



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

LOYANE TAMYRES COSTA LEITÃO
MATHEUS PERINI FURLANETO

AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO RELACIONADOS À
SEVERIDADE DA COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2
DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA REGIÃO NORTE ENTRE
2020 E 2021

BELÉM

2022

LOYANE TAMYRES COSTA LEITÃO

MATHEUS PERINI FURLANETO

**AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO RELACIONADOS À
SEVERIDADE DA COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2
DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA REGIÃO NORTE ENTRE
2020 E 2021**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará. Orientadora: Profª Karem Miléo
Felício.**

BELÉM

2022

LOYANE TAMYRES COSTA LEITÃO

MATHEUS PERINI FURLANETO

**AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO RELACIONADOS À
SEVERIDADE DA COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2
DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA REGIÃO NORTE ENTRE
2020 E 2021**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do Pará. Orientadora: Prof^a Karem Miléo
Felício.**

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ___ / ___ / _____

Conceito: _____

RESUMO

Introdução: Durante a pandemia de COVID-19 foi observado que indivíduos com comorbidades prévias como doenças cardiovasculares, pulmonares e metabólicas, a exemplo do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), apresentavam maior risco de complicações quando infectados pelo novo coronavírus. Muitos desses pacientes evoluíam com pneumonia e agravavam com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), corroborando rapidamente para falência de múltiplos órgãos.

Objetivo: Avaliar fatores de risco relacionados à severidade de COVID-19 em pacientes portadores de DM2. **Método:** Estudo observacional retrospectivo de caráter analítico, desenvolvido a partir de entrevista com pacientes com diagnóstico de DM2 e COVID-19, e análise de dados clínicos e laboratoriais prévios referentes às consultas ambulatoriais no Serviço de Endocrinologia e Metabologia de um Hospital de Referência na Região Norte. As hipóteses foram testadas segundo a natureza das variáveis considerando alfa de 5%. **Resultados:** Foram estudados 101 pacientes com DM2, todos dislipidêmicos, que tiveram COVID-19 nas formas assintomática ou leve (n=62), moderada (n=32), e grave (n=7), classificadas mediante critérios clínicos e/ou laboratoriais, de acordo com o Ministério da Saúde. Desses, 35 se autoentitularam pardos, 33 negros e 33 brancos, não sendo diferentes as proporções raciais em função da forma clínica (p=0,7389). Quanto à idade, os pacientes tinham em média $59,8 \pm 9,2$ anos, também não sendo diferente entre as formas clínicas da COVID-19 (p=0,5786). Similarmente, não foram encontradas diferenças significativas (p>0,05) entre as formas da COVID-19 ao serem comparadas quanto à presença de obesidade, tempo de DM e dislipidemia, hemoglobina glicada, presença e tempo de HAS, colesterol total, taxa de filtração glomerular (TFG), níveis de creatinina e presença de doença arterial periférica. Considerando o desfecho óbito ou cura, observou-se que os primeiros eram em média 10,8 anos mais velhos (p=0,0051), possuíam maior tempo de diagnóstico de DM2 (17,2 vs. 9,1 anos; p=0,0020), maior média de colesterol total (210,0 vs. 181,8 mg/dL; p=0,0373), maior concentração média de creatinina (1,2 vs. 0,9 mg/dL; p=0,0300) e eram mais frequentes entre os que possuíam TFG<60 mL/min/1,73m² (p=0,0041), sem outras associações em relação ao perfil clínico. **Conclusão:** Fatores de risco como nefropatia crônica, idade, tempo de doença e colesterol

elevados estiveram relacionados com piores desfechos em pacientes com diabetes que apresentaram COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; diabetes mellitus; síndrome metabólica.

ABSTRACT

Introduction: During the COVID-19 pandemic, it was observed that individuals with previous comorbidities such as cardiovascular, pulmonary and metabolic diseases, such as Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), were at greater risk of complications when infected with the new coronavirus. Many of these patients evolved with pneumonia and worsened with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), quickly corroborating to multiple organ failure. **Objective:** To assess risk factors related to the severity of COVID-19 in patients with DM2. **Method:** Retrospective observational study of an analytical nature, developed from an interview with patients diagnosed with DM2 and COVID-19, and analysis of previous clinical and laboratory data referring to outpatient consultations at the Endocrinology and Metabology Service of a Reference Hospital in the Region North. The hypotheses were tested according to the nature of the variables, considering an alpha of 5%. **Results:** We studied 101 patients with DM2, all dyslipidemic, who had asymptomatic or mild (n=62), moderate (n=32), and severe (n=7) COVID-19, classified according to clinical and/or laboratory tests, according to the Ministry of Health. Of these, 35 were brown, 33 black and 33 white, with racial proportions not different depending on the clinical form (p=0.7389). As for age, the patients had an average of 59.8 ± 9.2 years, which was also not different between the clinical forms of COVID-19 (p=0.5786). Similarly, no significant differences (p>0.05) were found between the forms of COVID-19 when they were compared regarding the presence of obesity, duration of DM and dyslipidemia, glycated hemoglobin, presence and duration of SAH, total cholesterol, rate of glomerular filtration (GFR), creatinine levels and presence of peripheral arterial disease. Considering the outcome of death or cure, it was observed that the former were on average 10.8 years older (p=0.0051), had a longer time since the diagnosis

of DM2 (17.2 vs. 9.1 years; $p=0.0020$), higher mean total cholesterol (210.0 vs. 181.8 mg/dL; $p=0.0373$), higher mean creatinine concentration (1.2 vs. 0.9 mg/dL; $p=0.0300$) and were more frequent among those with $GFR < 60$ mL/min/1.73m² ($p=0.0041$), with no other associations in relation to the clinical profile. **Conclusion:** Risk factors such as chronic nephropathy, age, disease duration and high cholesterol were related to worse outcomes in diabetic patients who had COVID-19.

Keywords: COVID-19; diabetes mellitus; metabolic syndrome.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBJETIVO GERAL

1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

1.3 PROBLEMA

1.4 JUSTIFICATIVA

2 REFERENCIAL TEÓRICO

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

3.2 LOCAL DO ESTUDO

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

3.6 COLETA E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

3.7 ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DOS DADOS

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

4 RESULTADOS

5 DISCUSSÃO

6 CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

APÊNDICES

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de pneumonia de origem desconhecida foram identificados em Wuhan, na capital da província de Hubei, no início de dezembro de 2019. O patógeno foi isolado e identificado como um novo RNA de beta-coronavírus, sendo atualmente conhecido como SARS-CoV-2, que possui uma similaridade filogenética ao SARS-CoV (GUAN *et al.*, 2020).

Apesar de ser uma patologia pouco conhecida até então, foi observado que idosos e pessoas com outras comorbidades prévias, como doenças cardiovasculares, pulmonares e metabólicas — a exemplo do Diabetes Mellitus (DM) — apresentam maior risco de complicações decorrentes da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19). Alguns pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 cursaram com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), e parte desses evoluiu em um curto espaço de tempo para falência de múltiplos órgãos (GUO *et al.*, 2020).

Em 30 de janeiro de 2020, o surto de COVID-19 foi declarado como uma emergência de saúde pública de interesse internacional pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e, em 11 de março, a epidemia foi atualizada para pandemia (HUSSAIN, AKHTAR; BHOWMIK, BISHWAJIT; MOREIRA, 2020). Em 19 de maio de 2020, a OMS já havia computado 4.801.202 casos e 318.925 mortes (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

De acordo com o Painel do Coronavírus no Brasil, controlado pelo Ministério da Saúde em associação à Secretaria de Vigilância em Saúde, desde a chegada do vírus no país, em 04 de março de 2020, até o dia 19 de maio de 2020, foram contabilizados 271.628 casos e 17.971 óbitos (BRASIL, 2020).

