



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

JULIANA SOUZA CABRAL CALADO

HIPERGLICEMIA E DESFECHOS CLÍNICOS NA ATUAL PANDEMIA DA COVID-19 EM PACIENTES INTERNADOS NA UTI EM UM HOSPITAL DE SALVADOR-BA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL

Salvador

2021

JULIANA SOUZA CABRAL CALADO

HIPERGLICEMIA E DESFECHOS CLÍNICOS NA ATUAL PANDEMIA DA COVID-19 EM PACIENTES INTERNADOS NA UTI EM UM HOSPITAL DE SALVADOR-BA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como pré-requisito para aprovação no 4º ano e início do Internato.

Orientadora: Prof.^a Dra.^a Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Salvador

2021

JULIANA SOUZA CABRAL CALADO

HIPERGLICEMIA E DESFECHOS CLÍNICOS NA ATUAL PANDEMIA DA COVID-19 EM PACIENTES INTERNADOS NA UTI EM UM HOSPITAL DE SALVADOR-BA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como pré-requisito para aprovação no 4º ano e início do Internato.

Orientadora: Prof.^a Dra^a Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Data de aprovação:

Banca Examinadora

Nome do 1º componente da banca- orientador Titulação/Instituição

Nome do 2º componente da banca Titulação/Instituição

Nome do 3º componente da banca Titulação/Instituição

Dedico esse trabalho aos meus pais, aos meus amigos e a todos que me acompanharam nessa trajetória.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais por permitirem que o meu sonho, de cursar medicina na faculdade que eu sempre quis, se tornasse realidade. Quero agradecer a batalha diária que cada um desempenhou para que eu chegasse até aqui. Não é fácil fazer o que eles fizeram por mim, por isso serei eternamente grata aos dois. Gostaria de agradecer também aos meus irmãos, Caroline e Felipe, que sempre apoiaram-me, motivaram-me a crescer e a tornar-me uma profissional que se destaca, e não ser apenas uma médica atendendo o paciente, mas ser a médica que atende e é lembrada pela sua excelência e simplicidade. Aos meus colegas de pesquisa, Ivan e Leonardo, agradeço pelo desempenho e pela vontade de querer fazer o certo, por todo o suporte que eles deram-me durante a construção não só da pesquisa, mas também desse trabalho de conclusão de curso. Não poderia deixar de agradecer também à minha orientadora Dra. Alina Feitosa, por ter aceitado dar-me suporte nessa etapa tão importante da minha vida, a ter me possibilitado um aprendizado que com certeza levarei por toda a minha formação acadêmica e por ter me introduzido ao mundo da pesquisa científica. Aos meus colegas de curso, agradeço todo o suporte emocional que foi-me dado nesses últimos semestres que, com toda certeza, foi sobrecarregado.

Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Se estamos possuídos por uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho. (Dalai Lama)

RESUMO

Desde o surgimento dos casos de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV2), observou-se que os pacientes mais acometidos e que tinham pior prognóstico eram portadores de alguma comorbidade, destacando-se o diabetes mellitus. **OBJETIVOS:** estabelecer a prevalência de hiperglicemia nas primeiras 24h da admissão e estudar a relação entre glicemias, complicações, duração da internação, a taxa de óbito e os efeitos da insulinoterapia no prognóstico de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 internados em terapia intensiva. **MATERIAS E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal feito com 100 pacientes internados nas unidades de terapia intensiva (UTI) do Hospital Santa Izabel (HSI) na cidade de Salvador (BA) no período de maio a julho do ano 2020. Foram incluídos 100 pacientes adultos com idade superior a 18 anos internados em unidades de terapia intensiva clínicas do Hospital Santa Izabel em Salvador (BA) com diagnóstico de COVID-19, confirmado por RT-PCR ou sorologia no período de maio a julho de 2020 e excluídos aqueles com infecções virais por outros agentes, gestantes e pacientes que não conseguiram realizar o teste confirmatório para infecção pelo SARS-Cov-2. Os desfechos primários analisados foram taxa de óbito, desfechos clínicos (trombose, insuficiência renal aguda, diálise e parada cardiorrespiratória), necessidade de ventilação mecânica, tempo de internação e melhora do quadro clínico com a insulinoterapia. **RESULTADOS:** Foram analisados 100 pacientes portadores de diabetes mellitus ou hiperglicêmicos nas primeiras 24h do momento da internação, sendo 60% do sexo masculino e 40% do sexo feminino, com média de idade de 66 anos, sendo a idade mínima de 33 anos e a máxima de 97 anos. Possuíam o diagnóstico de diabetes no momento da admissão 48% dos pacientes, 69% eram hipertensos e 27% eram portadores de insuficiência renal. No momento da internação, 68 pacientes (70%), apresentaram hiperglicemia (glicemia capilar \geq 140mg/dl), sendo a média glicêmica no momento da admissão de 205mg/dl com intervalo interquartil de 118mg/dl. A glicemia da admissão não se relacionou com a taxa de óbitos ($p= 0,157$). Hiperglicemia à admissão associou-se com maior peso corporal ($p= 0,025$), média glicêmica ($p<0,0001$) e tempo fora de alvo glicêmico (alvo de 70 a 180mg/dl) durante a insulinoterapia. Quanto maior a hiperglicemia, maior o tempo de internação ($p= 0,03$), sendo a média de internação de 15 dias e desvio padrão de 11,19. Nos pacientes que usaram insulinoterapia venosa contínua, a média de tempo em uso da terapia foi de 8,5h com desvio padrão de 7,4h. A média de tempo para atingir o alvo glicêmico foi de nove horas e quarenta e oito minutos, com desvio de 6,47h. O percentual glicêmico entre 240mg/dl e 499mg/dl esteve diretamente associado ao óbito ($p= 0,005$), diálise ($p= 0,045$), insuficiência renal aguda ($p= 0,007$) e parada cardiorrespiratória ($p= 0,003$). O percentual glicêmico acima de 500mg/dl esteve correlacionado com o óbito ($p= 0,004$) e com a parada cardiorrespiratória ($p= 0,008$). **CONCLUSÃO:** hiperglicemia nas primeiras 24h da internação associou-se a piores desfechos clínicos da COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus. SARS-Cov2. Hiperglicemia. Diabetes. UTI.

ABSTRACT

Since the emergence of cases of infection by the new coronavirus (SARS-CoV2), it has been observed that the most affected patients and those who had a worse prognosis had some comorbidity, especially diabetes mellitus. **OBJECTIVES:** to establish the prevalence of hyperglycemia on admission to the ICU and to study the relationship between blood glucose levels, complications, length of stay, death rate in patients infected with SARS-CoV-2 and the effects of insulin therapy on the prognosis of these patients. **MATERIALS AND METHODS:** This is a cross-sectional study carried out with 100 patients hospitalized in the intensive care units (ICU) of Hospital Santa Izabel (HSI) in the city of Salvador (BA) from May to July of 2020. They were included. 100 adult patients over 18 years of age, admitted to clinical intensive care units at Hospital Santa Izabel in Salvador (BA) with a diagnosis of COVID-19, confirmed by RT-PCR and serology from May to July 2020 and excluded those with viral infections by etiologic agents other than SARS-CoV-2, pregnant women and patients who were unable to perform the confirmatory test for SARS-Cov-2 infection. The primary outcomes analyzed were death rate, clinical outcomes (thrombosis, acute renal failure, dialysis and cardiorespiratory arrest) and need for mechanical ventilation. **RESULTS:** One hundred patients with diabetes or hyperglycemia at admission were analyzed, 60% male and 40% female, with a mean age of 66 years, with a minimum age of 33 years and a maximum of 97 years. 48% of patients were diagnosed with diabetes at admission, 69% were hypertensive and 27% had renal failure. At admission, 68 patients (70%) had hyperglycemia ($\geq 140\text{mg/dl}$), with a mean glycemic rate at admission of 205mg/dl with an interquartile range of 118mg/dl . Admission blood glucose was not related to the death rate ($p = 0.157$). Admission hyperglycemia was associated with higher body weight ($p=0.025$), mean glycemic ($p<0.0001$) and time off glycemic target (70 to 180mg/dl target) during insulin therapy. The greater the hyperglycemia, the longer the length of stay ($p=0.03$), with a mean hospital stay of 15 days and a standard deviation of 11.19. In patients who used continuous intravenous insulin therapy, the mean time using the therapy was 8.5 hours with a standard deviation of 7.4 hours. The average time to reach the glycemic target was nine hours and forty-eight minutes, with a deviation of 6.47 hours. The glycemic percentage between 240mg/dl and 499mg/dl was directly associated with death ($p=0.005$), dialysis ($p=0.045$), acute renal failure ($p=0.007$) and cardiac arrest ($p=0.003$). A glycemic percentage above 500mg/dl was correlated with death ($p=0.004$) and cardiac arrest ($p=0.008$). **CONCLUSION:** hyperglycemia in the first 24 hours of admission was associated with worse clinical outcomes of COVID-19.

KEYWORDS: Coronavirus. SARS-Cov2. Hyperglycemia. Diabetes. ICU.

