

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE
MESTRADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**HIPERGLICEMIA E MOBILIDADE MUSCULAR EM PACIENTES
CRÍTICOS COM SEPSE: COORTE HISTÓRICA DE BASE
HOSPITALAR**

MARINA BORGES WAGECK HORNER

JOINVILLE - SC
2023

MARINA BORGES WAGECK HORNER

**HIPERGLICEMIA E MOBILIDADE MUSCULAR EM PACIENTES
CRÍTICOS COM SEPSE: COORTE HISTÓRICA DE BASE
HOSPITALAR**

Dissertação para a obtenção do título de Mestre em
Saúde e Meio Ambiente da Pós-Graduação Stricto
Sensu da Universidade da Região de Joinville.
Orientador: Prof. Dr. Helbert do Nascimento Lima
Coorientadora: Prof^a. Dra. Daniela Delwing de Lima
Coorientador: Dr. Glauco Adrieno Westphal

JOINVILLE - SC

2023

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

H816h Horner, Marina Borges Wageck
Hiperglicemia e mobilidade muscular em pacientes críticos com sepse: coorte histórica de base hospitalar/ Marina Borges Wageck Horner; orientador Dr. Helbert do Nascimento Lima; coorientadores: Dra. Daniela Delwing de Lima, Dr. Glauco Adrieno Westphal – Joinville: UNIVILLE, 2023.

45 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Hiperglicemia. 2. Sepse. 3. Fraqueza muscular. 4. Polineuropatias. I. Lima, Helbert do Nascimento. II. Lima, Daniela Delwing de (orient.). III. Westphal, Glauco Adrieno. IV. Título.

CDD 616.944

Termo de Aprovação

“Hiperglicemia e Mobilidade Muscular em Pacientes Críticos com Sepsis: Coorte Histórica de Base Hospitalar”

por

Marina Borges Wageck Horner

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Helbert do Nascimento Lima
Orientador (UNIVILLE)

Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima
Coorientadora (UNIVILLE)

Prof. Dr. Glauco Adrieno Westphal
Coorientador (UNIVILLE)

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol
(UNESC)

Profa. Dra. Raquel Wanzuita
(UNIVILLE)

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Prof. Dr. Helbert do Nascimento Lima
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Luciano Lorenzi
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Joinville, 24 de fevereiro de 2023

AGRADECIMENTOS

Ao Mauricio Gonçalves e à Lucimeri Albino Pereira Nunes, pela excelente equipe de Tecnologia de Informação do Centro Hospitalar Unimed, onde foi possível este estudo.

À Ruthy Perotto Fernandes, que juntamente ao Núcleo de Ensino e Pesquisa do Centro Hospitalar Unimed auxiliou nos trâmites internos.

À direção do Centro Hospitalar Unimed que proporciona a excelência em atendimento e recursos que possibilitam estudos científicos.

Ao meu orientador Dr. Helbert do Nascimento Lima e aos coorientadores Dr. Glauco Adrieno Westphal e Dra. Daniela Delwing de Lima pelas colocações, correções e todo aprendizado.

Ao meu esposo Marcel e filhos, Arthur e Vitor, pela paciência e apoio.

À minhas irmãs, Bruna e Carolina, pelo incentivo.

Aos meus pais, Marcia e Eduardo, pelo seu amor e por todo os ensinamentos e educação.

RESUMO

Introdução: Os hormônios contrarreguladores da insulina contribuem para a hiperglicemia do doente crítico, através do metabolismo de estresse inflamatório da sepse. A perpetuação da hiperglicemia gera reativação dos fatores oxidativos podendo aumentar os danos mitocondriais, musculares e consequentemente a fraqueza muscular. Desta forma, a avaliação dos efeitos da hiperglicemia na mobilidade de pacientes críticos sobreviventes a sepse, pode ter importante impacto na morbidade e qualidade de vida destes pacientes. **Objetivos:** Avaliar a influência da hiperglicemia em pacientes com sepse na mobilidade muscular na alta da Unidade de Terapia Intensiva (UTI). **Métodos:** Coorte histórica no período de dezembro de 2017 a agosto de 2021, onde foram coletados dados de prontuários de pacientes internados nas UTI do Centro Hospitalar Unimed, em Joinville, Brasil. Foram incluídos pacientes sobreviventes a sepse, com IMS (*ICU Mobility Score*) prévio igual a 10, sem doenças neuromusculares ou articulares, maiores de 18 anos. A hiperglicemia foi definida pelo valor médio da primeira semana de UTI estratificada pelo nível definido para início de insulinoterapia ($\leq 180\text{mg/dl}$ ou $>180\text{mg/dl}$). Outras variáveis como idade, sexo, comorbidades, escore de gravidade, valores laboratoriais e medicamentos foram considerados nas análises. Um baixo escore de mobilidade muscular definido por um IMS <6 , valor em que o paciente ainda não consegue permanecer na posição ortostática, foi considerado como desfecho. As variáveis associadas com o pior escore de mobilidade foram avaliadas através de análise univariada e multivariada por Regressão Logística. **Resultados:** Dos 307 pacientes, 45% apresentavam idade igual ou maior que 60 anos, 53% do sexo masculino, sendo a comorbidade mais presente hipertensão (47%). COVID-19 foi a maior causa de internação na UTI (59%). A média do escore de gravidade SOFA foi 7, mediana de dias de ventilação mecânica (VM) foi 12 e de estadia na UTI foi de 17 dias. O aumento da idade, do IMC e do tempo em VM, bem como, a presença de DM, HAS, internação na UTI por COVID-19, uso de corticoide, Rocurônio e Polimixina B foram associados a maior risco de um pior IMS na alta da UTI na análise univariada. Após ajuste no modelo multivariado, o aumento da idade, do IMC e tempo de VM, bem como internação na UTI por COVID-19 se mantiveram relacionados a um pior IMS na alta da UTI. Já, aqueles com glicemia na primeira semana $>180\text{mg/dl}$ apresentavam 85% maior chance de apresentarem IMS <6 (OR=1,85; IC95% 1,01-3,44; $p=0,042$). **Conclusão:** Valores médios de glicemia na primeira semana de UTI acima de 180mg/dl estão associados com pior mobilidade em pacientes sobreviventes a sepse em UTI. Novos estudos são necessários para avaliar possíveis protocolos de controle de hiperglicemia em sepse com maior enfoque no desfecho muscular.

Palavras-chaves: hiperglicemia, sepse, polineuropatias, fraqueza muscular.

HYPERGLYCEMIA AND MUSCLE MOBILITY IN CRITICAL PATIENTS WITH SEPSIS: A HISTORICAL HOSPITAL-BASED COHORT.

ABSTRACT

Introduction: Insulin contra-regulatory hormones exacerbates hyperglycemia from the inflammatory stress metabolism reaction of sepsis in critically ill patients. The continuous hyperglycemia reactivates oxidative factors that may increase mitochondrial and muscle damage and, consequently, muscle weakness. Therefore, analyzing hyperglycemia impact on critically ill patients that survived sepsis might be relevant on mobility and quality of life outcomes in these population. **Objectives:** Assess the influence of hyperglycemia on muscle mobility of patients with sepsis at Intensive care unit (ICU) discharge. **Methods:** This cohort study analyzed medical records of patients admitted to the ICU of Unimed Hospital Center (Joinville, Brazil) from December 2017 to August 2021. Included participants over 18 years old that survived sepsis, with previous ICU Mobility Score (IMS) of 10, and without neuromuscular or joint diseases. Hyperglycemia were measured in the first week of ICU admission and stratified in two levels according to insulin therapy needs (<180mg/dl and ≥180mg/dl). Age, gender, comorbidities, severity score, blood analysis and medication used were also considered in the analysis. The outcome mobility was considered low when IMS<6 which means that the patient is not able to remain in the orthostatic position. Variables associated with lower mobility were analyzed using uni and multivariate logistic regression. **Results:** Of the 307 patients analyzed, 45% were 60 years or older, 53% were male, the most common comorbidity being hypertension (47%) and COVID-19 was the leading cause of ICU admission (59%). Mean SOFA severity score was 7, median days on mechanical ventilator (MV) was 12, and median ICU stay was 17 days. Univariate analysis shown that higher risk of lower IMS at ICU discharge were increasing age, BMI, days in mechanical ventilation (MV), as well as, presence of Diabetes, HBP, and COVID-19 at ICU admission; the use of corticosteroids, Rocuronium and Polymyxin B during admission. There was weak evidence for a risk factor of mean glycemia levels >180mg/dl during the first week of ICU for worse IMS at discharge compared to mean glycemia values ≤180mg/dl (OR=1,57; IC 95% 0,93-2,67; p=0,092). After adjusting the multivariate model, increasing age, BMI and MV, as well as COVID-19 at ICU admission remained related to a worse IMS at ICU discharge. Those with glycemia > 180mg/dl during the first week of ICU admission were 85% more likely to have IMS <6 (OR=1,85; IC95% 1,01-3,44; p=0,042). **Conclusion:** Mean values above 180mg/dl of glycemia in the first week of ICU are associated with worse mobility in ICU survivors of sepsis. New studies are needed to evaluate possible hyperglycemia control protocols during sepsis with greater focus on muscle outcome.

Keywords: hyperglycemia, sepsis, polyneuropathies, muscle weakness

HIPERGLUCEMIA Y MOVILIDAD MUSCULAR EN PACIENTES CRÍTICOS CON SEPSIS: UNA COHORTE HISTÓRICA.

RESUMEN

Introducción: Las hormonas contrarreguladoras de la insulina exacerbaban la hiperglucemia por la reacción del metabolismo de estrés inflamatorio de la sepsis en pacientes críticos. La hiperglucemia continua reactiva factores oxidativos que pueden aumentar el daño mitocondrial y muscular y, en consecuencia, la debilidad muscular. Por lo tanto, analizar el impacto de la hiperglucemia en pacientes críticos que sobrevivieron a la sepsis podría ser relevante en los resultados de movilidad y calidad de vida en esta población. **Objetivos:** Evaluar la influencia de la hiperglucemia en pacientes con sepsis sobre la movilidad muscular al alta de la unidad de cuidados intensivos (UCI). **Métodos:** Cohorte histórica en el período de diciembre de 2017 a agosto de 2021, donde los datos fueron recogidos de los registros médicos de los pacientes ingresados en las UCI del Centro Hospitalario Unimed de Joinville, Brasil. Incluyó participantes mayores de 18 años que sobrevivieron a la sepsis, con puntaje de movilidad en UCI (IMS) anterior de 10, y sin enfermedades neuromusculares o articulares. La hiperglucemia se definió por el valor medio de la primera semana en la UCI estratificado por el nivel definido para el inicio de la insulino terapia (≤ 180 mg/dl o > 180 mg/dl). También se consideraron en el análisis la edad, el género, las comorbilidades, las puntuaciones de gravedad, el análisis de sangre y la medicación utilizada. Se consideró como criterio de valoración una puntuación de movilidad muscular baja definida por un IMS < 6 , o que significa que el paciente no puede permanecer en la posición ortostática. Las variables asociadas a la peor puntuación de movilidad se evaluaron mediante análisis univariante y multivariante por Regresión Logística. **Resultados:** De los 307 pacientes analizados, el 45% tenían 60 años o más, el 53% eran varones, la comorbilidad más presente fue la hipertensión (47%) y el COVID-19 fue la principal causa de ingreso en la UCI (59%). La puntuación de gravedad SOFA media fue de 7, la mediana de días con ventilador mecánico (VM) fue de 12 y la mediana de estancia en la UCI fue de 17 días. El análisis univariado mostró que el mayor riesgo de menor IMS al alta de la UCI fue el aumento de la edad, el IMC, los días en ventilación mecánica (VM), así como la presencia de diabetes, HTA y COVID-19 al ingreso en la UCI, el uso de corticoides, Rocuronio y Polimixina B en UCI. Hubo evidencia débil de un factor de riesgo de glucemias medias > 180 mg/dl durante la primera semana de UCI para peor SMI al alta en comparación con glucemias medias ≤ 180 mg/dl (OR=1,57; IC 95% 0,93- 2,67; $p=0,092$). Tras ajustar el modelo multivariado, el aumento de la edad, el IMC y los días en VM, así como la COVID-19 al ingreso en la UCI se mantuvieron relacionados con un peor IMS al alta de la UCI. Aquellos con glucemia > 180 mg/dl durante la primera semana de ingreso en UCI tenían un 85% más de probabilidad de tener IMS < 6 (OR=1,85; IC95% 1,01- 3,44; $p=0,042$). **Conclusión:** Valores medios de glucemia en la primera semana de UCI superiores a 180mg/dl se asocian a peor movilidad en pacientes supervivientes de sepsis en UCI. Son necesarios más estudios para evaluar posibles protocolos de control de la hiperglucemia en la sepsis con mayor atención al resultado muscular.

