

## **Associação entre a hiperglicemia e os piores desfechos em pacientes internados por COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva em Maceió**

### **Association between hyperglycemia and worse outcomes in patients admitted by COVID-19 to an intensive care unit in Maceió**

DOI:10.34119/bjhrv5n6-036

Recebimento dos originais: 10/10/2022

Aceitação para publicação: 08/11/2022

#### **Guilherme Fernandes Góis Dantas**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: guilhermefernandesgd98@gmail.com

#### **Louise Aragão Barbosa**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: louisearagao@gmail.com

#### **Aline dos Santos Carvalho**

Mestre em Ciências Médicas

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: alinethe@yahoo.com.br

### **RESUMO**

No final do ano de 2019, surgiram os primeiros casos da COVID-19 na China, e em cerca de um mês configurou uma crise de saúde global. A associação entre a COVID-19 e o Diabetes Mellitus (DM) vem sendo observada em estudos sobre o tema, os quais afirmam que a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 ocorre com mais frequência e com maiores complicações em pacientes com esta comorbidade. Objetivo: Aferir a relação entre a ocorrência de hiperglicemia com a mortalidade de pacientes internados por Covid-19, mensurando a sua influência como marcador de gravidade ou associação com piores desfechos. Metodologia: Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, analítico e longitudinal sendo realizada uma coleta de prontuários de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neurológica do Hospital Veredas, Alagoas, no período de 01 de junho de 2020 a 31 de janeiro de 2021, com posterior análise univariada das variáveis categóricas e aplicado o teste  $\chi^2$  (qui-quadrado) ou o teste exato de Fisher, conforme a frequência esperada nas células. Para correlacionar duas variáveis contínuas, utilizou-se o teste de correlação de Pearson ou de Spearman. Resultados: Foram selecionados 97 pacientes para o estudo, porém apenas 62 estavam aptos para participarem da pesquisa. A média de idade dos pacientes foi de 65,44, e 56,9% eram do sexo feminino. Os pacientes que foram diagnosticados previamente com DM apresentaram maior glicemia durante o internamento ( $p < 0,001$ ), como também apresentaram maior taxa de óbito ( $p = 0,028$ ).

Entretanto, a hiperglicemia não se mostrou um fator de risco para maior mortalidade no presente trabalho. Conclusão: Nesta análise pode-se observar que não houve correlação entre os pacientes que cursaram com hiperglicemia e óbitos. Entretanto, foi identificado que pacientes com glicemias elevadas apresentaram maior tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e que indivíduos que já eram previamente diabéticos tiveram uma maior taxa de mortalidade.

**Palavras-chave:** hiperglicemia, COVID, mortalidade.

## ABSTRACT

At the end of the year 2019, the first cases of COVID-19 appeared in China, and in about a month it created a global health crisis. The association between COVID-19 and Diabetes Mellitus (DM) has been observed in studies on the subject, which state that the disease caused by the Sars-Cov-2 virus occurs more frequently and with greater complications in patients with this comorbidity. Objective: To assess the relationship between the occurrence of hyperglycemia and mortality in patients hospitalized for Covid-19, measuring its influence as a marker of severity or association with worse outcomes. Methodology: This is a retrospective, observational, analytical and longitudinal study, collecting medical records from patients admitted to the Neurological Intensive Care Unit of Hospital Veredas, Alagoas, from June 1, 2020 to January 31, 2021, with subsequent univariate analysis of the categorical variables and the  $\chi^2$  test (chi-square) or Fisher's exact test applied, according to the expected frequency in the cells. To correlate two continuous variables, the Pearson or Spearman correlation test was used. Results: 97 patients were selected for the study, but only 62 were able to participate in the research. The mean age of patients was 65.44, and 56.9% were female. Patients who were previously diagnosed with DM filtered higher blood glucose levels during hospitalization ( $p < 0.001$ ), as well as parallel higher death rate ( $p = 0.028$ ). However, hyperglycemia did not prove to be a risk factor for increased mortality in the present study. Conclusion: In this analysis, it can be observed that there was no correlation between patients who progressed with hyperglycemia and deaths. However, it was identified that patients with high blood glucose levels dissipated during the ICU stay and who were already diabetic had a higher mortality rate.

**Keywords:** hyperglycemia, COVID, mortality.

## 1 INTRODUÇÃO

Durante o final do ano de 2019, surgiram os primeiros casos da COVID-19 na China, uma doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2 – coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave<sup>1,2</sup>. Em cerca de um mês, após o vírus ser identificado em um grupo de pacientes com pneumonia atípica, configurou uma crise de saúde global<sup>3</sup>.