A doença se manifesta por meio de sintomas comuns a outras infecções virais que acometem o sistema respiratório, como febre, tosse, mialgia e dispneia. O espectro clínico do vírus varia de doença leve com sinais e sintomas inespecíficos de doença respiratória aguda, à pneumonia grave com insuficiência respiratória e choque séptico. Isso ocorre, provavelmente, devido a uma reação exagerada do sistema imunológico, que desencadeia uma agressão autoimune aos pulmões. Também há relatos de pacientes infectados,

porém assintomáticos (GIUSTINA, A.; MARAZUELA, M.; PUIG-DOMINGO, M. 2020).

A hipótese fisiopatológica entre uma resposta imune desregulada e a gravidade da doença em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) ou Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) gira em torno da hiperglicemia crônica, que implica dificuldade no controle da viremia e maior inflamação — o que aumenta o risco de morbimortalidade em qualquer infecção ou complicação orgânica (GIUSTINA, A.; MARAZUELA, M.; PUIG-DOMINGO, M. 2020). A imunidade humoral parece ser pouco afetada, mas vários de seus mecanismos básicos, como fagocitose, quimiotaxia e atividade citotóxica da imunidade celular, encontram-se prejudicados (LIBRARY, 2020).

Ademais, relatou-se que níveis plasmáticos elevados de glicose aumentam a concentração viral na secreção epitelial das vias aéreas, o que pode prejudicar a capacidade defensiva do tecido. Assim, o prognóstico ruim em pacientes com COVID-19 e DM pode ser explicado pelas disfunções pulmonares apresentadas, as quais envolvem o volume do órgão e sua capacidade de difusão, o controle da ventilação, o tônus broncomotor e a inervação brônquica neuroadrenérgica (ZHU *et al.*, 2020).

Adicionalmente, sabendo que o DM2 está associado à ativação do sistema renina-angiotensina (SRAA) em diferentes tecidos, e que a presença do SARS-CoV-2 corrobora a superativação desse sistema, é evidente que a associação entre tais condições resulta em agravamento da infecção viral (ZHU *et al.*, 2020).

Como descrito na literatura, tanto o vírus SARS-CoV-1 quanto o SARS-CoV-2 utilizam a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) como meio de entrada na célula do hospedeiro. A ECA2 é expressa não somente nos tratos respiratórios superior e inferior — em células epiteliais alveolares do tipo I e II —, como também no coração, endotélio, epitélio tubular renal, epitélio intestinal e pâncreas. O vírus possui em sua superfície uma glicoproteína S que muda de conformação quando se liga à ECA2. As proteases das células hospedeiras (TMPRSS2 e Furina) fazem a digestão proteolítica, que leva à internalização do vírus, facilitando a replicação viral. Após a entrada do vírus na

célula, é desencadeada uma resposta inflamatória, com o recrutamento de células T auxiliares que produzem interferon- γ (IFN- γ), ativando outras células inflamatórias e conduzindo a uma "tempestade de citocinas", o que pode levar a danos e/ou à falência de múltiplos órgãos, geralmente observados em casos graves (KUMAR *et al.*, 2020). A Interleucina 6 (IL-6) é um bom preditor da gravidade e prognóstico da doença, e seu tempo de expressão é maior que o das outras citocinas (GUO *et al.*, 2020).

Em estudo realizado na província de Hubei, notou-se pressão arterial sistólica média moderadamente mais alta no grupo com diabetes em relação ao grupo sem diabetes (130 mmHg [120-142] versus 126 mmHg [120–136]). Pacientes com DM apresentaram incidência significativamente maior de linfopenia (44,5% versus 32,6%) e maior proporção de elevação de leucócitos (11,3% versus 6,6%) e contagem de neutrófilos (17,2% versus 9,9%) no sangue periférico, em relação à indivíduos que não vivem com a diabetes. Foi descrito ainda que 18,8% dos pacientes com DM versus 13,2% do grupo de pacientes que não vivem com a doença apresentaram uma saturação de oxigênio de pulso (SpO₂) < 95% (ZHU *et al.*, 2020).

Simultaneamente, marcadores séricos elevados, indicando inflamação (proteína C reativa, PCR [57,0% versus 42,4%] e procalcitonina [33,3% versus 20,3%]), diminuição da função renal (creatinina [12,0% versus 5,0%]) e aumento do status da coagulação (dímero D [50,5% versus 33,3%]), foram encontrados com mais frequência no grupo DM2 (ZHU *et al.*, 2020). A ativação da coagulação está intimamente relacionada à resposta inflamatória sustentada (GUO *et al.*, 2020).

Comparando-se as complicações, os indivíduos com diabetes apresentaram maior ocorrência de SDRA (16,9% versus 7,2%), lesão cardíaca aguda (7,3% versus 3,0%), lesão renal aguda (3,9% versus 0,8%), choque séptico (3,8% versus 1,0%), e coagulação intravascular disseminada (CID) (0,5% versus 0,2%) em relação ao grupo não diabetes. A taxa de mortalidade hospitalar também foi significativamente maior em pacientes com DM pré-existente em relação aos que não vivem com a doença (7,8% versus 2,7%). Desse modo, foi visto que esses pacientes pertencentes ao grupo de

risco necessitam receber um tratamento mais integrado e intenso, a fim de gerenciar o curso da COVID-19 (ZHU *et al.*, 2020).

Outras evidências apontam que algumas enzimas, como LDH (desidrogenase láctica), HBDH (alfahidroxibutirato desidrogenase), ALT (alanina aminotransferase) e GGT (gama-GT), estavam anormalmente elevadas no sangue de pacientes com COVID-19 e DM, indicando possível lesão do miocárdio, rim e fígado. Esse resultado é compatível com a ampla distribuição dos receptores ECA2 para SARS-CoV-2 e também justifica parcialmente porque pacientes morreram por falência de múltiplos órgãos (GUO *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o distanciamento social e o confinamento doméstico de toda a população foram adotados em escala mundial como medida de contenção da disseminação da infecção. Tem se recomendado ainda que pacientes com DM deem seguimento ao seu tratamento habitual e mantenham um adequado controle glicêmico, de modo a reduzir o risco de infecção e, em caso de contaminação, a modular a gravidade da expressão clínica do COVID-19 (GIUSTINA, A.; MARAZUELA, M.; PUIG-DOMINGO, M. 2020).

Dentro dessa conjuntura, em que o DM se tornou um dos fatores de risco principais para desfechos desfavoráveis na maior pandemia do século XXI, fazem-se imperativas pesquisas de evidências que avaliem o impacto de determinados fatores de risco na severidade do quadro clínico da COVID-19 em pacientes com diabetes.

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os fatores de risco relacionados à severidade da COVID-19 em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.

1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar a associação entre o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e a severidade da COVID-19.

Avaliar a associação entre o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e o desfecho.

1.3 PROBLEMA

Há registros de que o índice de complicações do COVID-19 em pacientes com diabetes é superior ao dos que não vivem com a doença. Portanto, acredita-se que a fisiopatologia da diabetes influencie o curso da virose, podendo causar pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS) — com insuficiência renal aguda e insuficiência cardíaca aguda —, choque séptico, e óbito.

1.4 JUSTIFICATIVA

Pacientes com DM1 ou DM2 que apresentaram COVID-19, na maioria dos estudos já existentes sobre o tema, apresentavam maior risco de pneumonia grave, liberação de enzimas relacionadas à lesão tecidual, respostas excessivas à inflamação não controlada e estado hipercoagulável associado à desregulação do metabolismo da glicose. Desse modo, os níveis dos marcadores séricos relacionados à inflamação, como neutrófilos, IL-6, PCR, ferritina sérica, índice de coagulação, dímero D, são significativamente mais altos nesse grupo de pacientes, se comparado ao grupo de pessoas que não vivem com a diabetes, o que justifica a rápida deterioração pelo COVID-19, indicando um pior prognóstico (GUO *et al.*, 2020).