ÍNDICES DE TABELAS

Tabela 1- Características da população do estudo	Error! Bookmark not defined.
Tabela 2- Dados antropométricos dos pacientes.....	27
Tabela 3- Apresentação clínica durante a admissão na UTI.....	28
Tabela 4- Comorbidade e óbito	29
Tabela 5- Relação entre óbito e dados vitais, laboratoriais e dados registrados durante a insulino-terapia pelo teste-T	30
Tabela 6- comparação da média das variáveis laboratoriais e da insulino-terapia estatisticamente significantes no teste-T em relação ao desfecho óbito.....	33
Tabela 7- Desfechos clínicos	33
Tabela 8- Quantidade de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos na admissão	34
Tabela 9- Padrão glicêmico nas primeira 24h da internação	34
Tabela 10- Glicemia admissional relacionada aos dados vitais, laboratoriais e do tratamento com insulina.....	35
Tabela 11- Glicemia admissional e desfechos clínicos pelo teste-T	36
Tabela 12- Comparação de médias dos desfechos clínicos entre hiperglicêmicos e euglicêmicos	37
Tabela 13- Hiperglicemia admissional e terapia medicamentosa.....	38
Tabela 14- Comparação entre as médias do uso de medicamentos nos pacientes hiperglicêmicos e euglicêmicos.....	38
Tabela 15- Relação entre hiperglicemia e tempo de internação	39
Tabela 16- Dados da internação.....	39
Tabela 17- Pacientes que necessitaram de insulino-terapia	40
Tabela 18- Tempo em horas da bomba de insulina e do alvo glicêmico.....	40
Tabela 19- Dados da insulino-terapia x óbito	41
Tabela 20- Correlação entre o uso de insulino-terapia mais de uma vez e desfechos clínicos.....	42
Tabela 21- Correlação entre tempo de insulina em bomba e desfechos clínicos	42
Tabela 22- Correlação entre o tempo até atingir o alvo glicêmico e desfechos clínicos	43
Tabela 23- Percentuais glicêmicos e desfechos clínicos	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Fisiopatologia do SARS-CoV2 em pacientes diabéticos.....	15
Figura 2- Diagnóstico principal na admissão	27

SUMÁRIO

ÍNDICES DE TABELAS	9
1. INTRODUÇÃO	12
2. JUSTIFICATIVA	17
3.1 OBJETIVO GERAL	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4. REVISÃO DE LITERATURA	19
5. MATERIAIS E MÉTODOS	22
5.1 DESENHO DO ESTUDO	22
5.2 AMOSTRAGEM	22
5.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
5.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	22
5.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	22
5.4 COLETA DE DADOS	22
5.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO	23
5.5.1 VARIÁVEIS QUALITATIVAS:	23
5.5.2 VARIÁVEIS QUANTITATIVAS	23
5.5.3 VARIÁVEIS DEPENDENTES.....	23
5.5.4 VARIÁVEIS INDEPENDENTES	24
5.6 INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS	24
6. ASPECTOS ÉTICOS	25
8. DISCUSSÃO	45
REFERÊNCIAS	48
ANEXO	52
ANEXO A- APROVAÇÃO DO CEP	52

1. INTRODUÇÃO

Em meados de dezembro de 2019, após ocorrência na cidade de Wuhan, China, de inúmeros casos de pneumonia de causa desconhecida, associado à incidência de afecções pulmonares graves, denominadas Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), iniciou-se investigações extenuantes para elucidação etiológica. Estudos de lavado broncoalveolar de pacientes acometidos por essa doença, resultaram na descoberta de uma nova forma mutante de RNA vírus – o coronavírus (SARS-CoV-2). A nova doença foi posteriormente denominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como COVID-19, havendo disseminação para diversos países. Assumiu, então, caráter de pandemia em março de 2020, afetando mais de 220 milhões de pessoas em todo o mundo (1). A COVID-19 passou, assim, a configurar um desafio para a sociedade médica e científica.

Pesquisas atuais acerca da fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2 relatam um tropismo deste por células que expressam em sua superfície a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Tal enzima é encontrada em órgãos como coração, pulmão, rim, trato gastrointestinal e pâncreas(2) e sua ação promove a conversão de angiotensina II em angiotensina 1-7, cuja função se dá na vasodilatação(3), diminuição da agregação plaquetária, estimulação insulínica(4), bem como na fomentação de mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes capazes de proteger os pulmões contra a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SDRA) (5,6). A patogênese do SARS-CoV-2 se dá pela presença, em sua superfície, de uma proteína (proteína S) que media a ligação de sua subunidade S1(6) com a ACE2 na membrana da célula hospedeira(7), sendo responsável pelo início da invasão da célula pelo vírus. Após essa ligação, proteases como a TMPRSS2 facilitam a fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira, através da clivagem da proteína S (8,9). O SARS-CoV pode usar também a Catepsina B e L (CatB/L) como via de entrada na célula(8). No entanto, apenas a atividade da TMPRSS2 já é essencial para a propagação e a patogênese nos indivíduos infectados(8). Após invadir a célula, o vírus promove, por um mecanismo ainda não elucidado, uma diminuição no número de ACE2 na superfície da célula infectada(5,12), gerando um acúmulo consequente de angiotensina II. A célula infectada passa, a posteriori, por um processo de morte celular e necrose, com liberação de novos vírus e a ativação da resposta imune inflamatória(8). O microrganismo circulante invade novas células do sistema imune e leva à apoptose de linfócitos, promovendo um quadro de linfocitopenia(8). Com isso, o sistema imune inato é estimulado e passa a secretar citocinas e quimiocinas, responsáveis pela descrita “tempestade de

citocinas”(8). Esta infecção viral é, portanto, responsável por mudanças orgânicas que levam o paciente a um estado hiperinflamatório, sendo a intensidade desse processo diretamente atrelada aos desfechos da doença.

Dentre os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, que apresentam quadros graves, a maioria são idosos portadores de doenças crônicas, tais como: hipertensão, cardiopatias e diabetes. Indivíduos jovens que apresentam tais agravos, também evoluem com casos mais graves da COVID-19. Esses grupos são os que mais necessitam de leitos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

Estudos demonstram que a hiperglicemia hospitalar ou hiperglicemia de estresse, definida como uma hiperglicemia em pacientes hospitalizados, caracterizada por um aumento transitório da glicemia decorrente de uma infecção aguda ou após uma cirurgia em pacientes com uma HbA1c < 6,5%(9) esteve presente em boa parte dos pacientes que internavam com COVID-19 (9) e, assim como a diabetes mellitus, foi associada a lesões em órgãos alvos e a um aumento da mortalidade nesses pacientes quando comparado com pacientes normoglicêmicos(9,14).

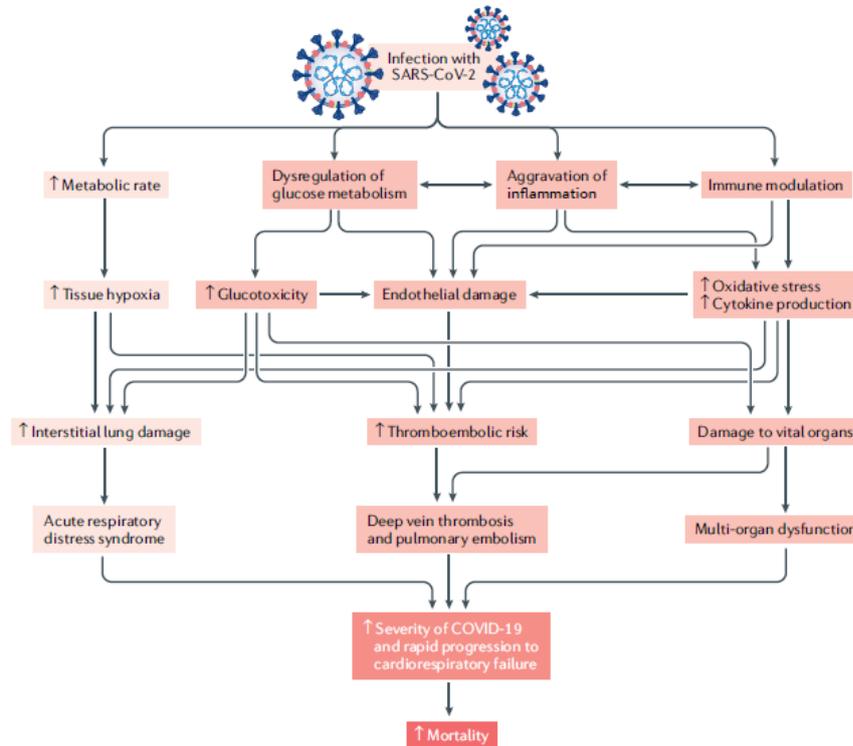
Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, a hiperglicemia é acompanhada por um aumento na produção de mediadores inflamatórios(11) e por uma elevação da glicosilação da ACE2(12). Este processo é necessário para a invasão viral celular(16) e seria uma das razões de os pacientes com hiperglicemia possuírem uma maior susceptibilidade à infecção com alta viremia pelo SARS-Cov-2, evoluindo para um estado hiperinflamatório(12). Tal condição resulta em complicações graves, prolongamento da internação hospitalar, maior necessidade de utilização de manejos invasivos como a intubação orotraqueal (IOT) e no aumento da taxa de óbito nesses pacientes. Estudos demonstraram uma expressão aumentada de ACE2 no pâncreas de roedores com DM(13), bem como uma possível regulação da TMPRSS2 pela glicose(14), relacionando, então, esta ligação a uma lesão direta do pâncreas pelo vírus, causando a perda da massa de células β pancreáticas e, conseqüentemente, diminuição da secreção de insulina(9). A rápida normalização da hiperglicemia pode resultar na diminuição dos níveis das citocinas inflamatórias e da capacidade do vírus de se ligar à ACE2(12) e causar uma diminuição da expressão desse receptor.

