

Estado da publicação: O preprint foi submetido para publicação em um periódico

Diabetes como um fator associado ao óbito hospitalar por COVID-19 no Brasil, 2020

Thiago Santos Garces, George Józ Bezerra Sousa, Virna Ribeiro Feitosa Cestari, Raquel Sampaio Florêncio, Lara Lúcia Ventura Damasceno, Maria Lúcia Duarte Pereira, Thereza Maria Magalhães
Moreira

<https://doi.org/10.1590/S1679-49742022000100021>

Submetido em: 2022-02-21

Postado em: 2022-02-21 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)



Como citar este artigo:

Garces TS; Sousa GJB; Cestari VRF; Florêncio RS; Damasceno LLV; Pereira MLD et al. Diabetes como um fator associado ao óbito hospitalar por COVID-19 no Brasil, 2020. Epidemiol Serv Saude [preprint]. 2022 [citado 16 jan 2022]:[23 p.]. Disponível em: [10.1590/S1679-49742022000100021](https://doi.org/10.1590/S1679-49742022000100021)

ARTIGO ORIGINAL

**Diabetes como um fator associado ao óbito hospitalar por COVID-19
no Brasil, 2020**

**Diabetes as a factor associated with hospital death from COVID-19 in
Brazil, 2020**

**La diabetes como factor asociado a la muerte hospitalaria por COVID-
19 en Brasil, 2020**

Título resumido: *Óbito por COVID-19 e diabetes*

Thiago Santos Garces¹ - orcid.org/0000-0002-1670-725X

George Jó Bezerra Sousa¹ - orcid.org/0000-0003-0291-6613

Virna Ribeiro Feitosa Cestari¹ - orcid.org/0000-0002-7955-0894

Raquel Sampaio Florêncio¹ - orcid.org/0000-0003-3119-7187

Lara Lídia Ventura Damasceno² - orcid.org/0000-0002-0496-5622

Maria Lúcia Duarte Pereira¹ - orcid.org/0000-0002-7685-6169

Thereza Maria Magalhães Moreira¹ - orcid.org/0000-0003-1424-0649

¹ Universidade Estadual do Ceará, Programa de Pós-Graduação 'Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde', Fortaleza, CE, Brasil.

² Universidade Estadual do Ceará, Graduação em Enfermagem, Fortaleza, CE, Brasil.

Correspondência: Thiago Santos Garces | thiogarces0812@hotmail.com

Recebido em 05/10/2021 | Aprovado em 31/01/2022

Editora Associada: Doroteia Aparecida Höfelmann- orcid.org/0000-0003-1046-3319

RESUMO

Objetivo: Analisar a associação entre diabetes *mellitus* e óbito hospitalar por COVID-19 no Brasil, de fevereiro a agosto de 2020. **Métodos:** Estudo transversal, sobre casos notificados como síndrome gripal no Sistema de Informação de Vigilância da Gripe, positivos para COVID-19 e hospitalizados. A magnitude da associação do diabetes com o óbito foi estimada por regressão de Poisson robusta. **Resultados:** Foram analisados

dados de 397.600 casos hospitalizados, dos quais 32,0% (n=127.231) evoluíram a óbito. A prevalência de óbito entre pessoas com diabetes foi de 40,8% (RP=1,41 – intervalo de confiança de 95% [IC_{95%}]: 1,39;1,42). Após ajustes por variáveis sociodemográficas, sinais e sintomas, comorbidades e condições de gravidade, observou-se que o óbito foi 1,13 vezes mais frequente entre aqueles com diabetes (IC_{95%}: 1,12;1,14). **Conclusão:** Treze a cada cem óbitos por COVID-19 ocorreram em indivíduos com diabetes *mellitus*, destacando-se a suscetibilidade dessa população e a necessidade de controle dessa doença crônica.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus*; Infecções por Coronavírus; Mortalidade; Hospitalização; Estudos Transversais.

ABSTRACT

Objective: to analyze the association between diabetes and hospital death from COVID-19 in Brazil, between February and August 2020.

Methods: Cross-sectional study with cases reported as flu-like syndrome in the Influenza Surveillance Information System, positive for COVID-19 and hospitalized. The magnitude of the association between diabetes and death was estimated by robust Poisson regression. **Results:** data from 397,600 hospitalized cases were analyzed, of which 32.0% (n=127,231) died. The prevalence of death among people with diabetes was 40.8% (PR=1.41 – Confidence Interval of 95% [95%CI]: 1.39;1.42). After adjusting for sociodemographic variables, signs and symptoms, comorbidities and conditions of severity, it was observed that death was 1.13 times more frequent among those with diabetes (95%CI 1.12;1.14). **Conclusion:** thirteen out of one hundred deaths from

COVID-19 occurred in individuals with diabetes, highlighting the susceptibility of this population and the need to control this chronic disease.

Keywords: Diabetes Mellitus; Coronavirus Infections; Mortality; Hospitalization; Cross-Sectional Studies.