Com base nesse cenário, percebe-se a necessidade de novas pesquisas que investiguem a possível associação entre DM e o espectro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 a fim de aprimorar o manejo clínico do paciente e aumentar as chances de obter desfechos positivos - em contrapartida ao que se tem sido observado em escala mundial.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Indivíduos acometidos por Diabetes Mellitus apresentam risco aumentado de desenvolver uma série de problemas de saúde, inclusive evoluindo para o óbito, gerando altos custos médicos, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade, os quais são refletidos em anos vividos com

incapacidade (*Years Lived with Disability* - YLD) e anos de vida perdidos (*Years of Life Lost* - YLL). De acordo com Safiri *et al.* (2019), o número de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (*Disability Adjusted Life Years*) devido ao DM2 em todo o mundo foi de 66,3 milhões, com uma taxa padronizada por idade de 801,5 DALYs por 100.000 habitantes.

Em adição à disfunção causada por DM, casos graves de COVID-19 podem progredir rapidamente para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Nesse cenário, diversas publicações sugerem essenexo causal (Barron *et al.* de 2020; Ian Huang *et al.*; Zhu *et al.* de 2020), as quais suscitaram em estudos analíticos, descritivos e meta-análises, que a taxa de mortalidade em portadores de DM era maior quando comparada à dos que não vivem com a doença.

Relata-se que o DM2 tem correlação com agravo de pacientes com COVID-19 devido ao comprometimento do sistema imunológico, principalmente a imunidade inata, apresentando respostas disfuncionais de citocinas pró-inflamatórias. O estresse oxidativo, como resultado da hiperglicemia sustentada, foi postulado como um contribuinte para injúrias pulmonares por microangiopatias (ZHU, 2020).

Foi exposto ainda que o DM2 e a obesidade superexpressam a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nos tecidos pulmonar, cardíaco, renal, pancreático, hepático, gastrointestinal, além de ter envolvimento nas respostas anti-inflamatórias. Logo, assumindo que o SARS-CoV-2 se utiliza desta para entrada nas células do hospedeiro, há maior suscetibilidade de infecção respiratória e falência de múltiplos órgãos (ZHU, 2020). Além disso, sugere-se que a infecção pelo vírus reduz a funcionalidade dessa enzima, permitindo o acúmulo tóxico de angiotensina II, uma vez que sua transformação em angiotensina 1-7 tem propriedades vasodilatadoras e antifibróticas, garantindo efeito pulmonar protetor.

Segundo Yang *et al.* (2020), a HAS é a comorbidade mais frequentemente observada em pacientes com COVID-19. Suspeitou-se que a alta prevalência da infecção poderia se dar pelo uso de terapias anti-hipertensivas como o uso de de inibidores da ECA (iECA) ou de de

bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) devido à evidências experimentais de que essas drogas aumentariam a expressão da ECA2; no entanto, tais evidências foram obtidas apenas em estudos *in vitro* e em animais, de Arendse (2019) e Igase (2005) respectivamente. Dadas suas diferenças estruturais com a ECA, alvo dos iECA, a ECA2 não representa um alvo dessas drogas.

Conforme os relatórios iniciais de Roncon *et al.* (2020) sobre 8.910 pacientes com COVID-19 de 11 países, não foi detectada associação entre os iECA ou BRA e o maior risco de morte hospitalar. O estudo de caso-controle populacional realizado por Mancina *et al.* (2020) na Lombardia, região italiana particularmente afetada pela pandemia, produziu conclusões semelhantes. No estudo de Meng *et al.* (2020) foi possível observar até mesmo uma menor taxa de doenças graves e uma tendência a uma menor resposta inflamatória em 17 pacientes com COVID-19 tratados com iECA ou BRA versus 25 pacientes que receberam outras terapias anti-hipertensivas.

De fato, análises retrospectivas de paciente com COVID-19 não demonstraram acréscimo de risco de morte intra-hospitalar associado ao uso dos iECA e tampouco de BRA (ZHU, 2020).

Na análise de uma coorte de 5.693 pacientes com COVID-19 no Reino Unido, realizada por Williamson *et al.* (2019), concluiu-se que o controle glicêmico inadequado, prévio à admissão hospitalar e estimado utilizando como parâmetro os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), estava associado a um alto risco de óbito durante a internação hospitalar.

Os achados de outra coorte de Holman *et al.* (2020), também sugeriram um maior risco de mortalidade por COVID-19 em pacientes com DM1 ou DM2 com HbA1c superior a 86 mmol/mol (10%) em comparação com aqueles com HbA1c inferior a 48 mmol/mol (6,5%). Em contrapartida, no estudo CORONADO (2020) não foi observada associação entre as concentrações de HbA1c e o desfecho composto primário (óbito e intubação traqueal para ventilação mecânica (VM) nos primeiros 7 dias após a admissão hospitalar) em pacientes com DM internados com COVID-19. Deve-se ressaltar que o valor médio de HbA1c (65 mmol/mol [8,1%]) na admissão neste estudo foi superior aos valores médios de HbA1c (54 mmol/mol [7,1%]) na população francesa

pareada por idade em um estudo separado, mostrando um índice glicêmico mais elevado. Em um modelo ajustado para variáveis sociodemográficas e comorbidades, o risco relativo (RR) para óbito hospitalar foi maior em pacientes com HbA1c de 58 mmol/mol (7,5%) ou mais (RR=3,36, IC 95%: 2,18 – 2,56) do que naqueles com HbA1c mais baixa (RR=1,50, IC 95%: 1,40 - 1,60) ou naqueles sem medição recente de HbA1c (RR=1,87, IC 95%: 1,63 - 2,16).

Segundo Bornstein *et al.* (2020), para pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve, as terapias usuais de redução de glicose podem ser continuadas se o paciente realizar a dieta adequadamente e uma monitorização da glicemia capilar mais frequente. Já os pacientes internados por COVID-19 grave podem precisar da substituição dos medicamentos orais pela insulinoterapia, levando em conta fatores como gravidade do quadro, estado nutricional, controle glicêmico real, risco de hipoglicemia, função renal e interações medicamentosas. Embora tenha ocorrido esta recomendação, piores resultados clínicos e perfil de resultados laboratoriais em pacientes em uso de insulina em comparação com aqueles em metformina no estudo de Chen *et al.* (2020).

No entanto, a análise destes resultados deve ser cautelosa devido ao potencial de confusão pela indicação, uma vez que a insulinoterapia pode ter sido prescrita simplesmente porque o DM era mais grave. Em acordo com essa hipótese, Sardu *et al.* (2020) concluíram que a infusão de insulina permitiu atingir as metas glicêmicas e melhorar os resultados em pacientes com hiperglicemia com COVID-19.

Uma possível explicação para a alta prevalência de envolvimento renal nos pacientes com desfecho desfavorável seria a presença de doença renal crônica (DRC) prévia. Estes pacientes teriam um estado pró-inflamatório de base, associado ao que a própria DM2 desenvolve, com os consequentes déficits funcionais já expostos anteriormente (BETJES *et al.*, 2013).

Outra explicação seria a de que muitos dos pacientes com COVID-19 não foram admitidos em estágio precoce da infecção devido ao grande número de pacientes e à alta demanda por leitos hospitalares, o que pode ter afetado as taxas de complicações e de dispersão da doença (CHENG *et al.*, 2020).

Foi demonstrado na literatura por Cheng *et al.* (2020) que a internação em unidades de terapia intensiva (UTI), a necessidade de VM e o desfecho de

óbito tiveram relação com o nível sérico elevado de creatinina à admissão dos pacientes com COVID-19. Além disso, o desenvolvimento de injúria renal aguda (IRA) durante a hospitalização também foi mais propenso nos pacientes com DRC. Já havia sido estabelecida a relação da DRC com um risco aumentado de óbito em pacientes com infecção pelo vírus Influenza A subtipo H1N1 por Jung *et al.* (2011) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por Chu *et al.* (2005). Portanto, os pacientes com alterações na função renal devem ter cuidados redobrados na prática clínica, sobretudo quanto ao suporte hemodinâmico adequado ao evitar o uso de drogas nefrotóxicas.

