







## Comportamento glicêmico de pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca: estudo de coorte

*Glycemic behavior of patients in the postoperative period of heart surgery: cohort study*

*Comportamiento glucémico de pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca: estudio de cohorte*

Cíntia Maria Mesquita de Castro<sup>I</sup>; Lílian Moreira do Prado<sup>II</sup>; Renata Flávia Abreu da Silva<sup>I</sup>;  
Paulo Sérgio Marcellini<sup>I</sup>; Allan Peixoto de Assis<sup>III</sup>; Andrezza Serpa Franco<sup>IV</sup>

<sup>I</sup>Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; <sup>II</sup>Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

<sup>III</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, RJ, Brasil; <sup>IV</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

### RESUMO

**Objetivo:** comparar o comportamento glicêmico dos pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca valvar e de revascularização do miocárdio, submetidos ao mesmo protocolo de controle glicêmico, e avaliar a incidência de hipoglicemia e mortalidade intra-hospitalar dessa população. **Método:** estudo de coorte, retrospectivo, quantitativo, que avaliou 354 prontuários de cirurgias realizadas em 2016. **Resultados:** pacientes revascularizados apresentaram maiores médias glicêmicas (149,14±36,03), maior uso de insulina e coeficiente de variação (23,30%). Entretanto, a incidência de hipoglicemia foi maior entre valvares (35,32%), mais acometidos por lesão renal aguda (6,58%), terapia de substituição renal (11,97%) e mortalidade hospitalar (6,58%). **Conclusão:** evidenciou-se uma população heterogênea com desfechos clínicos que caracterizaram os valvares como mais críticos, devido a maior número de portadores de fibrilação atrial, maior tempo de CEC, e maior uso de vasoaminas e corticosteroides. Logo, é necessário conhecer as particularidades de cada população, para gerenciar protocolos específicos de controle glicêmico para diferentes perfis epidemiológicos.

**Descritores:** Cirurgia Cardíaca; Diabetes Mellitus; Controle Glicêmico; Hiperglicemia.

### ABSTRACT

**Objective:** to compare the glycemic behavior of patients in the postoperative period of valve heart surgery and myocardial revascularization, submitted to the same glycemic control protocol and to assess the incidence of hypoglycemia and mortality and in-hospital mortality in this population. **Method:** cohort, retrospective, quantitative study that evaluated 354 medical records of surgeries performed in 2016. **Results:** revascularized patients had higher blood glucose means (149,14±36.03), greater use of insulin and higher coefficient of variation (23.30%). However, the incidence of hypoglycemia was higher (35.32%) valve patients, more affected by acute kidney injury (6.58%), renal replacement therapy (11.97%) and hospital mortality (6.58%). **Conclusion:** a heterogeneous population with clinical outcomes that characterized the valves as more critical, due to a greater number of patients with atrial fibrillation, longer CEC time, and greater use of vasoamines and corticosteroids. It is necessary to know the particularities of each population, in order to manage specific glycemic control protocols for different epidemiological profiles.

**Descriptors:** Thoracic Surgery; Diabetes Mellitus; Glycemic Control; Hyperglycemia.

### RESUMEN

**Objetivo:** comparar el comportamiento glucémico de pacientes en postoperatorio de cirugía valvular y revascularización miocárdica, sometidos al mismo protocolo de control glicémico y evaluar la incidencia de hipoglucemia y mortalidad hospitalaria en esta población. **Método:** estudio de cohorte, retrospectivo, cuantitativo que evaluó 354 historias clínicas, entre agosto y octubre de 2020, de cirugías realizadas en 2016. **Resultados:** pacientes revascularizados presentaron mayores medias de glucemia (149,14±36,03), mayor uso de insulina y mayor coeficiente de variación (23,30%). Aunque, la incidencia de hipoglucemia fue mayor (35,32%) entre las válvulas, que se vieron más afectadas por daño renal agudo (6,58%), terapia de reemplazo renal (11,97%) y mortalidad hospitalaria (6,58%). **Conclusión:** el estudio mostró una población heterogénea con resultados clínicos que caracterizaron a las válvulas como más críticas, debido a un mayor número de pacientes con fibrilación auricular, mayor tiempo de CEC y mayor uso de vasoaminas y corticoides. Por tanto, es necesario conocer las particularidades de cada población, para gestionar el control glucémico con protocolos específicos para diferentes perfiles epidemiológicos.

**Descriptores:** Cirugía Torácica; Diabetes Mellitus; Control Glucémico; Hiperglucemia.

## INTRODUÇÃO

Considera-se hiperglicemia hospitalar a glicemia superior a 140mg/dL decorrente de diagnóstico prévio conhecido ou desconhecido de *diabetes mellitus* (DM) ou hiperglicemia de estresse, sendo esta última resultante de uma fisiopatologia complexa, que abrange resistência insulínica aliada à supressão da liberação de insulina pelas células beta pancreáticas<sup>1</sup>.

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, esse agravamento pode se apresentar mais comumente, pois alterações fisiopatológicas relacionadas com o trauma ocasionado pela abordagem cirúrgica e a utilização da circulação extracorpórea (CEC) promovem a retenção orgânica de sódio e líquidos, taquicardia, vasoconstricção periférica e ativação das cascatas inflamatória e da coagulação, favorecendo o surgimento da hiperglicemia de estresse no pós-operatório<sup>2,3</sup>.