Palabras clave: hiperglucemia, sepsis, polineuropatías, debilidad muscular.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	10
2.	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo geral.....	12
2.2	Objetivos específicos.....	12
3.	HIPÓTESE	13
4.	REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1.	Sepse	14
4.1.1.	Definição.....	14
4.1.2.	Epidemiologia.....	14
4.1.3.	Diagnóstico.....	15
4.1.4.	Tratamento.....	15
4.2.	Hiperglicemia na UTI	16
4.3.	Alteração Muscular na UTI	18
4.4.	Hiperglicemia e Mobilidade Muscular em Pacientes com Sepse	21
5.	METODOLOGIA	23
5.1.	<i>Desenho, localização e período</i>	23
5.2.	<i>População do Estudo</i>	23
5.3.	<i>Variáveis coletadas</i>	24
5.3.1.	<i>Variáveis clínicas:</i>	24
5.3.2.	<i>Variáveis laboratoriais:</i>	25
5.3.3.	<i>Medicamentos utilizados:</i>	25
5.4.	<i>Desfecho</i>	26
5.5.	<i>Análise estatística</i>	26
5.6.	<i>Questões Éticas</i>	27
5.7.	<i>Interdisciplinaridade</i>	27
6.	RESULTADOS	29
7.	DISCUSSÃO	36
8.	CONCLUSÃO	39
9.	REFERÊNCIAS	40
ANEXO 2	44
ANEXO 3	45
ANEXO 4	46

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A sepse é definida pela disfunção orgânica causada pela reação inflamatória induzida por infecção, com alta morbidade e mortalidade.^{1,2} Em pacientes sobreviventes, a qualidade de vida pode diminuir em âmbitos cognitivos e motores.³ No âmbito motor o comprometimento muscular pode estar presente em até 55% dos pacientes após a internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ocasionando uma mortalidade maior após um ano do diagnóstico.⁴

Durante o processo da sepse os hormônios contrarreguladores da insulina exacerbados através do metabolismo de estresse inflamatório causam a hiperglicemia do doente crítico.⁵ Essa hiperglicemia pode ser potencializada por fatores prévios dos indivíduos (diabetes mellitus e obesidade) ou farmacológicos como glicocorticoides.^{6,7} A perpetuação da hiperglicemia gera reativação dos fatores oxidativos podendo aumentar os danos mitocondriais, musculares e, conseqüentemente, causar alteração muscular.⁸ Apesar da incidência de hiperglicemia em pacientes sépticos não diabéticos ser 18%, nesse grupo de indivíduos a hiperglicemia predispõe ao aumento da mortalidade em quase 3 vezes em relação aos indivíduos normoglicêmicos.^{8,9}

A sepse também pode predispor a polineuropatia do doente crítico e a piora muscular ser influenciada por medicamentos como glicocorticoides, sedativos, alguns antibióticos e bloqueadores neuromusculares comumente utilizados dentro da terapia intensiva.^{10,11} Doenças pregressas como insuficiência renal e as deficiências nutricionais com baixo aporte proteico/calórico e baixa massa muscular podem alterar a musculatura, o que compromete a mobilidade do paciente.¹¹

Embora a hiperglicemia possa estar presente em aproximadamente 18% dos pacientes críticos não diabéticos com sepse, e aumentar esse número para 44% nos diabéticos com sepse⁹, os estudos sobre o tema tem apresentado variabilidade quanto a definição da hiperglicemia, entre o momento considerado para avaliação da hiperglicemia com os desfechos e inclusão de variáveis potencialmente confundidoras nesta associação dos níveis glicêmicos e mobilidade muscular.^{10,12,13}

Nesse contexto, é relevante compreender a relação entre os níveis glicêmicos e a mobilidade muscular durante a fase aguda da doença em pacientes com sepse. Os achados podem contribuir para a diminuição da morbidade da sepse e potencializar novos estudos visando melhores estratégias de controle glicêmico e medidas para a promoção da mobilidade muscular em indivíduos sépticos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre hiperglicemia e o comprometimento da mobilidade muscular em pacientes com sepse na alta da UTI.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a associação da média de glicemia na primeira semana da UTI com a mobilidade muscular na alta da UTI.
- Relacionar índice de gravidade, comorbidades e demais variáveis associadas com mobilidade muscular em pacientes com sepse na alta da UTI.
- Identificar fatores associados à piora da mobilidade muscular na alta da UTI.

3. HIPÓTESE

H0 – Valores elevados de glicemia na primeira semana de pacientes com sepse não interfere na mobilidade muscular na alta da UTI.

H1 – Valores elevados de glicemia na primeira semana de pacientes com sepse piora a mobilidade muscular na alta da UTI.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Sepses

4.1.1. Definição

A sepsis é definida pela disfunção orgânica causada pela reação inflamatória induzida por infecção (bacteriana, viral, fúngica ou protozoária) em que o processo contra o patógeno infeccioso causa uma reação inflamatória desproporcional levando à disfunção orgânica e ao óbito.^{1,2}

4.1.2. Epidemiologia

Estima-se que em 2017 houve 48,9 milhões de casos de sepsis no mundo e 11 milhões de mortes relacionadas à sepsis, 20,1% das mortes em todo o globo. Intervenções como a Campanha Sobrevivendo à Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*) reduziram a mortalidade mundial por esta síndrome em 30%.^{14,15} Nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) dos Estados Unidos em 2009-2013 a mortalidade variava de 8 a 54% dependendo da gravidade.¹ Porém, a mortalidade intra-hospitalar continua sendo um grande desafio principalmente nos países subdesenvolvidos chegando a 85% comparado a 15% em países desenvolvidos.¹⁵

No Brasil, em 2015, a prevalência de sepsis era de 29,6% das internações em UTI e a mortalidade hospitalar era de 30% nos casos de sepsis e de 55,7% nos casos de choque séptico.¹⁶ Em estudo mais recente, em novembro de 2017, a mortalidade hospitalar brasileira por sepsis era de 26% e por choque séptico era de 50,6%. Entre os sobreviventes brasileiros, a morbidade relacionada à sepsis após internação na UTI continua sendo um grande desafio impactando em custos elevados com um gasto diário médio que chega à 1028,00 dólares durante a internação.¹⁷

Além disso, deve-se considerar a influência da sepsis sob a qualidade de vida a médio e longo prazo como o resultado do comprometimento cognitivo, psicológico e motor nos pacientes que sobrevivem à sepsis.³ O comprometimento muscular pode

estar presente em até 55% dos pacientes após a internação na UTI o que diminui a sobrevida e aumenta a chance de reinternação após um ano da sepse.⁴

4.1.3. Diagnóstico

Em 2016 foram redefinidos os critérios de sepse (SEPSIS-3), sendo sepse caracterizada como a presença de infecção suspeita ou confirmada e aumento de dois pontos de critério escore SOFA (*Sequential organ failure*).¹ Choque séptico foi caracterizado com a necessidade de uso de vasopressores e alteração de lactato como marcador de perfusão tecidual, conforme demonstrado na Figura 1.¹

DEFINIÇÕES	
SEPSE	Suspeita/Documentação de Infecção + Aumento de 2 ou mais pontos escore SOFA
CHOQUE SÉPTICO	Sepse + Necessidade de vasopressores para manter PAM > 65 mmHg. E Lactato > 2 mmol/L após reanimação volêmica adequada

Figura 1 - Critérios de SEPSIS-3.¹

Notas: SOFA: (*Sequential organ failure*)¹

4.1.4. Tratamento

O tratamento da sepse da fase aguda inclui antibioticoterapia precoce, ressuscitação volêmica guiada por metas e uso de drogas vasoativas para restabelecer a perfusão tecidual o mais breve possível implicando no desfecho.²

Outras medidas também demonstraram alguma eficácia como:²

- o uso de bloqueador neuromuscular para tratamento da síndrome respiratória moderada a grave;
- protocolos de desmame ventilatório e de sedativos para facilitar a saída de ventilação mecânica;
- uso de corticosteroides em casos específicos de choque, com alguma controvérsia;
- nutrição enteral o mais precoce possível;

- monitorização e tratamento de glicemia acima de 180mg/dl.

4.2. Hiperglicemia na UTI

A hiperglicemia do doente crítico é caracterizada em glicemias acima de 180mg/dl com uma incidência entre 18% dos pacientes sépticos.⁹ Nos séptico não diabéticos a mortalidade é tanto maior quanto maior a glicemia (17% à 29%).^{8,9} Entre os diabéticos a hiperglicemia têm menor influência sobre a mortalidade.^{9,18} Na UTI a glicemia utilizada como alvo terapêutico valores entre 140-180mg/dl, diferentemente dos alvos ambulatoriais e de enfermaria, devido ao alto risco de hipoglicemia e ao aumento da mortalidade com esses episódios hipoglicêmicos.^{13,18}

Em termos fisiopatológicos, o metabolismo do estresse envolve os seguintes os hormônios: adrenalina, noradrenalina, hormônio de crescimento (GH), glucagon e TNF- α que são os causadores da hiperglicemia, conforme ilustra a figura 2.⁵ Além disso, medicamentos como corticosteroides, nutrição parenteral, hiperalimentação, diálise peritoneal com glicose, diluições de medicamentos em solução glicosada também são causas de hiperglicemia na UTI.⁶