RESUMEN

Objetivo: analizar la asociación entre diabetes y muerte hospitalaria por COVID-19 en Brasil, de febrero a agosto de 2020. **Métodos:** Estudio transversal con casos notificados como síndrome gripal en el Sistema de Información de Vigilancia de Influenza, positivos a COVID-19 y hospitalizados. La magnitud de la asociación entre diabetes y muerte se estimó mediante regresión de Poisson robusta. **Resultados:** se analizaron datos de 397.600 casos hospitalizados, de los cuales 32,0% (n=127.231) fallecieron. La prevalencia de muerte entre las personas con diabetes fue 40,8% (RP=1,41 – intervalo de confianza del 95% [IC_{95%}]: 1,39;1,42). Después de ajustar por variables sociodemográficas, signos y síntomas, comorbilidades y condiciones de gravedad, se observó que la muerte era 1,13 veces más frecuente entre los diabéticos (IC_{95%} 1,12;1,14). **Conclusión:** trece de cada cien muertes por COVID-19 ocurrieron en individuos con diabetes, destacando la susceptibilidad de esta población y la necesidad de control de esta enfermedad crónica.

Palabras-clave: Diabetes Mellitus; Infecciones por Coronavirus; Índice de Severidad de la Enfermedad; Mortalidad; Hospitalización; Estudios Transversales.

INTRODUÇÃO

Nos dois últimos anos, a ciência tem procurado identificar características clínicas associadas à gravidade da COVID-19, entre elas o papel do diabetes *mellitus* na morbimortalidade da doença. Indivíduos com diabetes *mellitus* costumam apresentar quadros de COVID-19 de maior gravidade, conforme observado em outras pandemias de infecções virais, a exemplo da síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2003, influenza (H1N1) em 2009 e infecção por coronavírus na síndrome respiratória do Oriente Médio em 2012.¹⁻³

É frequente a associação do diabetes a outras condições clínicas, como hipertensão arterial, sobrepeso e doenças cardiovasculares e renais.⁴ Quanto à evolução clínica do portador de diabetes hospitalizado por COVID-19, tem-se observado que a presença de comorbidades influencia o prognóstico clínico,⁵ e que a infecção pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) parece contribuir para o agravamento das alterações clínicas consequentes à hiperglicemia, aumentando o risco de emergências diabéticas e morte.⁵ O principal fator atribuído às complicações da COVID-19 em diabéticos relaciona-se à microangiopatia associada à doença e à potencial toxicidade direta do SARS-CoV-2 nos tecidos metabolicamente relevantes, incluindo células beta pancreáticas, alvos da ação da insulina.^{6,7} Outra hipótese para o agravamento da COVID-19 em diabéticos atribui-se a inflamação e o estresse oxidativo, e consequentemente a resistência à insulina, à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), na patogênese do diabetes tipo 2 e COVID-19.⁸

No que se refere ao cenário do Brasil, até junho de 2021, dados apontavam para mais de 18 milhões de pessoas infectadas pelo novo coronavírus e mais de 500 mil óbitos pela doença COVID-19 registrados, o que coloca o país em destaque na ocorrência de

casos no cenário internacional da pandemia. Por conseguinte, as evidências acumuladas sobre o agravamento do prognóstico da COVID-19 em diabéticos têm preocupado cientistas de todo o mundo, sobretudo de países com elevada prevalência de ambas doenças, tal qual o Brasil.³

Assim, torna-se relevante a melhor compreensão do papel do diabetes no óbito por COVID-19 em um país com a quarta maior prevalência de diabetes no mundo, principalmente quando se reconhece o potencial sindêmico dessas doenças.⁹ Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi analisar a associação do diabetes *mellitus* com o óbito hospitalar por COVID-19 no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, realizado nos meses de novembro de 2020 a fevereiro de 2021, sobre casos de COVID-19 notificados no Sistema de Informação de Vigilância da Gripe (SIVEP-Gripe) no período de fevereiro a agosto de 2020. O SIVEP-Gripe, um sistema de informações em saúde brasileiro, e reúne dados epidemiológicos nacionais de casos suspeitos e confirmados de qualquer doença com sintomas gripais, inclusive a COVID-19. O SIVEP-Gripe dispõe de dados sociodemográficos, clínico-laboratoriais, de comorbidades e internações.

Foram incluídos no estudo os casos notificados e confirmados de pessoas hospitalizadas com sintomas gripais e resultado positivo no teste *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) para SARS-CoV-2, em todo o território nacional. Também se estabeleceu, como critério de inclusão nesta pesquisa, a internação hospitalar pela doença. Segundo protocolos nacionais, casos internados são aqueles que apresentam

sintomas gripais moderados e graves, e com resultado positivo para o exame confirmatório de COVID-19.

A exposição principal do estudo foi apresentar diabetes (sim; não), seja constatada em autorrelato, durante entrevista de admissão, seja confirmada laboratorialmente, durante internação, devidamente registrada no sistema de notificação. Já o desfecho principal foi o óbito (sim; não), registrado no sistema de notificação.