Faz-se necessário o controle glicêmico após a cirurgia cardíaca, tendo em vista que a hiperglicemia associa-se ao prolongamento da hospitalização, à maior demanda de recursos humanos e ao aumento dos custos hospitalares, além de constituir importante fator de morbimortalidade, estando diretamente relacionada ao aumento de complicações cardiovasculares, distúrbios hemodinâmicos e hidroeletrólitos; quadros infecciosos; ao comprometimento do processo de cicatrização; a fenômenos trombóticos e a eventos isquêmicos recorrentes. Porém, há incerteza acerca do nível apropriado de glicemia perioperatória necessária para alcançar o melhor resultado<sup>1,4</sup>.

A meta terapêutica recomendada para a maioria dos pacientes críticos corresponde a valores de glicemia entre 140 e 180mg/dL. A insulinoterapia deve ser iniciada para tratar hiperglicemia persistente, começando no limiar  $\geq 180$ mg/dL. Uma vez iniciada, a faixa-alvo de glicose de 140 a 180mg/dL é recomendada para a maioria dos pacientes gravemente doentes<sup>1,5</sup>.

Por muitos anos, a monitorização glicêmica não recebeu a atenção necessária, o que impactou no aumento de complicações e de mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI). Assim, manter o paciente na meta glicêmica é importante, por conta da resposta endocrinometabólica diante de quadros de estresse, como pós-operatório, trauma e sepse, que levam à hiperglicemia<sup>6</sup>.

A preocupação com o controle glicêmico nos pacientes críticos teve destaque com a publicação de um estudo randomizado envolvendo adultos internados em UTI cirúrgica, incluindo pacientes cirúrgicos cardíacos, com controle rigoroso da glicemia por meio da implantação de protocolo com terapia insulínica endovenosa intensiva (manutenção da glicemia a um nível entre 80 a 110mg/dL)<sup>2</sup>.

O benefício da terapia insulínica intensiva foi atribuível à redução da mortalidade (4,6% *versus* 8,0%;  $p < 0,04$ ) em relação ao tratamento convencional. Houve também redução da morbidade, relacionada às infecções de corrente sanguínea, lesão renal aguda dialítica, transfusões sanguíneas e polineuropatia por doença crítica<sup>2</sup>.

Entretanto, o estudo randomizado NICE-SUGAR comparou duas estratégias de controle glicêmico em pacientes clínicos e cirúrgicos admitidos na UTI. Foram 6.104 pacientes divididos em dois grupos, tendo sido observada severa hipoglicemia (6,8%) no grupo intensivo (81 a 108mg/dL) e 0,5% no grupo conservador ( $< 180$ mg/dL). No controle intensivo da glicemia, também houve associação com maior mortalidade por causas cardiovasculares. A partir dos resultados desse estudo, não foram recomendadas metas mais baixas no controle glicêmico em adultos em estado crítico<sup>7</sup>.

A administração de insulina é um importante fator de risco para hipoglicemia<sup>8</sup>. Um novo relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre processo seguro de medicação reporta todos os tipos de insulina como medicamentos de alto risco e que podem causar danos graves, caso ocorram erros de medicação, exigindo medidas adicionais de segurança<sup>9</sup>.

No Brasil, cabem à enfermagem o preparo e a administração da solução de insulina. Assim, para atingir o ideal da aplicação de um protocolo de controle glicêmico, a equipe deve compreender plenamente esse instrumento, estar segura dos aspectos que envolvem seu manejo e monitorar os pacientes submetidos ao protocolo, para evitar a ocorrência de hipoglicemia, de modo a oferecer uma assistência com qualidade e segurança<sup>10,11</sup>.

A vigilância sobre os níveis glicêmicos, embora designada como uma responsabilidade da equipe multiprofissional, perpassa esse âmbito e incide sobre a enfermagem, que contribui com a rigorosa monitorização à beira do leito, bem como o manejo das disglycemias<sup>6</sup>.

Sobre o controle glicêmico, algumas subpopulações de pacientes começam a ser melhor estudadas, como, por exemplo, diabéticos e não diabéticos. Alguns achados sugerem que níveis glicêmicos que podem ser seguros e desejáveis para alguns grupos de pacientes podem não o ser em pacientes diabéticos com controle metabólico ou hiperglicemia crônica<sup>12</sup>.

A monitorização glicêmica no perioperatório é essencial para resultados cirúrgicos satisfatórios, especialmente na revascularização miocárdica<sup>5</sup>. Ressalta-se que a maioria dos estudos sobre controle da glicemia trata em geral de pacientes submetidos a cirurgias de revascularização do miocárdio, em detrimento de outras cirurgias cardíacas, como, por exemplo, as valvares. No Brasil, 70% dos casos de valvopatias são causados por febre reumática. Assim, é necessário ter atenção ao se aplicarem resultados de estudos internacionais nessa população, tendo em vista que os doentes reumáticos são mais jovens e apresentam imunologia e evolução exclusivas<sup>13,14</sup>.

Desse modo, é intuitivo pensar que as consequências de um inadequado controle glicêmico sejam mais comuns nas cirurgias coronarianas. Assim, recomenda-se que estudos futuros busquem evidências para entender se controles glicêmicos têm efeitos diferentes nos resultados, dependendo do tipo de cirurgia cardíaca às quais os pacientes são submetidos<sup>14</sup>.

Compreendendo as particularidades da população valvar e a necessidade de estudos em cenários em que ela é submetida a protocolos de controle glicêmico, definiu-se como objetivo deste estudo comparar o comportamento glicêmico dos pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca valvar e de revascularização do miocárdio submetidos ao mesmo protocolo de controle glicêmico, além de avaliar a incidência de hipoglicemia e mortalidade intra-hospitalar dessa população.