O DM2 é considerado uma comorbidade comum e de alta proporção de pacientes admitidos na UTI com quadros graves de COVID-19, sendo a glicemia apontada como um importante indicador da gravidade e preditor de complicações e mesmo de morte em indivíduos

infectados pelo SARS-CoV-2(15). Estudos apontam que a mortalidade, nos pacientes diabéticos com COVID-19 é maior naqueles que apresentam uma hemoglobina glicada de 7,6% a 8,9% quando comparado aos indivíduos com uma hemoglobina glicada entre 6,5% e 7%(16).

O diabetes mellitus é associado a um baixo grau crônico de inflamação e a um alto nível de citocinas circulatórias(17,21). Essas citocinas estão intimamente envolvidas na fisiopatologia das complicações do diabetes, além de aumentarem o risco de dano tecidual induzido pelo diabetes(17). A COVID-19 é uma infecção viral caracterizada pela “tempestade de citocinas” e altos níveis de citocinas circulatórias(19). Por isso, pacientes diabéticos e com COVID-19 potencialmente possuem uma alta taxa de resposta inflamatória(20). O excesso de radicais livre é também inerente à diabetes(21). Esses radicais livres são responsáveis por uma apoptose descontrolada e processo de necrose celular(17). Outro pilar importante do diabetes é a glicotoxicidade, isto é, o impacto tóxico do excesso de glicose em várias vias metabólicas(22). É comum que essa glicotoxicidade seja acompanhada de um aumento de proteínas envolvidas no dano celular, tais como as pró-apoptose e as caspases(23).

Figura 1-Fisiopatologia do SARS-CoV2 em pacientes diabéticos



Fonte: Lim S, et al.

Potenciais processos clínicos acentuados após infecção por SARS-CoV-2 em pessoas com diabetes mellitus(24). Vermelho escuro indica processos acentuados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A infecção por SARS-CoV-2 aumenta a taxa metabólica, resultando em hipóxia tecidual, que induz dano pulmonar intersticial e síndrome do desconforto respiratório agudo(24). Pacientes com diabetes mellitus e doença coronavírus 2019(COVID-19) apresentam desregulação da homeostase da glicose, agravamento da inflamação e comprometimento da função do sistema imunológico. Essas condições aumentam o estresse oxidativo, a produção de citocinas e a disfunção endotelial, levando ao aumento do risco de tromboembolismo e danos aos órgãos vitais. Todos esses fatores contribuem ao aumento da gravidade de COVID-19 e rápida progressão para insuficiência cardiorrespiratória em pacientes com diabetes mellitus(24).

A infecção pelo SARS-Cov-2 em portadores de diabetes está também associada a concentrações elevadas de lactato desidrogenas (LDH), ALT (alanina-transferase), GGT (gama-glutamyltransferase), ferritina, contagem absoluta de neutrófilos e D-dímero, contribuindo este, com o progredir da doença, para um estado de hipercoagulabilidade(20). Quando somado à disfunção endotelial inerente aos pacientes diabéticos, a probabilidade de ocorrência de um evento trombogênico e embólico torna-se alta, podendo comprometer a perfusão tecidual e promover o desenvolvimento de complicações como insuficiência renal

aguda (IRA), infarto agudo do miocárdio (IAM) e infarto pulmonar. Outra complicação de alta relevância nos pacientes diabéticos e/ou com hiperglicemia na internação, é a presença de infecções bacterianas e fúngicas secundárias à COVID-19, as quais podem comprometer a barreira funcional pulmonar(14), agravando o quadro clínico e requerendo intervenções médicas invasivas.

O objetivo do presente estudo é analisar a prevalência da diabetes mellitus e da hiperglicemia (glicemia maior ou igual a 140mg/dl) nas primeiras 24h da internação em unidades de terapia intensiva (UTI) nos pacientes diagnosticados com COVID-19 confirmada por técnicas de RT-PCR ou sorologia e associar aos desfechos clínicos, à necessidade de ventilação mecânica, à necessidade de diálise, tempo de internação e taxa de mortalidade, bem como entender o papel da insulino terapia no prognóstico do paciente.

Essa temática ainda é pouco abordada pelo mundo científico, o que deixa algumas delimitações e incertezas acerca do seu pleno entendimento.

2. JUSTIFICATIVA

Justifica-se analisar a prevalência do diabetes mellitus e da hiperglicemia à admissão nos pacientes internados com COVID-19 em uma unidade hospitalar da cidade de Salvador-BA, no intuito de estudar uma possível relação com a gravidade do quadro clínico e sua evolução, para obter informações mais específicas acerca dessa doença em nosso meio, bem como entender a importância da insulino terapia no prognóstico do paciente.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a relação entre glicemia maior ou igual a 140mg/dl nas primeiras 24h da internação em unidades de terapia Intensiva (UTI) e complicações em pacientes com COVID-19, em um hospital de Salvador-BA.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer a prevalência de hiperglicemia em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 nas primeiras 24h da admissão na UTI;
- Estabelecer a prevalência de diabetes em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 à admissão na UTI;
- Identificar a taxa de ocorrência de procedimentos médicos invasivos como ventilação mecânica e diálise;
- Determinar a frequência e gravidade dos desfechos clínicos em portadores de hiperglicemia hospitalar e diabetes;
- Quantificar o tempo de internação;
- Avaliar a influência do uso da insulina nos desfechos, procedimentos invasivos, tempo de internação e mortalidade;
- Identificar a taxa de óbito.

4. REVISÃO DE LITERATURA

COVID-19 E DIABETES MELLITUS

A correlação entre diabetes mellitus (DM2) e COVID-19 representa a ideia de que os pacientes com diabetes possuem um risco aumentado de desenvolverem os sintomas mais graves da COVID-19(4). Isso decorre do fato de a hiperglicemia ser uma condição imunossupressora responsável pelo detrimento do controle da viremia somado ao detrimento da resposta inflamatória eficaz, o que dificulta o clearance viral, agravando morbidade e mortalidade em uma variedade de pacientes(15). Níveis glicêmicos elevados, foram reportados no aumento da concentração de glicose no epitélio secretor das vias aéreas, o que pode dificultar a capacidade defensiva do epitélio respiratório. Existe, entretanto, uma dúvida no que tange a essa correlação COVID-19 e DM2: apesar de a enzima ACE2 promover efeito protetor através do mecanismo antifibrótico e da vasodilatação (protegendo os pulmões de lesões severas), a diminuição da expressão dessa enzima, que ocorre nos pacientes diabéticos, diminui a disponibilidade de receptores para o vírus SARS-CoV-2(25).

Um estudo longitudinal retrospectivo feito com 7.337 pacientes com COVID-19, dos quais 952 possuíam DM2, mostrou que a incidência de lesões pulmonares bilaterais na tomografia computadorizada (TC) era maior nesse grupo(15). Os pacientes com DM2 apresentaram uma incidência aumentada de linfopenia, taxa elevada de leucócitos e neutrófilos contados no sangue periférico, além de uma saturação de oxigênio abaixo de 95%(15). Nesse mesmo estudo, pacientes com COVID-19 e DM2 receberam mais tratamentos intensivos para o manejo de sintomas quando comparados com o grupo não diabético, incluindo uma maior administração de antibióticos, drogas antifúngicas, drogas anti-hipertensivas, ventilação não invasiva e ventilação invasiva (18).

O Departamento de controle de casos fatais do “*The New York Departamento of Health’s COVID-19*” relatou que em 11 de abril de 2020, diabetes estava presente em 37% dos pacientes que morreram(10). De maneira sinérgica, um estudo observacional retrospectivo com 570 pacientes que morreram ou que receberam alta, a taxa de mortalidade foi de 28,8% em 184 pacientes com diabetes e/ou com hiperglicemia descontrolada, comparada com 6,2% dos 386 pacientes sem diabetes ou hiperglicemia(10). Nesse mesmo estudo, dos pacientes que tiveram alta, o grupo de pacientes com diabetes e/ou hiperglicemia experimentaram uma média de 5,7 dias no hospital, comparado com a média de 4,3 dias do grupo de pacientes sem diabetes e/ou hiperglicemia ($p<0.001$) (14,15).

Outra hipótese que está sendo levantada para correlacionar a associação de diabetes e COVID-19 envolve a enzima dipeptidil peptidase (DPP-4), a qual é comumente alvo farmacológico em pessoas com DM2(15). Essa enzima já foi indicada como um possível receptor do coronavírus-Erasmus Medical Center (hCoV-EMC), o vírus responsável pelo MERS(18). Ela aumenta a inflamação em diabéticos tipo 2, além de promover a degradação do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP1) (18). Anticorpos direcionados à DPP-4 inibe a infecção pelo MERS. Se essa inibição ocorrer também no COVID-19, o uso desses agentes pode reduzir a concentração de DPP-4 e pode provê uma terapia para o tratamento da COVID-19(18).

A grande maioria dos pacientes portadores de DM2 vivem em condições de sobrepeso ou obesidade (18). Indivíduos com obesidade e diabetes possuem uma resposta imune inata e adaptativa alteradas, caracterizada pelo estado crônico de baixo grau inflamatório(18). Tal condição prejudica a resposta imune contra agentes virais, contribuindo para complicações durante a ventilação mecânica, além de aumentar o risco de falência respiratória, visto que o Índice de Massa Corporal (IMC) é também um determinante importante do volume pulmonar, mecanismos respiratórios e oxigenação durante a ventilação mecânica(18).

TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA O DIABETES E A COVID-19

Outra questão importante nos pacientes diabéticos com COVID-19 é a suspensão ou não dos antidiabéticos orais. As diretrizes atuais recomendam a descontinuidade de medicamentos não insulínicos, tais como os antidiabéticos orais(26). A metformina está possivelmente associada com a acidose láctica e com a desidratação(18) nesses pacientes, sendo contraindicada em nos casos de instabilidade hemodinâmica, hipóxia ou lesões renais(29). Os agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP1) também não são recomendados por provocar náuseas e vômitos(29). apesar de ter mostrado promover o aumento do ACE2, além de aumentar a quantidade de surfactante em animais experimentais(25). As sulfonilureias podem causar hiperglicemia, mas podem ser consideradas sempre que o monitoramento da glicemia for possível(28). Os inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) podem ativar indiretamente o ACE2, reduzir a produção de lactato por causa da redução da demanda de oxigênio nos tecidos, o que pode reduzir a entrada viral na célula pelo aumento do Ph citosólico(28). Inibidores de SGLT2, no entanto, estão associados com desidratação e CAD nos pacientes com COVID-19(28). Por conta disso, o uso de alguns medicamentos orais, como a metformina e os inibidores de SGLT2, devem ser suspensos em pacientes com sintomas severos

de COVID-19, para reduzir o risco de descompensação metabólica aguda. Com essa suspensão, o uso de insulina deve ser feito(15).

Atualmente, recomenda-se a terapia com infusão de insulina intravenosa para os pacientes internados com COVID-19 nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), visando um índice glicêmico entre 140 e 180mg/dl(2,26). Já para os pacientes não críticos, a insulino terapia tem sido feita no esquema bolus-basal, com a administração de insulina basal (correspondente a metade da dose diária), insulina de ação rápida antes das refeições e na hora de dormir (2) buscando um alvo glicêmico entre 100 a 180mg/dl(29). A monitorização da glicemia capilar deve ser realizada com o intuito de prevenir estados hiperglicêmicos agudos ou hipoglicemia.

Para alcançar as metas glicêmicas nos pacientes na UTI, o uso da Infusão Contínua de Insulina (CII) com monitoramento da glicose é recomendado(2). A grande problematização e limitação acerca desse tratamento é a necessidade de múltiplas injeções e testes de glicemia capilar frequentes, o que expõe profissionais de saúde ao maior contato com o vírus(25). Diante de enfermarias lotadas somadas a pouca disponibilidade de profissionais de saúde para atender a demanda de pacientes com COVID-19, a insulino terapia através de múltiplas injeções e mensurações da glicemia capilar se torna inviável.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo de corte transversal, realizado com dados clínicos, laboratoriais e de imagem obtidos do registro eletrônico de saúde.

5.1 UNIVERSO AMOSTRAL

Os pacientes estudados foram internados na UTI do Hospital Santa Izabel, em Salvador (BA). Trata-se de um hospital filantrópico, que atende SUS e convênios.

5.2 AMOSTRAGEM

Conforme os critérios de elegibilidade, foram analisados pacientes da cidade de Salvador-BA internados nas unidades de terapia intensiva (UTI) no ano de 2020, que possuíam sintomatologia compatível com o quadro da COVID-19 e com diagnóstico confirmado por RT-PCR e sorologia.

5.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos 100 pacientes adultos com idade superior a 18 anos, internados em unidades de terapia intensiva clínicas do Hospital Santa Izabel em Salvador (BA) com diagnóstico de COVID-19, confirmado por RT-PCR e sorologia no período de maio a julho de 2020.

5.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos, os pacientes com infecções virais por outros agentes etiológicos que não são SARS-CoV-2, gestantes e pacientes realizaram teste confirmatório para Sars-Cov2.

5.4 COLETA DE DADOS

Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados por pesquisadores treinados e sem contato com o sujeito, por meio do prontuário eletrônico do paciente. Foram avaliados os pacientes admitidos entre 01.05.2020 a 31.07.2020 no Hospital Santa Izabel (HSI). Os dados dos pacientes incluídos foram plotados no gerenciador de banco de dados RedCap®. As informações sobre a quantidade de glicemias realizadas e média glicêmica foram coletados do PEP, na parte de gestão hospitalar denominada *Business Intelligence*, uma ferramenta para análise de dados glicêmicos.

5.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

5.5.1 VARIÁVEIS QUALITATIVAS:

- Sexo;
- Teste para COVID-19.

5.5.2 VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

- Pressão Arterial Sistólica na admissão;
- Pressão Arterial Diastólica na admissão;
- Febre na admissão;
- Peso;
- Leucócitos totais na admissão;
- Percentual de linfócitos na admissão;
- Creatinina na admissão;
- Potássio na admissão;
- Ferritina na admissão;
- D-dímero na admissão;
- Dados da Gasometria Arterial na admissão;
- Dados glicêmicos do BI;
- Altura;
- Frequência respiratória na admissão;
- Frequência cardíaca na admissão;
- Saturação de O₂ na admissão;
- Glicemia capilar na admissão;
- Tempo de UTI.

5.5.3 VARIÁVEIS DEPENDENTES

- Cardiopatia;
- Intubação Orotraqueal;
- Insuficiência Renal Aguda;
- Diálise;
- Morte.

5.5.4 VARIÁVEIS INDEPENDENTES

- Hipertensão Arterial Sistêmica;
- Obesidade;
- Neoplasia;
- Hepatopatia;
- Doença cardiovascular;
- Diabetes Mellitus preexistente.

5.6 INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados por pesquisadores treinados por meio de um formulário eletrônico do aplicativo de gerenciador de banco de dados, Redcap. Dados acerca das glicemias foram coletados no *Business Intelligence* (BI) associado ao PEP do hospital.

5.7 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados dos 100 pacientes do estudo foi armazenado utilizando os programas RedCap (versão 5.15.2) e Excel (versão 16.46). As análises foram feitas utilizando-se o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 25). As variáveis categóricas foram descritas como frequências simples e frequências relativas. As relações entre as variáveis categóricas foram descritas utilizando-se o odds ratio (OR), como medida de associação, e intervalos de confiança (IC) de 95%, sendo testadas com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparação entre grupos. Variáveis contínuas de distribuição não normal foram descritas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). Variáveis contínuas de distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão (DP). Para a análise bivariada das variáveis normais, o Teste T de student de amostras independentes foi utilizado. Serão considerados estatisticamente significantes valores de $P < 0,05$.

6. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa em questão foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santa Izabel (CAAE: 45362121.8.0000.5520), conforme a resolução do Conselho Nacional de Saúde, número 466/12 e aprovada conforme parecer número 033402/2021 (ANEXO A). Toda investigação clínica foi conduzida de acordo com princípios éticos expressos na declaração de Helsinki.

A pesquisa em questão dispensa a aplicação do TCLE e apresenta risco mínimo ao indivíduo do estudo, referente à possibilidade de vazamento de dados dos pacientes, considerado quebra de sigilo. Este risco mínimo pode acontecer ainda que seja utilizado um programa de gerenciamento de dados de pesquisa (RedCap). O estudo traz como benefícios explorar a relação entre hiperglicemia, dados clínicos e fatores prognósticos em pacientes com COVID19 pois trata-se de uma doença atual em que novos conhecimentos sobre fatores de melhora ou piora devem ser sempre buscados; incrementar conhecimento à sociedade científica acerca da possível associação entre hiperglicemia e diabetes aos desfechos clínicos observados nesse pacientes que estão em Unidades de Terapia Intensiva, bem como entender a importância da insulinoterapia no esquema de bomba de infusão contínua na melhora clínica desses pacientes.

Os dados coletados foram armazenados em uma plataforma de dados, cujo acesso é restrito aos pesquisadores que atuam na pesquisa.

7. RESULTADOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO: Foram analisados 100 pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Santa Izabel com diagnóstico confirmado de COVID-19 durante o período de março a junho de 2020. Desses pacientes, 60 (60%) eram do sexo masculino e 40 (40%) do sexo feminino, com idade média de 66 anos, sendo a idade mínima de 33 anos e a máxima de 97 anos (tabela 1). Foi observada uma taxa de óbito correspondente a 47% e dentre as principais comorbidades citadas no estudo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e Insuficiência Renal foram as mais prevalentes, com percentuais de 69% e 48% e 27%, respectivamente (tabela 1).

Tabela 1 - Características da população do estudo

	n	(%)
Sexo (N = 100)		
Masculino	60	60
Feminino	40	40
Idade (N = 100)		
68 ± 15		
Óbito (N = 100)	47	47
Comorbidades (N=100)		
HAS	69	69
Diabetes Mellitus	48	48
Insuficiência renal	27	27
Obesidade	21	21
IC	10	10
Doença respiratória	9	9
Dislipidemia	8	8
IAM/Angina	8	8
Neoplasias	7	7
AVC	4	4
Insuficiência hepática	2	2
Cardiopatía congênita	0	0

Fonte: próprio autor. HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IC: Insuficiência cardíaca; IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral.

Em relação aos dados antropométricos, dos 100 pacientes, a altura não foi registrada no prontuário eletrônico de 53 pacientes e o peso não foi registrado em 56 prontuários (tabela 2). A média de peso em quilogramas (Kg) da amostra dos 47 pacientes foi de 81Kg com desvio padrão de 20 e intervalo interquartil (IIQ) de 20 (tabela 2). Já para a altura em centímetros (cm), nos 44 pacientes com registro eletrônico, a média foi de 162cm, com desvio padrão de 26 e intervalo interquartil (IIQ) igual a 12 (tabela 2). O IMC foi calculado para os 40 pacientes que possuíam registro simultâneo do peso e da altura, sendo a média de 29,23 Kg/m² (sobrepeso, pela calculadora da Organização Mundial de Saúde- OMS) com desvio padrão de 6,16 e intervalo interquartil (IIQ) de 27 (tabela 2).