Foram consideradas as seguintes variáveis, entendidas como possíveis confundidoras da associação entre diabetes *mellitus* e óbito por COVID-19:

a) Sociodemográficas:

- Faixa etária (em anos: jovem [menos de 18]; adulto [18 a 59]; idoso [60 ou mais]), criada a partir da variável 'idade'.
- Sexo (masculino; feminino).
- Escolaridade (analfabeto; ensino fundamental, 1º ciclo; ensino fundamental, 2º ciclo; ensino médio; ensino superior).

b) Sinais e sintomas clínicos

- Vômito, diarreia, dispneia, febre, saturação <95% (sim; não)

c) Comorbidades

- Pneumopatias, doenças neurológicas, doenças hepáticas, cardiopatias, doenças renais, imunodepressão (sim; não).

d) Condições de gravidade durante a hospitalização

- Infecção nosocomial e internação em leito de terapia intensiva (sim; não).

O modelo teórico utilizado para aferir a associação da presença de diabetes *mellitus* no óbito por COVID-19 foi criado na plataforma *online* DAGitty (www.dagitty.net). Ressalta-se que o gráfico acíclico direcionado (nomeação originada

da sigla em inglês, DAG) demonstra o modelo teórico formulado pelos pesquisadores, que estabeleceram possíveis relações entre variáveis confundidoras ou mediadoras de associação e, ainda, vieses de seleção e informação.¹⁰

No DAG apresentado para este artigo (Figura 1), é possível observar que se testou a relação direta da associação entre ter diabetes e óbito por COVID-19, uma vez que fazem parte do estudo somente pessoas hospitalizadas pela segunda condição. Também é possível identificar as possíveis variáveis mediadoras dessa associação, como a infecção nosocomial e a gravidade (identificada como internação em leito de terapia intensiva). As demais variáveis foram definidas, no modelo teórico, como possíveis confundidoras de associação.

Para análise de dados, inicialmente realizou-se a análise descritiva das variáveis. As variáveis categóricas foram descritas por frequências simples e relativas. A associação entre elas e o desfecho 'óbito' foi conferida por meio do teste qui-quadrado de Pearson.

Para testar a hipótese apresentada no DAG, de uma relação direta entre diabetes e COVID-19, foi aplicada regressão de Poisson com estimador de variância robusta, adotando-se p-valor <0,20 para entrada no modelo. Essa regressão foi inserida devido à elevada prevalência do desfecho.¹¹ Assim, primeiramente, verificou-se a associação do diabetes com o desfecho em um modelo bruto e, em seguida, realizaram-se ajustes pelos potenciais fatores confundidores, conforme apresentado na Figura 1. Dessa forma, o conjunto de ajustes mínimos suficientes para estimar o efeito ajustado do diabetes no óbito foi feito pela inclusão das variáveis sociodemográficas (idade, sexo e escolaridade), sinais e sintomas (vômito, diarreia, febre, dispneia, anosmia e saturação <95%) e comorbidades ou agravos associados (pneumopatias, doença neurológica, asma, doença hepática, disfunção renal, imunodepressão e cardiopatia) no modelo de regressão.

O modelo final foi definido após completo ajuste das variáveis confundidoras (sociodemográficas; sinais e sintomas; comorbidades). Calculou-se a força de associação por meio da razão de prevalências (RP) e intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}). A adequação dos modelos foi avaliada segundo o valor de pseudo R² (utilizado para desfechos binários), que mostrou o quanto o modelo pode explicar a variação dos dados apresentados: espera-se que quanto maior o pseudo R², melhor o modelo. Além disso, foi utilizado o critério de informação de Akaike (AIC) e o critério de informação Bayesiano (BIC), pelos quais se espera do menor valor o melhor ajuste.

O estudo não foi submetido a aprovação prévia de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pois o acesso ao banco de dados é livre, na internet, disponibilizado pelo Ministério da Saúde do Brasil, sem qualquer identificação dos casos notificados, como nome ou endereço. Os pesquisadores cumpriram, igualmente, as orientações éticas para o manuseio, análise e publicação dos dados, conforme preconizam as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS) de nº 466, publicada em 12 de dezembro de 2012, e a de nº 510, de 7 de abril de 2016.

RESULTADOS

O banco de dados extraído da plataforma SIVEP-Gripe continha um total de 1.048.575 notificações até o fim do período estudado. Dessas notificações, 359.575 correspondiam a casos com diagnóstico descartado para COVID-19, 271.334 não dispunham o resultado de teste diagnóstico, 12.776 tratavam-se de casos não hospitalizados e 7.693 sem informação sobre data de internação, sendo igualmente desconsiderados e retirados da amostra. Portanto, a base para esta pesquisa constituiu-se de um total de 397.600 casos confirmados para COVID-19 e hospitalizados. A aplicação

dos critérios de exclusão reduziu o total de dados ausentes (*missing values*) das variáveis estudadas para menos de 1%. Entre as variáveis analisadas, os percentuais de informações ignoradas sobre as variáveis ‘sexo’ e ‘escolaridade’ foram de 0,02% (n=84) e 0,8% (n=3.184), respectivamente.