## MÉTODO

Empregou-se um estudo de coorte, retrospectivo e de natureza quantitativa, que avaliou prontuários de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (valvar e de revascularização do miocárdio), com ou sem uso de CEC, que receberam o mesmo protocolo para controle glicêmico, no ano de 2016.

O cenário do estudo foi uma unidade cardiointensiva cirúrgica composta de 20 leitos de uma instituição federal, situada no Rio de Janeiro (RJ). A amostra foi inicialmente composta de 375 prontuários de pacientes maiores de 18 anos, que estiveram na unidade após a realização da cirurgia cardíaca. Foram excluídos 21 prontuários, restando 354 prontuários para a amostra final.

Foram excluídos pacientes com menos de 18 anos, devido à particularidade de história natural da doença e das cirurgias em adultos; que realizaram procedimentos valvares percutâneos, hemodinâmicos e arritmogênicos, por sua diferenciação técnica em relação à cirurgia cardíaca convencional; que foram a óbito nas primeiras 24 h após a cirurgia, pela ausência do tempo mínimo de uso do protocolo preconizado para o estudo em apreço, e prontuários não localizados e com balanços hídricos extraviados, pela impossibilidade de se analisarem os valores glicêmicos.

A coleta de dados ocorreu entre os meses de agosto e outubro de 2020, por análise dos prontuários obtidos no arquivo médico. Para os dados extraídos, foram consideradas as primeiras 48 horas de pós-operatório. Foram construídas planilhas no Microsoft Office Excel, nas quais foram registradas as variáveis definidas, para posterior análise.

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva (média, mediana e desvio-padrão - DP) e inferencial. Utilizaram-se o teste de associações do qui-quadrado e o teste *t* de Student. Também foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov e, por não seguir a distribuição normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney entre amostras independentes.

Para todas as análises, valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo. Definiu-se coeficiente de variação (CV) =  $(DP / média \times 100\%)^{15}$ . Considerou-se hipoglicemia grave quando o nível foi  $\leq 40\text{mg/dL}$ ; moderada se entre 41 a  $60\text{mg/dL}$  e leve entre 61 a  $70\text{mg/dL}^{10}$ . Entretanto, hipoglicemia grave foi considerada se  $< 60\text{mg/dL}$ , respeitando o protocolo vigente na unidade.

O índice de massa corporal (IMC), calculado por meio da divisão do peso em quilograma pela altura em metros elevada ao quadrado ( $\text{kg/m}^2$ ), foi usado para a seguinte classificação: magro ou baixo peso, se  $\text{IMC} < 18,5\text{kg/m}^2$ ; normal ou eutrófico se 18,5 a  $24,9\text{kg/m}^2$ ; sobrepeso ou pré-obeso se  $\text{IMC} 25$  a  $29,9\text{kg/m}^2$  e obesidade se  $\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$ <sup>16</sup>. Mortalidade intra-hospitalar, considerada durante toda a internação, seja na UTI ou no ambiente hospitalar não UTI.

Este manuscrito se compôs a partir de um recorte de tese de Doutorado em Enfermagem e Biociências, apresentada no ano de 2019, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Por se tratar de uma pesquisa documental, com busca de dados a prontuários, foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos Comitês de Ética em Pesquisa, assumindo-se o compromisso de assegurar a confidencialidade e a privacidade em relação às informações acessadas.

## RESULTADOS

As variáveis epidemiológicas e clínicas da população são apresentadas na Tabela 1.

Observou-se predomínio do sexo masculino nas cirurgias de revascularização do miocárdio e do sexo feminino nas valvares (73,26% *versus* 57,48%;  $p < 0,001$ ). Sobre a média de idade, observou-se que pacientes submetidos a cirurgias valvares eram mais jovens (52,82 anos), comparados aos revascularizados (62,12 anos), com diferença significativa ( $p < 0,001$ ).

Em relação ao IMC, foi preponderante a condição de sobrepeso em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) e eutróficos nas cirurgias valvares (48,12% vs. 32,93%;  $p = 0,008$ ).

Sobre as comorbidades, houve mais pacientes hipertensos (95,72%), dislipidêmicos (68,44%) e diabéticos (78,07%) submetidos à revascularização do miocárdio e mais portadores de fibrilação atrial (30,53%) no grupo da cirurgia valvar – ambos os grupos com associação significativa ( $p < 0,001$ ).

Na CEC, foi evidenciada diferença significativa ( $p < 0,001$ ) em ambos os grupos, sendo as maiores médias relacionadas ao tempo de CEC ( $119,63 \pm 43,40$  min) das cirurgias valvares, quando comparadas as da revascularização do miocárdio ( $87,39 \pm 36,98$  min).