A associação entre a COVID-19 e o Diabetes mellitus vem sendo observada em estudos sobre o tema, os quais afirmam que a atual doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 ocorre com mais frequência e com maiores complicações em pacientes com esta comorbidade<sup>4</sup>. Apesar desta relação está bem estabelecida na literatura, os processos fisiopatológicos que a explicam ainda não são muito bem compreendidos. Uma das teorias é centrada no receptor da enzima

conversora de angiotensina 2, forma usada pelo vírus para infectar as células do hospedeiro<sup>5</sup>, visto que pacientes com altos níveis glicêmicos apresentam um aumento no número desses receptores, o que favoreceria o processo infeccioso<sup>6</sup>.

Diante deste quadro, a Diabetes ganhou um destaque importante por ser um fator de risco para gravidade e mortalidade de acordo com o estudo de Bode *et al*<sup>7</sup>. A glicose produz uma quantidade substancial de trifosfato de adenosina (ATP) pelo metabolismo aeróbico, porém, a produção insuficiente de ATP pelo estado de hipóxia pode inibir todos os processos de consumo de ATP, incluindo a absorção da glicose sanguínea<sup>8</sup>. Devido a isso, pacientes com COVID-19 provavelmente desenvolvem hiperglicemia sob estado de hipóxia persistente<sup>9</sup>. Ademais, outros autores defendem que o descontrole glicêmico induz alterações na coagulação, piora da função endotelial e hiperprodução de citocinas, situações que agravam o quadro clínico do enfermo<sup>10,11</sup>. Além destes processos, trabalhos também apontam que, a nível celular, o novo coronavírus teria a capacidade de inibir a secreção de insulina<sup>12</sup>. Dessa forma, o estado hiperglicêmico prévio à infecção ou induzido pela fase aguda da doença (stress metabólico), somado a uma redução da secreção insulínica e crescente resistência a mesma gerada pela COVID-19, tornaria este grupo de pacientes mais propenso a apresentar elevações mais intensas de marcadores pró-inflamatórios, culminando em um prognóstico pobre para estes indivíduos<sup>13</sup>.

Além disso, outros fatores podem influenciar o aumento da glicemia, assim como em outras doenças agudas, como a hipersecreção de glicocorticoides devido ao estresse endógeno e pelo próprio comprometimento temporário do vírus SARS-CoV-2 na função das ilhotas pancreáticas<sup>14</sup>. A terapia com esteroides em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) também pode ser considerada um fator contribuinte para a alteração glicêmica<sup>15</sup>.

Nota-se que há diferentes mecanismos responsáveis pela elevação da glicemia, tornando-se importante observar o paciente com tais condições visando minimizar os riscos, visto que a hiperglicemia pode levar à supressão imunológica e complicações adicionais<sup>14</sup>.

Diante da indisponibilidade, até o momento, de estudos locais sobre a relação entre hiperglicemia em pacientes internados por COVID-19 e piores desfechos clínicos, surgiu o interesse na realização desta pesquisa, de modo a entender se níveis elevados de glicose representam apenas um marcador de gravidade, oriundo do processo inflamatório gerado pela infecção, ou se realmente esses pacientes cursam com um pior prognóstico. Além disso, buscou-se também alguns outros fatores associados ao desenvolvimento de hiperglicemia durante o internamento, como: idade do paciente, o gênero mais prevalente, as principais comorbidades envolvidas, glicemia de admissão elevada, prolongamento da internação e da permanência na

Unidade de Terapia Intensiva (UTI); bem como se os pacientes com necessitavam realizar hemodiálise. Associado a isso, almejou-se identificar outras correlações além da hiperglicemia para os pacientes que evoluíram com óbito, sendo assim a idade, o diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus, cardiopatia, valor do *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) 3 da admissão, dias de internação e a realização de hemodiálise.

Para tal, foi idealizado um estudo de casos retrospectivo, observacional, analítico e longitudinal, no qual foi realizado a análise de prontuários dos pacientes internados devido a complicações da infecção pelo novo coronavírus na Unidade de Terapia Intensiva Neurológica do Hospital Veredas, Maceió-Alagoas, entre 01 de junho de 2020 e 30 de janeiro de 2021. Espera-se que se possa aprimorar a compreensão sobre esta patologia em nosso meio, contribuir para a melhoria do atendimento aos pacientes internados na instituição por esta condição, além de colaborar com a comunidade científica local.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de casos retrospectivo, observacional, analítico e longitudinal no qual foi realizada uma coleta de prontuários de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neurológica do Hospital Veredas, em Maceió-Alagoas, no período de junho de 2020 a janeiro de 2021.