Do total de 397.600 casos de COVID-19 em diabéticos hospitalizados no Brasil, 32,0% (n=127.231) evoluíram para óbito. A prevalência do óbito entre as pessoas com diabetes foi de 40,8%, com associação estatística do referido desfecho ($p<0,001$). Na Figura 2 observa-se aumento da letalidade da COVID-19 quando associado ao diabetes em todos os meses estudados, tendo variado de 2.712 (28,6%) a 5.067 (50,1%) no período selecionado. A Tabela 1 retrata a caracterização dos óbitos por COVID-19, bem como sua associação com variáveis sociodemográficas e processos patológicos, com associação ao desfecho ($p<0,001$).

A razão de prevalências bruta da associação entre diabetes e óbito por COVID-19 foi de 1,48 (IC_{95%}: 1,39;1,42) (Tabela 2). Após ajuste pelos fatores sociodemográficos (modelo 2), a razão de prevalências passou a ser de 1,20 (IC_{95%}: 1,19;1,21). Na análise ajustada da associação do diabetes com o óbito por COVID-19, pelas variáveis relativas aos sinais e sintomas clínicos e a presença de comorbidades, o valor da RP passou a ser de 1,17 (IC_{95%}: 1,16;1,18) e 1,13 (IC_{95%}: 1,12;1,14), respectivamente nos modelos 3 e 4. No modelo final, o diabetes apresentou prevalência de óbito 13% mais elevada entre os brasileiros hospitalizados por COVID-19 (Tabela 2).

No modelo bruto, obteve-se: $R^2=0,6\%$; AIC=541.244,00; BIC=541.265,8. Em contraste, o modelo final apresentou: $R^2=7,6\%$; AIC=500.612,9; BIC=500.874,1 (Tabela 2). A aplicação de critérios de ajuste indicados no método confirmou o modelo final como o mais adequado para as estimativas do desfecho apresentado.

DISCUSSÃO

O estudo mostrou que no Brasil, a prevalência de óbito por COVID-19 entre os casos hospitalizados foi maior para indivíduos com diabetes *mellitus*, comparados aos não diabéticos, durante os meses de fevereiro a agosto de 2020. Tais resultados contribuem para um maior conhecimento do perfil clínico de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 e entendimento de como doenças crônicas podem afetar o prognóstico de COVID-19.

A associação do diabetes com os óbitos por COVID-19 permaneceu, ainda que em menor magnitude, após os ajustes pelos fatores de confusão (variáveis sociodemográficas; sinais e sintomas clínicos; comorbidades), como demonstrado em outros estudos.^{12,13}

Este trabalho apresenta algumas limitações. A principal refere-se à informação relativa ao diagnóstico do diabetes, a variável preditora principal, autorreferida. A segunda limitação consiste no uso de dados secundários, obtidos para fins clínicos e não de pesquisa, e pode representar problemas de incompletude ou inadequações no preenchimento, interferindo nos resultados encontrados, embora os critérios de inclusão e exclusão aplicados possibilitassem reduzir esse viés. Outro fator limitante é o elevado número de informações ignoradas para algumas variáveis. Por exemplo, mesmo com os critérios aplicados pelos autores na seleção da base populacional, a variável ‘obesidade’ não foi considerada por apresentar elevado percentual de dados ausentes. Finalmente, a análise restrita a casos hospitalizados pode ter superestimado a associação do diabetes com o óbito por COVID-19. Porém, trata-se de um estudo de base hospitalar, em que (i) os casos de diabetes têm mais chance de alcançar maior gravidade e maior número de comorbidades e (ii) os casos de COVID-19 tendem a ser moderados ou severos.

Diversos estudos buscaram melhor caracterizar os perfis clínicos da infecção pelo novo coronavírus, inclusive os sinais e sintomas mais comuns, e identificar fatores associados ao prognóstico da COVID-19. No Brasil, como na maioria dos países em desenvolvimento,¹⁴ o diabetes foi identificado como causa de incapacidade prematura e de mortalidade, conforme evidenciado por estudo¹⁵ que revelou 61% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 terem vindo a óbito e apresentarem pelo menos uma comorbidade, com destaque para a cardiopatia e o diabetes.