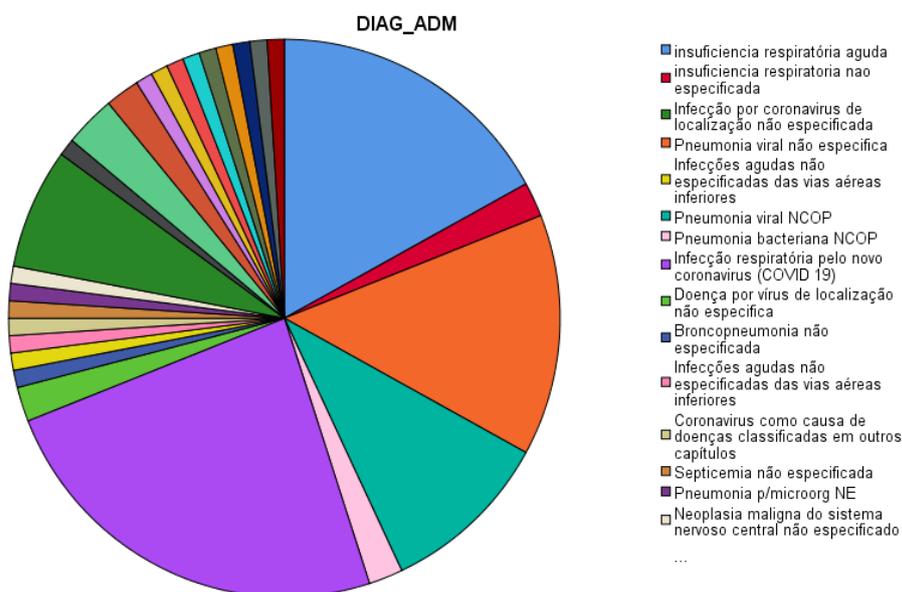
Tabela 2-Dados antropométricos dos pacientes

	n	Média	Desvio Padrão	IIQ
Peso (Kg)	47	81	20	20
Altura (cm)	44	162	26	12
IMC (Kg/m ²)	40	29,23	6,16	27

Fonte: próprio autor IIQ: Intervalo interquartil

QUADRO CLÍNICO: O diagnóstico principal na admissão foi organizado conforme o CID10 e organizado no gráfico 1.

Gráfico 1- Diagnóstico principal na admissão



Fonte: próprio autor

Durante a admissão nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), as queixas mais prevalentes foram dispneia (68%), tosse (65%), febre (59%) e mialgia (22%) (tabela 3), todas correspondentes a apresentação mais típica da COVID-19, sendo a febre definida como uma temperatura axilar superior a 37,8° C. Entretanto, queixas atípicas como sonolência (5%) e inapetência (8%) também foram encontradas (tabela 3).

Tabela 3-Apresentação clínica durante a admissão na UTI

	n	(%)
Tosse	65	65
Dispneia	63	63
Febre	59	59
Mialgia	22	22
Inapetência	8	8
Náuseas/vômitos	8	8
Cefaleia	7	7
Odinofagia	6	6
Hiporexia	5	5
Sonolência	5	5
Anosmia	3	3
Dor torácica	3	3
Ageusia	2	2
Tontura	2	2

Fonte: próprio autor.

ÓBITO: Nesse estudo foi observado uma taxa de óbito de 47% (tabela 1). Quando comparado às comorbidades, a amostra demonstrou que os pacientes diabéticos tiveram uma maior taxa de óbito (48%) quando comparado com pacientes sem esse diagnóstico clínico (46,1%) (tabela 4). Os pacientes com insuficiência renal também possuíram uma maior taxa de óbito (55,5%) quando comparado com os pacientes sem tal comorbidade (43,9%) (tabela 4), assim como a insuficiência cardíaca (50% versus 46,7%) (tabela 4).

Tabela 4-Comorbidade e óbito

	C/C			S/C		
	n	Óbito	%	n	Óbito	%
HAS	69	32	46,4	31	15	48,3
Diabetes	48	23	48	52	24	46,1
Insuficiência renal	27	15	55,5	73	32	43,9
IC	10	5	50	90	42	46,7
Doença respiratória	9	2	22,2	91	45	49,4
Dislipidemia	8	3	37,5	92	44	47,8
IAM/Angina	8	2	25	92	45	49
AVC	4	2	50	95	45	47,3
Insuficiência hepática	2	0	0	98	47	48
Osteoporose	0	0	0	100	47	47
Cardiopatía congênita	0	0	0	100	47	47

Fonte: próprio autor. C/C: com comorbidade; S/C: Sem comorbidade; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IC: Insuficiência cardíaca; IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral.

O teste t independente mostrou que, em média, os pacientes que foram a óbito apresentaram um maior nível de creatinina ($t(98) = 2,89$; $p = 0,007$), maior média glicêmica durante a internação ($t(95) = 3,43$; $p = 0,001$), maior porcentagem de hipoglicemias graves ≤ 40 mg/dl durante a insulinoterapia ($t(95) = 2,30$; $p = 0,028$), maior porcentagem de glicemias entre 240mg/dl e 499mg/dl ($t(95) = 2,87$; $p = 0,005$) e maior porcentagem de glicemias ≥ 500 mg/dl na insulinoterapia ($t(95) = 2,91$; $p = 0,007$) (tabela 5). A média de creatinina dos pacientes que evoluíram com óbito foi de 1,8mg/dl comparado com 1,04mg/dl nos pacientes que tiveram melhora clínica (tabela 6). Já em relação à média glicêmica, nos pacientes que foi constado o óbito, a média foi de 201,9mg/dl comparado com 166,2mg/dl nos pacientes com melhora clínica (tabela 6). A média do percentual glicêmico ≤ 40 mg/dl foi de 0,8% nos pacientes com óbito registrado e de 0,2% nos pacientes que tiveram melhora clínica (tabela 6). No percentual glicêmico entre 240mg/dl e 499mg/dl, a diferença foi de 24% nos que faleceram e de 14,4% naqueles com melhora clínica (tabela 6). Analogamente, os pacientes que evoluíram com o óbito tiveram uma média de 2,37% no percentual glicêmico maior ou igual a 500mg/dl, comparado com 0,26% nos que tiveram melhora clínica (tabela 6); ou seja, quanto maior a creatinina, a média glicêmica, o percentual glicêmico menor ou igual a 40mg/dl e maior que 240mg/dl, maior a ocorrência do desfecho óbito.

Tabela 5-Relação entre óbito e dados vitais, laboratoriais e dados registrados durante a insulino terapia pelo teste-T

		Teste de Levene		Teste T para igualdade de médias		
		Sig	t	df	Sig.(2 extremidades)	Diferença de média
Peso	Variâncias iguais assumidas	,511	1,774	45	,083	-10,293
	Variâncias iguais não assumidas	,414	1,937	44,694	,059	-10,293
PAS	Variâncias iguais assumidas	,367	-,633	98	,528	-3,018
	Variâncias iguais não assumidas		-,627	90,203	,532	-3,018
PAD	Variâncias iguais assumidas	,042	-1,406	98	,163	-3,953
	Variâncias iguais não assumidas		-1,392	90,650	,167	-3,953
FR	Variâncias iguais assumidas	,385	-1,567	97	,120	-1,739
	Variâncias iguais não assumidas		-1,582	96,266	,117	-1,739
FC	Variâncias iguais assumidas	,459	-,935	98	,352	-3,954
	Variâncias iguais não assumidas		-,930	94,217	,355	-3,954
Temperatura	Variâncias iguais assumidas	,283	-1,750	98	,083	-0,3913
	Variâncias iguais não assumidas		-1,734	91,463	,086	-0,3913
Saturação de oxigênio	Variâncias iguais assumidas	,100	1,311	98	,193	1,666
	Variâncias iguais não assumidas		1,364	74,680	,177	1,666

		Teste de Levene		Teste T para igualdade de médias		
		Sig	t	df	Sig.(2 extremidades)	Diferença de média
% de linfócitos	Variâncias iguais assumidas	,472	-1,872	98	,064	Continuação -2,6154
	Variâncias iguais não assumidas		-1,882	97,909	,063	-2,6154
Creatinina	Variâncias iguais assumidas	,004	2,897	98	,005	,7744
	Variâncias iguais não assumidas		2,798	67,477	,007	,7744
Potássio	Variâncias iguais assumidas	,763	-1,252	98	,213	-,1626
	Variâncias iguais não assumidas		-1,244	93,212	,217	-,1626
Ferritina	Variâncias iguais assumidas	,053	1,175	82	,243	1399,9429
	Variâncias iguais não assumidas		1,102	41,820	,277	1399,9429
D-dímero	Variâncias iguais assumidas	,039	1,918	77	,059	1049,529
	Variâncias iguais não assumidas		1,868	63,250	,066	1049,529
Média glicêmica	Variâncias iguais assumidas	,652	3,434	95	,001	35,7187
	Variâncias iguais não assumidas		3,415	89,770	,001	35,7187
% < ou = 40	Variâncias iguais assumidas	,000	2,300	95	,024	,5540
	Variâncias iguais não assumidas		2,250	61,070	,028	,5540