**Tabela 1:** Variáveis epidemiológicas e clínicas da população analisada. Rio de Janeiro (RJ), Brasil, 2020

Variáveis	CRVM (n=187)	Cirurgia valvar (n=167)	Valor de p
<b>Sexo</b>			<0,001*
Masculino	137 (73,26)	71 (42,51)	
Feminino	50 (26,73)	96 (57,48)	
<b>Idade</b>	62,12 $\pm$ 8,23	52,82 $\pm$ 14,97	<0,001†
<b>IMC</b>			0,008*
Baixo peso	0	6 (3,59)	
Eutrófico	47 (25,13)	55 (32,93)	
Sobrepeso	90 (48,12)	60 (35,92)	
Obeso	50 (26,73)	46 (27,54)	
<b>HAS</b>			<0,001*
Sim	179 (95,72)	116 (69,46)	
Não	8 (4,27)	51 (30,53)	
<b>Fibrilação atrial</b>			<0,001*
Sim	8 (4,27)	51 (30,59)	
Não	179 (95,72)	116 (69,46)	
<b>Dislipidemia</b>			<0,001*
Sim	128 (68,44)	43 (25,74)	
Não	59 (31,55)	124 (74,25)	
<b>Diabetes mellitus</b>			<0,001*
Sim	146 (78,07)	32 (19,16)	
Não	41 (21,92)	135 (80,83)	
<b>Tempo de CEC (min)</b>			<0,001**
Média	87,39 $\pm$ 36,98	119,63 $\pm$ 43,40	
Mediana	92	113	
<b>Uso de vasoaminas</b>			<0,001*
Sim	102 (54,54)	100 (59,88)	
Não	85 (45,45)	67 (40,11)	
<b>Uso de corticosteroides</b>			0,004*
Sim	8 (4,27)	21 (12,57)	
Não	179 (95,72)	146 (87,42)	

Resultados expressos por n (%) ou média  $\pm$  desvio-padrão, quando não indicado de outra forma.

\* Teste do qui-quadrado; † teste t de Student.

CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; CEC: circulação extracorpórea;

Em relação ao uso de vasoaminas, mais pacientes valvares receberam esses medicamentos quando comparados aos revascularizados (59,88% *versus* 54,54%;  $p < 0,001$ ), bem como o uso de corticosteroides (12,57% *versus* 4,27%;  $p = 0,004$ ), com associação estatisticamente significativa.

A Tabela 2 apresenta os dados relacionados ao comportamento e à variação glicêmica.

Evidenciou-se maior média de glicemia nos pacientes revascularizados que nos valvares (149,14  $\pm$  36,03 *versus* 142,80  $\pm$  31,76;  $p < 0,001$ ), com diferença significativa entre eles ( $p = 0,001$ ). Em relação ao CV da glicemia, também foi maior a mediana nos pacientes revascularizados (23,30% *versus* 20,91;  $p = 0,01$ ), com diferença significativa.

Apesar do grupo de pacientes revascularizados ter sido mais propenso ao uso de insulina intravenosa (82,35% *versus* 73,05%;  $p = 0,03$ ), os pacientes valvares tiveram maior incidência de hipoglicemia (35,32% *versus* 30,48%;  $p = 0,33$ ),

porém sem significância estatística. O suporte glicêmico foi recebido pelos dois grupos, em sua quase totalidade (97, 86% versus 97,60%).

**Tabela 2:** Comportamento e variação glicêmica. Rio de Janeiro (RJ), Brasil, 2020

Variáveis	CRVM (n= 187)	Cirurgia valvar (n=167)	Valor de p
<b>Média das glicemias</b>	149, 14±36,03	142,80±31,76	<0,001*
CV, %			0,01†
Média	23,76±8,76	21,77±8,94	
Mediana	23,30	20,91	
<b>Uso de insulina intravenosa</b>			0,03‡
Sim	154 (82,35)	122 (73,05)	
Não	33 (17,64)	45 (26,94)	
<b>Hipoglicemia</b>			0,33‡
Sim	57 (30,48)	59 (35,32)	
Não	130 (69,51)	108 (64,67)	
<b>Suporte glicêmico com SG 10%</b>			0,87‡
Sim	183 (97,86)	163 (97,60)	
Não	4 (2,13)	4 (2,39)	

Resultados expressos por n (%) ou média ± desvio-padrão, quando não indicado de outra forma.

\*Teste t de Student; † teste de Mann-Whitney; ‡ teste do qui-quadrado

CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdico; CV: coeficiente de variação; SG: solução glicosada.

A Tabela 3 apresenta a análise dos desfechos clínicos observados.

**Tabela 3:** Desfechos clínicos observados, Rio de Janeiro (RJ), Brasil, 2020

Variáveis	CRVM (n= 187)	Valvar (n=167)	Valor de p
<b>Transfusões</b>			
Sim	53 (28,34)	49 (29,34)	0,83*
Não	134 (71,65)	118 (70,65)	
<b>Sangramento</b>			
Sim	18 (9,62)	16 (9,58)	1,00*
Não	169 (90,37)	151 (90,41)	
<b>Tempo de internação hospitalar</b>			
Média	33,72 ±19,16	35,43 ± 23,59	0,45†
Mediana	28	28	
<b>Tempo de internação UTI</b>			
Média	6,03 ± 9,78	7,70 ± 9,50	0,10†
Mediana	4	5	
<b>Tempo de ventilação mecânica</b>			
Média	1,31 ± 5,34	2,05 ± 7,07	0,26†
Mediana	0	0	
<b>Lesão renal aguda (LRA)</b>			
Sim	3 (1,60)	11 (6,58)	0,016*
Não	184 (98,39)	156 (93,41)	
<b>Terapia renal substitutiva na LRA</b>			
Sim	7 (3,74)	20 (11,97)	0,003*
Não	180 (96,25)	147 (88,02)	
<b>Óbito intra-hospitalar</b>			
Sim	3 (1,60)	11 (6,58)	0,016*
Não	184 (98,39)	156 (93,41)	

Resultados expressos por n (%), quando não indicado de outra forma.