A literatura relata diferentes níveis de prevalência de casos com combinação de diabetes e COVID-19, em diversos países do mundo. Na Itália, por exemplo, estudos mostram uma variação de 17 a 35% de prevalência das doenças combinadas.¹⁶ Revisão sistemática com metanálise de efeitos aleatórios mostrou 35% de chances de casos severos e 50% de aumento das chances de óbito em pacientes diabéticos com COVID-19;¹⁷ estudo transversal brasileiro evidenciou 46,9% de prevalência de diabetes e COVID-19;¹⁸ e coorte histórica, acompanhada em cidade do Nordeste brasileiro, teve 5,5%, e destes, 49,1% evoluíram a óbito.¹⁹

Diversas hipóteses podem explicar a associação de diabetes e óbito por COVID-19 entre pacientes hospitalizados. Uma delas é a de que o diabetes, enquanto uma doença crônica, altera as funções metabólicas e com isso, as respostas imunológicas, tornando os portadores dessa doença mais susceptíveis a infecções pelo SARS-CoV-2. Em indivíduos com diabetes, os processos metabólicos, importantes mediadores dos mecanismos de defesa, não atuam adequadamente no sentido de proteger o organismo contra danos fisiológicos decorrentes de infecções.¹⁹ Ademais, o diabetes aumenta o risco de fibrose pulmonar, distúrbios pulmonares obstrutivos e redução da função respiratória, que podem também diminuir a oxigenação dos órgãos.²⁰

A concomitância dessas duas doenças ainda pode contribuir para a ocorrência de eventos tromboembólicos, pelo aumento do D-dímero e do fibrinogênio, potencializando os riscos de desfechos desfavoráveis nesses indivíduos. Estados de hipercoagulação associados com diabetes e COVID-19 podem gerar amputações. Pesquisa realizada nos Estados Unidos aponta que, durante a pandemia, diabéticos com COVID-19 tiveram 10,8 vezes mais chances de sofrer amputações de qualquer nível, e que a probabilidade de grande amputação (acima do nível do tornozelo) também aumentou.²¹ Nesse sentido, ressalta-se que o controle glicêmico é fundamental para a prevenção dessas condições.^{22,23}

Outro ponto relevante encontra-se no fato de os diversos níveis de isolamento social, adotados durante os meses de pandemia, terem alterado o estilo de vida das pessoas, sua maior presença em casa, aumentando a ansiedade e o consumo alimentar.²⁴ Isto pode ter implicado em maior consumo de calorias, menor gasto energético e instabilidade metabólica,^{25,26} justamente fatores de forte impacto em diabéticos por conta das alterações glicêmicas que a doença causa.

Conclui-se que a prevalência de óbito de casos de COVID-19 entre os diabéticos hospitalizados foi 13% maior, quando comparada à prevalência dos casos hospitalizados de COVID19 sem diabetes, no Brasil. Durante a pandemia, evidenciou-se maior vulnerabilidade à COVID-19 entre a população portadora de diabetes. Estes achados sugerem a necessidade da elaboração de estratégias de prevenção e manejo da COVID-19 em pessoas com diabetes *mellitus*.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Garces TS, Sousa GJB, Cestari VRF e Damasceno LLV atuaram na concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados. Florêncio RS, Pereira MLD e Moreira TMM contribuíram na revisão crítica relevante do conteúdo intelectual do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e resguardam responsabilidade por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesse que poderia se constituir em um impedimento para a publicação deste artigo.

FINANCIAMENTO

O autor Thiago Santos Garces recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, do Ministério da Educação (CAPES/MEC), na modalidade de bolsa de doutorado. N° do processo, se houver:

TRABALHO ACADÊMICO ASSOCIADO: não se aplica

REFERÊNCIAS

1. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1): e001343. doi: [10.1136/bmjdr-2020-001343](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343)
2. Down S. COVID-19 and diabetes. *Diabetes & Primary Care*. 2020;22(2):25-6.
3. Brito VP, Carrijo AMM, Olveira SV. Association between Diabetes Mellitus and the severity of COVID-19 and its potential mediating factors: a systematic review. *Rev Thema*. 2020;18:204-17. doi: [10.15536/thema.V18.Especial.2020.204-217.1820](https://doi.org/10.15536/thema.V18.Especial.2020.204-217.1820)
4. Souza CL, Oliveira MV. Fatores associados ao descontrole glicêmico de diabetes *mellitus* em pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde no Sudoeste da Bahia. *Cad Saude Colet*. 2020;28(1):153-64. doi: [10.1590/1414-462X202028010319](https://doi.org/10.1590/1414-462X202028010319)
5. Escosteguy CC, Eleuterio TA, Pereira AGL, Marques MRVE, Brandão AD, Batista JPM. COVID-19: estudo seccional de casos suspeitos internados em um hospital federal do Rio de Janeiro e fatores associados ao óbito hospitalar. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;30(1):e2020750. doi: [10.1590/S1679-49742021000100023](https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000100023)
6. Pérez-Martínez P, Sánchez FJC, Gómez JC, Gómez-Huelgas R. Resolviendo una de las piezas del puzle: COVID-19 y diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):507-10. doi: [10.1016/j.rce.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.003)
7. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. COVID-19 and diabetes: a complex bidirectional relationship. *Front Endocrinol*. 2020;11:582936. doi: [10.3389/fendo.2020.582936](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.582936)
8. Sourij H, Aziz F, Brauer A, Clardi C, Clodi M, Fasching P, et al. COVID-19 fatality prediction in people with diabetes and prediabetes using a simple score at hospital admission. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(2):589-98. doi: [10.1111/dom.14256](https://doi.org/10.1111/dom.14256)
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 4th ed. [Brussels]: International Diabetes Federation; 2009 [cited 2022 jan 12]. Available from: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=811&task=download>
10. Cortes TR, Faerstein E, Struchiner CJ. Use of causal diagrams in epidemiology: application to a situation with confounding. *Cad Saúde Pública*. 2016;32(8):e001033115. doi: [10.1590/0102-311X00103115](https://doi.org/10.1590/0102-311X00103115)
11. Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saude Publica*. 2008;42(6):992-8. doi: [10.1590/S0034-89102008000600003](https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000600003)
12. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):535-45. doi: [10.1016/j.dsx.2020.04.044](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044)
13. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review,

- meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403. doi: [10.1016/j.dsx.2020.04.018](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018)
14. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Especial: doença pelo coronavírus 2019. *Bol Epidemiol.* 2020 [citado 2022 jan 02];23. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim-epidemiologico-covid-19-no-23.pdf/view>
 15. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1.591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-81. doi: [10.1001/jama.2020.5394](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394)
 16. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382-6. doi: [10.15585/mmwr.mm6913e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2)
 17. Almeida-Pititto B, Dualib P, Zajdenverg L, Dantas JR, Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:75. doi: [10.1186/s13098-020-00586-4](https://doi.org/10.1186/s13098-020-00586-4)
 18. Garces TS, Sousa GJB, Florêncio RS, Cestari VRF, Pereira MLD, Moreira TMM. COVID-19 in a state fo Brazilian Northeast: prevalence and associated factors in people with flu-like syndrome. *J Clin Nurs.* 2020;29(21-22):4343-8. doi: [10.1111/jocn.15472](https://doi.org/10.1111/jocn.15472)
 19. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, Florêncio RS, Moreira TMM, Pereira MLD. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e123. doi: [10.1017/S0950268820001405](https://doi.org/10.1017/S0950268820001405)
 20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 21. Casciato DJ, Yancovitz S, Thompson J, Anderson S, Bischoff A, Ayres S, et al. Diabetes-related major and minor amputation risk increased during the COVID-19 pandemic. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2020;20:224. doi: [10.7547/20-224](https://doi.org/10.7547/20-224)
 22. Acquah S. Implications of COVID-19 pandemic on evolution of diabetes in malária-endemic african region. *J Diabetes Res.* 2020:8205261. doi: [10.1155/2020/8205261](https://doi.org/10.1155/2020/8205261)
 23. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108214. doi: [10.1016/j.diabres.2020.108214](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214)
 24. Wijaya I, Andhika R, Huang I. Hypercoagulable state in COVID-19 with diabetes mellitus and obesity: Is therapeutic-dose or higher-dose anticoagulant thromboprophylaxis necessary?. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):1241-2. doi: [10.1016/j.dsx.2020.07.015](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.015)

25. Biancalana E, Parolini F, Mengozzi A, Solini A. Short-term impact of COVID-19 lockdown on metabolic control of patients with well-controlled type 2 diabetes: a single-centre observational study. *Acta Diabetol.* 2020;58(4):431-6. doi: [10.1007/s00592-020-01637-y](https://doi.org/10.1007/s00592-020-01637-y)
26. Ghosh A, Arora B, Gupta R, Anoop S, Misra A. Effects of nationwide lockdown during COVID-19 epidemic on lifestyle and other medical issues of patients with type 2 diabetes in north India. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5): 917–20. doi: [10.1016/j.dsx.2020.05.044](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.044)