Foram incluídos na análise os pacientes que preencheram os seguintes critérios de inclusão: idade igual ou maior que 18 anos, diagnóstico clínico e laboratorial de COVID-19, registro em prontuários dos valores de glicemia sérica e/ou capilar ao longo da internação. Em contrapartida, os excluídos da análise foram os pacientes que: apresentaram dados insuficientes em seus prontuários, não tiveram exames laboratoriais que pudessem confirmar o diagnóstico de COVID-19, que não tiveram os valores de glicemia sérica e/ou capilar registrada no prontuário durante o período de internamento e menos de 24h de internação.

A seleção dos casos foi feita a partir do banco de dados da UTI selecionada, em pesquisa a ser realizada junto ao serviço de armazenamento de dados e registros do hospital, após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Tiradentes-AL. Após a definição dos pacientes elegíveis para o estudo, a partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram coletados os dados em ficha de coleta digital própria do estudo, para posterior análise estatística. A ficha foi elaborada com perguntas de identificação do paciente, principais comorbidades, se o paciente havia sido admitido com hiperglicemia tanto capilar quanto sérica (a hiperglicemia foi definida como glicemia acima de 180mg/dl), se houve necessidade de utilizar insulina regular em bomba de infusão contínua (BIC) ou insulina *Neutral Protamine*

*Hagedor* (NPH) e qual a dose/dia máxima, o tempo de internação, quantos dias de UTI, e se houve ou não necessidade de hemodiálise. Também foi avaliado a gravidade dos pacientes pelo escore SAPS 3, um índice preditivo de mortalidade padronizado para pacientes admitidos em UTI.

Os resultados obtidos foram comparados com informações já contidas na literatura, através de levantamento bibliográfico em bases de dados nacionais (Biblioteca Regional de Medicina – BIREME e Portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES) e internacionais (COCHRANE; Portal Lilacs – *Literatura Latino-Americana en Ciencias de la Salud*; Medline – Literatura Internacional em Ciências da Saúde; PUBMED – *Serviço de U.S. National Library of Medicine* e Portal SciELO – *Scientific Electronic Library Online*).

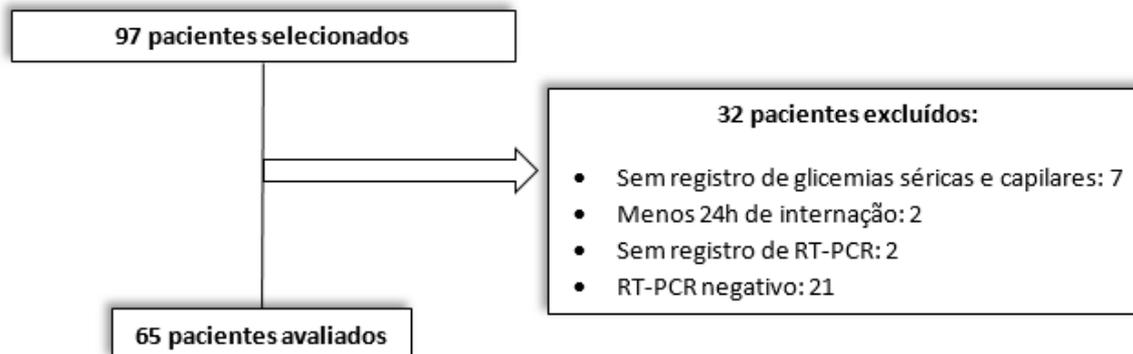
Foram aplicados os testes de normalidade para verificar o tipo de distribuição das variáveis e resíduos. Para análise univariada, também foram feitos testes paramétricos como o teste t de *Student* ou a análise de variância (ANOVA) para variáveis numéricas que tiveram uma distribuição normal. Variáveis que não apresentarem distribuição normal serão avaliadas com testes não paramétricos de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Na análise univariada das variáveis categóricas, foi aplicado o teste  $\chi^2$  (qui-quadrado) ou o teste exato de Fisher, conforme a frequência esperada nas células. Para correlacionar duas variáveis contínuas, utilizou-se o teste de correlação de Pearson ou de Spearman. A análise multivariada foi realizada através de regressão logística para verificar quais são os fatores que estão associados a óbito. O processamento estatístico foi efetuado com auxílio dos softwares SPSS versão 26 e Excel Office 2019. Para todas as análises, o nível de significância estipulado foi de 5%.

### 3 RESULTADOS

A seleção dos pacientes aconteceu a partir do banco de dados da própria Unidade de Terapia Intensiva Neurológica e posteriormente a análise dos prontuários do sistema de armazenamento de dados do Hospital Veredas. Destes, 32 pacientes foram eliminados pelos critérios de exclusão do estudo (ausência de registro de glicemia sérica e capilar durante a internação, menos de 24h de internação, sem registro de RT-PCR e/ou RT-PCR negativo).