\* Teste do qui-quadrado; †teste t de Student.

CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdico; UTI: unidade de terapia intensiva;

LRA: lesão renal aguda.

Observa-se que mais pacientes valvares foram submetidos a transfusões de hemocomponentes (29,34% *versus* 28,34%;  $p=0,83$ ), entretanto mais pacientes revascularizados apresentaram sangramento (9,62% *versus* 9,58%;  $p=1$ ). O tempo de internação hospitalar foi igual em ambos os grupos (28 *versus* 28 dias;  $p=0,45$ ), assim como o tempo em ventilação mecânica (0 *versus* 0;  $p=0,26$ ). O tempo de permanência na UTI foi maior no grupo valvar (5 *versus* 4 dias;  $p=0,1$ ).

A incidência de lesão renal aguda (LRA) e a necessidade de terapia renal substitutiva foram maiores entre os pacientes valvares (6,58% *versus* 1,60%;  $p=0,016$ ; 11,97% *versus* 3,74%;  $p=0,003$ , respectivamente), com associação significativa em ambos os desfechos. No que tange à mortalidade intra-hospitalar, mais pacientes valvares não sobreviveram (6,58% *versus* 1,60%;  $p=0,016$ ) se comparados aos revascularizados, com significância estatística.

## DISCUSSÃO

A prática do enfermeiro intensivista no contexto cardiovascular envolve, entre outros procedimentos técnicos, a manipulação de medicamentos, o gerenciamento de sua administração e o monitoramento de seus efeitos, conforme a meta terapêutica para o paciente, norteadas pelo protocolo institucional. Especificamente em relação à insulino-terapia venosa e à sua denominação como medicamento potencialmente perigoso, há de se adotar uma adequada monitorização de seus efeitos, terapêuticos ou não, considerando-se ainda os fatores predisponentes a eventos adversos, como a hipoglicemia, com vistas a garantir uma assistência segura ao paciente em uso desse medicamento<sup>10</sup>. Por isso, acompanhar os desfechos clínicos dos pacientes sob sua assistência traz ao enfermeiro cardiovascular a necessidade de monitorar a variabilidade glicêmica, com vistas a antecipar possíveis situações de hipoglicemia e, para isso, monitorar as variáveis que lhe são relacionadas.

Na população estudada, houve predomínio de pacientes do sexo masculino no grupo de revascularizados e do sexo feminino entre pacientes valvares. Sabe-se que o sexo masculino é mais acometido pelas doenças cardiovasculares, mas a incidência está aumentando entre as mulheres, principalmente no período pós-menopausa<sup>17</sup>. Em relação aos valvares, de modo geral, entre pacientes reumáticos, há maior predomínio do sexo feminino<sup>18,19</sup>.

Sobre a idade, pacientes revascularizados situam-se em maior faixa etária que os valvares. Cada vez mais estudos apontam que mais idosos são submetidos à cirurgia cardíaca. Isso se deve ao avanço tecnológico e medicamentoso que aumenta a expectativa de vida<sup>20,21</sup>.

Em relação ao IMC, a obesidade está associada a riscos mais baixos após cirurgia cardíaca, segundo o conceito conhecido como “paradoxo da obesidade”. Indivíduos com baixo peso e obesidade mórbida estão mais suscetíveis a piores desfechos<sup>22,23</sup>.

Um estudo evidenciou que pacientes com IMC <24 submetidos à troca valvar aórtica apresentam aumento do risco de mortalidade. Em situações extremas, por exemplo, após cirurgia cardíaca, pacientes com menor IMC e menor percentual de gordura corporal podem ter menos reserva. Como consequência, não conseguem lidar com complicações, e isso pode resultar em maior mortalidade, como ocorreu nesta população de pacientes valvares<sup>24</sup>.

Sobre as comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e o DM foram predominantes principalmente entre os pacientes que realizaram a revascularização do miocárdio, corroborando outros estudos nacionais de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca<sup>25-28</sup>.

Entretanto, mais pacientes valvares eram portadores de fibrilação atrial, como no estudo REMEDY<sup>19</sup>. A fibrilação atrial promove redução do débito cardíaco e predispõe a eventos tromboembólicos, sendo ainda preditora independente do risco de óbito no pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>18</sup>.

Em relação ao tempo de CEC, pacientes submetidos a cirurgias valvares permaneceram por um tempo maior em suporte circulatório que os revascularizados. O tempo de CEC  $\geq 180$  minutos aumenta em 80% a chance de óbito em 1 ano, além de readmissões em 30 dias, permanência prolongada na UTI e no hospital em ventilação mecânica e reoperação<sup>29</sup>. Embora o tempo de CEC deste estudo não tenha atingido o ponto de corte referido, acredita-se que os pacientes com maior tempo de CEC, aqui especificamente os valvares, estavam mais propensos a complicações e desfechos negativos.

O uso de vasoaminas na presente população foi maior entre os pacientes valvares, quando comparados aos revascularizados. Condições hemodinâmicas que cursam com resistência vascular sistêmica reduzida são comumente observadas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, como choque vasoplégico. A longa duração de CEC é um dos fatores que aumentam o risco desse agravo, e a terapia com vasopressores é um pilar importante no tratamento dessa condição<sup>30</sup>.