O envolvimento da injúria renal em pacientes com COVID-19 parece ser multifatorial. Primeiramente, Zhou *et al.* (2020) afirma que o novo coronavírus pode exercer efeitos citopáticos diretos sobre tecido renal, além do uso da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) como um receptor de entrada celular. Em segundo lugar, a deposição de complexos imunes dos antígenos virais e mecanismos efetores imunológicos virais específicos poderiam danificar o tecido renal. No entanto, Chu *et al.* (2005) mostrou que as microscopias renais de pacientes com SRAG tinham aspecto normal, indo contra a presença de glomerulonefrite imunomediada ativa, com a ressalva da necessidade de estudos posteriores sobre o tema em pacientes com COVID-19. Por fim, as citocinas e mediadores celulares induzidos pelo vírus exercem efeitos indiretos sobre o tecido renal, causando hipóxia, choque e rabdomiólise.

Em pacientes com dislipidemia, o teor de colesterol sistêmico é aumentado, o que pode levar a um aumento no número de receptores ECA2 nas jangadas lipídicas das células e facilitam a penetração do SARS-CoV-2 neles. O papel de lipoproteínas e seus receptores na penetração de SARS-CoV-2 em células requer mais pesquisas bioquímicas (KOČAR; REŽEN; ROZMAN, 2021).

Em um estudo *in vitro*, a depleção do colesterol ligado à membrana em células que expressavam a ECA2 foi acompanhada da redução da infectividade do SARS-CoV, uma vez que a ligação da proteína *spike* - que o vírus usa para adentrar a célula - diminuiu em 50%. Nos pacientes dislipidêmicos, supõe-se que o número dessas pontes lipídicas esteja aumentado (GLENDE *et al.*, 2008).

Em uma metanálise conduzida por Atmosudigdo *et al.* (2021) que incluiu 3.663 pacientes com COVID-19, 18% eram dislipidêmicos, ocorrendo uma taxa de mortalidade maior neste grupo, assim como aumento também no risco de curso clínico grave da infecção. Esta associação adversa foi vista sobretudo em homens mais idosos e hipertensos por meio de uma análise de regressão. Os resultados se repetem nas diversas metanálises da revisão citada, corroborando para piores desfechos clínicos em pacientes dislipidêmicos em vigência de infecção por COVID-19 (SURMA *et al.*, 2021).

A literatura também apresenta como grande preditor de COVID-19 grave os níveis baixos de HDL colesterol (HDL-c) e altos de triglicerídeos antes ou durante a internação, apontando o perfil lipídico como marcador sensível de inflamação e que deve ser medido nos pacientes com COVID-19 (MASANA *et al.*, 2021).

Porém, ao contrário do impacto negativo da obesidade/sobrepeso no risco clínico de 124 pacientes com COVID-19 que foram submetidos à VM, a dislipidemia não trouxe maiores riscos de complicações nas conclusões de Simonnet; Chetboun e Poissy (2020).

As diferenças entre os diversos achados podem ser devido a alguns fatores principais, como a própria variação no critério diagnóstico de dislipidemia utilizado em cada um dos estudos, que explica a grande diferença de incidência da comorbidade observada nos estudos americanos e chineses. Além disso, as rápidas mudanças no metabolismo lipídico devido ao quadro infeccioso dificultam a definição se a dislipidemia já estava presente ou desenvolveu-se no curso da COVID-19. Por último, assumiu-se que a dislipidemia poderia fazer apenas parte do grupo de comorbidades agravantes do quadro clínico na infecção pelo novo coronavírus, junto à obesidade e à DM2, e não isoladamente aumentando o risco de morbimortalidade destes pacientes (SURMA *et al.*, 2021).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal, descritivo e analítico.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado por meio da análise presencial de prontuários no Hospital Universitário João de Barros Barreto, localizado na cidade de Belém-PA, e remotamente, por meio de entrevista via ligação telefônica.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

A população alvo do estudo foi formada por indivíduos de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que foram atendidos ambulatorialmente ou internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto com diagnóstico confirmado de COVID-19 e, previamente, de Diabetes Mellitus tipo 2. Os pacientes foram selecionados por conveniência, observando-se os critérios de inclusão e o aceite em participar da pesquisa.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados critérios de inclusão: indivíduos de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, atendidos ambulatorialmente ou internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto entre 01 de agosto de 2020 e 31 de julho de 2021, com diagnóstico confirmado de COVID-19 e, previamente, de Diabetes Mellitus.

A definição de caso confirmado de COVID-19 foi feita com base em: i) critério clínico; ii) critério clínico-epidemiológico; iii) critério clínico-imagem; iv) critério laboratorial em indivíduo não vacinado contra COVID-19, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde (2020).

As definições dos critérios utilizados foram:

- 1) Critério clínico: caso de Síndrome Gripal (SG) ou SRAG associado à anosmia (disfunção olfativa) OU à ageusia (disfunção gustatória) aguda sem outra causa pregressa.
- 2) Critério clínico - epidemiológico: caso de SG ou SRAG com histórico de contato próximo ou domiciliar, nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais e dos sintomas com caso confirmado para COVID-19.
- 3) Critério clínico - imagem: caso de SG ou SRAG ou óbito por SRAG que não foi possível confirmar por critério laboratorial E que apresente pelo menos uma das seguintes alterações tomográficas:
 - a) OPACIDADE EM VIDRO FOSCO periférico, bilateral, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”);
OU
 - b) OPACIDADE EM VIDRO FOSCO multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”); OU
 - c) SINAL DE HALO REVERSO ou outros achados de pneumonia em organização (observados posteriormente na doença).
- 4) Critério laboratorial em indivíduo não vacinado contra COVID-19: caso de SG ou SRAG com teste de:
 - a) BIOLOGIA MOLECULAR: resultado DETECTÁVEL para SARS-CoV-2 realizado pelos seguintes métodos: RT-PCR em tempo real; RT-LAMP.
 - b) IMUNOLÓGICO: resultado REAGENTE para IgM, IgA e/ou IgG* realizado pelos seguintes métodos :
 - i) Ensaio imunoenzimático (ELISA);
 - ii) Imunocromatografia (teste rápido) para detecção de anticorpos;
 - iii) Imunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA);
 - iv) Imunoensaio por quimioluminescência (CLIA);

- c) PESQUISA DE ANTÍGENO: resultado REAGENTE para SARS-CoV-2 pelo método de Imunocromatografia para detecção de antígeno.

Além destes, observou-se as seguintes definições:

1) DEFINIÇÃO 01: SÍNDROME GRIPAL (SG)

Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos.

2) DEFINIÇÃO 2: SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG)

Indivíduo com SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão ou dor persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada (cianose) dos lábios ou rosto.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não foram definidos critérios estritos de exclusão, de modo que a totalidade de pacientes que atendessem os critérios de inclusão foram selecionados e participaram do estudo.

3.6 COLETA E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

A partir da identificação dos potenciais participantes segundo os critérios de inclusão, feita pela análise dos prontuários, os pacientes foram contactados via ligação telefônica, a fim de confirmar algumas informações necessárias à própria inclusão no estudo, além de informações adicionais (sintomas, adesão ao tratamento).

Todas as informações acessadas nos prontuários e obtidas pelas entrevistas foram transcritas para uma planilha do Excel® e incluíam dados como sexo, idade, etnia, variáveis antropométricas, manifestações clínicas, resultados de exames laboratoriais, necessidade de internação devido a COVID-19 e desfecho (cura ou óbito).

Além disso, a partir das informações coletadas, os pacientes foram estratificados em diferentes graus de severidade em relação à COVID-19, sendo classificados clinicamente como assintomáticos, grau leve, grau moderado e doença grave, conforme Quadro a seguir.

Quadro 1. Tabela de Classificação de Sinais e Sintomas de COVID-19.

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Anosmia ❖ Ageusia ❖ Coriza ❖ Diarreia ❖ Dor abdominal ❖ Febre ❖ Mialgia ❖ Tosse ❖ Fadiga ❖ Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Tosse persistente + febre persistente diária ou ❖ Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou ❖ Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: ❖ Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto

Fonte: Ministério da Saúde, 2020.

3.7 ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram apresentados sob a forma de medidas de tendência central e dispersão, Intervalos de Confiança de 95% (IC95%) ou frequências absolutas e relativas, conforme a natureza das variáveis.