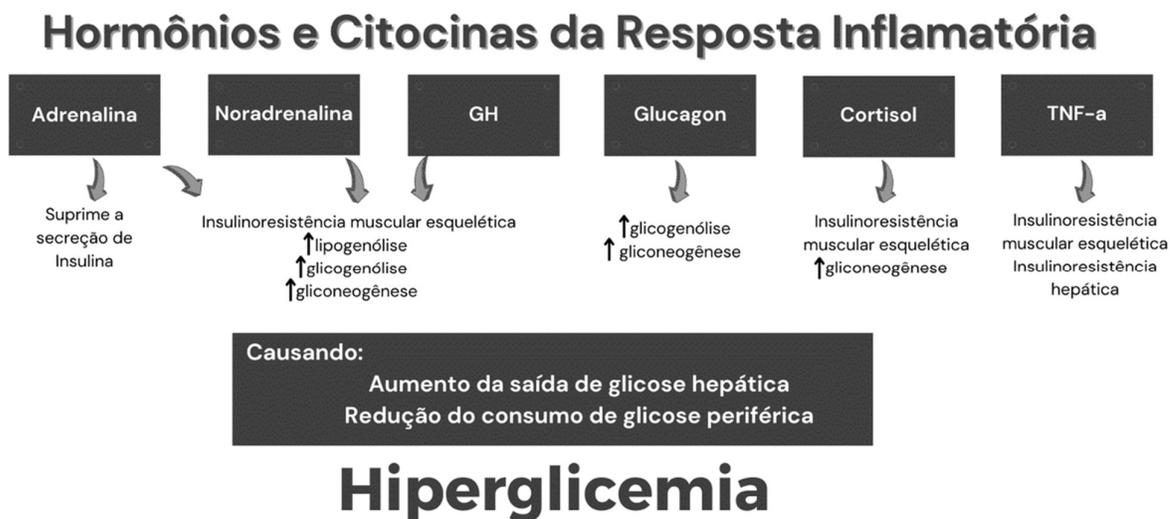


Figura 2 – Mecanismo de hiperglicemia na resposta inflamatória, adaptado de YARTSEV, 2016.⁵

Em indivíduos não diabéticos, a hiperglicemia está associada ao aumento na mortalidade na ordem de 17,3%, comparado a 6,6% entre pacientes sem hiperglicemia ($p < 0,001$).⁸ Além disso, o tempo de permanência na UTI também é maior entre os indivíduos não diabéticos com hiperglicemia em comparação aqueles normoglicêmicos (2,7 dias vs 1,6 dias; $p < 0,001$).⁸

Nos pacientes com *diabetes mellitus* (DM) pré-existente, a presença de hiperglicemia na admissão hospitalar não foi associada consistentemente com piora do prognóstico visto que entre os pacientes hiperglicêmicos diabéticos a sobrevida foi maior que entre os hiperglicêmicos não diabéticos.¹⁸ Em relação à hipoglicemia a mortalidade foi maior em ambos os grupos quando as glicemias chegaram à níveis ≤ 72 mg/dl (figura 3).¹⁸

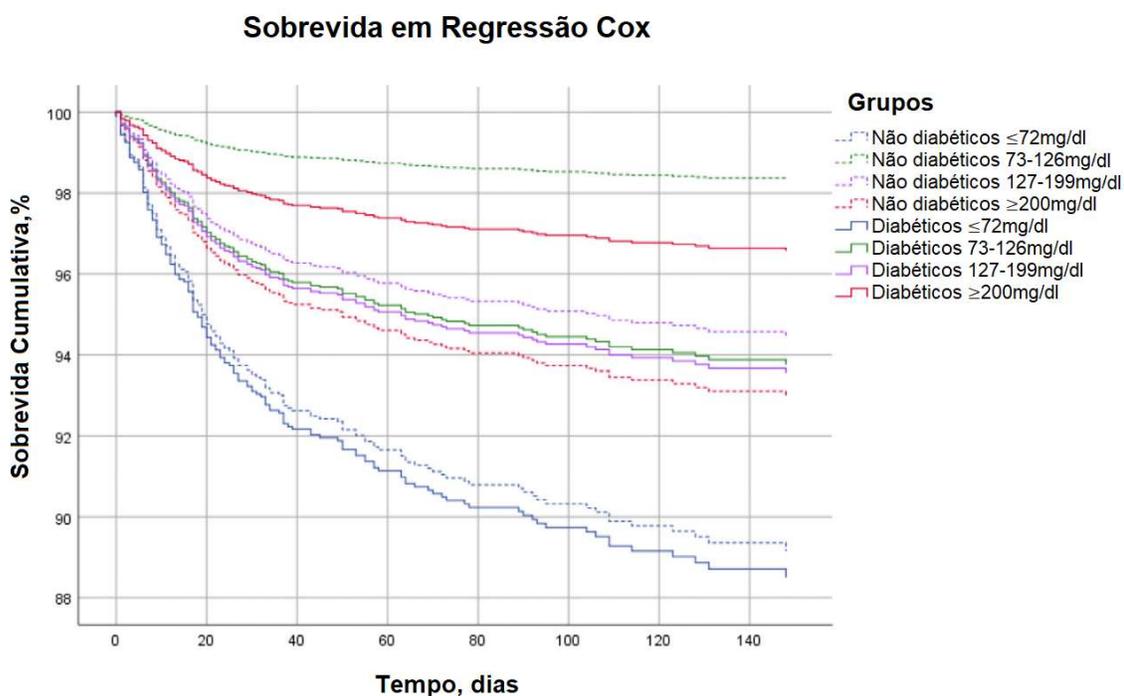


Figura 3 – Análise de sobrevida (Regressão COX) nos diferentes níveis de glicose na admissão hospitalar, em indivíduos com e sem diabetes.¹⁸

A hiperglicemia do doente crítico apesar de ser uma consequência da resposta inflamatória, gera outras disfunções como depleção hídrica, perda de eletrólitos,

glicação de proteínas, dano oxidativo, dano mitocondrial e endotelial, disfunção neutrofilica e inibição de complementos.⁸

Os estudos que buscavam correlacionar hiperglicemia e alteração muscular utilizaram alvos glicêmicos menores que 110mg/dl que são proscritos atualmente devido ao risco de hipoglicemia em pacientes críticos.^{10,19} O estudo que analisou as glicemias dos pacientes por maior tempo utilizou os sete primeiros dias, devido ao maior potencial de prevenção de comprometimento muscular.¹⁹ Um estudo mais recente (2021), também foi utilizado o período de sete dias para a observação das glicemias, além disso da avaliação da variabilidade glicêmica em seis horas. Os resultados demonstraram ausência de relação entre variabilidade glicêmica e achados na eletroneuromiografia.²⁰

4.3. Alteração Muscular na UTI

O sistema muscular esquelético estriado é responsável pelas propriedades de sustentação, força, massa muscular e mobilidade do corpo humano por meio da atividade física.²¹ A perda de massa muscular pode ter grande impacto na UTI, sendo a sarcopenia um distúrbio progressivo e generalizado de diminuição do músculo esquelético, associa-se ao aumento da probabilidade de resultados adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade.²² A sarcopenia é classificada de acordo com a baixa força muscular, a baixa quantidade e qualidade muscular e a baixa performance física, conforme consenso EWGSOP2 (*The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2*), anexo 1.²³

A comprometimento muscular dos pacientes críticos compreende alterações fisiopatológicas que vão além da sarcopenia que é denominada como polineuropatia do doente crítico ou "fraqueza adquirida na UTI".²² Este fenômeno compreende componentes vasculares, elétricos, metabólicos, energéticos, afetando principalmente os músculos proximais e diafragma, poupando músculos oculares e faciais, desta forma, causando a perda de massa muscular e atrofia muscular, interferindo na mobilidade muscular.¹⁰

A mediana da prevalência de polineuropatia do doente crítico tem sido apontada em 43%; (variação interquartil 25-85%).²⁴ Enquanto a mortalidade em 1 ano tem se mostrado maior entre pacientes com comprometimento muscular em comparação aos demais. (30,4% vs 17,2%; $p=0,015$).⁴ Avaliando-se os principais fatores de risco atribuídos para a polineuropatia do doente crítico, encontramos a gravidade da doença na admissão, a presença de sepse, disfunção de múltiplos órgãos, imobilização prolongada, hiperglicemia e pacientes idosos.²²

Além disso, alguns medicamentos habitualmente utilizados no contexto de pacientes críticos na UTI podem comprometer o desempenho muscular devido a fisiopatologia.²² Os corticoides são substâncias que regulam: 1) a resposta do REED1 (*Regulated in Development and DNA damage*, assim como o mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*); 2) o sistema da ubiquin-proteosoma; e 3) a expressão da miostatina, sendo que em níveis elevados, aumenta a degradação e reduz a síntese proteica causando atrofia muscular.²⁵ O uso de bloqueadores neuromusculares também podem contribuir para o comprometimento muscular, porém estudos são controversos.²⁶

Os pacientes com polineuropatia do doente crítico apresentam um risco elevado de falha de extubação, falha de desmame de ventilação mecânica (VM), assim como aumento da morbimortalidade nos pós UTI, fazendo parte da Síndrome pós UTI (PICS - *Post-intensive Care Syndrome*).^{22,24,27-29} A PICS é definida como o conjunto de alterações cognitivas, psicológicas e musculares, que incapacitam os indivíduos para as atividades laborais e até mesmo em atividades cotidianas, sobrecarregando os familiares, elevando custos, além do impacto negativo para o sistema público ou privado de saúde.²⁹

Para a avaliação da musculatura no contexto do paciente crítico, existem várias classificações utilizadas na UTI.³⁰ Porém, algumas tem limitações em razão do nível de consciência, necessidade de aparelhos específicos (como o dinamômetro), e a necessidade da avaliação depender das condições clínicas do paciente como o teste de caminhada de 6 metros.³¹ Nesse sentido o IMS (*ICU Mobility Score*) é uma escala simples de mobilidade na UTI, com validação para a língua portuguesa (Figura 4).³⁰

Classificação	Definição
0 Nada (deitado no leito)	Rolado passivamente ou exercitado passivamente pela equipe, mas não se movimenta ativamente.
1 Sentado no leito, exercícios no leito.	Qualquer atividade no leito, incluindo rolar, ponte, exercícios ativos, cicloergonômetro e exercícios ativo assistidos, sem sair do leito ou sentar à beira do leito.
2 Transferido passivamente para a cadeira (sem ortostatismo)	Transferência para a cadeira por meio de guincho, elevador ou passante, sem ortostatismo ou sem sentar à beira leito.
3 Sentado a beira do leito	Pode ser auxiliado pela equipe, mas envolve sentar ativamente à beira do leito e com algum controle de tronco.
4 Ortostatismo	Sustentação do peso sobre os pés na posição ortostática, com ou sem ajuda. Pode ser considerado o uso do guincho ou prancha ortostática.
5 Transferência do leito para a cadeira	Ser capaz de dar passos ou arrastar os pés na posição em pé até a cadeira. Isto envolve transferir ativamente o peso de uma perna para a outra para ir até a cadeira. Se o paciente já ficou em pé com o auxílio de algum equipamento médico, ele deve andar até a cadeira (não aplicável se o paciente é levado por algum equipamento de elevação).
6 Marcha estacionária à beira leito)	Ser capaz de realizar marcha estacionária erguendo os pés de forma alternada (deve ser capaz de dar no mínimo 4 passos, dois de cada pé), com ou sem auxílio.
7 Deambular com o auxílio de 2 ou mais pessoas	O paciente consegue se distanciar pelo menos 5 metros do leito /cadeira com o auxílio de 2 ou mais pessoas.
8 Deambular com o auxílio de 1 pessoa	O paciente consegue se distanciar pelo menos 5 metros do leito /cadeira com o auxílio de 1 pessoa.
9 Deambulação independente com auxílio de um dispositivo de marcha.	O paciente consegue se distanciar pelo menos 5 metros do leito /cadeira com uso de dispositivo de marcha, mas sem o auxílio de outra pessoa. Em indivíduos cadeirantes implica em se locomover com a cadeira de rodas de forma independente por 5 metros para longe do leito/cadeira.
10 Deambulando independentemente	Paciente consegue se distanciar pelo menos 5 metros do leito/cadeira sem o uso de dispositivos de marcha ou o auxílio de outra pessoa.