Entretanto, altas doses de catecolaminas podem levar a reações adversas significativas, como arritmias, hiperglicemia, isquemia miocárdica e tecidual e aumento da mortalidade. Dentre as arritmias, destaca-se a fibrilação



atrial, que não só frequentemente prolonga a internação na UTI e no hospital, mas também pode estar associada ao aumento da morbidade e da mortalidade<sup>30</sup>. Nesse estudo, mais pacientes valvares receberam corticoides, que são utilizados na cirurgia cardíaca para atenuar a resposta inflamatória resultante da CEC<sup>31</sup>.

Sobre o comportamento glicêmico, os pacientes revascularizados apresentaram maior média da glicemia e também utilizaram mais insulina. Acredita-se que o DM, predominante no grupo de revascularizados, contribuiu para elevação glicêmica, bem como o maior consumo de insulina, corroborando estudo que avaliou o padrão glicêmico de uma coorte retrospectiva de pacientes críticos diabéticos e não diabéticos. Entretanto, ainda nesse estudo, diabéticos também foram mais propensos à hipoglicemia, contrastando com a presente população, em que mais pacientes valvares apresentaram esse evento<sup>15</sup>.

Além da presença da DM, outros fatores de risco para hipoglicemia são a gravidade de doença crítica, sepse, lesão renal ou disfunção hepática, exigência de drogas vasoativas, terapia insulínica, menor IMC, transfusão intraoperatória de hemoderivados, hemodiálise e acidente vascular cerebral prévio<sup>10,12,32-34</sup>.

Assim, acredita-se que a criticidade dos pacientes valvares, o menor IMC e o maior consumo de vasoaminas tenham contribuído para o avanço da hipoglicemia neste grupo. Estudos recentes relataram que o aumento da mortalidade associada à hipoglicemia no contexto hospitalar pode não ser causado diretamente por esse evento, mas ser devido à sua associação com doença mais grave<sup>35</sup>.

A variabilidade glicêmica traduzida pela métrica do CV caracteriza-se pela mudança de amplitude, frequência e duração da flutuação da glicose ao longo do dia. Seu aumento está associado à mortalidade, e na UTI, é preditor de hipoglicemia<sup>1</sup>.

Um estudo multicêntrico com pacientes críticos cirúrgicos e não cirúrgicos demonstrou que o CV foi mais alto entre os diabéticos, mas a mortalidade foi significativamente maior em pacientes não diabéticos<sup>15</sup>. Na presente população, a variabilidade glicêmica foi maior no grupo de pacientes revascularizados, que, por sua vez, possuem mais indivíduos portadores de diabetes, mas esse grupo apresentou menor incidência de hipoglicemia comparado ao de pacientes valvares.

A alta variabilidade da glicose em pacientes de UTI com DM parece ser menos prejudicial do que em pacientes sem DM. A adaptação à hiperglicemia pode ser um mecanismo-chave. A hiperglicemia aguda e a inflamação induzem o estresse oxidativo, que causa dano endotelial. Nos pacientes sem DM, os mecanismos de adaptação celular são ativados pela primeira vez no cenário de tratamento agudo, enquanto os pacientes com DM já poderiam ter se adaptado a esses insultos e, portanto, tolerar melhor os episódios de hiperglicemia nesse ambiente de tratamento agudo<sup>36</sup>.

Métricas de variabilidade também são propostas como sendo de maior importância do que os níveis reais de glicose sanguínea. Evidências crescentes sugerem que a redução na variabilidade, ao invés dos níveis absolutos, é o principal determinante dos efeitos benéficos da terapia com insulina<sup>14</sup>.

Em relação aos desfechos clínicos, os pacientes valvares foram mais propensos a transfusões de hemocomponentes e maior tempo de internação na UTI. Esse grupo também evidenciou, com significância estatística, maior predomínio de pacientes que desenvolveram LRA com necessidade de terapia de substituição renal e maior mortalidade intra-hospitalar. Entre os pacientes revascularizados, houve maior incidência de sangramento.

Sobre a transfusão, um estudo analisou o impacto na incidência de desfechos clínicos no pós-operatório de cirurgias cardíacas e evidenciou que pacientes que receberam hemotransfusões apresentaram significativamente mais episódios infecciosos, como mediastinite, infecção respiratória, sepse, mais episódios de fibrilação atrial, insuficiência renal aguda e acidente vascular cerebral, além de maior tempo de internação hospitalar no pós-operatório<sup>37</sup>.

O tempo elevado de CEC é um fator operatório que aumenta o risco de comprometimento respiratório no pós-operatório, pois pode causar microêmbolos, ativação de cascatas inflamatórias e hipoperfusão alveolar. Alguns pacientes não são capazes de seguir um protocolo de extubação precoce e são apoiados com um desmame ventilatório, muitas vezes com traqueostomia, o que consequentemente aumenta o tempo de hospitalização na UTI<sup>21,38,39</sup>.

A LRA é uma das principais complicações após cirurgia cardíaca, com incidência entre 20% e 40%, e representa um fator de risco independente para aumento da morbimortalidade. As causas da LRA são multifatoriais, mas incluem o uso de fármacos nefrotóxicos, hipoperfusão e cascata inflamatória decorrente de um tempo mais longo de CEC. Cerca de 1% dos pacientes necessitam de terapia renal substitutiva, e, nesse grupo, a morbidade e a mortalidade aumentam significativamente<sup>38,40</sup>.

Na população em apreço, pacientes valvares foram submetidos a um tempo maior de CEC e apresentaram maior incidência de LRA e terapia de substituição renal, com consequente aumento da mortalidade hospitalar.