A normalidade foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. A associação entre a gravidade da COVID-19 e as variáveis sexo e raça foi investigada por meio do teste G de independência e o teste Exato de Fisher foi utilizado para testar a associação entre as variáveis clínicas e o desfecho. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as idades dos pacientes segundo a gravidade da doença e, em relação ao desfecho, a idade foi comparada pelo teste de Mann-Whitney. O teste de Mann-Whitney também foi utilizado para comparar as variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes que evoluíram para cura ou óbito.

As tabelas foram construídas utilizando o programa Excel 2019 e os gráficos foram gerados pelo programa GraphPad Prism 9.3.1. Os testes foram executados com o auxílio dos programas GraphPad Prism 9.3.1 e BioEstat 5.4 e foi utilizado nível de significância alfa igual a 5%.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O Projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto (CEP/HUJBB) sob Parecer No 4.095.804, em 18/06/202.

Haja vista que os dados coletados serão informações referentes aos pacientes de material já coletado e autorizado, baseado na Resolução 466/12 que trata da Justificativa da ausência de TCLE. Ademais, os dados ainda não descritos em prontuários serão solicitados via ligação telefônica. Tais medidas são imprescindíveis em época de COVID-19, pois é necessário preservar a saúde de todos os envolvidos na pesquisa, de modo que a ida do paciente ao hospital para coletar informações torna-se inviável pois expõe tanto o entrevistado quanto o entrevistador.

4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 101 pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), todos dislipidêmicos, acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no estado do Pará, no ano de 2021, que tiveram COVID-19 nas formas assintomática ou leve (n=62), moderada (n=32), ou grave (n=7), confirmada por critérios clínicos e/ou laboratoriais segundo o Ministério da Saúde (2021).

A Tabela 1 apresenta o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos participantes do estudo, onde é possível observar que grande parte dos indivíduos analisados (72,3%) apresentava Hb1Ac \geq 7%, sugerindo descompensação do DM. Alterações macrovasculares ocorreram na maioria dos pacientes (91,6%), sendo evidenciadas por alteração em ITB, além do fato de que todos eram portadores de dislipidemia. Adicionalmente, a obesidade foi observada em 58% do grupo e hipertensão arterial sistêmica em 76,2%.

Inflamação, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade desempenham papel importante no desenvolvimento de complicações vasculares (DOMINGUETE, 2016). Segundo Zhu (2020), a obesidade coexiste com o DM e as doenças cardiovasculares e muitas literaturas demonstram que a obesidade é etiologia confirmada desses agravos.

Tabela 1. Caracterização do perfil epidemiológico, clínico e laboratorial pacientes com diabetes mellitus tipo 2 acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, com diagnóstico de COVID-19. Belém/PA, 2021.

Variável	n (%)	IC95%	Média (desvio-padrão)	IC95%
Sexo				
Masculino	52 (51,5)	41,9 – 61,0		
Feminino	49 (48,5)	39,0 – 58,1		
Raça				
Branca	33 (32,7)	24,3 – 42,3		
Negra	33 (32,7)	24,3 – 42,3		
Parda	35 (34,6)	26,1 – 44,3		
Classificação obesidade				
Eutrófico ou sobrepeso	42 (42)	32,8 – 51,8		
Obesidade	58 (58)	49,2 – 66,2		
Hipertensos	77 (76,2)	67,1 – 83,5		
ITB alterado^a	87 (91,6)	84,3 – 95,7		
Hb1Ac (%)				
< 7	28 (27,7)	19,9 – 37,2		
≥ 7	73 (72,3)	62,9 – 80,1		
Dislipidemia	101 (100)	86,3 – 100		
IMC (kg/m²)			30,9 (4,5)	30,0 – 31,8
Idade (anos)			59,8 (9,3)	58,0 – 61,6
Tempo diagnóstico de DM (anos)			9,6 (6,5)	8,3 – 10,8
Hb1AC (%)			8,2 (1,8)	7,8 – 8,5
Tempo HAS (anos)^c			9,5 (8,1)	7,7 – 11,4
Tempo dislipidemia (anos)			8,0 (6,6)	6,7 – 9,3
CT (mg/dL)^b			183,5 (36,5)	176,2 – 190,7
HDL-c (mg/dL)			37,9 (8,6)	36,2 – 39,6
TFG (mL/min/1,73m²)			86,4 (23,9)	81,7 – 91,1
Creatinina (mg/dL)			0,9 (0,4)	0,9 – 1,0
ITB^a			0,8 (0,1)	0,8 – 0,9

IMC: índice de massa corporal. DM: diabetes mellitus. Hb1Ac: hemoglobina glicada. HAS:

hipertensão arterial sistêmica. CT: colesterol total. HDL-c: colesterol de alta densidade. TFG:

taxa de filtração glomerular. ITB: índice tornozelo-braquial. ^an=95. ^bn=100. ^cn=77. Fonte:

Pesquisa de campo e prontuário, 2021.

A Tabela 2 exibe a distribuição dos pacientes estudados segundo o sexo, a raça e a classificação clínica da COVID-19, não sendo observada diferença significativa entre as proporções sexuais ou raciais em função da forma clínica ($p=0,3173$ e $p=0,7389$, respectivamente).

Apesar do presente estudo não evidenciar relação na apresentação clínica da doença com a variável sexo, o estudo produzido por Barron *et al.* (2020), que incluiu uma amostra de 2.864.670 pacientes com DM2, registrou 7434 óbitos, sendo em sua maioria no sexo masculino (64,6%).

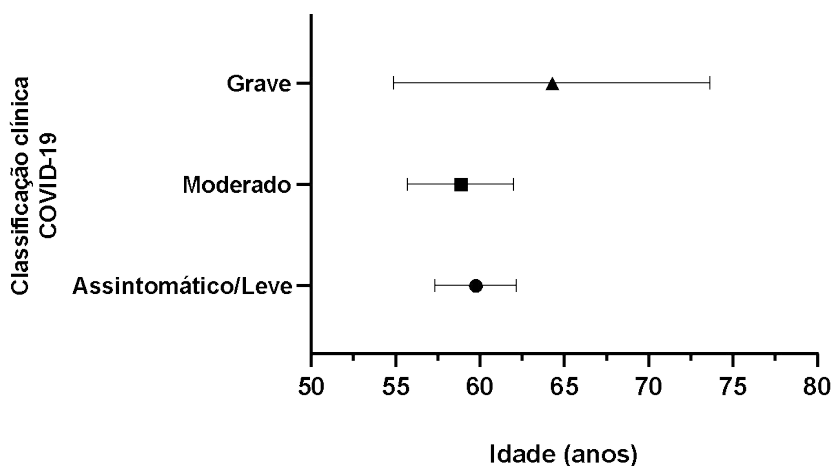
Quanto à raça, em detrimento ao encontrado no presente estudo, percebe-se em outros que, pacientes negros apresentam maiores prevalências de obesidade, diabetes, hipertensão e doença renal crônica do que pacientes brancos. Dessa forma, um espaço amostral maior pode corroborar com a ideia de a etnia possuir relação com maiores chances de internação hospitalar, entretanto, a raça negra isolada não foi associada com maior mortalidade (razão de risco para morte vs. raça branca, 0,89; IC 95% = 0,68 - 1,17) (PRICE-HAYWOODE, 2020).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, segundo o sexo, a raça e a classificação clínica da COVID-19. Belém/PA, 2021.

Variável	Classificação clínica da COVID-19			p-valor*
	Assintomático/Leve n (%)	Moderado n (%)	Grave n (%)	
Sexo				
Masculino	35 (56,5)	15 (46,9)	2 (28,6)	0,3173
Feminino	27 (43,5)	17 (53,1)	5 (71,4)	
Raça				
Negra	20 (32,2)	12 (37,5)	1 (14,2)	0,7389
Branca	19 (30,7)	11 (34,4)	3 (42,9)	
Parda	23 (37,1)	9 (28,1)	3 (42,9)	

*Teste G de independência. Fonte: Pesquisa de campo e prontuário, 2021.