Figura 4 - IMS traduzida para o português. Kawaguchi³⁰

Entre os pacientes com pior mobilidade muscular a mediana do IMS é de 4 (variação interquartil de 3-5) do IMS em relação a mediana de 8 (variação interquartil

5-8) entre os pacientes com melhor mobilidade muscular no momento da alta da UTI.³¹

Grande parte dos estudos ainda utilizam a escala *Medical Research Council* (MRC), (figura 5), para avaliar a força muscular.³² Entretanto, a MRC nem sempre traduz a real condição de mobilidade muscular e qualidade de movimento por avaliar cada grupamento muscular separadamente. Varia de 0-60 com valor médio de 48 ou mais como força muscular adequada.^{20,32} A escala IMS apresenta apenas uma correlação moderada com o MRC ($r = 0,64$; IC 95% 0,49 a 075; $p < ,001$).³¹ Além disso, houve uma forte correlação inter-observador para o IMS na comparação entre enfermeiras ($r=0,948$) e de enfermeiras com fisioterapeutas ($r = 0,940$).³¹ Mesmo assim, ainda não um consenso sobre um método padrão para a avaliação do comprometimento muscular na UTI.

Movimentos Avaliados	Pontuação Escore
extensão do punho	0 = nenhuma contração
flexão do cotovelo	1 = mínima contração
abdução do ombro	2 = movimento ativo sem vencer a gravidade
dorsiflexão do pé	3 = movimento contra a gravidade
extensão do joelho	4 = movimento contra resistência
flexão do quadril	5 = normal

Figura 5 – MRC (*Medical Research Council*).³²

4.4. Hiperglicemia e Mobilidade Muscular em Pacientes com Sepses

Como mencionado anteriormente, para prevenção da morbidade e mortalidade na sepse, a monitorização e tratamento da hiperglicemia é importante durante o tratamento intensivo.¹¹ Assim, considerando que o controle glicêmico do paciente séptico resultará na redução do estresse oxidativo, no dano mitocondrial e na glicação das proteínas, favorecendo a manutenção da função biológica das proteínas e assim prevenindo o comprometimento muscular.¹¹

Mobilização precoce na UTI também pode melhorar o controle glicêmico e a mobilidade muscular.³³ Porém quando avaliamos essa recuperação muscular após a alta da UTI, os exercícios fisioterapêuticos ainda não comprovaram êxito na melhoria

da performance muscular.³⁴ Sendo assim, o controle da hiperglicemia desses pacientes deve ser atingido durante a UTI o que pode favorecer uma melhor condição muscular nos pacientes com sepse.³⁴

Apesar de compreendermos a fisiopatologia que leva à hiperglicemia e sua influência no comprometimento muscular, muitos outros fatores da sepse e do doente crítico também podem comprometer a performance muscular.^{22,35} Estudos sobre hiperglicemia basearam-se em medidas isoladas de glicemia na chegada da UTI, e outros não consideraram variáveis potencialmente confundidoras na associação entre hiperglicemia e alteração muscular, tais como sedativos e outros medicamentos.^{12,18,19}

A correlação entre a hiperglicemia e a variabilidade glicêmica não evidenciou piora na alteração muscular mensurada com eletroneuromiografia.²⁰ Inclusive essa alteração muscular precedia o aumento da variabilidade glicêmica, podendo sugerir outros componentes associados à alteração muscular.²⁰ Considerando que a avaliação muscular na maioria dos estudos em UTI é realizada por eletroneuromiografia e MRC não encontrando estudos sobre o tema de hiperglicemia que tenham utilizado a escala de IMS.^{24,28,29} Além disso, a variabilidade de alvos glicêmicos encontrada na literatura assim como a não inclusão de variáveis com fim potencialmente confundidoras na associação de hiperglicemia e mobilidade muscular objetivaram nosso estudo.^{10,12,13}

5. METODOLOGIA

5.1. *Desenho, localização e período*

Coorte histórica baseada em um banco de dados gerado por registros em prontuários de pacientes internados nas UTI do Centro Hospitalar Unimed (CHU) de Joinville, SC, no período de dezembro de 2017 a agosto de 2021. O CHU é um hospital geral privado que atende beneficiários de saúde suplementar pelo plano de saúde Unimed de Joinville. Conta com 152 leitos de enfermagem geral, e UTI de adultos com um total de 19 leitos. Conta com residência médica em terapia intensiva e todos os profissionais médicos que atendem na UTI possuem título de especialização em terapia intensiva. Além disso, dispõe de serviço de fisioterapia, nutrição, psicologia, fonoaudiologia e equipe de terapia nutricional enteral e parenteral disponível a todos os pacientes internados na UTI.

5.2. *População do Estudo*

Foram incluídos os pacientes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de sepse e/ou choque séptico na admissão da UTI conforme os critérios do SEPSE-3 (infecção suspeita ou confirmada + aumento de 2 pontos no critério SOFA e/ou uso de vasopressores), identificados eletronicamente a partir do registro de prontuário eletrônico Tasy®, decodificados do banco de dados Oracle® através *Business Intelligence QlikView*®. Todos os pacientes incluídos apresentavam IMS prévio igual a 10; previamente a internação não tinham doenças neurológicas centrais, periféricas, musculares ou articulares; ficaram em VM por mais de 48 horas e sobreviveram a internação da UTI.

Os critérios de exclusão foram:

- Indivíduos que entraram em programa de cuidados paliativos.
- Pacientes que adquiriram durante a internação doenças neurológicas centrais e neuromusculares como: Acidente Vascular Cerebral (AVC), mielinólise pontina, esclerose lateral amiotrófica, tumores intracranianos.

- Pacientes que adquiriram durante a internação doenças espinhais ou articulares que impossibilitem a realização das atividades de vida diárias.
- Cetoacidose diabética.
- Pós-PCR (Parada Cardio-Respiratória).
- Sem avaliação da mobilidade muscular na alta da UTI.

5.3. Variáveis coletadas

5.3.1. Variáveis clínicas:

- Idade.
- Sexo.
- Altura: medida na admissão da UTI em posição supina, com a cabeça reta com estadiômetro entre o topo da cabeça e a base plantar.
- Peso prévio, conforme informado pelo paciente ou familiar, e peso atual, conforme mensurado em cama-balança ou gancho durante a internação na UTI.
- IMC (Índice de Massa Corpórea): como preconizado pela Organização Mundial da Saúde, definindo-se como obesidade o $IMC > 30 \text{ kg/m}^{236}$
- Comorbidades descritas em prontuário: diabetes melito (DM), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica (DRC), neoplasia, *status* de imunossupressão (HIV ou uso de prednisona 20mg/dia por mais de 14 dias) e hipertensão arterial sistêmica (HAS).
- Motivo de admissão associado a sepse: cardíaco, respiratório COVID-19, respiratório não COVID-19, gastrointestinal, e outras causas.
- Necessidade de hemodiálise durante a internação na UTI.
- SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score 3*): escore de gravidade composto por 20 variáveis utilizadas de UTI, visando estabelecer um índice preditivo de mortalidade, 0 sendo o menos grave e 217 o mais grave durante as primeiras 24 horas da admissão da UTI, porém nos estudos encontra-se (5-124), mediana 49 (38-60); sendo calculado conforme as variáveis no Anexo 2.³⁷

- SOFA (*Sequential organ failure*): escore de disfunção orgânica, variando de 0-28, conforme o registrado nas primeiras 24h da UTI, calculado com a soma das pontuações conforme a Anexo 3.¹
- Tempo de ventilação mecânica (dias).
- Tempo de internação da UTI (dias).
- Acompanhamento das intercorrências durante a internação.
- IMS conforme descrição da avaliação da fisioterapia, conforme o protocolo e treinamento institucional, na admissão e alta da UTI.

5.3.2. *Variáveis laboratoriais:*

- Proteína C reativa (PCR), na admissão.
- Creatinina, na admissão.
- Hemograma, na admissão.
- Glicemia capilar através do Hgt (hemoglicose teste), realizada por medidor de glicose por fita G-Tech registradas no sistema hospitalar Microsoft Tasy®, e categorizadas em banco de dados Oracle®, excluídos o número 0 devido ao erro de interpretação e impossibilidade de mensuração através do método e extraídas as:
 - glicemia de admissão da UTI;
 - medidas da glicemia na 1ª semana na UTI.

5.3.3. *Medicamentos utilizados:*

- Uso de Nutrição Parenteral Total ou suplementar (NPT).
- Uso de Noradrenalina: vasopressor utilizado na instituição para sepse.
- Uso de Fentanil: opióide utilizado na instituição.
- Uso de Rocurônio: bloqueador neuromuscular utilizado na instituição.
- Uso de Midazolam: sedativo utilizado na instituição.
- Uso de corticoide.
- Uso de aminoglicosídeo: classe de antibiótico.
- Uso de Polimixina B.

- Uso de Insulina: foi utilizada conforme o protocolo institucional de hiperglicemia com dois episódios de hiperglicemia > 180mg/dl para iniciar a insulina endovenosa com solução de SF0,9% 50ml + 50 UI de insulina regular em bomba de infusão contínua conforme a vazão estabelecida pelo protocolo institucional³⁸ informatizado pelo programa InsulinaA[®].

5.4. Desfecho

Foi analisado como desfecho primário a mobilidade muscular conforme o IMS na última avaliação fisioterapêutica antes da alta da UTI, conforme protocolo institucional e treinamento institucional.

5.5. Análise estatística

Os dados foram extraídos do sistema informatizado hospitalar prontuário eletrônico Microsoft Tasy[®], decodificados do banco de dados Oracle[®] através Business Intelligence QlikView[®] foram compilados em planilhas do Microsoft Excel[®]. Posteriormente os dados foram analisados através do software SPSS[®], versão 27. As variáveis categóricas são apresentadas pela frequência absoluta e percentagem. As variáveis numéricas por média e desvio padrão, ou mediana e variação interquartil. Os valores médios de hiperglicemia na primeira semana da UTI foram estratificados pelo nível definido para início de insulino terapia (Grupo 1: ≤ 180 mg/dl ou Grupo 2: > 180 mg/dl).²

O nível de mobilidade muscular foi categorizado de forma bivariada para avaliar o desfecho. Definiu-se como melhor valor de mobilidade muscular o escore IMS ≥ 6 , considerando ser o valor em que o paciente já consegue permanecer na posição ortostática. Já o pior valor de mobilidade foi o escore IMS < 6 .

Após verificação de distribuição não normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, as médias das variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste U de Mann-Whitney estratificado pela exposição estudada e desfecho. Já as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado. Posteriormente, realizou-se análise

univariada para verificação das variáveis associadas com o pior escore de mobilidade muscular por regressão logística (IMS <6). Para evitar dados esparsos nas análises univariada e multivariada, o motivo da internação relacionado a sepse foi agrupado em causas não COVID-19 e COVID-19. Todas as variáveis com valor de p na univariada <0,200 foram incluídas no modelo multivariado, mantendo-se fixo idade, sexo e SAPS 3. O modelo final foi ajustado pela técnica de eliminação manual *backward stepwise*. Considerou-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

5.6. Questões Éticas

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética da própria Universidade-CEP Univille, sob parecer CAAE 51034021.2.0000.5366, conforme anexo 4. Considerado a natureza retrospectiva do estudo, foi concedida a liberação do termo de consentimento livre e esclarecido.