O sangramento foi a complicação que se manifestou discretamente com maior frequência entre os pacientes revascularizados. É possível que o DM, predominante no grupo de revascularizados, tenha contribuído para o aumento do agravo, corroborando estudo de revisão sobre preditores de sangramento excessivo após cirurgia cardíaca em adultos, dentre os quais o DM é evidenciado como fator de risco pré-operatório (não modificável)<sup>41</sup>.

A partir dos resultados do presente estudo, conclui-se ser imperativa a necessidade de o enfermeiro cardiovascular estar atento à essa importante terapêutica medicamentosa e os seus impactos nos desfechos clínicos dos pacientes submetidos à cirurgia valvar. Sensibilizar-se quanto às práticas seguras, participar e solicitar treinamentos e atualizações quanto ao manejo da insulinoterapia e monitorar clinicamente os pacientes sob seus cuidados antecipando complicações advindas da variabilidade glicêmica podem contribuir para mudanças neste contexto<sup>10</sup>.

### Limitações do estudo

Uma limitação deste estudo é a análise retrospectiva de prontuários como fonte de dados, uma vez que esses dependem da qualidade dos dados depende da qualidade dos registros. Ainda, a utilização de um único centro de saúde como fonte de dados para uma temática tão complexa pode ser também outra limitação.

### CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou uma população heterogênea composta de pacientes revascularizados e valvares submetidos ao mesmo protocolo de controle glicêmico no ambiente pós-operatório de cirurgia cardíaca. O comportamento glicêmico mostrou um maior consumo de insulina intravenosa entre o grupo de revascularizados, no qual predominavam pacientes diabéticos. Entretanto, houve maior incidência da hipoglicemia entre os valvares. A variabilidade da glicemia foi maior entre os revascularizados e parece ser uma métrica interessante para nortear o controle glicêmico que utiliza insulina intravenosa na UTI, além dos desfechos clínicos que caracterizaram os pacientes valvares como de maior criticidade.

A heterogeneidade entre os grupos nos convida a refletir sobre os protocolos de controle glicêmico que, após prescritos, devem ser gerenciados de forma segura para evitar eventos adversos, como a hipoglicemia, visto que são, em sua maioria, os mesmos aplicados para todos os pacientes.

Portanto, é imperativo conhecer as particularidades das populações, neste estudo, especificamente, pacientes valvares e revascularizados. Isso pode ajudar na identificação dos grupos mais vulneráveis e buscar estratégias que auxiliem em uma monitorização glicêmica segura realizada pelo enfermeiro e por sua equipe, no cenário da terapia intensiva cardiológica.

### REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira De Diabetes. Diretrizes 2019-2020. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>.
2. Van Den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Eng J Med* [Internet]. 2001 [cited 2020 Sep 6]; 345:1359-67. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa011300>.
3. Gallindo, MAC, Guimarães HP, Negri AJA, Réa-Neto A. *Cardiointensivismo*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.
4. Siddiqui KM, Asghar MA, Khan MF. Perioperative glycemic control and its outcome in patients following open heart surgery. *Ann Card Anaesth* [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 16]; 22:260-4. DOI: [https://doi.org/10.4103%2Faca.ACA\\_82\\_18](https://doi.org/10.4103%2Faca.ACA_82_18).
5. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S211–S220 [cited 2021 Jun 20]. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-s015>.
6. Viana, RAPP, Ramalho Neto, JM. *Enfermagem em terapia intensiva: práticas baseadas em evidências*. 2º ed.-Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
7. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J Med* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 22]; 360:1283-97. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>.
8. Egi M, Krinsley J. S, Maurer P, Amin DN, Kanazawa T, Ghandi S, et al. Pre-morbid glycemic control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 10]; 42(4):562-71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4216-8>.
9. World Health Organization. Medication Safety in High-risk Situations. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.10), [cited 2021 Nov 30]. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/medication-safety-in-high-risk-situations>.
10. Paixão CT, Nepomuceno RM, Santos MM, Silva LD. Predisposing factors for hypoglycemia: security measures for critical patients on intravenous insulin. *Rev enferm UERJ* [Internet]. 2015 [cited 2020 Sep 16]; 23(1):e15098. DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2015.15098>.
11. Sousa, TL, Matos E, Salum NC. Indicators for best practices in glycemic control in the intensive care unit. *Esc. Anna Nery* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 30]; 22(2):e20170200. DOI: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2017-0200>.