Dessa forma, enquadraram-se nos critérios de inclusão e foram submetidos à coleta de dados 65 pacientes como mostra a figura a seguir.

Figura 1: Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo



Na tabela 1 é mostrado as características clínico-epidemiológicas dos 65 pacientes incluídos no estudo, sendo que destes, a mediana da idade é de 68, e 56,9% é do sexo feminino. O cálculo do SAPS 3 realizado na admissão dos pacientes teve a média de 55,53. As comorbidades mais relevantes foram a Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial Sistêmica.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neurológica do Hospital Veredas no período entre junho de 2020 e janeiro de 2021 (n=65).

Variável	Resultado (n = 65)
<b>Idade</b>	
Média	65,44
Mediana	68
<b>Gênero</b>	
Feminino	37 (56,9%)
Masculino	28 (43,1%)
<b>Comorbidades</b>	
DM prévio	37 (56,9%)
HAS	37 (56,9%)
Outras	28 (43%)
Cardiopatia	8 (12,3%)
AVC prévio	7 (10,7%)
Alzheimer	5 (7,69%)
DPOC	4 (6,15%)
Neoplasia	2 (3,07%)
Cirrose Hepática	2 (3,07%)
Obesidade	2 (3,07%)
<b>SAPS 3 admissão</b>	
Média	55,53
Mediana	55
<b>Glicemia admissão</b>	
Média	195
Mediana	160

DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; SAPS 3: Escore fisiológico agudo simplificado.

Dos 65 pacientes da amostra, 52 (80%) apresentaram pelo menos um episódio de hiperglicemia durante a internação. A média de dias em que estes pacientes apresentaram

hiperglicemia foi de 07, ao passo que a média do total de glicemias capilares acima de 180 foi de 15,46. Observou-se que 26 (49,0%) pacientes fizeram uso de insulina NPH durante a hospitalização, sendo a dose máxima de 54 unidades por dia, com uma média de 18 unidades. Além disso, 7 (13,2%) precisaram receber insulina regular em bomba de infusão contínua.

A análise do perfil dos pacientes que cursaram com hiperglicemia e os que não cursaram com hiperglicemia é mostrado na tabela 2, na qual é possível constatar que a presença de hiperglicemia contribuiu para maior tempo em internação e dias de UTI. Os pacientes que tinham diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial Sistêmica apresentaram mais episódios de hiperglicemia, assim como os 32,7% dos pacientes que necessitaram de hemodiálise.

Tabela 2 – Comparação pacientes que apresentaram hiperglicemia com pacientes que não apresentaram hiperglicemia durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva Neurológica do Hospital Veredas no período entre junho de 2020 e janeiro de 2021 (n=65).

Variável	Sem hiperglicemia (n = 13)	Com hiperglicemia (n = 52)	p
<b>Idade (média)</b>	56,6 ± 19,9	67,6 ± 12,2	0,015
<b>Gênero Masculino</b>	12 (92,3%)	24 (46,2%)	0,004
<b>Comorbidades</b>			
DM prévio	1 (7,7%)	35 (67,3%)	<0,001
HAS	3 (23,1%)	34 (66,7%)	0,006
Obesidade	0	2 (3,8%)	1
<b>SAPS 3 admissão (média)</b>	55,3 ± 15,9	56,6 ± 13,8	0,953
<b>Glicemia admissão (média)</b>	101,4 ± 57,6	210 ± 132,1	0,002
<b>Dias de UTI (média)</b>	6,15 ± 3,9	15,3 ± 10,1	0,002
<b>Dias de internação (média)</b>	15,4 ± 11,5	22,5 ± 12,5	0,067
<b>Necessidade de hemodiálise</b>	1 (7,7%)	17 (32,7%)	0,091
<b>Óbito</b>	5 (38,5%)	25 (48,1%)	0,534

DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; SAPS 3: Escore fisiológico agudo simplificado.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o valor da Escala de coma de Glasgow de admissão e entre o tempo entre o início dos sintomas e a admissão na UTI e a ocorrência de hiperglicemia durante a internação ( $p = 0,799$  e  $p=0,186$  respectivamente).

Para análise dos fatores de risco para óbito, as variáveis mais importantes identificadas entre os pacientes com COVID-19 que sobreviveram foram avaliadas em uma análise univariada, como mostra a tabela 3. Pode-se observar que a Diabetes Mellitus foi um fator de risco que contribuiu para os óbitos, assim como a necessidade de hemodiálise. Por outro lado, foi verificado um maior tempo de internação hospitalar entre os pacientes sobreviventes, sem diferença no tempo de internação na UTI, o que reflete o fato de que a maior parte dos óbitos tenha ocorrido na UTI.