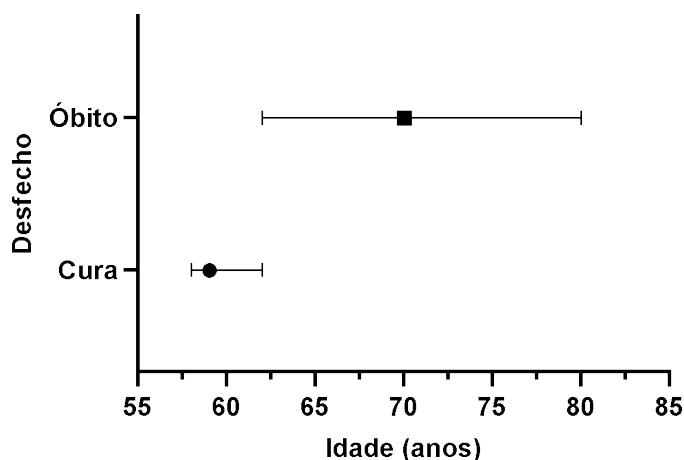
Figura 1. Idade dos pacientes (média e IC 95%) com diabetes mellitus tipo 2 acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, segundo a classificação clínica da COVID-19. Belém/PA, 2021.



p=0,5786 (Teste de Kruskal-Wallis). Dados apresentados sob a forma de média e IC 95%.
 Fonte: Pesquisa de campo e prontuário, 2021.

Quanto à idade, os pacientes tinham em média $59,8 \pm 9,2$ anos (IC 95% 41,5 – 78,1), sendo as médias semelhantes entre as formas clínicas da COVID-19 (p=0,5786).

Figura 2. Idade dos pacientes (média e IC 95%) com diabetes mellitus tipo 2 acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, segundo o desfecho. Belém/PA, 2021.



p=0,0051 (Teste de Mann-Whitney). Dados apresentados sob a forma de média e IC 95%.
 Fonte: Pesquisa de campo e prontuário, 2021.

Considerando a maior incidência de comorbidades em pacientes de idade mais avançada é esperado que o óbito seja mais frequente nesse grupo, conforme os resultados demonstrados. Tal afirmativa é corroborada pelo estudo publicado na revista *The Lancet* de Barron *et al.* (2020), no qual dos 7.434 pacientes com DM2, que tiveram como desfecho o óbito, 79,2% tinham mais de 70 anos (70 - 79 28,2%, \geq 80 51%), demonstrando idade média de 77,9 anos. A razão de chances para indivíduos com menos de 40 anos foi de 0,012 (IC 95% 0,010 - 0,014), enquanto para indivíduos com 80 anos ou mais foi 9,20 (IC 95% 8,83 - 9,58). Reforçou-se então a tese de que as taxas de mortalidade aumentam substancialmente por faixa etária (BARRON, 2020).

Tabela 3. Comparação do perfil clínico dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, segundo o desfecho. Belém/PA, 2021.

Variável	Desfecho		p-valor*
	Cura	Óbito	
IMC (kg/m²)			
Média ± desvio padrão	31,0 ± 4,6	29,0 ± 3,1	0,3115
IC95%	30,1 – 32,0	25,8 – 32,3	
Tempo DM (anos)			
Média ± desvio padrão	9,1 ± 6,4	17,2 ± 4,2	0,0020 [†]
IC95%	7,8 – 10,4	12,8 – 21,5	
Hb1Ac (%)			
Média ± desvio padrão	8,1 ± 1,8	8,3 ± 1,3	0,6867
IC95%	7,8 – 8,5	6,9 – 9,7	
Tempo HAS (anos)			
Média ± desvio padrão	9,1 ± 7,9	16,0 ± 9,1	0,0679
IC95%	7,2 – 10,9	4,8 – 27,2	
Tempo dislipidemia (anos)			
Média ± desvio padrão	7,8 ± 6,5	12,3 ± 7,5	0,1692
IC95%	6,4 – 9,1	4,4 – 20,2	
CT (mg/dL)			
Média ± desvio padrão	181,8 ± 36,4	210,0 ± 28,1	0,0373 [†]
IC95%	174,3 – 189,2	180,5 – 239,5	
HDL-c (mg/dL)			
Média ± desvio padrão	38,1 ± 8,6	36,0 ± 7,9	0,2603
IC95%	36,3 – 39,8	27,7 – 44,3	
TFG (mL/min/1,73m²)			
Média ± desvio padrão	88,3 ± 22,7	57,0 ± 25,3	0,0050 [†]
IC95%	83,6 – 92,9	30,4 – 83,5	
Creatinina (mg/dL)			
Média ± desvio padrão	0,9 ± 0,4	1,2 ± 0,5	0,0300 [†]
IC95%	0,8 – 1,0	0,8 – 1,7	
ITB			
Média ± desvio padrão	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7718
IC95%	0,8 – 0,8	0,8 – 0,9	

*Teste de Mann-Whitney. [†]Estatisticamente significativo. IMC: índice de massa corporal. DM: diabetes mellitus. Hb1Ac: hemoglobina glicada. HAS: hipertensão arterial sistêmica. CT: colesterol total. HDL-c: colesterol de alta densidade. TFG: taxa de filtração glomerular. ITB: índice tornozelo-braquial. Fonte: Pesquisa de campo e prontuário, 2021.

Ainda que o nosso estudo não tenha mostrado significância estatística na associação do controle glicêmico com o desfecho, o estudo multicêntrico produzido por Zhu *et al.* (2020), revelou que indivíduos internados com COVID-19 que possuíam hemoglobina glicada (HB1AC) <10 mmol/L

apresentaram mortalidade marcadamente menor em comparação àqueles de mal controle e HB1AC >10 mmol/L. No entanto, um controle glicêmico excessivamente rígido pode aumentar o risco de hipoglicemia grave, o que também pode levar a um aumento da mortalidade (GUTIERREZ, 2019). Desse modo, a variabilidade glicêmica tem se mostrado um importante indicador e um possível preditor de risco para morte e outras complicações em indivíduos com DM2 (FORBES, 2018).

Tabela 4. Distribuição dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 acompanhados no Ambulatório Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, segundo o perfil clínico e o desfecho. Belém/PA, 2021.

Variável	Desfecho		p-valor*
	Cura n (%)	Óbito n (%)	
Obesidade			
Sim	38 (40,4)	3 (50)	0,6869
Não	56 (59,6)	3 (50)	
DAOP			
Presente	81 (91,0)	6 (100)	>0,9999
Ausente	8 (9,0)	-	
Hb1Ac (%)			
< 7	27 (28,4)	1 (16,7)	>0,9999
≥ 7	68 (71,6)	5 (83,3)	
TFG (mL/min/1,73m²)			
< 60	11 (11,6)	4 (66,7) [†]	0,0041 [†]
≥ 60	84 (88,4) [†]	2 (33,3)	
HAS			
Sim	72 (75,8)	5 (83,3)	>0,9999
Não	23 (24,2)	1 (16,7)	

*Teste Exato de Fisher. [†]Estatisticamente significativo. [‡]Frequência significativamente maior. DAOP: Doença Arterial Obstrutiva Periférica. Hb1Ac: hemoglobina glicada. TFG: Taxa de Filtração Glomerular. HAS: hipertensão arterial sistêmica. Fonte: Pesquisa de campo e prontuário, 2021.

Os pacientes que evoluíram para o óbito eram em média 10,8 anos mais velhos (p=0,0051), possuíam maior tempo de diagnóstico de DM (17,2 vs. 9,1 anos; p=0,0020), maior média de colesterol total (210,0 vs. 181,8 mg/dL; p=0,0373), maior concentração média de creatinina (1,2 vs. 0,9 mg/dL;

$p=0,0300$) e eram mais frequentes entre os que possuíam TFG < 60 mL/min/1,73m² ($p=0,0041$), sem outras associações em relação ao perfil clínico.

É descrita na literatura a correlação entre doenças crônicas e mortalidade na Covid-19, sendo que também é possível a ocorrência do sentido inverso, com o surgimento de doenças sistêmicas após o quadro infeccioso (ALYAMMAHI, 2020).