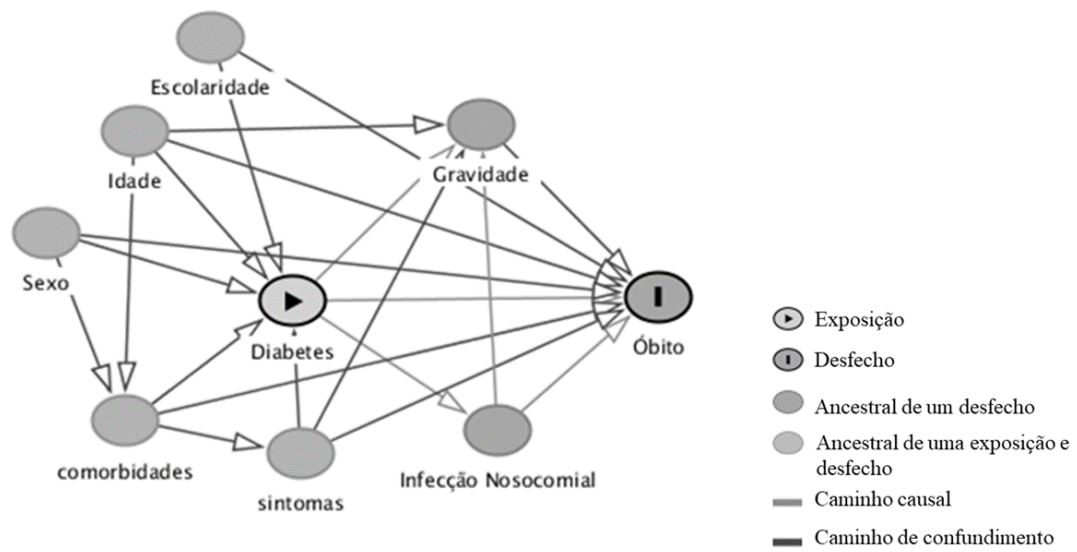
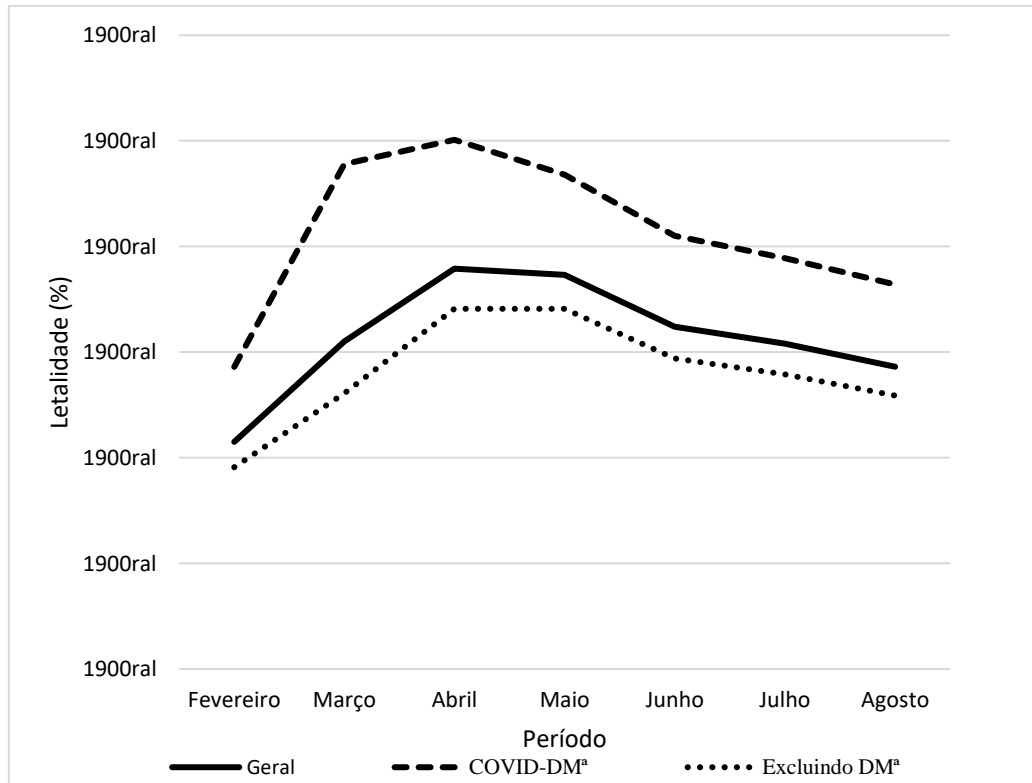


Figura 1 – Gráfico acíclico direcionado da relação entre diabetes *mellitus* e óbito por COVID-19



a) *Diabetes mellitus*

Figura 2 – Distribuição da letalidade por COVID-19 em pessoas hospitalizadas e no grupo de casos com ou sem diabetes *mellitus*

Tabela 1 – Características associadas ao óbito em pessoas hospitalizadas por COVID-19 (n=397.600), Brasil, 2020