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos pacientes sobreviventes e que evoluíram a óbito

Característica	Sobreviventes (n=35)	Óbitos (n=30)	p
<b>Idade (média)</b>	61,4 ± 14	70,1 ± 14,1	0,016
<b>Gênero Masculino</b>	19 (54,3%)	17 (56,7%)	0,847
<b>Comorbidades</b>			
DM prévio	15 (42,9%)	21 (70%)	0,028
HAS	17 (48,6%)	20 (66,7%)	0,178
Cardiopatia	2 (5,7%)	6 (20%)	0,08
<b>SAPS 3 admissão (média)</b>	51,9 ± 10,5	59,7 ± 16,6	0,03
<b>Glicemia admissão (média)</b>	166,2 ± 84,7	218,3 ± 162,6	0,222
<b>Hiperglicemia na internação</b>	27 (77,1%)	25 (83,3%)	0,757
<b>Dias com hiperglicemia (média)</b>	6,7 ± 6,2	7,6 ± 6,1	0,577
<b>Episódios de hiperglicemia (média)</b>	14,2 ± 13,7	16,4 ± 15,2	0,536
<b>Dias de UTI (média)</b>	13 ± 9,9	14,1 ± 10,1	0,642
<b>Dias de internação (média)</b>	24,2 ± 12,4	17,4 ± 11,8	0,029
<b>Necessidade de hemodiálise</b>	4 (11,4%)	14 (46,7%)	0,002

DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; SAPS 3: Escore fisiológico agudo simplificado.

A média total de dias de hospitalização foi de 21, enquanto a média de dias de internação em UTI foi de 15,3. Dos pacientes da amostra, 18 (27,6%) precisaram de hemodiálise em algum momento de sua estadia no serviço.

#### 4 DISCUSSÃO

Devido a sua importância, o desenvolvimento de hiperglicemia em pacientes infectados pelo SARS-COV-2 é um fenômeno metabólico bastante discutido na literatura, sendo objeto de estudo de pesquisadores que buscam entender o processo fisiopatológico por trás dessa relação. Peng et al, a partir de uma análise estrutural, propôs que o novo coronavírus possui a capacidade de ligar-se aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2<sup>16</sup>, os quais, além do pulmão, estão presentes em diversos órgãos, incluindo o pâncreas<sup>16,17</sup>. Assim, sugere-se que o coronavírus invade as ilhotas pancreáticas através dos receptores da enzima conversora da angiotensina (ECA) 2, causando sua disfunção e, conseqüentemente, hiperglicemia<sup>18</sup>. Além disso, a tempestade inflamatória induzida pela COVID-19, com uma grande liberação de citocinas, pode induzir a um aumento da resistência periférica à insulina, causando elevação dos níveis séricos de glicose<sup>19</sup>. Entretanto, novos estudos devem ser desenvolvidos para o melhor esclarecimento e comprovação destas teorias.

Dessa forma, é de se esperar que a hiperglicemia seja um achado comumente identificado em pacientes com COVID-19. A exemplo, o estudo clínico realizado por Ioannis *et al* com pacientes internados em centro de terapia intensiva (CTI) identificou a presença de hiperglicemia em 55,5% dos pacientes (n=36), um número maior do que aquele que seria esperado em hiperglicemia de estresse causada por outras doenças críticas<sup>12</sup>. Além deste, um

outro trabalho, publicado por Xiaochen Li *et al* em Wuhan, reportou que a hiperglicemia aguda ocorreu em 50% dos pacientes internados por COVID-19<sup>20</sup>. No presente trabalho, este fenômeno esteve presente em 80% (52) dos pacientes da amostra, percentual acima do observado nos estudos citados, mas que corrobora com os achados da literatura sobre a alta prevalência deste distúrbio.

Entretanto, neste estudo, apesar desta alta prevalência, pacientes que manifestaram hiperglicemia na admissão não apresentaram maior risco de mortalidade quando comparados a doentes euglicêmicos ( $p=0,534$ ). Este dado pode ser explicado pela alta taxa de hiperglicemia encontrada em pacientes acometidos pela COVID-19 em nossa amostra, como uma consequência da própria fisiopatologia da doença<sup>12</sup>. Dessa forma, tanto pacientes críticos quanto pacientes com bom prognóstico poderiam manifestar-se com hiperglicemia, sem que este dado esteja diretamente associado a um aumento da mortalidade. Entretanto, existem dados na literatura que apontam para uma relação direta entre glicemias acima de 180 mg/dL e evolução para óbito, a exemplo de um estudo realizado por Bode *et al*, o qual avaliou pacientes internados por COVID-19 em mais de 10 estados dos Estados Unidos, que mostrou que pacientes hiperglicêmicos apresentaram um incremento na mortalidade quando comparado a pacientes normoglicêmicos (28.8% vs. 6.2% respectivamente;  $p < 0.001$ )<sup>7</sup>. Um outro estudo, desenvolvido por Sardu *et al*, encontrou resultados semelhantes, já que foi observado um aumento de 71% na mortalidade em pacientes disglucêmicos comparados com os euglicêmicos (Hazard ratio [HR] 0.29; 95% CI, 0.08–0.96;  $p = 0.04$ )<sup>21</sup>.