Teste de Levene		Teste T para igualdade de médias				
		Sig	t	df	Sig (2 extremidades)	Diferença de média
% de 41 a 70	Variâncias iguais assumidas	,088	1,634	95	,106	Continuação 1,0248
	Variâncias iguais não assumidas		1,622	87,522	,108	1,0248
% de 71 a 139	Variâncias iguais assumidas	,000	-2,913	95	,004	-14,8777
	Variâncias iguais não assumidas		-2,950	84,851	,004	-14,8777
% de 140 a 179	Variâncias iguais assumidas	,984	-,215	95	,830	-,4968
	Variâncias iguais não assumidas		-,215	94,977	,830	-,4968
% de 180 a 239	Variâncias iguais assumidas	,000	,854	95	,395	2,0461
	Variâncias iguais não assumidas		,864	85,890	,390	2,0461
% de 240 a 499	Variâncias iguais assumidas	,866	2,871	95	,005	9,8815
	Variâncias iguais não assumidas		2,868	94,227	,005	9,8815
% > ou = 500	Variâncias iguais assumidas	,000	2,917	95	,004	2,1102
	Variâncias iguais não assumidas		2,832	48,339	,007	2,1102

Fonte: Próprio autor. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. FR: frequência respiratória. FC: frequência cardíaca

Tabela 6-comparação da média das variáveis laboratoriais e da insulino terapia estatisticamente significantes no teste-T em relação ao desfecho óbito

	Óbito	n	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
Creatinina	Sim	47	1,819	1,7022	,2483
	Não	53	1,044	,8895	,1222
Média glicêmica	Sim	47	201,979	55,7742	8,1355
	Não	50	166,260	46,4985	6,5759
% < ou = 40	Sim	47	,800	1,5625	,2279
	Não	50	,246	,6591	,0932
% de 240 a 499	Sim	47	24,026	17,1867	2,5069
	Não	50	14,144	16,7106	2,3632
% > ou = 500	Sim	47	2,370	5,0447	,7358
	Não	50	,260	,8296	,1173

Fonte: Próprio autor.

DESFECHOS CLÍNICOS: Quando analisados os prontuários dos pacientes do estudo, apenas 32 possuíam registro quanto à necessidade ou não de ventilação mecânica, sendo a taxa desse procedimento correspondente à 47% (tabela 7). Já em relação à trombose, dos 90 pacientes com registro eletrônico, apenas 4,4% cursaram com o evento trombose (tabela 7). A insuficiência renal aguda, diálise e a parada cardiorrespiratória foram outros eventos com prevalência elevada nos pacientes do estudo, sendo esse percentual de 53,3%, 35,5% e 41%, respectivamente (tabela 7).

Tabela 7-Desfechos clínicos

	n	(%)
IRA	90	53,3
Necessidade de ventilação mecânica	32	47
PCR	90	41
Diálise	90	35,5
Trombose	90	4,4

Fonte: Próprio autor. IRA: Insuficiência renal aguda; PCR: Parada cardiorrespiratória.

GLICEMIA ADMISSIONAL NA UTI: Foram aferidas a glicemia capilar de 97 pacientes do estudo, sendo 3 aferições não registradas no prontuário eletrônico (tabela 8). A hiperglicemia foi definida como uma glicemia capilar superior a 140mg/dl aferida nas primeiras 24h da internação na UTI. Essa hiperglicemia foi registrada em 68 pacientes do estudo (70%) no momento da admissão (tabela 8). A média encontrada correspondeu a 205mg/dl com desvio padrão de 98 e intervalo interquartil (IIQ) de 118 (tabela 9).

Tabela 8-Quantidade de pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos na admissão

	n	%
Intervalo glicêmico (mg/dl)	29	30
80-139	68	70
140-500	97	100
Total		

Fonte: Próprio autor.

Tabela 9-Padrão glicêmico nas primeira 24h da internação

	Média	Desvio padrão	Intervalo Interquartil
Glicemia na UTI	205	98	118

Fonte: Próprio autor.

Observou-se uma relação direta entre a hiperglicemia e o peso ($r=0,334$; $p= 0,025$), a hemoglobina glicada (HbA1C) registrada durante a admissão ($r= 0,598$; $p<0,001$), a glicemia na gasometria arterial ($r=0,641$; $p<0,001$), a média glicêmica registrada durante o período de internação ($r=0,561$; $p<0,001$), o percentual glicêmico registrado pelo *bussines intelligence* no intervalo de 180 a 239mg/dl ($r= 0,347$; $p<0,001$), o percentual de glicemia entre 240 a 499mg/dl ($r=0,533$; $p<0,001$) e o percentual acima de 500mg/dl ($r=0,296$; $p<0,001$) (tabela 10).

Quanto maior a glicemia na admissão, menor que frequência cardíaca (FC) ($r= -0,219$; $p=0,031$), assim como o percentual glicêmico entre 71 a 139mg/dl ($r= -0,538$; $p<0,001$) (tabela 10).

Tabela 10-Glicemia admissional relacionada aos dados vitais, laboratoriais e do tratamento com insulina

	n	Correlação de Pearson	P
Peso	45	0,334	0,025
PAS	97	-0,042	0,684
FR	96	- 0, 075	0,467
FC	97	-0,219	0,031
TEMP	97	-0,200	0,050
% de linfócitos	97	-0,082	0,422
Creatinina	97	0,072	0,484
HbA1C	35	0,598	0
pH da gasometria	97	0,103	0,316
PCO2 da gasometria	97	0,029	0,775
Saturação de O2 na gasometria	97	-0,160	0,118
Glicemia na gasometria	63	0,641	0
Média glicêmica	97	0,561	0
% ≤ 40	97	0,092	0,369
% de 41 a 70	97	0,041	0,687
% de 71 a 139	97	-0,538	0
% de 140 a 179	97	-0,121	0,238
% de 180 a 239	97	0,347	0
% de 240 a 499	97	0,533	0
% ≥ a 500	97	0,296	0,003
Primeira glicemia realizada na insulina venosa	16	0,292	0,273
Primeira vazão da insulina: venosa	16	0,384	0,142
Maior vazão da insulina	16	0,056	0,885
Tempo de insulina em bomba (h)	16	-0,039	0,885

	n	Correlação de Pearson	P
Tempo da bomba de insulina para atingir o alvo glicêmico	13	0,282	Continuação 0,351

Fonte: Próprio autor. PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; FR: Frequência respiratória; FC: Frequência cardíaca; TEMP: Temperatura; HbA1c: Hemoglobina glicada.

O teste T de comparação mostrou que procedimentos como ventilação mecânica e diálise, bem como os desfechos trombose, insuficiência renal aguda (IRA), parada cardiorrespiratória (PCR) e óbito, não diferiram, em média, entre os pacientes hiperglicêmicos e euglicêmicos nas primeiras 24h da internação de modo significativo estatisticamente (tabelas 11 e 12).

Tabela 11-Glicemia admissional e desfechos clínicos pelo teste-T

	Teste de Levene	Teste T para igualdade de médias				
		Sig	t	df	Sig.(2 extremidades)	Diferença de média
Ventilação mecânica	Variâncias iguais assumidas	,437	1,427	85	,157	,264
	Variâncias iguais não assumidas		1,387	39,398	,173	,264
Trombose	Variâncias iguais assumidas	,815	-,117	85	,907	-,006
	Variâncias iguais não assumidas		-,120	43,593	,905	-,006
IRA	Variâncias iguais assumidas	,283	- 3,144	85	,002	-359
	Variâncias iguais não assumidas		-3,193	42,948	,003	-359
Diálise	Variâncias iguais assumidas	,043	-,903	85	,369	-,105
	Variâncias iguais não assumidas		-1,582	44,003	,359	-,105

		Teste de Levene		Teste T para igualdade de médias		
		Sig	t	df	Sig (2 extremidades)	Diferença de média
PCR	Variâncias iguais assumidas	,012	-2,116	85	,037	Continuação -,268
	Variâncias iguais não assumidas		-2,163	43,536	,036	-,268
Óbito	Variâncias iguais assumidas	,05	-1,397	95	,166	-,158
	Variâncias iguais não assumidas		-1,410	48,208	,165	-,158

Fonte: próprio autor. IRA: insuficiência renal aguda. PCR: parada cardiorrespiratória.

Tabela 12- Comparação de médias dos desfechos clínicos entre hiperglicêmicos e euglicêmicos

		Hiperglicemia nas primeiras 24h da internação			Erro padrão da média	
		n	Média	Erro Desvio	média	
Drogas vasoativas	sim	63	1,17	,383	,048	
	não	24	1,50	,511	,104	
Ventilação mecânica	sim	63	2,56	,757	,095	
	não	24	2,29	,806	,165	
Trombose	sim	63	1,95	,215	,027	
	não	24	1,96	,204	,042	
IRA	sim	63	1,35	,481	,061	
	não	24	1,71	,464	,095	
Diálise	sim	63	1,60	,493	,062	
	não	24	1,71	,464	,095	
PCR	sim	63	1,52	,535	,067	
	não	24	1,79	,509	,104	
Óbito	sim	70	1,47	,503	,060	
	não	27	1,63	,492	,095	

Fonte: Próprio autor. IRA: Insuficiência renal aguda; PCR: Parada cardiorrespiratória.

Em relação ao uso de medicamentos, o teste t de amostra independentes demonstrou que, em média, os pacientes com hiperglicemia nas primeiras 24h da internação nas unidades de terapia intensiva (UTI) não apresentaram diferença estatisticamente significante quando comparados com pacientes euglicêmicos (tabelas 13 e 14).