Características	Total (%)	Óbito		p-valor
		Sim (%)	Não (%)	
Faixa etária (anos)				<0,001 ^a
<18	8.686 (2,2)	668 (7,7)	8.018 (92,3)	
18-59	191.489 (48,2)	38.555 (20,1)	152.934 (79,9)	
≥60	197.425 (49,6)	88.008 (44,6)	109.417 (55,4)	
Sexo				<0,001 ^a
Feminino	223.903 (56,3)	73.777 (32,9)	150.126 (67,1)	
Masculino	173.613 (43,7)	53.431 (30,8)	120.182 (69,2)	
Escolaridade				<0,001 ^a
Analfabeto	127.472 (32,3)	41.985 (32,9)	85.487 (67,1)	
Ensino fundamental – 1º ciclo	38.291 (9,7)	15.982 (41,7)	22.309 (58,3)	
Ensino fundamental – 2º ciclo	164.590 (41,7)	54.034 (32,8)	110.556 (67,2)	
Ensino Médio	43.335 (11,0)	10.888 (25,1)	32.447 (74,9)	
Ensino Superior	20.728 (5,3)	4.079 (19,7)	16.649 (80,3)	
Vômito				<0,001 ^a
Sim	32.135 (8,1)	8.580 (26,7)	23.555 (73,3)	
Não	365.465 (91,9)	118.651 (32,5)	246.814 (67,5)	
Diarreia				<0,001 ^a
Sim	54.249 (13,6)	13.779 (25,4)	40.470 (74,6)	
Não	343.351 (86,4)	113.452 (33,0)	229.899 (67,0)	
Anosmia				<0,001 ^a
Sim	15.692 (3,9)	2.999 (19,1)	12.693 (80,9)	
Não	381.908 (96,1)	124.232 (32,5)	257.676 (67,5)	
Dispneia				<0,001 ^a
Sim	281.356 (70,8)	99.179 (35,2)	182.177 (64,7)	
Não	116.244 (29,2)	24.052 (24,1)	88.192 (75,9)	
Febre				<0,001 ^a
Sim	257.978 (64,9)	76.893 (29,8)	181.085 (70,2)	
Não	139.622 (35,1)	50.338 (36,0)	89.284 (64,0)	

Pneumopatias				<0,001 ^a
Sim	14.964 (3,8)	7.589 (50,7)	7.375 (49,3)	
Não	382.636 (96,2)	119.642 (31,3)	262.994 (68,7)	
Doenças neurológicas				<0,001 ^a
Sim	15.875 (4,0)	8.356 (52,6)	7.519 (47,4)	
Não	381.725 (96,0)	118.875 (31,1)	262.850 (68,9)	
Asma				<0,001 ^a
Sim	10.695 (2,7)	2.750 (25,7)	7.945 (74,3)	
Não	386.905 (97,3)	124.481 (32,1)	262.424 (67,8)	
Doença hepática				<0,001 ^a
Sim	3.662 (0,9)	1.885 (51,5)	1.777 (48,5)	
Não	393.938 (99,1)	125.346 (31,8)	268.592 (68,2)	
Cardiopatias				<0,001 ^a
Sim	135.387 (34,0)	54.190 (40,0)	81.197 (60,0)	
Não	262.213 (66,0)	73.041 (27,9)	189.172 (72,1)	
Disfunção renal				<0,001 ^a
Sim	16.924 (4,3)	9.031 (53,4)	7.893 (46,6)	
Não	380.676 (95,7)	118.200 (31,0)	262.476 (69,0)	
Imunodepressão				<0,001 ^a
Sim	10.879 (2,7)	4.946 (45,5)	5.933 (54,5)	
Não	386.721 (97,3)	122.285 (31,6)	264.436 (68,4)	
Infecção nosocomial				<0,001 ^a
Sim	8.384 (2,1)	4.005 (47,8)	4.379 (52,2)	
Não	389.216 (97,9)	123.226 (31,7)	265.990 (68,3)	
Saturação <95%				<0,001 ^a
Sim	229.440 (57,7)	87.948 (38,3)	141.492 (61,7)	
Não	168.160 (42,3)	39.283 (23,4)	128.877 (76,6)	
Internação em unidade de terapia intensiva – UTI				<0,001 ^a
Sim	64.868 (16,3)	37.899 (58,4)	26.969 (41,6)	
Não	332.732 (83,7)	89.332 (26,8)	243.400 (73,2)	
TOTAL	397.600 (100,0)	127.231 (32,0)	270.369 (68,0)	

a) Teste qui-quadrado de Pearson

Tabela 2 – Associação entre diabetes *mellitus* e óbito em pessoas hospitalizadas por COVID-19 (n=394.337), Brasil, 2020

Modelos	Óbito			R ² d	AIC ^e	BIC ^f
	RP ^a	IC _{95%} ^b	p-valor ^c			
Modelo 1 (bruto)^g	1,41	1,39;1,42	<0,001	0,6%	541.244,0	541.265,8
Modelo 2^h	1,20	1,19;1,21	<0,001	4,1%	519.680,3	519.778,3
Modelo 3ⁱ	1,17	1,16;1,18	<0,001	5,3%	512.731,6	512.894,9
Modelo 4^j	1,13	1,12;1,14	<0,001	5,9%	509.829,0	510.068,4

a) RP: razão de prevalências; b) IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%; c) p-valor referente a análise de regressão de Poisson robusta; d) R²: coeficiente de determinação da regressão; e) AIC: critério de informação de Akaike; f) BIC: critério de informação Bayesiano; g) Modelo 1: diabetes *mellitus*; h) Modelo 2: Modelo 1 + faixa etária + sexo + escolaridade; i) Modelo 3: Modelo 2 + vômito + diarreia + febre + dispneia + anosmia + saturação <95%; j) Modelo 4: Modelo 3 + pneumopatias + doença neurológica + asma + doença hepática + disfunção renal + imunodepressão + cardiopatia.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.