A não relação entre hiperglicemia e óbitos observada em nossa pesquisa também pode ser justificada pela amostra relativamente pequena de pacientes selecionados para o estudo, bem como a alta taxa de mortalidade identificada entre estes. Quando comparado ao estudo executado por Bode *et al*, por exemplo, nota-se que a taxa de mortalidade geral detectada em nosso trabalho foi maior (46,1% contra 13,5%), ao mesmo tempo em que possuímos uma amostra mais restrita de pacientes (65 contra 570) para análise estatística. O mesmo foi observado na comparação com o estudo realizado por Yang *et al*, que também estudou a associação entre hiperglicemia e piores desfechos em pacientes COVID-19<sup>22</sup>. Neste, a amostra total foi de 166 pacientes, com uma mortalidade geral de 14,5%<sup>22</sup>. Desta forma, postula-se que um número limitado de pacientes, associado a uma proporção alta de enfermos em grave estado geral, possa ter sido uma limitação do nosso trabalho.

Todavia, apesar de não encontrar uma relação direta entre hiperglicemia e maior mortalidade, este estudo identificou que pacientes com glicemia elevada tiveram mais dias de internação em CTI quando comparados a doentes normoglicêmicos (15,3 contra 6,15,

respectivamente;  $p=0,002$ ), algo pouco demonstrado em outras análises de autores distintos. Portanto, sugere-se a realização de estudos maiores, com uma maior amostra de pacientes, para que conclusões mais precisas possam ser tomadas.

A hiperglicemia é uma complicação comum entre os pacientes internados e ocorre devido a condições de estresse que favorecem o aumento da glicemia como a liberação de hormônios contra insulínicos (epinefrina, glucagon, GH e cortisol), o uso de algumas drogas (corticóides e catecolamina) e liberação de citocinas inflamatórias<sup>23,24</sup>, o que pode justificar a associação observada em nossa amostra entre os pacientes que cursaram com hiperglicemia e o prolongamento do tempo de UTI e de internação. Assim como citado por Gomes et al, a hiperglicemia em pacientes internados em UTI pode agravar a doença de base mesmo sem ser portador de diabetes mellitus, justificando pelo fato de aumentar a susceptibilidade a infecções, distúrbios hidroeletrólíticos pelo quadro inflamatório e fenômenos trombóticos<sup>23</sup>. Um dado importante a ser considerado é o fato de que, neste trabalho, não houve diferença significativa na média do escore SAPS-3 entre os pacientes com e sem hiperglicemia. Assim, entende-se que a gravidade na admissão foi semelhante entre estes dois grupos, sugerindo que a hiperglicemia por si só foi responsável por um maior período de internação, não sendo apenas um marcador gravidade. Entretanto, para que tal hipótese fosse melhor averiguada, fazia-se necessária uma análise multivariada, o que não foi possível devido ao baixo n de nossa pesquisa.

Dentro do grupo de pacientes que apresentaram hiperglicemia, algumas características demográficas dos pacientes merecem ser discutidas. Foi observado que os internos que manifestaram elevações glicêmicas eram, em sua maioria, indivíduos mais velhos quando comparados aos pacientes normoglicêmicos. Esta relação também foi identificada em um estudo realizado por Bruce *et al*, no qual pacientes com hiperglicemia descontrolada e/ou diabetes, comparados com doentes sem hiperglicemia descontrolada e/ou diabetes, comparados com doentes sem hiperglicemia descontrolada ou diabetes, eram significativamente mais velhos (média de idade de 65 contra 61, respectivamente;  $p=0,005$ )<sup>7</sup>. Em relação ao sexo, a maioria dos enfermos hiperglicêmicos de nosso estudo eram mulheres, dado discordante do que foi encontrado pelo já mencionado estudo desenvolvido por Bruce *et al*, onde a maioria dos doentes com glicemias elevadas eram do sexo masculino (59% contra 53%,  $P = .035$ ). Um outro estudo, realizado por Yang *et al*, também mostrou uma maior prevalência de homens dentre os pacientes com hiperglicemia, apesar deste dado não apresentar relevância estatística ( $p=0,983$ )<sup>22</sup>.