Tabela 13-Hiperglicemia admissional e terapia medicamentosa

		Teste de Levene		Teste T para igualdade de médias		
		Sig	t	df	Sig.(2 extremidades)	Diferença de média
Corticoide	Variâncias iguais assumidas	,223	-,237	84	,813	-,030
	Variâncias iguais não assumidas		-,220	36,307	,827	-,030
Ceftriaxone/Rocefin®	Variâncias iguais assumidas	,057	,905	85	,368	,075
	Variâncias iguais não assumidas		1,019	54,068	,313	,075
Azitromicina	Variâncias iguais assumidas	,355	- 475	85	,636	-,040
	Variâncias iguais não assumidas		-,449	37,420	,656	-,040
Droga vasoativa	Variâncias iguais assumidas	,000	-3,221	85	,002	-,325
	Variâncias iguais não assumidas		-2,833	33,324	,008	-,325

Fonte: Próprio autor.

Tabela 14-Comparação entre as médias do uso de medicamentos nos pacientes hiperglicêmicos e euglicêmicos

	Hiperglicemia nas primeiras 24h da internação	n	Média	Erro Desvio	Erro padrão da
					média
Corticoide	sim	62	1,39	,491	,062
	não	24	1,42	,584	,119

Hiperglicemia nas primeiras 24h da internação		n	Média	Erro desvio	Erro padrão da média
					Continuação
Ceftriaxone/Ro cefin®	sim	63	1,16	,368	,046
	não	24	1,08	,282	,058
Azitromicina	sim	63	1,13	,336	,042
	não	24	1,17	,381	,078
Droga vasoativa	sim	63	1,17	,383	,048
	não	24	1,50	,511	,104

Fonte: Próprio autor.

Dos 88 registros eletrônicos acerca do tempo de internação, a média foi de 15 dias, com tempo mínimo de 0 dias e máximo de 47 dias (± 11 dias). Quanto maior o tempo de internação maior a glicemia nas primeiras 24h de internação ($p=0,03$).

Tabela 15-Relação entre hiperglicemia e tempo de internação

	n	Correlação de Pearson	P
Tempo de internação (em dias)	88	0,234	0,03

Fonte: Próprio autor.

Tabela 16-Dados da internação

	n	Média	Désvio padrão
Tempo de internação (em dias)	88	15	11,193

Fonte: Próprio autor.

INSULINOTERAPIA VENOSA CONTINUA: 49/100 pacientes necessitaram dessa terapêutica, dos quais, 79% pacientes repetiram o uso de insulina venosa.

Tabela 17-Pacientes que necessitaram de insulino terapia

	N	(%)
Pacientes que fizeram insulino terapia	49	49%
Paciente que repetiram o tratamento	39/49	79%

Fonte: Próprio autor.

Em relação ao tempo de insulina em bomba, em horas, apenas 16 pacientes tiveram o seu tempo registrado, sendo o tempo mínimo de 1 hora e o máximo de 30 horas, com uma média de 8,5 horas e desvio padrão de 7,4h. Quando analisado o tempo em horas até o paciente atingir o alvo glicêmico, obtivemos um tempo mínimo de 2 horas e um tempo máximo de 25 horas, com uma média de 9,48h com desvio padrão de 6,47h.

Tabela 18-Tempo em horas da bomba de insulina e do alvo glicêmico

	n	Média	Desvio padrão
Tempo (h) de insulina em bomba	16	8,5	7,40
Tempo (h) para atingir o alvo glicêmico	13	9,8	6,47

Fonte: Próprio autor.

Com relação aos dados da insulino terapia e o desfecho óbito, o uso repetido da insulino terapia não esteve associado estatisticamente com o óbito ($p= 0,425$). A primeira glicemia realizada na insulino terapia também não teve significância estatística com o desfecho óbito ($p= 0,797$). O tempo de insulina em bomba ($p= 0,494$), assim como o tempo até atingir o alvo glicêmico ($p= 0,324$) não demonstraram significância estatística e suas correlações foram desprezíveis ($r= 0,185$) e ($r= 0,287$), respectivamente. O percentual glicêmico entre 240 a 499mg/dl e acima de 500mg/dl, durante a insulino terapia, esteve associado estatisticamente com o desfecho óbito, sendo $p= 0,005$ e $p= 0,004$, respectivamente, porém, uma correlação fraca ($r= -0,283$ e $r= - 0,287$); ou seja, quanto mais o paciente ficava nessas faixas glicêmicas, maior a ocorrência do desfecho óbito.

Tabela 19-Dados da insulino terapia x óbito

	n	Correlação de Pearson	P
Insulino terapia mais de uma vez	39	-,117	,425
Primeira glicemia realizada na insulino terapia	16	,070	,797
Tempo de insulina em bomba (h)	16	,185	,494
Tempo até atingir o alvo glicêmico (h)	13	,287	,324
% de 140 a 179mg/dl	97	,022	,830
% de 180 a 239 mg/dl	97	-,087	,395
% de 240 a 499 mg/dl	97	-,283	,005
% acima de 500mg/dl	97	-,287	,004

Fonte: Próprio autor.

Quando analisado a necessidade de mais de uma insulino terapia na mesma internação com os desfechos clínicos, a trombose esteve estatisticamente associada ($p= 0,027$), sendo essa correlação inversa e fraca ($r= -0,338$), ou seja, quanto maior a quantidade de insulino terapia realizada, menor a probabilidade da ocorrência de trombose no paciente.

Tabela 20-Correlação entre o uso de insulinoterapia mais de uma vez e desfechos clínicos

	n	Correlação de Pearson	P
Duração da internação*	42	-,145	,360
Diálise	43	,011	,944
Drogas vasoativas	43	,178	,253
IRA	43	,232	,134
Necessidade de ventilação mecânica	43	-,205	,186
Trombose	43	-,338	,027
Parada cardiorrespiratória	43	-,017	,914

Fonte: Próprio autor. *Em dias. IRA: insuficiência renal aguda

O tempo de insulina em bomba (tabela 18), assim como o tempo até atingir o alvo glicêmico durante a insulinoterapia (tabela 19), quando relacionadas aos desfechos clínicos, não apresentou nenhuma correlação estatisticamente significante.

Tabela 21-Correlação entre tempo de insulina em bomba e desfechos clínicos

	n	Correlação de Pearson	P
Duração da internação*	16	,156	,564
Diálise	16	-,114	,674
IRA	16	-,316	,233
Necessidade de ventilação mecânica	16	,383	,144
Trombose	16	,090	,740
Parada cardiorrespiratória	16	-,141	,613

Fonte: Próprio autor. *Em dias. IRA: insuficiência renal aguda

Tabela 22-Correlação entre o tempo até atingir o alvo glicêmico e desfechos clínicos

	n	Correlação de Pearson	P
Duração da internação*	13	-,041	,893
Diálise	13	-,177	,563
IRA	13	-,273	,366
Necessidade de ventilação mecânica	13	,273	,366
Trombose	13	-,007	,981
Parada cardiorrespiratória	13	,334	,264

Fonte: Próprio autor. *Em dias. IRA: insuficiência renal aguda

Em relação aos percentuais glicêmicos registrados durante a insulinoaterapia, o percentual entre 240 a 499mg/dl apresentou correlação estatisticamente significativa com a diálise ($p=0,045$), insuficiência renal aguda ($p=0,007$) e com a parada cardiorrespiratória ($p=0,003$). Sendo as duas primeiras correlações desprezíveis ($r=-,215$ e $r=-,287$, respectivamente) e a última uma correlação fraca ($r=-,314$). O percentual glicêmico acima de 500mg/dl durante a insulinoaterapia também demonstrou correlação significativa com o desfecho parada cardiorrespiratória ($p=,008$), sendo essa correlação fraca ($r=-,283$), de modo que, quanto mais o paciente ficava nessas faixas glicêmicas, maior as chances de desfechos clínicos graves.

Tabela 23-Percentuais glicêmicos e desfechos clínicos

	Dias de internação	Diálise	IRA	Necessidade de de VM	Trombose	PCR
% de 140 a 179mg/dl	N	86	87	87	87	87
	Correlação de Pearson	,130	,16	,055	-,098	-,087
	P	,235	,884	,615	,368	,421
						,706

		Dias de internação	Diálise	IRA	Necessidade de VM	Trombose	PCR
% de 180 a 239mg/dl	N	86	87	87	87	87	87
	Correlação de Pearson	,128	-,016	-,110	,090	-,005	-,128
	P	,239	,881	,309	,409	,961	,237
% de 240 a 499mg/dl	N	86	87	87	87	87	87
	Correlação de Pearson	-,004	-,215	-,287	,080	,008	-,314
	P	,972	,045	,007	,462	,940	,003
% maior que 500mg/dl	N	86	87	87	87	87	87
	Correlação de Pearson	-,056	-,209	-,154	-,171	,061	-,283
	P	,608	,052	,155	,113	,577	0,008

Fonte: Próprio autor. IRA: insuficiência renal aguda; VM: Ventilação mecânica; PCR: Parada cardiorrespiratória.

8. DISCUSSÃO

Durante a pandemia da COVID-19, tanto a hiperglicemia hospitalar quanto o diabetes mellitus tiveram prevalência elevada nos pacientes que internavam nas unidades de terapia intensiva (UTI). Segundo Yakibeygi et al., o SARS-CoV2, RNA vírus causador da COVID-19, tem como principal mecanismo de invasão celular a sua ligação com a enzima de conversão da angiotensina II (ACE2) presente em diversos órgãos, como os pulmões, coração, rim e pâncreas(2). Essa invasão, entretanto, só ocorre quando há a glicosilação do receptor ACE2(12), processo que ocorre com maior frequência nos pacientes hiperglicêmicos e/ou diabéticos. Iwata-Yoshikawa et al.,(8) mostraram que a glicotoxicidade, facilita a contaminação pelo SARS-CoV2, promovendo reações potencialmente mais danosas que danificam a célula hospedeira(27), levando o indivíduo à complicações clínicas.