5.7. Interdisciplinaridade

O presente estudo envolve diversas áreas de conhecimento, conforme a figura 6 entre elas:

- Medicina, através da busca do cuidado com o paciente crítico, além da sobrevida.
- Fisioterapia, com o desmame de ventilação mecânica e a reabilitação muscular.
- Enfermagem, com a administração de insulina e o controle de glicêmico.
- Nutrição, com o aporte calórico e proteico dos pacientes.
- Psicologia, com a auto visão e autocuidado do paciente assim como a dependência dos familiares.
- Economia, com a dependência financeira, os gastos com saúde e a diminuição da capacidade laboral do indivíduo e seus familiares.

- Sociedade, com o impacto na dinâmica familiar e estrutural socioeconômica, assim como o planejamento de medidas para promoção da saúde e reabilitação pós terapia intensiva.
- Meio Ambiente, com o impacto na prolongação do cuidado aumentando o uso de insumos e descarte de materiais médico-hospitalares, inclusive domiciliares.

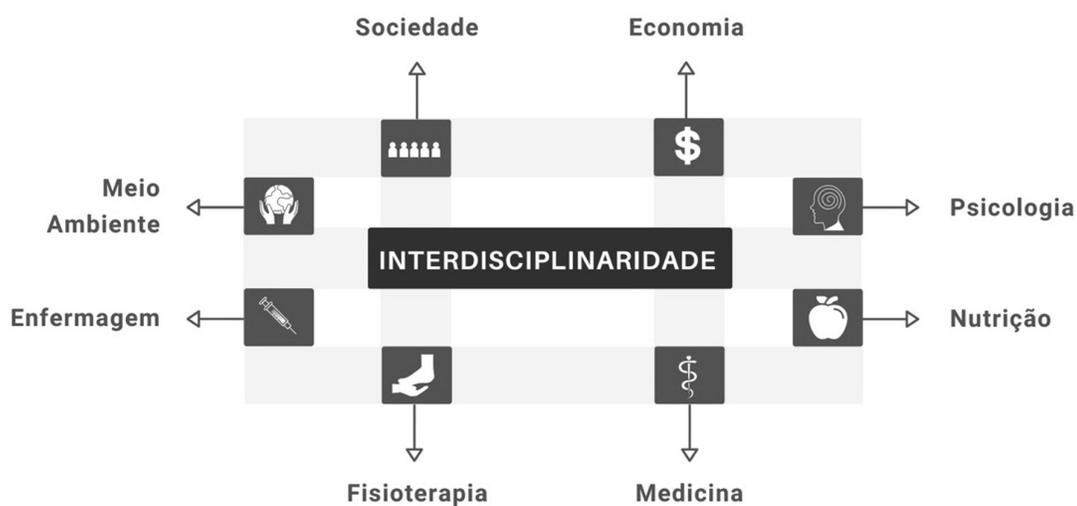
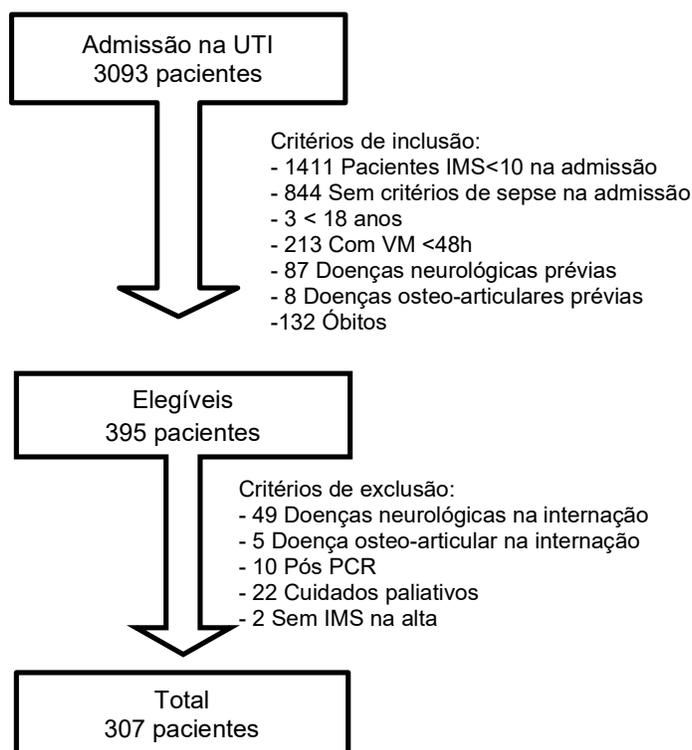


Figura 7 – Interdisciplinaridade. Fonte: os autores.

6. RESULTADOS

Dos 3093 pacientes admitidos na UTI no período estudado, 395 (12,8%) pacientes apresentavam os critérios iniciais definidos para inclusão. Destes, 88 foram excluídos (22,3%), 307 pacientes foram considerados para o estudo (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Fluxograma do estudo no período de dezembro de 2017 a agosto de 2021.



UTI: Unidade de Terapia Intensiva; IMS:*ICU Mobility Score*, escore de mobilidade muscular na UTI; VM: Ventilação Mecânica; PCR: Parada Cardiorrespiratória.

6.1. Características gerais

Dos 307 pacientes analisados, 45% apresentaram idade maior ou igual a 60 anos, 53% eram do sexo masculino, a comorbidade mais frequente foi a hipertensão arterial sistêmica (47%) e COVID-19 foi a maior causa de internação na UTI (59%). A média do escore SOFA foi de 7, mediana de dias de VM foi de 12 (5-25) dias e a permanência na UTI foi de 17 (9,7-30) dias. Outras características da amostra estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Características gerais da amostra e estratificadas pela média de glicemia na primeira semana na UTI (n=307).

	Amostra Total		GRUPO 1		GRUPO 2		Valor p
	n=307		Glicemia ≤ 180mg/dl n=231		Glicemia > 180mg/dl n=76		
Idade; n° total (%)							0,029
18-44 anos	84	(27,4)	72	(31,2)	12	(15,8)	
45-59 anos	85	(27,7)	59	(25,5)	26	(34,2)	
≥60 anos	138	(44,9)	100	(43,3)	38	(50,0)	
Sexo, masculino; n° total (%)	164	(53,4)	121	(52,4)	43	(56,6)	0,525
IMC, kg/m²; média (DP)	29,9	5,45	29,55	5,30	30,89	5,80	0,150
SOFA; média (DP)	7,03	3,23	7,06	3,16	6,97	3,44	0,915
SAPS 3; média (DP)	53,5	13,47	52,84	13,10	55,76	14,40	0,165
Comorbidades; n° total (%)							
Diabetes	75	(24,4)	35	(15,1)	40	(52,6)	<0,001
DPOC	13	(4,2)	10	(4,3)	3	(3,9)	0,886
DRC	14	(4,6)	8	(3,5)	6	(7,9)	0,108
Neoplasia	24	(7,8)	19	(8,2)	5	(6,6)	0,643
Imunossupressão	12	(3,9)	11	(4,8)	1	(1,3)	0,179
HAS	143	(46,6)	103	(44,6)	40	(52,6)	0,223
Motivo da Admissão; n° total (%)							0,527
Cardíaco	43	(14,0)	30	(13,0)	13	(17,1)	
Respiratório COVID-19	180	(58,6)	138	(59,7)	38	(50,0)	
Respiratório não COVID-19	26	(8,5)	19	(8,2)	7	(9,2)	
Gastrointestinal	42	(13,7)	29	(12,5)	13	(17,1)	
Outras	20	(6,5)	15	(6,5)	5	(6,6)	
NPT; sim; n° total (%)	83	(27,0)	63	(27,8)	20	(26,3)	0,871
HD aguda; sim; n° total (%)	48	(15,6)	37	(16,0)	11	(14,5)	0,748
VM, dias; mediana (VIQ)	12	5/25	12	6/27	11	5/23	0,379
Tempo em UTI, dias; mediana (VIQ)	16,9	9,7/30	17,3	11/30	16,8	9,1/31	0,758
IMS na alta da UTI; n° total (%)							0,091
< 6	160	(52,1)	114	(49,3)	46	(60,5)	
≥ 6	147	(47,9)	117	(50,6)	30	(39,5)	

°:n: número total; DP: desvio padrão; VIQ: variação interquartil (percentil 25/percentil 75); IMC: Índice de Massa Corpórea; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DRC: Doença Renal Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; SOFA: *Sequential organ failure*; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; HD: hemodiálise; VM: ventilação mecânica; NPT: nutrição parenteral total; IMS: *ICU Mobility Score*, escore de mobilidade muscular na UTI.

6.2 Características da amostra pela média da glicemia na primeira semana

Quando a amostra foi classificada pela média de glicemia na primeira semana (Tabela 1), o grupo de média de glicemia > 180mg/dl (grupo 2), houve predomínio pacientes de 45 anos ou mais, comparado ao grupo com glicemia ≤ 180mg/dl (grupo 1), (84,2% vs. 68,8%). E a idade foi um fator com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,029$). Também houve maior prevalência de DM no grupo 2 em relação ao grupo 1 (52,6% vs. 15,1%; $p<0,001$). Quando analisada a mobilidade muscular, houve no grupo 2 maior casos de paciente com IMS <6 (menor mobilidade muscular), comparado ao grupo 1 (60,5% vs. 49,3%; $p=0,091$). Também não houve diferença estatisticamente significativa para as demais variáveis clínicas.

Quando analisadas as variáveis laboratoriais na admissão da UTI, os pacientes do grupo 2 apresentavam uma média da glicemia de $191,6 \pm 36,2$ mg/dl comparados à média de $141,3 \pm 27,9$ mg/dl do grupo 1 (Tabela 2). Também houve no grupo 2 maior valores de hemoglobina e creatinina no exame da admissão da UTI. Já o grupo 1 pacientes apresentavam maior mediana de Proteína C Reativa avaliada na admissão na UTI.

Tabela 2 – Variáveis laboratoriais da admissão na UTI estratificadas pela média de glicemia na primeira semana na UTI (n=307).

	GRUPO 1 Glicemia ≤ 180mg/dl n=231		GRUPO 2 Glicemia > 180mg/dl n=76		Valor p
Glicemia média da 1º semana ; média (DP)	141,3	27,9	191,7	36,2	<0,001
Proteína C Reativa (PCR) ; mediana (VIQ)	248,7	154,2/341,2	201,8	71,0/282,9	0,017
Hemoglobina ; média (DP)	11,6	2,0	12,2	2,0	0,009
Leucócitos ; mediana (VIQ)	11120	8020/15850	11955	9250/16035	0,106
Bastões ; mediana (VIQ)	411,0	258,5/872,5	453,0	259,0/809,0	0,823
Creatinina ; mediana (VIQ)	0,7	0,5/1,0	0,9	0,6/1,4	0,035

VIQ: variação interquartil (percentil 25/percentil 75); DP: desvio padrão.

Ao analisarmos as drogas utilizadas durante à internação da UTI, os pacientes do grupo 2 apresentavam maior uso de noradrenalina (68,4%; $p=0,007$) e de insulina (97,4%; $p<0,001$), tabela 3.