Ainda dentro deste grupo de enfermos que manifestaram hiperglicemia, foi encontrado uma maior prevalência de pacientes previamente hipertensos e diabéticos quando comparado

com o grupo normoglicêmico. Sabe-se que estas duas patologias estão intimamente relacionadas, visto que possuem diversos fatores de risco em comum na sua fisiopatologia, como inflamação vascular, aterosclerose, dislipidemia e obesidade<sup>25</sup>. Estas comorbidades, em conjunto, representam um dos principais fatores de risco para desenvolvimento de diversas doenças, em especial as patologias cardiovasculares, já que ocasionam disfunção endotelial (rbh-v2). Assim, partindo do pressuposto de que lesão endotelial está associado a piores desfechos em infecções pelo Sars-Cov-2<sup>25</sup>, surge a hipótese de que pacientes com estas patologias pregressas estariam sujeitos a maiores complicações no curso da doença, incluindo desordens metabólicas como a hiperglicemia, o que acarretaria em piores desfechos clínicos.

Um fator de risco importante para maior mortalidade observado na pesquisa foi Diabetes Mellitus (DM) diagnosticado previamente, o qual teve uma correlação com o número de óbitos, representando 70% deste grupo. Essa correlação pode ser justificada devido às alterações metabólicas e vasculares, que ocorrem em pacientes com DM, responsáveis por enfraquecerem as defesas do organismo e conseqüentemente não responder adequadamente a infecções virais e bacterianas, como também estão associados complicações micro e macrovasculares que podem afetar a sobrevida geral do paciente<sup>26</sup>. Uma metanálise realizada por Guo *et al* comprovou que pacientes com DM prévio estão mais susceptíveis a desenvolverem infecções graves e conseqüentemente evoluírem com piores desfechos<sup>27</sup>. Essa correlação foi observada não só com COVID-19, mas também com outras viroses como outras epidemias anteriores de coronavírus e influenza A (H1N1)<sup>27</sup>. Além disso, foi observado no presente estudo que a maioria dos pacientes com DM cursaram com hiperglicemia durante a internação, fator que contribui para o agravamento da doença<sup>23</sup>.

A respeito dos pacientes que vieram a óbito, foi identificado que estes apresentaram uma média de idade significativamente maior quando comparada aos indivíduos sobreviventes (70,1 contra 61,4,  $p=0,016$ ). Este achado já era esperado, visto que dados na literatura apontam que pessoas com idade mais elevada apresentam um maior risco de óbito em infecções pelo novo coronavírus<sup>28</sup>. É o caso de um estudo em unidades de terapia intensiva na Itália, realizado por Giacomo *et al*, o qual mostrou que pacientes com mais de 64 anos infectados pelo Sars-Cov-2 apresentam menor chance de sobreviver quando comparado a doentes mais jovens<sup>29</sup>. Um outro estudo que também foi realizado com pacientes internados em unidade de terapia intensiva, dirigido por Lindsay *et al*, demonstrou que os indivíduos admitidos em UTI com faixa etária entre 50-64 anos apresentaram um risco elevado de morte<sup>30</sup>.

Sobre estes pacientes que vieram a óbito, também foi identificado que estes possuíam um maior SAPS-3 no momento da admissão quando comparado aos sobreviventes, bem como

apresentaram um menor tempo de internação. A partir destes dados, concluímos que estes pacientes já deram entrada no serviço com um grau avançado da doença, fato que pode ter interferido na análise da hiperglicemia como um fator de risco para maior mortalidade.

Referente aos doentes que necessitaram de hemodiálise, 46,7% evoluíram para óbito apresentando significância estatística ( $p=0,002$ ). Alguns estudos buscam compreender este achado, porém sugerem que as complicações que culminam na hemodiálise seriam da própria doença renal crônica<sup>31</sup> sendo necessário realizar o tratamento cronicamente podendo causar comprometimento do sistema imunológico. Conseqüentemente aumenta-se o risco de infecções.

Durante o desenvolvimento deste estudo, algumas limitações foram identificadas e merecem ser mencionadas. O baixo número de pacientes na amostra e o caráter retrospectivo da coleta de dados foram pontos negativos marcantes, pois inviabilizaram a divisão dos enfermos em grupos menores e mais específicos, como pacientes que precisaram de ventilação mecânica, drogas vasoativas, entre outras variáveis relevantes. Outros pontos que prejudicaram a análise dos dados foi a ausência de registros no prontuário que eram relevantes para a pesquisa, tais como glicemias capilares de controle diário, resultado do RT-PCR para COVID-19 e glicemias de jejum durante o internamento. Além disso, por se tratar de um trabalho de conclusão de curso, o tempo para a sua confecção foi limitado, o que prejudicou a coleta de dados e uma revisão de literatura mais ampla. No geral, o projeto apresenta grande relevância, pois abordou uma temática ainda pouco elucidada na literatura brasileira, podendo servir de subsídio para confecção de estudos maiores e revisões bibliográficas. Além disso, pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou a relação entre hiperglicemia e COVID-19 no estado de Alagoas, o que contribui significativamente para a produção científica do nosso estado.