12. Aramendi I, Burghi G, Manzanaraes W. Dysglycemia in the critically ill patient: current evidence and future perspectives. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 29(3):364-72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5632980/?report=classic>.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Valvopatias / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011 [cited 2021 Feb 20]. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67. Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2011/Diretriz%20Valvopatias%20-%202011.pdf>.
14. Navaratnarajah M, Rea R, Evans R, Gibson F, Antoniadis C, Keiralla A, et al. Effect of glycaemic control on complications following cardiac surgery: literature review. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 15]; 13:10. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs13019-018-0700-2>.
15. Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, Orme JF, Holmen J, Hirshberg EL. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin. *Crit Care* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 15]; 18(2):R86. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc13851>.
16. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>.
17. Gardone DS, Correa MM, Salaroli LB. Association of cardiovascular risk factors and nutritional status in the postoperative complications in cardiac surgery. *Rev. Bras. Pesq. Saúde* [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 21]; 14(4):50-60. Available from: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/5119/3845>.
18. Moraes RCS, Katz M, Tarasoutch F. Clinical and epidemiological profile of patients with valvular heart disease admitted to the emergency department. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 21]; 12(2):154-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082014AO3025>.
19. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 10]; 36(18):1115-22a. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu449>.
20. Atalay Hh, Atalay Bg. Cardiac surgery clinical outcomes in 70 years and over patients. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 10]; 69(11):1677-81. DOI: <https://doi.org/10.5455/jpma.301659>.
21. Cordeiro AL, Guimarães AR, Pontes SS, Jesus L, Lima C, Coutinho V. Clinical and surgical characteristics of the elderly submitted to cardiac surgery. *Revista Pesquisa em Fisioterapia* [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 10]; 7(1):30-5. DOI: <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v7i1.1184>.
22. Mariscalco G, Wozniak MJ, Dawson AG, Serraino GF, Porter R, Nath M, et al. Body mass index and mortality among adults undergoing cardiac surgery: a nationwide study with a systematic review and meta-analysis. *Circulation* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 10]; 135(9):850-63. DOI: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022840>.
23. Nakadate Y, Sato H, Sato T, Codere-Maruyama T, Matsukawa T, Schrickler T. Body mass index predicts insulin sensitivity during cardiac surgery: a prospective observational study. *Can J Anesth* [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 10]; 65(5):551-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1081-7>.
24. Florath I. Body mass index: a risk factor for 30-day or six-month mortality in patients undergoing aortic valve replacement? *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2006 [cited 2021 Feb 20]; 15(3):336-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16784069>.
25. Kaufman R, et al. Perfil epidemiológico na cirurgia de revascularização miocárdica. *Rev Bras Cardiol* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jan 10]; 24(6):369-76. Available from: <http://www.onlineijcs.org/english/sumario/24/pdf/v24n6a05.pdf>.
26. Tonial R, Moreira DM. Clinical, epidemiological and surgical profile of patients undergoing coronary artery bypass grafting at instituto de cardiologia de Santa Catarina, São José - SC. *Arquivos Catarinenses de Medicina* [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 15]; 40(4):42-6. Available from: <http://www.acm.org.br/acm/revista/pdf/artigos/894.pdf>.
27. Jansen MAS, Azevedo PR, Silva LDC, Dias RS. Sociodemographic and clinical profile of patients submitted to the myocardial revascularization surgery. *Rev Pesq Saúde* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 21]; 16(1):29-33. Available from: <https://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/4073>.
28. Vieira CAC, Soares AJC. Clinical and epidemiological profile of patients who underwent cardiac surgery in Rio de Janeiro south hospital - HUSF. *Revista de Saúde* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 10]; 8(1):3-7. DOI: <https://doi.org/10.21727/rs.v8i1.607>.
29. Madhavan S, Chan S, Tan W, Eng J, Li B, Luo H, et al. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts. *J Cardiovasc Surg (Torino)* [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 05]; 59(2):274-81. DOI: <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.17.09864-0>.
30. Guarracino F, Habicher M, Treskatsch S, Kettner S, Groesdonk H, Heringlake, et al. Vasopressor therapy in cardiac surgery: an experts' consensus statement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 30]; 35(4):1018-29. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.11.032>.
31. Patvardhan C, Vuylsteke A. Corticosteroids in adult cardiac surgery-yet another paper. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 29]; 32(5):2261-2. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.05.009>.
32. Lowden E, Schmidt K, Mulla I, Andrei A, Cashy J, Oakes DJ, et al. Evaluation of outcomes and complications in patients who experience hypoglycemia after cardiac surgery. *Postoperative Hypoglycemia, Endocr Pract* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 30]; 23(1):46-55. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP161427.OR>.
33. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Beigmohammadi M, Sanaie S, Shadvar K, Soleimanpour h, et al. Predisposing factors for hypoglycemia and its relation with mortality in critically ill patients undergoing insulin therapy in an intensive care unit. *Anesth Pain Med* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jan 21]. 6(1):e33849. DOI: <https://doi.org/10.5812%2Faapm.33849>.

34. Stamou SC, Nussbaum M, Carew JD, Dunn K, Skipper E, Robicsek F, et al. Hypoglycemia with intensive insulin therapy after cardiac surgery: Predisposing factors and association with mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2011 [cited 2020 Nov 26]; 142(1):166-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.09.064>.
35. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 26]; 40(4):509–17. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-0989>.
36. Sechterberger MK, Bosman RJ, Straaten HMO, Siegelaa SE, Hermanides J, Hoekstra JG, et al. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 29]; 17(2):R52. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc12572>.
37. Dorneles CC et al. O impacto da hemotransfusão na morbimortalidade pós-operatória de cirurgias cardíacas. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [cited 2020 Nov 26] 2011;26(2):222-9. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-76382011000200012>.
38. Libertini R, Evans B. Looking after the cardiac surgery patient: pitfalls and strategies. *Surgery (Oxford)* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 30]; 39(3):164-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.01.007>.
39. Fonseca L, Vieira FN, Azzolin KO. Factors associated to the length of time on mechanical ventilation in the postoperative period of cardiac surgery. *Rev Gaúcha Enferm* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 30]; 35(2):67-72. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2014.02.44697>.
40. Mackie S, Saravanan P. Postoperative care of the adult cardiac surgical patient. *Cardiac Anaesthesia* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 30]; 22(5):279-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2021.03.006>.
41. Lopes CT, Santos TR, Brunori EHFR, Moorhead SA, Lopes JL, Barros ALBL. Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: integrative review. *Journal of Clinical Nursing*, 2015 [cited 2020 Sep 15], 24, 3046–3062. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocn.12936>.