A prevalência do diabetes mellitus no estudo foi de 48% e a hiperglicemia hospitalar, definida como glicemia igual ou superior a 140mg/dl foi registrada em 70% dos pacientes no momento da admissão, enquanto 30% não se apresentou hiperglicêmico no momento da admissão (a hiperglicemia destes foi registrada nas primeiras 24h após a internação hospitalar). O estudo demonstrou um percentual de óbito de 47%. A hiperglicemia nas primeiras 24h da admissão não esteve diretamente relacionada com a taxa de óbito. Na população com diagnóstico positivo para diabetes mellitus, no entanto, houve 48% de óbito, o que era esperado devido às reações de glicotoxicidade que ocorrem com maior gravidade e pela maior susceptibilidade à invasão viral, explicada pela predisposição a uma maior glicosilação do receptor de entrada do SARS-CoV2. A média glicêmica durante o período de internação também esteve associada diretamente com o desfecho morte. Yaribeygi et al.,(22) afirma que a homeostase glicêmica nesses pacientes pode prevenir a gravidade da COVID-19 e reduzir a taxa de dano e morte a partir da prevenção da injúria celular produzido pela glicotoxicidade a longo prazo. Outra análise do estudo que corrobora com essa hipótese é a do percentual glicêmico, isto é, o quanto o paciente ficou em determinado intervalo glicêmico durante a insulino terapia. O percentual glicêmico superior a 240 mg/dl esteve associado a uma maior taxa de óbito, ou seja, quanto mais tempo o paciente ficava hiperglicêmico, maior a mortalidade.

Quanto aos desfechos clínicos, a necessidade de ventilação mecânica (47%), a insuficiência renal aguda (53,3%), a diálise (35,5%) e a parada cardiorrespiratória (41%) tiveram alta prevalência na amostra. Segundo o estudo CORONADO(28), feito com 1317 pacientes diabéticos, cerca de 20% desses necessitaram de ventilação mecânica(28). A pesquisa

em questão não encontrou dados que corroborem com tal afirmativa. Sinergicamente, não foi encontrado uma correlação entre a hiperglicemia nas primeiras 24h da internação com os desfechos diálise, insuficiência renal aguda, trombose, parada cardiorrespiratória e uso de medicamentos como corticoides, antibióticos e drogas vasoativas.

Segundo o projeto “Impacto Microorganismos Resistentes (MR)” executado por hospitais membros do programa de apoio ao desenvolvimento institucional do sistema único de saúde (PROADI-SUS), o tempo de internação nas unidade de terapia intensiva dos pacientes com COVID-19 é de 11 dias(30). Nosso estudo mostrou um tempo médio superior, correspondente a 15 dias de internação nas unidade de terapia intensiva (aumento de 36%) e uma relação direta com a hiperglicemia nas primeiras 24h da admissão, ou seja, quanto maior era a glicemia registrada nesse período, maior o tempo de estadia hospitalar do paciente. Essa internação prolongada contribui para a elucidação referente à gravidade dos pacientes diabéticos e/ou hiperglicêmicos nas primeiras 24h da admissão, uma vez que esse grupo necessita de uma maior vigilância acerca de sua saúde.

Segundo Umpierrez et al., (2) a insulino terapia é considerada a terapia de escolha para os pacientes críticos internados com COVID-19, com o objetivo de manter a glicemia entre 140mg/dl e 180mg/dl. A pesquisa em questão demonstrou que 49 pacientes necessitaram da terapia com insulina venosa, sendo que desses, 39 precisaram repetir o tratamento. Observou-se que os pacientes que repetiram a insulino terapia na mesma internação tiveram uma menor probabilidade de desenvolver trombose, o que é explicado pela proteção endotelial promovida pelo tratamento com insulina, uma vez que há uma diminuição do processo de glicotoxicidade. Nosso estudo demonstrou que os pacientes que mantiveram a glicemia maior que 240mg/dl, registrada na insulino terapia, foram mais propensos a desenvolverem desfechos clínicos como diálise, insuficiência renal aguda e parada cardiorrespiratória. Isso corrobora com a hipótese de que o controle glicêmico pela insulino terapia promove um melhor prognóstico ao paciente.

Esse estudo apresenta algumas limitações. A primeira é referente ao não preenchimento de dados no prontuário eletrônico, deixando, em alguns quesitos, o universo amostral menor que 100 pacientes. A segunda limitação refere-se ao tamanho da amostra, que ao se apresentar em número reduzido, permite que os resultados encontrados estejam restritos à população do estudo em questão.

9. CONCLUSÃO

Os pacientes que apresentaram diabéticos ou com hiperglicemia nas primeiras 24h da internação tiveram pior desfecho clínico da COVID-19:

- Uma maior taxa de óbito nos diabéticos (48%);
- Relacionou-se a maior tempo de internação (36% maior que a média);
- Uma melhora clínica quando instituído a insulino terapia para controle glicêmico.

Esperamos que o presente estudo contribua para um maior conhecimento da relação entre hiperglicemia e desfechos clínicos, em pacientes hiperglicêmicos com COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Centro de recursos sobre el coronavirus de la Universidad Johns Hopkins. Map @ Coronavirus.Jhu.Edu [Internet]. Panel de control COVID-19 del Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas. 2020. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Individualizing Inpatient Diabetes Management During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):705–7.
3. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*. 2000;35(1 II):155–63.
4. Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R, Bezdicek T, Schacker T, Chipman JG, et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: A comprehensive review. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00912-2020>
5. McMurray JJ V, Pfeffer MA, Ph D, Solomon SD. Spe ci a l R e p o r t Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. 2020;1–7.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
7. Muniyappa R, Section CE, Branch O, Diseases K, Mellitus D. Perspective : COVID-19 Pandemic , Corona Viruses , and Diabetes Mellitus Ranganath Muniyappa and Sriram Gubbi Clinical Endocrine Section , Diabetes , Endocrinology , and Obesity Branch , National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases , N. Am J Physiol Metab. 2020;318.
8. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol*. 2019;93(6).
9. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;167:108382. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108382>

10. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813–21.
11. Ceriello A, Zarich SW, Testa R. Lowering Glucose to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes in a Critical Care Setting. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2009;53(5 SUPPL.):S9–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.054>
12. Ceriello A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. 2020;163:108186. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108186>
13. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3).
14. Walsh KM. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications Daniel. 2018;40:1–30.
15. Health I, Vargas G, Henrique L, Geraldo M. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
16. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]*. 2020;8(10):823–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
17. Yaribeygi H, Atkin SL, Pirro M, Sahebkar A. A review of the anti-inflammatory properties of antidiabetic agents providing protective effects against vascular complications in diabetes. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8286–94.
18. Rodrigues K, Pietrani N, Sandrim V, Vieira C, Fernandes A, Bosco A, et al. Association of a Large Panel of Cytokine Gene Polymorphisms with Complications and. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1–7.
19. Chuan Qin, Zhou L, Hu Z, Zhang S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China Chuan. *J Chem Inf Model*. 2017;53(9):1689–99.

20. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):1–9.
21. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment. *Int J COPD*. 2014;9:1207–24.
22. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The Impact of Diabetes Mellitus in COVID-19: A Mechanistic Review of Molecular Interactions. *J Diabetes Res*. 2020;2020.
23. Luo X, Wu J, Jing S, Yan LJ. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging Dis*. 2016;7(1):90–110.
24. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(1):11–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
25. Gupta R, Hussain A, Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2020;74(6):864–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-0652-1>
26. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
27. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro L de B, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab*. 2020;32(3):437-446.e5.
28. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500–15.
29. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab* [Internet]. 2020;46(4):265–71. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.008>

30. 1b0878f172bef45f24f0e6ccbf4ccaf4a38eaf56 @ www.cnnbrasil.com.br [Internet]. Available from: [https://www.cnnbrasil.com.br/saude/internacoes-por-covid-19-duram-em-media-22-dias-aponta-pesquisa/#:~:text=pesquisa %7C CNN Brasil-,Internações por Covid-19 duram%2C em,média%2C 22 dias%2C aponta pesquisa](https://www.cnnbrasil.com.br/saude/internacoes-por-covid-19-duram-em-media-22-dias-aponta-pesquisa/#:~:text=pesquisa%7CCNN%20Brasil-,Interna%C3%A7%C3%B5es%20por%20Covid-19%20duram%20em,m%C3%A9dia%2022%20dias%20aponta%20pesquisa)

ANEXO

ANEXO A- APROVAÇÃO DO CEP

<p>HOSPITAL SANTA IZABEL - SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA / PROF DR CELSO FIGUEIRÔA</p>	
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HIPERGLICEMIA E DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL

Pesquisador: Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Versão: 2

CAAE: 45362121.8.0000.5520

Instituição Proponente: SANTA CASA DE MISERICORDIA DA BAHIA

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 033402/2021

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto HIPERGLICEMIA E DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL que tem como pesquisador responsável Alina Coutinho Rodrigues Feitosa, foi recebido para análise ética no CEP Hospital Santa Izabel - Santa Casa de Misericórdia da Bahia / Prof Dr Celso Figueirôa em 08/04/2021 às 16:30.