Não houve maior incidência de obesidade nos pacientes que foram a óbito no estudo (50% vs. 40,4%; $p>0,6869$). Em contrapartida, sabe-se que obesidade e DM2 possuem nexos causais entre elas e, na literatura, é documentada a maior mortalidade de pacientes com diabetes obesos quando comparados aos indivíduos de IMC menor que 30kg/m² (AGARWAL, 2020). Vale mencionar que pacientes mais jovens quando internados parecem apresentar IMC mais elevado (ZHU, 2020). Ambas patologias estão aumentando substancialmente no mundo e são fatores de risco importantes para diversas infecções, complicações pós infecções e mortalidade por infecções graves, em decorrência de possuírem efeitos deletérios na imunidade do hospedeiro. A obesidade de forma independente cursa com mecanismos restritivos e inflamatórios que afetam a função pulmonar, permitindo maior suscetibilidade a afecções respiratórias, hospitalizações, admissões em UTI e morte (ZHU, 2020).

Ao comparar-se o perfil clínico e o desfecho de cura ou óbito na população analisada, é observado que a taxa de filtração glomerular <60 mL/min/1,73m² apresentou maior prevalência no grupo óbito (66,7% vs. 11,6%; $p<0,005$). Apesar de poucos estudos demonstrarem a relação de Doença Renal Crônica com formas severas de Covid-19, isso pode ser evidenciado quando se combinam trabalhos, como foi o caso de meta-análise realizada por HENRY e LIPPI (2020), que evidenciou tal relação ao confrontar dados de pacientes com formas severas e não-severas de infecção por SARS-COV-2. Apesar de não delimitar o acometimento de nefropatia somente em pacientes portadores de DM, tais achados sugerem relação concordante com os resultados encontrados neste trabalho.

Em meta-análise realizada por de ALMEIDA-PITITTO *et al.* (2020), foi evidenciado que o Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial e Doença Cardiovascular se comportam como fatores de risco para severidade e mortalidade em pessoas com Covid-19.

No presente estudo foi observada a elevada prevalência de pacientes hipertensos no grupo desfecho de óbitos, porém sem relevância estatística quando comparado ao grupo de cura (83,3% vs. 75,8%; $p>0,99$), não se apresentando como um fator de risco adicional. No entanto, os níveis de colesterol total, que se comportam como preditores de risco cardiovascular, foram mais altos em pacientes que evoluíram para óbito após infecção por COVID-19.

5 DISCUSSÃO

Em virtude da natureza de nosso estudo, no qual foram incluídos 101 pacientes acompanhados no serviço de Endocrinologia do Hospital João de Barros Barreto, as comorbidades mais prevalentes nos pacientes com COVID-19 foram a DM (100%), a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) (86,1%) e a HAS (76,2%). Portanto, corrobora-se com os dados de Yang *et al.* (2020), uma vez que a HAS é a doença que não encontra-se diretamente relacionada com a fisiopatologia da DM mas frequentemente observada, enquanto que a DAOP relaciona-se intimamente com a vasculopatia diabética.

Apesar da prevalência de HAS ter sido relativamente maior no grupo que evoluiu para óbito (83,3% vs. 75,8%) do que os que evoluíram para cura, não foi encontrada associação entre a presença desta patologia e piores desfechos isoladamente. Todavia, apoiamos a visão de que estes pacientes geralmente possuem mais comorbidades crônicas simultaneamente e média de idade, e, devido às lesões vasculares, uma tendência a desenvolver mais complicações durante o quadro de COVID-19.

Não foi avaliado o uso das terapias anti-hipertensivas dos pacientes incluídos no estudo, porém visto os resultados populacionais de Roncon *et al.*; Mancia *et al.* (2020) e Meng *et al.* (2020), é improvável que o uso destes medicamentos guarde relação com piores quadros clínicos nos pacientes em vigência de COVID-19.

Quanto às terapias de redução glicêmica utilizadas, não foram analisados dados referentes à internação ou controle glicêmico dos pacientes durante ou após a vigência de COVID-19. Assim, apenas pode-se pontuar que, tal como Sardu *et al.* (2020) mostraram, o uso da insulinoterapia em detrimento de terapias orais pode ser benéfico em desfechos clínicos nos pacientes que têm essa indicação principalmente pela gravidade do quadro durante a internação, de forma individualizada, e não necessariamente pelos níveis glicêmicos apresentados.

Esta indicação mais cautelosa e individualizada mostra-se imperativa pelo prejuízo da hipoglicemia em pacientes já críticos, uma vez que resultados conflitantes na literatura, conforme Chen *et al.* (2020) avaliaram que o uso de

insulinoterapia trouxe piores desfechos clínico-laboratoriais para os pacientes em relação ao uso de metformina.

Em relação ao maior tempo de diagnóstico de DM influenciar em um prognóstico mais sombrio, tem-se conhecimento de que tal fato ocorra em consequência do comportamento de uma doença crônica e progressiva mal controlada que origina angiopatias a nível micro e macrovascular, como exposto no artigo de Forbes *et al.* (2013).

Os resultados trazidos por nosso estudo corroboram fortemente com a associação entre DRC e piores desfechos clínicos, principalmente no grupo de pacientes que evoluiu para óbito. Esta relação já era observada na infecção pelo vírus Influenza A subtipo H1N1 no estudo de Jung *et al.* (2011) e de pacientes com SRAG no estudo de Chu *et al.* (2005).

Particularmente, a presença de DRC e níveis elevados de creatinina prévios ou durante a internação hospitalar foram as condições mais impactantes e consolidadas na literatura nos quadros de COVID-19, corroborando achados de Cheng *et al.* (2020) no que tange à maior necessidade de uso de VM e de evolução para o óbito. Seja este envolvimento renal pelos efeitos citopáticos diretos no tecido renal (ZHOU *et al.*, 2020) ou pela provável ocorrência de uma glomerulonefrite imunomediada em pacientes infectados pelo SARS-CoV (CHU *et al.*, 2005), indicam-se medidas nefroprotetoras benéficas no curso da doença nestes pacientes, sobretudo no ambiente hospitalar e em pacientes de curso clínico moderado a grave, como a monitorização hemodinâmica e da função renal, a detecção e manejo precoces de anormalidades renais e limitando ao máximo o uso de drogas nefrotóxicas (CHENG *et al.*, 2020).

A associação entre dislipidemia e piores desfechos mostrou-se contraditória mesmo na literatura, na qual Atmosudigdo *et al.* (2021) concluíram que houve taxas de mortalidade (RR = 1,39; IC 95%: 1,02 – 1,88; p = 0,010) e de gravidade no curso clínico (RR = 1,39; IC 95%: 1,03 – 1,87; p = 0,008) 39% maiores no grupo de dislipidêmicos, associação de maior frequência em pacientes com HAS e de maior idade, com desfechos similares corroborados por Surma *et al.* (2020). Além disso, Masana *et al.* (2020) avaliaram que baixos níveis de HDL-c e altos níveis de triglicérides associaram ao curso clínico grave da COVID-19.

Porém, ao contrário do impacto negativo da obesidade/sobrepeso no risco clínico de 124 pacientes com COVID-19 que foram submetidos à VM, a dislipidemia não trouxe maiores riscos de complicações (OR = 0,68; IC 95%: 0,24 – 1,97; p = 0,48) (SIMONNET, A.; CHETBOUN, M; POISSY, J., 2020).

Em nosso estudo, somente foram avaliados os níveis de colesterol total (CT) e HDL-c, sendo os resultados significativos apenas para os níveis de CT nos pacientes que evoluíram para óbito. Desta forma, pontuamos que, assim como Surma *et al.*, (2020) afirmam para a dislipidemia e HAS, é provável que esta associação seja mais um agravante dentro do quadro clínico e de comorbidades que os pacientes mais graves desenvolveram durante a infecção pelo COVID-19, contribuindo para o estado pró-inflamatório sistêmico próprio do DM2, e não como um fator isoladamente de pior prognóstico para estes pacientes.