Tabela 3 – Drogas utilizadas durante internação na UTI estratificadas pela média de glicemia na primeira semana na UTI (n=307)

	Glicemia $\leq 180\text{mg/dl}$ n=231		Glicemia $> 180\text{mg/dl}$ n=76		Valor p
Noradrenalina ; sim; n° total (%)	117	(50,6)	52	(68,4)	0,007
Fentanil ; sim; n° total (%)	213	(92,2)	65	(85,5)	0,084
Rocurônio ; sim; n° total (%)	166	(71,9)	47	(61,8)	0,100
Midazolam ; sim; n° total (%)	213	(92,2)	71	(93,4)	0,727
Corticoide ; sim; n° total (%)	162	(70,1)	55	(72,4)	0,710
Aminoglicosídeo ; sim; n° total (%)	16	(6,9)	5	(6,6)	0,917
Polimixina B ; sim; n° total (%)	34	(14,7)	7	(9,2)	0,221
Insulina ; sim; n° total (%)	184	(79,6)	74	(97,4)	$<0,001$

n°: número total.

6.3 Mobilidade Muscular pela IMS

A Tabela 4 apresenta as variáveis agrupa os pacientes em duas modalidades (IMS <6 ou IMS ≥ 6) na alta da UTI. Cerca de 80% dos pacientes com IMS <6 apresentaram idade maior ou igual a 45 anos comparado a 65% dos pacientes com IMS ≥ 6 ($p=0,010$). Além disso, os indivíduos com IMS <6 , tinham maior média do IMC ($p<0,001$), maior prevalência de DM ($p=0,018$), maior o uso de rocurônio ($p<0,001$), corticoide ($p<0,001$), polimixina B ($p=0,001$) e insulina ($p=0,003$). O grupo com IMS <6 na alta da UTI apresentava causa de admissões por COVID-19 (72,5% vs. 40,8%; $p<0,001$). Não houve diferença entre os valores laboratoriais na admissão ou critérios de gravidade entre os grupos com pior e melhor IMS. Já, a mediana do tempo de VM ($p<0,001$) e tempo de internação na UTI ($p<0,001$) foram maiores nos pacientes com IMS <6 de mobilidade na alta da UTI. Outras variáveis são apresentadas não apresentaram diferença entre os grupos.

Tabela 4 – Características da mobilidade muscular na alta da UTI (n=307).

	IMS <6 n=160		IMS ≥6 n=147		Valor p
Idade; n° total (%)					0,010
18-44 anos	32	(20,0)	52	(35,4)	
45-59 anos	50	(31,2)	35	(23,8)	
≥60 anos	78	(48,7)	60	(40,8)	
Sexo, masculino; n° total (%)	81	(50,6)	83	(56,5)	0,306
IMC, kg/m²; média (DP)	31,00	5,48	28,67	5,2	<0,001
SOFA; média (DP)	7,2	3,3	6,9	3,2	0,284
SAPS 3; média (DP)	53,0	12,7	54,1	14,3	0,436
Comorbidades; n° total (%)					
Diabetes	48	(30,0)	27	(18,4)	0,018
DPOC	6	(3,7)	7	(4,8)	0,660
DRC	5	(3,1)	9	(6,1)	0,209
Neoplasia	11	(6,9)	13	(8,8)	0,521
Imunossupressão	7	(4,4)	5	(3,4)	0,660
HAS	17	(10,6)	26	(17,7)	0,052
Motivo da Admissão; n° total (%)					<0,001
Cardíaco	14	(8,7)	29	(19,7)	
Respiratório COVID-19	116	(72,5)	60	(40,8)	
Respiratório não COVID-19	10	(6,2)	16	(10,9)	
Gastrointestinal	16	(10,0)	26	(17,7)	
Outras	4	(2,5)	16	(10,9)	
Medicamentos utilizados; sim; n° total (%)					
Noradrenalina	91	(56,9)	78	(53,1)	0,502
Fentanil	142	(88,7)	136	(92,5)	0,260
Midazolam	149	(93,1)	135	(91,8)	0,668
Rocurônio	134	(83,7)	79	(53,7)	<0,001
Corticoide	127	(78,4)	90	(61,2)	<0,001
Polimixina B	31	(19,4)	10	(6,8)	0,001
Aminoglicosídeo	12	(7,5)	9	(6,1)	0,633
NPT	45	(28,1)	38	(25,8)	0,654
Insulina	144	(90,0)	114	(77,5)	0,003
Glicemias					
Glicemia admissão UTI; média (DP)	204	79	193	77	0,075
Média Glicemia 1° Semana; média (DP)	148,9	39	158,3	34	0,032
Ep. de hipoglicemia¹; n° total (%)	101	(0,38)	70	(0,41)	0,574
Laboratoriais admissões					
Proteína C Reativa; mediana (VIQ)	235,9	146/336	219,1	85/319	0,269
Hemoglobina; média (DP)	11,6	2	12,2	2	0,538
Leucócitos (x1000); mediana (VIQ)	11,35	8,6/15,5	11,2	8,1/16,8	0,869
Creatinina; mediana (VIQ)	0,8	0,6/1,1	0,8	0,6/1,0	0,962
Morbidades e desfechos					
Hemodiálise; sim; n° total (%)	31	(19,4)	17	(11,6)	0,060
Dias de VM; mediana (VIQ)	17,5	9,5/33	8	4/16	<0,001
Tempo em UTI, dias; mediana (VIQ)	20,3	13,3/35,6	12,9	8,4/25,1	<0,001

n°: número total; DP: desvio padrão; VIQ: variação interquartil (percentil 25/percentil 75); IMC: Índice de Massa Corpórea; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DRC: Doença Renal Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; NPT: nutrição parenteral total; Ep. de hipoglicemia = número total de glicemias <70mg/dl nas 3 semanas do estudo e a % das hipoglicemias dentre as glicemias mensuradas; SOFA: *Sequential organ failure*; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; HD: hemodiálise; VM: ventilação mecânica.

6.4 Preditores para pior mobilidade: análise univariada e multivariada

Ao analisarmos de forma univariada as variáveis relacionadas a pior mobilidade da alta da UTI, o aumento da idade, do IMC e do tempo em VM, bem como, a presença de DM, HAS, etilismo, causa de sepse por COVID-19, uso de corticoide, Rocurônio e Polimixina B foram associadas a maior risco de IMS <6 na alta da UTI (Tabela 5). Níveis médios de glicêmicos na primeira semana >180 tiveram fraca associação univariada com IMS <6 em comparado ao grupo 1 (p= 0,092).

Tabela 5 – Análise univariada das variáveis associadas com o pior escore de mobilidade muscular na alta da UTI, IMS <6 (n=307).

	OR	IC 95%	Valor p
Idade, anos	1,02	1,00-1,01	0,014
Sexo, masculino	0,79	0,50-1,24	0,306
SAPS 3	0,99	0,98-1,01	0,462
IMC, kg/m ²	1,09	1,04-1,14	<0,001
DPOC	0,78	0,26-2,37	0,661
Neoplasia	0,76	0,33-1,76	0,522
Imunossupressão	1,30	0,40-4,19	0,661
DRC	0,49	0,16-1,51	0,217
HAS	1,56	0,99-2,46	0,053
Diabetes	1,90	1,11-3,26	0,019
Internação na UTI por COVID-19	3,82	2,37-6,19	<0,001
PCR na chegada da UTI	1,08	0,69-1,70	0,729
Necessidade de Hemodiálise	1,84	0,99-3,48	0,062
Nutrição parenteral	1,12	0,68-1,86	0,654
Corticoide	2,44	1,47-4,04	0,001
Noradrenalina	1,17	0,74-1,83	0,502
Fentanil	0,64	0,29-1,40	0,263
Midazolam	1,20	0,51-2,82	0,669
Rocurônio	4,44	2,61-7,54	<0,001
Polimixina B	3,29	1,55-6,98	0,002
Insulina	1,00	0,95-1,00	0,319
Aminoglicosídeo	1,24	0,51-3,04	0,633
Tempo VM, dias	1,04	1,02-1,06	<0,001
Média Glicemia 1º semana, >180mg/dl	1,57	0,93-2,67	0,092

IMC: Índice de Massa Corpórea; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DRC: Doença Renal Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; VM: ventilação mecânica; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score; PCR: Proteína C Reativa; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Quando considerado o modelo multivariado, o aumento da idade, do IMC e do tempo de VM, bem como o COVID-19 como causa de admissão se mantiveram relacionados a um maior risco de um IMS <6 na alta da UTI (Tabela 6). Após ajuste para as demais variáveis, os pacientes do grupo com média de glicemia >180mg/dl tiveram uma chance 85% maior de apresentarem IMS <6 (OR= 1,85; IC 95% 1,01-3,44; p=0,042).

Tabela 6 – Análise multivariada das variáveis associadas com o pior escore de mobilidade muscular na alta da UTI, IMS <6 (n=307).

	OR	IC 95%	Valor p
Idade, anos	1,03	1,01-1,05	0,003
Sexo, masculino	0,65	0,38-1,10	0,110
IMC, kg/m²	1,09	1,03-1,15	0,001
Internação na UTI por COVID-19	2,93	1,59-5,38	0,001
Tempo VM, dias	1,03	1,01-1,05	<0,001
SAPS 3	0,99	0,97-1,01	0,422
Média glicêmica >180 mg/dl na 1 ^a semana,	1,85	1,01-3,44	0,042

Modelo ajustado para idade, sexo, SAPS 3, IMC, Diabetes, Hipertensão, Etilismo, motivo da internação por COVID-19, hemodiálise, uso de Corticoide, uso de Rocurônio, uso de Polimixina B, tempo de Ventilação Mecânica (VM), média da glicemia na primeira semana na UTI. IMC: Índice de Massa Corpórea; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

7. DISCUSSÃO

Nesta coorte histórica que incluiu pacientes críticos com sepse e choque séptico, mais da metade dos sobreviventes apresentou comprometimento da mobilidade muscular (IMS <6) na alta da UTI. Os resultados também sugerem associação entre médias glicêmicas superiores a 180 mg/dl ao longo da primeira semana de UTI e comprometimento da mobilidade muscular, assim como maior tempo de permanência em ventilação mecânica.

Uma explicação potencial para esses resultados seria a de que a maior parte dos pacientes do grupo 2 apresentava DM prévia, apontada como um fator independente para o agravamento da condição muscular, devido o mecanismo de glicação proteica, dano oxidativo e dano mitocondrial.^{7,8} Entre esses pacientes, apesar da maior utilização de insulina o controle glicêmico foi inadequado pelo alvo terapêutico.

