicosilação pela hiperglicemia, além de uma hiper

expressão destes receptores, sabidamente usados para o acoplamento viral, podendo levar a uma maior reação inflamatória no pulmão. Portanto, O melhor controle glicêmico poderia impedir a ligação do SARS-COV-2 ao epitélio pulmonar, reduzindo a severidade da doença (61).

Portanto, a COVID-19 na sua forma mais grave se caracteriza por uma doença que pode ser classificada como um tipo específico de SDRA e seu manejo deve ser realizado, embora ainda com algumas controvérsias, de forma a proteger o parênquima pulmonar de agressões causadas por estratégias ventilatórias não protetoras. É essencial que o médico tenha conhecimento destas evidências para oferecer um tratamento manejo adequado para esta situação.

2.8 FATORES PROGNÓSTICOS NA COVID-19

A literatura aponta diversos fatores prognósticos relacionados a maior gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. Uma revisão de dados sobre fatores de risco para doença grave causada pelo novo coronavírus destacou a idade como sendo um dos principais fatores relacionados a pior evolução destes doentes, principalmente em pacientes com idade em torno de 60 anos. O gênero também aparece como um fator de risco, sendo que o sexo masculino aparece como fator de pior prognóstico. Comorbidades também estão ligadas a mortalidade, sendo as mais comuns doenças cardiovasculares, hipertensão, DM e câncer. Exames laboratoriais como PCR, D-dímeros e LDH também são relacionados, além do aumento de troponina e BNP associados a maior disfunção miocárdica (62).

Diversos estudos destacam o diabetes como relacionado a severidade da doença, no entanto isto pode estar sobreposta a outras doenças comuns neste tipo de doente, como obesidade, hipertensão e síndrome metabólica. O DM pode causar alterações na microvasculatura pulmonar, provocando hipoxemia sem piora da mecânica pulmonar (63).

Um estudo epidemiológico, baseado no SIVE- Gripe (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe) analisou mais de 250.000 pacientes no Brasil em diversas regiões, concluindo que fatores como comorbidades e sexo masculino aparentam ser fatores de pior prognóstico. Sendo um país de dimensões continentais, a mortalidade pode variar de forma importante nas diversas regiões do país, além de

variáveis como raça e nível de escolaridade também parecem estar implicadas no prognóstico (64).

Escores prognósticos são usados na UTI para priorizar recursos, além de verificar o desempenho das unidades e realizar comparações entre diversos serviços. O escore SAPS 3 é comumente usado como uma ferramenta para estes fins, através de variáveis fisiológicas e condições clínicas. Um trabalho australiano, realizado em janeiro de 2020 a setembro de 2021, com 1464 pacientes encontrou uma boa correlação entre SAPS 3 e prognóstico do grupo de pacientes internados com COVID-19 (65). Outro estudo, realizado desta vez no Brasil, em 188 leitos de 45 hospitais privados, com 30571 pacientes, onde 42% necessitaram de suporte ventilatório, demonstrou que a calibração do SAPS 3 para esta doença subestima pacientes menos graves e superestima doentes com uma gravidade maior, sugerindo que este escore deve ser usado com cautela (66). Por fim, outro trabalho realizado no Brasil, com participação da Espanha, incluindo 3967 pacientes de 267 cidades brasileiras produziu um novo escore baseado em variáveis clínicas (idade, comorbidades e frequência cardíaca) e laboratoriais (plaquetas, relação saturação e fração inspirada de oxigênio, uréia e proteína C reativa), denominado ABC₂-SPH demonstra melhor calibração para pacientes com COVID-19 (67).

3. JUSTIFICATIVA

A pandemia de COVID-19 teve seu primeiro caso no Brasil em 2020, causando uma sobrecarga no sistema de saúde sem precedentes. Houve escassez de recursos, tanto físicos, como materiais em todo território nacional. Pacientes que evoluem para a forma grave da doença requerem um tratamento intensivo de excelência, onde todo manejo já consagrado deve ser aplicado, porém, as particularidades da doença colocam em dúvida o tratamento mais adequado para esta patologia específica. A variabilidade glicêmica tem se mostrado como um fator prognóstico nos pacientes criticamente doentes, principalmente nos não diabéticos. O melhor manejo de flutuações glicêmicas poderia auxiliar a reduzir desfechos desfavoráveis nos pacientes acometidos pela COVID-19, como demonstrado nos demais pacientes em cuidados críticos. Este estudo pretende avaliar se estas variações, além de suas interações entre o estado pré-mórbido dos pacientes, o uso de insulina e de

corticosteróides poderia influenciar no prognóstico destes pacientes, podendo estar associado a desfechos desfavoráveis, especificamente de pacientes criticamente doentes.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Analisar a associação entre variabilidade glicêmica e mortalidade entre pacientes criticamente doentes portadores de COVID-19.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Analisar a associação entre variabilidade glicêmica e o uso de insulina entre pacientes criticamente doentes portadores de COVID-19
- Analisar a associação entre variabilidade glicêmica com a classe de esteróides.
- Analisar a associação entre variabilidade glicêmica com hipoglicemia, tempo de internação hospitalar e UTI, terapia de substituição renal, ventilação mecânica invasiva, número de comorbidades e infecções nos portadores da COVID-19.
- Analisar os desfechos no subgrupo de pacientes diabéticos e não diabéticos.

5. REFERÊNCIAS

1. Nasraway SA, Jr. Hyperglycemia during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(3):254-8.
2. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(8):801-12.
3. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001;32(10):2426-32.
4. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart.* 2003;89(5):512-6.
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355(9206):773-8.
6. Furnary AP, Wu Y. Eliminating the diabetic disadvantage: the Portland Diabetic Project. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(4):302-8.
7. Vogelzang M, Nijboer JM, van der Horst IC, Zijlstra F, ten Duis HJ, Nijsten MW. Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients. *J Trauma.* 2006;60(4):873-7; discussion 8-9.
8. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-8.
9. Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(4):317-25.
10. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
11. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61.
12. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
13. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(6):1292-301.
14. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):R37.

15. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, Vianna AGD, Krakauer M, Pinto MS, et al. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:22.
16. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest*. 1987;79(3):777-81.
17. Korzon-Burakowska A, Hopkins D, Matyka K, Lomas J, Pernet A, Macdonald I, et al. Effects of glycemic control on protective responses against hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(2):283-90.
18. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*. 1988;37(7):901-7.
19. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med*. 1988;318(23):1487-92.
20. Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M, Simonson DC. Effect of glycemic control on glucose counterregulation during hypoglycemia in NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1330-8.
21. Spyer G, Hattersley AT, MacDonald IA, Amiel S, MacLeod KM. Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes. *Lancet*. 2000;356(9246):1970-4.
22. COVID-19 Timeline - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. 2023.
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
25. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-22.
26. Hespanhol V, Barbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*. 2020;26(3):123-9.
27. Zou Q, Zheng S, Wang X, Liu S, Bao J, Yu F, et al. Influenza A-associated severe pneumonia in hospitalized patients: Risk factors and NAI treatments. *Int J Infect Dis*. 2020;92:208-13.
28. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-4.
29. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125.
30. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;395(10231):1225-8.

31. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-9.
32. Fuso L, Pitocco D, Antonelli-Incalzi R. Diabetic lung, an underrated complication from restrictive functional pattern to pulmonary hypertension. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(6):e3159.
33. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
34. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317-29.
35. Ritter LA, Britton N, Heil EL, Teeter WA, Murthi SB, Chow JH, et al. The Impact of Corticosteroids on Secondary Infection and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med.* 2021;36(10):1201-8.
36. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-41.
37. Pretty C, Chase JG, Lin J, Shaw GM, Le Compte A, Razak N, et al. Impact of glucocorticoids on insulin resistance in the critically ill. *Comput Methods Programs Biomed.* 2011;102(2):172-80.
38. Becker CD, Sabang RL, Nogueira Cordeiro MF, Hassan IF, Goldberg MD, Scurlock CS. Hyperglycemia in Medically Critically Ill Patients: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Am J Med.* 2020;133(10):e568-e74.
39. Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Di Valvasone S, Chiostrri M, Peris A. The prognostic role of hyperglycemia and glucose variability in covid-related acute respiratory distress Syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;175:108789.
40. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009;373(9677):1798-807.
41. Z Z, B S, S H, C Z, M B. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovascular diabetology.* 2020;19(1).
42. Li G. Inpatient use of glucocorticoids may mediate the detrimental effect of new-onset hyperglycemia on COVID-19 severity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;168:108441.
43. Singh M, Upreti V, Singh Y, Kannapur AS, Nakra M, Kotwal N. Effect of Glycemic Variability on Mortality in ICU Settings: A Prospective Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):632-5.
44. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008-13.
45. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BA, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):973-80.

46. Yu B, Li C, Sun Y, Wang DW. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2021;33(1):65-77 e2.
47. Langouche L, Vander Perre S, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hansen TK, Van den Berghe G. Adiponectin, retinol-binding protein 4, and leptin in protracted critical illness of pulmonary origin. *Crit Care.* 2009;13(4):R112.
48. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blumer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood.* 2008;112(1):82-9.
49. Soop M, Duxbury H, Agwunobi AO, Gibson JM, Hopkins SJ, Childs C, et al. Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(6):E1276-85.
50. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-77 e3.
51. Morse J, Gay W, Korwek KM, McLean LE, Poland RE, Guy J, et al. Hyperglycaemia increases mortality risk in non-diabetic patients with COVID-19 even more than in diabetic patients. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(4):e00291.
52. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic beta cells and elicits beta cell impairment. *Cell Metab.* 2021;33(8):1565-76 e5.
53. Reiterer M, Rajan M, Gomez-Banoy N, Lau JD, Gomez-Escobar LG, Gilani A, et al. Hyperglycemia in Acute COVID-19 is Characterized by Adipose Tissue Dysfunction and Insulin Resistance. *medRxiv.* 2021.
54. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-76.
55. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochweg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2284-96.
56. Parise R, Deruiter J, Ren J, Govindarajulu M, Ramesh S, Nadar RM, et al. Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia. *Diab Vasc Dis Res.* 2022;19(3):14791641221095091.
57. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoglu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2021;372:n436.
58. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020;24(1):154.
59. Gattinoni L, Meissner K, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1438-40.
60. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernandez M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2200-11.

61. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2020;92(7):770-5.
62. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1-10.
63. Vas P, Hopkins D, Feher M, Rubino F, M BW. Diabetes, obesity and COVID-19: A complex interplay. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1892-6.
64. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baiao F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med.* 2021;9(4):407-18.
65. Metnitz PGH, Moreno RP, Fellingner T, Posch M, Zajic P. Evaluation and calibration of SAPS 3 in patients with COVID-19 admitted to intensive care units. *Intensive Care Med.* 2021;47(8):910-2.
66. Kurtz P, Bastos LSL, Salluh JIF, Bozza FA, Soares M. SAPS-3 performance for hospital mortality prediction in 30,571 patients with COVID-19 admitted to ICUs in Brazil. *Intensive Care Med.* 2021;47(9):1047-9.
67. Marcolino MS, Pires MC, Ramos LEF, Silva RT, Oliveira LM, Carvalho RLR, et al. ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. *Int J Infect Dis.* 2021;110:281-308.