6 CONCLUSÃO

Diante da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, o presente estudo visou demonstrar a ação desse vírus em pacientes com a comorbidade supracitada, tendo-se notado que quanto maior o tempo de diagnóstico de diabetes tipo 2, maior concentração média de creatinina, taxa de filtração glomerular $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, e maior média de colesterol total, maiores as chances de o paciente evoluir a óbito.

REFERÊNCIAS

APICELLA, M. *et al.* **COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes.** *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020. Volume 8, Issue 9, 782 - 792.

BRASIL, M. DA S. **Painel de casos de doença pelo COVID-19 no Brasil.** Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 19 de maio de 2020.

BETJES, M.G. **Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease.** *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9: 255-265

BORNSTEIN, S.R. *et al.* **Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19.** *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2020; 8: 546-550.

CARIOU, B. *et al.* **Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study.** *Diabetologia*, 2020.

CHEN, Y. *et al.* **Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication.** *Diabetes Care*, 2020; 43: 1399-1407.

CHENG Y. *et al.* **Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19.** *Kidney International*, 2020 May;97(5):829-838.

CHU, K. H. *et al.* **Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome.** *Kidney International.* 2005; 67: 698-705.

GIUSTINA, A.; MARAZUELA, M.; PUIG-DOMINGO, M. **COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology.** *Endocrine*, 2020.

GLENDE, J. *et al.* **Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2.** *Virology.* 2008;381(2):215–21.

GUAN, W. *et al.* **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *The New England Journal of Medicine*, p. 13, 2020.

GUO, W. *et al.* **Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis**

of COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, n. March, p. 1–9, 2020.

HUSSAIN, A.; BHOWMIK, B.; MOREIRA, N. C. DO V. **COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress.** *Diabetes Research and Clinical Practice*, n. January, 2020.

HOLMAN, N. *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 Endocrinology*, 2020.

JUNG, J. Y. *et al.* **Acute kidney injury in critically ill patients with pandemic influenza A pneumonia 2009 in Korea: a multicenter study.** *Journal of Critical Care*. 2011; 26: 577-585.

KOČAR, E.; REŽEN, T.; ROZMAN, D. **Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: basic concepts and clinical applications.** *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 1866; 2021 (2): 158849.

KUMAR, A. *et al.* **Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations.** *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 14, p. 303–310, 2020.

LIBRARY, S. P. **COVID-19 and diabetes.** [s.l.: s.n.]. v. 3

MANCIA, G. *et al.* **Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19.** *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 2431-2440.

MASANA, L. *et al.* **Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity.** *Sci Rep*. 2021;11(1):7217.

MENG, J. *et al.* **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 757-760.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Definições Operacionais: Casos Suspeitos e Confirmados de COVID-19.** Ministério da Saúde: Coronavírus, Artigos, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Coronavirus disease (COVID-19)**

pandemic. OMS. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 19 de maio de 2020.

SARDU, C. *et al.* **Outcomes in patients with hyperglycemia affected by Covid-19: can we do more on glycemic control?** *Diabetes Care*. 2020; 43: 1408-1415.

SIMONNET, A.; CHETBOUN, M.; POISSY, J. **High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation.** *Obesity*. 2020;28(7):1195–9.

SURMA, S.; BANACH, M.; LEWEK, J. **COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection.** *Lipids Health Dis* 20, 141 (2021).

WILLIAMSON, E. *et al.* **Factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients.** *J Chem Inf Model*. 2019; 53: 1689-1699.

YANG, J. *et al.* **Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 94: 91-95.

ZHOU, P. *et al.* **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** *Nature*, 2020; 579: 270-273.

ZHU, L. *et al.* **Clinical and Translational Report Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes.** *Cell Metabolism*, p. 1–10, 2020.

FORBES, JM; COOPER, ME. **Mechanisms of diabetic complications.** American Physiological Society, 2013; p. 137-188.

FORBES, A. *et al.* **Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study.** *THE LANCET Diabetes & Endocrinology*, 2018; v: 6, p. 476-486.

SAFIRI, S. *et al.* **Prevalence, Deaths and Disability-Adjusted-Life-Years (DALYs) Due to Type 2 Diabetes and Its Attributable Risk Factors in 204**

Countries and Territories, 1990-2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; v: 13.

De ALMEIDA-PITITTO, B. *et al.* **Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis.** *Diabetology & metabolic syndrome*, 2020; 12:75.

DOMINGUETI, CP. *et al.* **Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications.** *Journal of diabetes and its complications* vol. 30,4 (2016): 738-45.

BARRON, E. *et al.* **Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study.** *The lancet. Diabetes & endocrinology* vol. 8,10 (2020): 813-822.

GUTIERREZ, RR. *et al.* **Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes.** *BMJ* 2019;367:l5887.

ALYSMAHI, SK., *et al.* **The dynamic association between COVID-19 and chronic disorders: an updated insight into prevalence, mechanisms and therapeutic modalities.** *Infection, Genetics and Evolution* 87 (2021): 104647.

LIPPI, G. *et al.* **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm.** *Ann Transl Med*, 2020. 8(7):497.

APÊNDICE A - SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título: AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO RELACIONADOS À
SEVERIDADE DE COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES.

Eu, Karem Miléo Felício, portadora do CPF n°, Pesquisadora Responsável pelo projeto intitulado “AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO RELACIONADOS À SEVERIDADE DE COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES”, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE para a realização deste projeto de pesquisa, tendo em vista que os dados coletados serão informações referentes aos pacientes de material já coletado e autorizado, e os dados ainda não descritos em prontuários serão solicitados via ligação telefônica. Tais medidas são imprescindíveis para preservar a saúde do paciente em época de COVID-19, na qual expor o paciente à ida ao hospital para coletar informações torna-se inviável.

Trata-se de um estudo analítico, observacional, retrospectivo e transversal, o qual consistirá em entrevista dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus (tipo 1 ou tipo 2) que apresentaram COVID-19, e análise de dados clínicos, exames laboratoriais, e exames de imagem dos mesmos, a fim de correlacionar à severidade da infecção, sendo o período de análise de agosto de 2020 a julho de 2021.

Declaro:

- a) Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- b) O acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;

c) Assegurar o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização.

d) Assegurar a não utilização as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;

e) O pesquisador responsável estabelece salvaguardas seguras para confidencialidades dos dados de pesquisa;

f) Os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;

g) Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado;

Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Resolução 466 de 2012, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados.

Belém, 21 de dezembro de 2020.



Pesquisador(a) Responsável



Pesquisador(a) Responsável

APÊNDICE B - DECLARAÇÃO DOS PESQUISADORES

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto,

Eu, Karem Mileo Felício, responsável pela pesquisa intitulada **“AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO RELACIONADOS À SEVERIDADE DE COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES”**, declaro que eu e todos os pesquisadores da pesquisa:

- Assumimos o compromisso de cumprir os Termos da Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde e demais resoluções complementares à mesma;
- Assumimos o compromisso de zelar pela privacidade e pelo sigilo das informações, que serão obtidas e utilizadas para o desenvolvimento da pesquisa;
- Os materiais e as informações obtidas no desenvolvimento deste trabalho serão utilizados apenas para se atingir os objetivos previstos nesta pesquisa e não serão utilizados para outras pesquisas sem o devido consentimento dos voluntários;
- Não há qualquer acordo restritivo à divulgação pública dos resultados;
- Os resultados da pesquisa serão tornados públicos através de publicações em periódicos científicos e/ou em encontros científicos, quer sejam favoráveis ou não, respeitando-se sempre a privacidade e os direitos individuais dos participantes da pesquisa;
- O CEP-HUJBB será comunicado da suspensão ou do encerramento da pesquisa por meio de relatório apresentado anualmente ou na ocasião da suspensão ou do encerramento da pesquisa com a devida justificativa;
- Esta pesquisa ainda não foi iniciada.

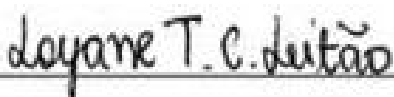
Belém, 21 de dezembro de 2020.



Pesquisador Responsável



Pesquisador Responsável



Demais pesquisadores