Uma segunda potencial explicação para este achado é de que a idade tenha influenciado o comprometimento da mobilidade muscular entre os mais idosos, sendo que quase a metade dos pacientes acima de 60 anos tiveram alta da UTI sem conseguir realizar marcha estacionária (IMS <6) e 50% dos mais hiperglicêmicos (grupo 2) tinham mais de 60 anos. Entre os idosos, as condições crônicas se manifestam com maior intensidade, deixando-os mais vulneráveis a complicações tanto clínicas quanto nutricionais, o que leva a maior morbidade e mortalidade com o passar da idade.^{10,39,40} Além disso, prevalências maiores de hiperglicemia e de diminuição da massa muscular têm sido correlacionadas com aumento da idade.⁴¹

Os resultados também podem ter sido influenciados pelo número de admissões por COVID-19 no período do estudo, fator que poderia impactar tanto os níveis glicêmicos quanto o desempenho muscular em pacientes críticos.^{42,43} Esta associação pode ser reforçada por diferentes fatores como o uso de corticoides e maior atividade inflamatória.^{44,45} No entanto, contrariando as expectativas, não observamos associação dos níveis glicêmicos e da mobilidade muscular com SAPS 3, SOFA ou proteína-C reativa, fatores frequentemente associados à hiperglicemia e resposta inflamatória do doente crítico.^{5,46}

Os pacientes com maior IMC também tiveram associação com o comprometimento da mobilidade muscular na alta da UTI. Isso poderia ser explicado pelo aumento de gordura entre fibras musculares esqueléticas observadas nos obesos, assim como a lipotoxicidade e resistência insulínica, levando tanto à diminuição da massa muscular quanto à hiperglicemia.⁴⁷

Quanto ao uso de fármacos, a ocorrência de choque séptico seguida de infusão de noradrenalina teve relação com hiperglicemia, mas sem influenciar o desempenho muscular. O uso de corticoide não apresentou associação com a mobilidade muscular, contrariando outros estudos que demonstram que doses elevadas aumentam a degradação das proteínas e reduz a síntese proteica, causando atrofia muscular.²⁵ Além disso, o uso de bloqueadores neuromusculares também não teve associação com o desempenho muscular, embora haja extensa descrição na literatura especializada associando esses fármacos à polineuropatia do doente crítico, paralisia dos músculos apendiculares proximais e do diafragma, contribuindo para a imobilização, atrofia muscular, aumento do tempo de ventilação e dias de UTI.¹⁰

O presente estudo considerou as implicações da hiperglicemia, alteração frequente em pacientes sépticos graves, sobre a mobilidade muscular, o que tem grande impacto sobre a morbimortalidade intra-hospitalar e após alta.^{10,23,28} Além disso, a opção pelo IMS como instrumento de avaliação da mobilidade à beira leito é vantajosa por ser de fácil aplicação em protocolos de prevenção da PICS e auxiliando na orientação da reabilitação precoce na UTI.⁴⁸ Outro aspecto relevante foi a opção pela avaliação desfecho mediante medidas da glicemia ao longo de toda a primeira semana de internação na UTI, visto que medidas admissionais ou isoladas podem não refletir o comportamento fisiológico do paciente crítico e suas implicações.^{8,9,18}

Limitações

Considerando a natureza retrospectiva do estudo com base em dados disponíveis do prontuário, não se pode afastar algum erro de classificação quanto à presença de comorbidades prévias pela eventual ausência de registro no prontuário. No entanto, existe uma bem estabelecida rotina os médicos que atuam na UTI do hospital envolvido para preenchimento completo do prontuário em campos eletrônicos do prontuário específico. Outro potencial viés de observação está relacionado a

confiabilidade da avaliação da mobilidade pelo profissional fisioterapeuta no momento da alta. Embora todos os profissionais que aplicam o protocolo de avaliação de mobilidade pelo IMS tenham sido capacitados, não foi possível obter uma avaliação formal da variabilidade inter-observador. Além disso, considerando o momento pandêmico de COVID-19, com frequente internação de pacientes que demandaram maior uso de corticoides, analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares, podem caracterizar uma população de UTI característica de um determinado momento. Assim, a generalização dos resultados deve ser vista com cautela.

Um aspecto que também pode ser considerado são os intervalos glicêmicos utilizados como alvos terapêuticos em pacientes críticos. Com a finalidade de evitar hipoglicemias e seus efeitos deletérios, atualmente são recomendados alvos glicêmicos mais conservadores (140-180 mg/dl). Não se pode desconsiderar, entretanto, que o controle estrito das glicemias visando níveis entre 80 e 110 mg/dl tem associação com melhor performance muscular em doentes críticos. Por outro lado, optar por níveis tão restritos pode resultar em maior ocorrência de hipoglicemias e maior mortalidade.^{10,39,49}

Por fim, os resultados aqui apresentados podem suscitar novos estudos com foco na melhora dos desfechos musculares do paciente com sepse na terapia intensiva. Um melhor entendimento sobre o mecanismo, formas de prevenir e controlar a hiperglicemia pode auxiliar uma melhor mobilidade muscular na alta da UTI.

8. CONCLUSÃO

Valores médios glicêmicos superiores a 180 mg/dl ao longo da primeira semana de UTI, assim como idade, IMC, tempo de ventilação mecânica e COVID-19 tiveram associação com comprometimento da mobilidade muscular em pacientes com sepse e choque séptico. Novos estudos são necessários para confirmar os resultados e avaliar possíveis estratégias de controle glicêmico em pacientes sépticos com maior enfoque no desfecho muscular.

9. REFERÊNCIAS

1. Singer, M. *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association* vol. 315 801–810 (2016).
2. Evans, L. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* (2021) doi:10.1007/s00134-021-06506-y.
3. Rawal, G., Yadav, S. & Kumar, R. Post-intensive care syndrome: An overview. *J. Transl. Intern. Med.* **5**, 90–92 (2017).
4. Hermans, G. *et al.* Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness: A cohort study and propensity-matched analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **190**, 410–420 (2014).
5. Yartsev, A. Stress-induced hyperglycaemia to critical illness. <https://derangedphysiology.com/main/required-reads> <https://derangedphysiology.com/main/required-reads> (2018).
6. Godinjak, A. *et al.* Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Management and Prognosis. *Med. Arch. (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)* **69**, 157–160 (2015).
7. Marik, P. E. Precision glycemic control in the ICU. *Critical Care Medicine* vol. 44 1433–1434 (2016).
8. Cichosz, S. L. & Schaarup, C. Hyperglycemia as a Predictor for Adverse Outcome in ICU Patients With and Without Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* vol. 11 1272–1273 (2017).
9. Fujishima, S. *et al.* Incidence and Impact of Dysglycemia in Patients with Sepsis Under Moderate Glycemic Control. *Shock* **56**, 507–513 (2021).
10. Hermans, G. & Van den Berghe, G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. *Critical Care* vol. 19 (2015).
11. Gordon, B. S., Kelleher, A. R. & Kimball, S. R. Regulation of muscle protein synthesis and the effects of catabolic states. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* vol. 45 2147–2157 (2013).
12. Patel, B. K., Pohlman, A. S., Hall, J. B. & Kress, J. P. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest* vol. 146 583–589 (2014).
13. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* **365**, 687–696 (2009).
14. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
15. Rudd, K. E. *et al.* Global , regional , and national sepsis incidence and mortality , 1990 – 2017 : analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* **395**, 200–211 (2020).
16. Machado, F. R. *et al.* The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect. Dis.* **17**, 1180–1189 (2017).
17. Lobo, S. M., Rezende, E., Mendes, C. L. & de Oliveira, M. C. Mortality due to sepsis in Brazil in a real scenario: The Brazilian ICUs project. *Revista Brasileira*

- de Terapia Intensiva* vol. 31 1–4 (2019).
18. Björk, M., Melin, E. O., Frisk, T. & Thunander, M. Admission glucose level was associated with increased short-term mortality and length-of-stay irrespective of diagnosis, treating medical specialty or concomitant laboratory values. *Eur. J. Intern. Med.* **75**, 71–78 (2020).
 19. Hermans, G. *et al.* Impact of Intensive Insulin Therapy on Neuromuscular Complications and Ventilator Dependency in the Medical Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* **175**, 480–489 (2007).
 20. Mörgeli, R. *et al.* Critical illness myopathy precedes hyperglycaemia and high glucose variability. *J. Crit. Care* **63**, 32–39 (2021).
 21. de Araujo Silva, T. A., Frisoli Junior, A., Medeiros Pinheiro, M. & Szejnfeld, V. L. Sarcopenia Associada ao envelhecimento: Aspectos etiológicos e opções terapêuticas. *Rev. Bras. Reumatol.* **46**, 391–397 (2006).
 22. Vanhorebeek, I., Latronico, N. & Van Den Berghe, G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* **46**, 637–653 (2020).
 23. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **48**, 16–31 (2019).
 24. Fan, E. *et al.* AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Diagnosis of Intensive Care Unit-acquired Weakness in Adults. *ATS Comm. ICU-acquired Weakness Adults THIS Off. Clin. Pract. Guidel. Am. Thorac. Soc. WAS Approv. BY ATS BOARD Dir.* (2014) doi:10.1164/rccm.201411-2011ST.
 25. Dattilo, M. *et al.* Sleep and muscle recovery: Endocrinological and molecular basis for a new and promising hypothesis. *Med. Hypotheses* **77**, 220–222 (2011).
 26. Linda L. Chlan, RN, PhD, Mary Fran Tracy, RN, PhD, CCNS, Jill Guttormson, R. Peripheral Muscle strength and correlates of Muscle Weakness in Patients receiving Mechanical ventilation. *Am. J. Crit. CARE* **24**, 91–98 (2015).
 27. Thille, A. W. *et al.* Role of ICU-acquired weakness on extubation outcome among patients at high risk of reintubation. *Crit. Care* **24**, 86 (2020).
 28. Van Wagenberg, L., Witteveen, E., Wieske, L. & Horn, J. Causes of Mortality in ICU-Acquired Weakness. doi:10.1177/0885066617745818.
 29. Rousseau, A. F. *et al.* Long-term outcomes after critical illness: recent insights. *Crit. Care* **25**, 1–7 (2021).
 30. Kawaguchi, Y. M. F., Nawa, R. K., Figueiredo, T. B., Martins, L. & Pires-Neto, R. C. Perme Intensive Care Unit Mobility Score and ICU Mobility Scale: translation into Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* **42**, 429–434 (2016).
 31. Tipping, C. J. *et al.* The ICU mobility scale has construct and predictive validity and is responsive: A multicenter observational study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **13**, 887–893 (2016).
 32. Arias-Rivera, S., Raurell-Torredà, M., Thuissard-Vasallo, I. J., Andreu-Vázquez, C. & Hodgson, C. L. Adaptation and validation of the ICU Mobility Scale in Spain. *Enferm. intensiva* **31**, 131–146 (2020).
 33. Patel, B. K., Pohlman, A. S., Hall, J. B. & Kress, J. P. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are

- mechanically ventilated. *Chest* **146**, 583–589 (2014).
34. Connolly, B. et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2015) doi:10.1002/14651858.CD008632.pub2.www.cochranelibrary.com.
 35. Jolley, S. E., Bunnell, A. E. & Hough, C. L. ICU-Acquired Weakness. *Chest* **150**, 1129–1140 (2016).
 36. Bischoff, S. C. et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin. Nutr.* (2022) doi:10.1016/j.clnu.2022.07.003.
 37. Silva, J. M. et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais Brasileiros. *Rev. Bras. Anestesiol.* **60**, 20–31 (2010).
 38. Caldeira Filho, Milton; Westphal, G. A. et al. *Uti - Manual Prático de Medicina Intensiva*. (Segmento Farma, 2017).
 39. Zampieri, F. G. & Colombari, F. *The impact of performance status and comorbidities on the short-term prognosis of very elderly patients admitted to the ICU*. <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/14/59> (2014) doi:10.1186/1471-2253-14-59.
 40. Guidet, B. et al. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive Care Med* **46**, 57–69 (2020).
 41. Lima, L. R. de et al. Qualidade de vida e o tempo do diagnóstico do diabetes mellitus em idosos. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* **21**, 180–190 (2018).
 42. Welch, C., Greig, C., Masud, T., Wilson, D. & Jackson, T. A. COVID-19 and Acute Sarcopenia. (2020) doi:10.14336/AD.2020.1014.
 43. Frithiof, R. et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin. Neurophysiol.* **132**, 1733–1740 (2021).
 44. McClafferty, B. et al. Approach to critical illness myopathy and polyneuropathy in the older SARS-CoV-2 patients. *Journal of Clinical Neuroscience* vol. 79 241–245 (2020).
 45. Ng, J. H. et al. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am. J. Kidney Dis.* **77**, 204-215.e1 (2021).
 46. Marik, P. E. & Bellomo, R. *Stress hyperglycemia: an essential survival response! V I E W P O I N T. Critical Care* vol. 17 <http://ccforum.com/content/17/2/305> (2013).
 47. Kalinkovich, A. & Livshits, G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res. Rev.* **35**, 200–221 (2017).
 48. Voiriot, G. et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann. Intensive Care* **12**, (2022).
 49. The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1108–1118 (2012).

ANEXO 1

Classificação de Sarcopenia adaptado de EWGSOP2 (*The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2*)²³

CLASSIFICAÇÃO	DEFINIÇÃO
PROVÁVEL SARCOPENIA	Baixa força muscular
SARCOPENIA	Baixa força muscular + baixa quantidade ou qualidade muscular
SARCOPENIA GRAVE	Baixa força muscular + baixa quantidade ou qualidade muscular + baixa performance física

Métodos de Avaliação adaptado de EWGSOP2 (*The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2*)²³

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO	CRITÉRIOS	
	HOMENS	MULHERES
FORÇA MUSCULAR <i>Handrip</i> Levantar-se da cadeira	<27kg 15s para 5 subidas	<16kg 15s para 5 subidas
QUANTIDADE OU QUALIDADE MUSCULAR¹ DENSITOMETRIA ÓSSEA M. muscular esquelética apendicular M. muscular esquelética apendicular/altura	<20kg <7kg/m ²	<15kg <6kg/m ²
PERFORMANCE FÍSICA Teste de caminhada <i>Short Physical Performance Battery</i> Teste <i>Time Up and Go</i> Teste de caminhada de 400m.	≤0,8m/s Pontuação ≤ 8 >20s ≥ 6min	≤0,8m/s Pontuação ≤ 8 >20s ≥ 6min

1. Também podendo ser avaliada por bioimpedância, ressonância, tomografia.

ANEXO 2

Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Dias de internação prévios	
< 40	0	< 14	0
≥ 40-<60	5	≥ 14-28	6
≥ 60-< 70	9	≥ 28	7
≥ 70-< 75	13	Procedência	
≥ 75-<80	15	Centro cirúrgico	0
≥ 80	18	Pronto Socorro	5
Comorbidades		Outra UTI	7
Outras	0	Outros	8
Quimioterapia	3	Fármacos vasoativos	
ICC NYHA IV	6	Sim	0
Neoplasia hematológica	6	Não	3
Cirrose	8		
Aids	8		
Metástase	11		

Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Admissão programada	0	Motivo de internação / Admissão	
Admissão não programada	3	Neurológicas	
Urgência / Cirurgia na admissão / status cirúrgico		Convulsões	-4
Não cirúrgico	5	Coma, confusão, agitação	4
Eletiva / Planejada	0	Déficit Focal	7
Emergência	6	Efeito de massa intracraniana	11
Tipo de operação		Cardiológicas	
Transplantes	-11	Arritmia	-5
Trauma	-8	Choque hemorrágico	3
RM sem valva	-6	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3
Cirurgia no AVC	5	Choque distributivo	5
Outras	0	Abdômen	
Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	Abdômen agudo	3
		Pancreatite grave	9
		Falência hepática	6
		Outras	0
		Infecção	
		Nosocomial	4
		Respiratória	5
		Outras	0

Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Glasgow		Temperatura	
3 - 4	15	< 34,5	7
5	10	≥ 34,5	0
6	7	Leucócitos	
7 - 12	2	< 15.000	0
≥ 13	0	≥ 15.000	2
Frequência cardíaca		Plaquetas	
< 120	0	< 20.000	13
≥ 120-< 160	5	≥ 20.000-< 50.000	8
≥ 160	7	≥ 50.000-< 100.000	5
Pressão arterial sistólica		≥ 100.000	0
< 40	11	pH	
≥ 40-< 70	8	≤ 7,25	3
≥ 70-< 120	3	> 7,25	0
≥ 120	0	Creatinina	
Oxigenação		< 1,2	0
com VM e relação PaO2/FiO2 < 100	11	≥ 1,2-< 2,0	2
com VM e relação PaO2/FiO2 ≥ 100	7	≥ 2,0-< 3,5	7
Sem VM e PaO2 < 60	5	≥ 3,5	8
Sem VM e PaO2 ≥ 60	0	Bilirrubina	
		< 2	0
		≥ 2-< 6	4
		≥ 6	5

ANEXO 3

SOFA (*Sequential Organ Failure*)

Sistema / Escore	0	1	2	3	4
Respiração					
PO ₂ /FiO ₂ ¹	>400	<400	<300	<200	<100
Coagulação					
Plaquetas	≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
Fígado					
BT ² (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12,0
Cardiovascular (mcg/kg/min)					
	PAM ³ ≥70mmHg	PAM ³ <70mmHg	Dopamina <5 ou Dobutamina	Dopamina 5,1-15 ou Noradrenalina ≤0,1	
Renal					
Creatinina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
Urina ml/dia				<500	<200

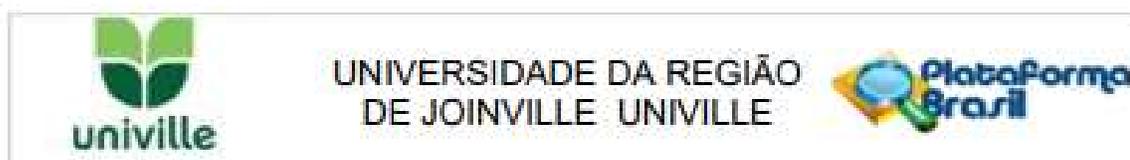
Adaptado de SINGER,2016.¹

Notas: 1. PO₂/FiO₂ = Pressão parcial de oxigênio em gasometria arterial/ Fração inspirada de oxigênio

2. BT = Bilirrubina Total

3. PAM = Pressão Arterial Média

ANEXO 4



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE HIPERGLICEMIA COM A FUNCIONALIDADE MUSCULAR DE PACIENTES SÉPTICOS EM UTI

Pesquisador: MARINA BORGES WAGECK HORNER

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51034021.2.0000.5368

Instituição Proponente: FUNDACAO EDUCACIONAL DA REGIAO DE JOINVILLE - UNIVILLE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.000.188

Apresentação do Projeto:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 4.973.455.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 4.973.455.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 4.973.455.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 4.973.455.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 4.973.455, no entanto, a pesquisadora enviou o projeto de pesquisa (brochura) completo, enviou a carta de anuência do Hospital Unimed de Joinville assinada, com data e por fim, reenviou a folha de rosto preenchida e completa. A pesquisa pode ser executada.

Recomendações:

Ao finalizar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) responsável deve enviar ao Comitê de Ética, por meio do sistema Plataforma Brasil, o Relatório Final (modelo de documento na página do CEP no site da Univille Universidade).

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, nº 10, Bloco B, Sala 119, Campus Bom Retiro

Bairro: Zona Industrial

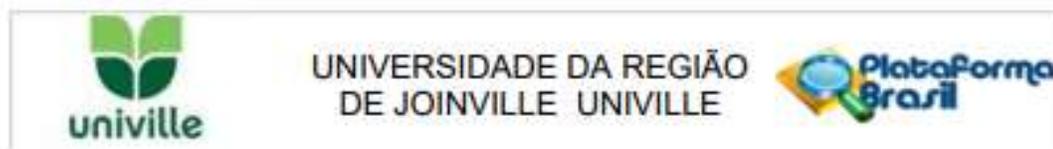
CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-0295

E-mail: comitetic@univille.br



Continuação do Parecer: 5.000.108

Segundo a Resolução 466/12, no item

XI- DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

d) Elaborar e apresentar o relatório final;

Modelo de relatório para download na página do CEP no site da Univille Universidade.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto "CORRELAÇÃO ENTRE HIPERGLICEMIA COM A FUNCIONALIDADE MUSCULAR DE PACIENTES SÉPTICOS EM UTI", de CAAE "51034021.2.0000.5366" teve sua(s) pendência(s) esclarecida(s) pelo(a) pesquisador(a) "MARINA BORGES WAGECK HORNER", de acordo com a Resolução CNS 466/12 e complementares, portanto, encontra-se APROVADO.

Informamos que após leitura do parecer, é imprescindível a leitura do item "O Parecer do CEP" na página do Comitê no site da Univille, pois os procedimentos seguintes, no que se refere ao enquadramento do protocolo, estão disponíveis na página. Segue o link de acesso <http://www.univille.edu.br/pt-BR/a-univille/proreitorias/prppg/setores/area-pesquisa/comite-etica-pesquisa/status-parecer/645062>

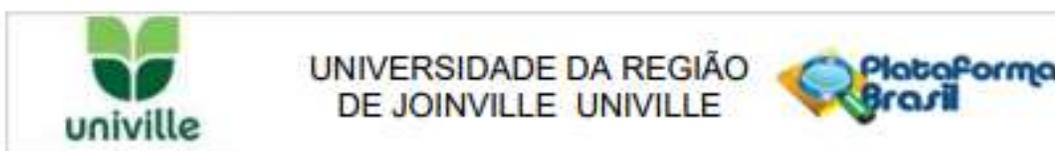
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville - Univille, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1809473.pdf	20/09/2021 07:05:29		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	resposta.pdf	20/09/2021 07:04:33	MARINA BORGES WAGECK HORNER	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_integra.pdf	17/09/2021 08:23:14	MARINA BORGES WAGECK HORNER	Aceito
Outros	Tabela_dados.xlsx	17/09/2021 08:18:41	MARINA BORGES WAGECK HORNER	Aceito

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10, Bloco B, Sala 119, Campus Bom Retiro
 Bairro: Zona Industrial CEP: 89.210-710
 UF: SC Município: JOINVILLE
 Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comitetic@univille.br



Continuação do Parecer: 5.000.168.

Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	17/09/2021 07:31:06	MARINA BORGES WAGECK HORNER	Aceito
Outros	anuencia.pdf	17/09/2021 07:27:04	MARINA BORGES WAGECK HORNER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	dados.pdf	19/08/2021 18:10:34	MARINA BORGES WAGECK HORNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NTCLE.pdf	19/08/2021 18:10:19	MARINA BORGES WAGECK HORNER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Curriculum.pdf	19/08/2021 14:46:44	MARINA BORGES WAGECK HORNER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 27 de Setembro de 2021

Assinado por:
Marcia Luciane Lange Silveira
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, nº 10, Bloco B, Sala 119, Campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial **CEP:** 89.219-710
UF: SC **Município:** JOINVILLE
Telefone: (47)3481-9235 **E-mail:** comitete@univille.br

Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 03/07/2023.

1. Identificação do material bibliográfico: () Tese (X) Dissertação () Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Marina Borges Wageck Horner

Orientador: Prof. Dr. Helbert do Nascimento Lima Coorientadora: Prof^ª. Dra. Daniela Delwing de Lima

Coorientador: Dr. Glauco Adrieno Westphal

Data de Defesa: 28/02/2023

Título: HIPERGLICEMIA E MOBILIDADE MUSCULAR EM PACIENTES CRÍTICOS COM SEPSE: COORTE HISTÓRICA DE BASE HOSPITALAR

Instituição de Defesa: Universidade da Região de Joinville

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral (X) Sim () Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.


Assinatura do autor

Joinville, 03 de julho de 2023.

Local/Data