## 5 CONCLUSÕES

No presente estudo, concluiu-se que a hiperglicemia, apesar de muito prevalente, não foi um fator de risco significativo para óbito em pacientes com COVID-19, entretanto, foi identificado que estes pacientes hiperglicêmicos obtiveram um maior tempo de internação em UTI, e houve também uma tendência à uma maior necessidade de hemodiálise. Em contrapartida, foi identificado uma maior taxa de mortalidade naqueles pacientes que já possuíam o diagnóstico prévio de DM, sugerindo que esta doença possa contribuir para um pior prognóstico em indivíduos infectados pelo novo coronavírus.

Devido às limitações do estudo, não foi possível identificar se aqueles pacientes que fizeram um controle rigoroso da glicemia durante a internação hospitalar apresentaram melhores desfechos clínicos. Assim, reforçamos a necessidade da realização de novos estudos multicêntricos, retrospectivos – registros prospectivos estarão dificultados pela redução significativa dos casos de coronavírus – com uma maior amostra, para que nossas conclusões possam ser melhor avaliadas e que novas observações sejam feitas para que haja um enriquecimento da comunidade científica.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

*Guilherme Fernandes Góis Dantas* participou da coleta, análise, interpretação de dados e redação do manuscrito. *Louise Aragão Barbosa* participou da coleta, análise e interpretação de dados e redação do manuscrito. *Aline dos Santos Carvalho* coordenou o projeto, delineamento do estudo, participou da análise, interpretação de dados e realizou revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final encaminhada.

## REFERÊNCIAS

- 1- Mota DM, Ferreira PJG, Leal LF. Produção científica sobre a COVID-19 no Brasil: uma revisão de escopo. *Visa em Debate*. 2020 Aug 27;8(3):114-24.
- 2- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497-506.
- 3- Barone MTU, Harnik SB, de Luca PV, Lima BLdS, Wieselberg RJP, Ngongo B, et al. The impact of COVID-19 on people with diabetes in Brazil. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Aug;166:108304.
- 4- Wang J, Meng W. COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2020 Oct 1.
- 5- Angelidi AM, Belanger MJ, Mantzoros CS. Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism*. 2020 Jun;107:154245.
- 6- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061.
- 7- Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jul;14(4):813-21.
- 8- Ilyas R, Wallis R, Soilleux EJ, Townsend P, Zehnder D, Tan BK, et al. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: A potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus. *Immunobiology*. 2011 Jan;216(1-2):126-31. Yang J. K. Yang, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Medicine*. 2005 Jul 29.
- 9- Li Z, Liu G, Wang L, Liang Y, Zhou Q, Wu F, et al. From the insight of glucose metabolism disorder: Oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined COVID-19 patients. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020 Jul;197:110614.
- 10- Sardu C, D’Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control?. *Dia Care*. 2020 Jul;43(7):1408-15.
- 11- Yang J, Lin S, Ji X, Guo L. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010 Sep;47(3):193-9.
- 12- ILIAS I, JAHAJ E, KOKKORIS S, ZERVAKIS D, TEMPERIKIDIS P, MAGIRA E, et al. Clinical Study of Hyperglycemia and SARS-CoV-2 Infection in Intensive Care Unit Patients. *In Vivo*. 2020;34(5):3029-32.
- 13- Gianchandani R, Esfandiari NH, Ang L, Iyengar J, Knotts S, Choksi P, et al. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2048-53.
- 14- Ilias I, Zabulienė L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Medical Hypotheses*. 2020 Jun;139:109699.

- 15- Yang J. K. Yang, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Medicine*. 2005 Jul 29.
- 16- Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270-3.
- 17- ROIVAINEN MERJA, RASILAINEN SUVI, YLIPAASTO PETRI, et al. Mechanisms of Cocksackievirus-Induced Damage to Human Pancreatic b-Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Oct 09;85(1):432-441.
- 18- Liu S, Zhang Q, Wang W, Zhang M, Liu C, Xiao X, et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Sep;167:108338.
- 19- Al-kuraishyHM, Al-Maiahy TJ, Al-Gareeb AlMusa RA, Ali ZH. COVID-19 pneumonia in an Iraqi pregnant woman with preterm delivery. *Asian Pacific J Reproduct*. (2020) 9:156.
- 20- Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jul;146(1):110-8.
- 21- Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19. *Diabetologia*. 2020 Nov;63(11):2486-7.
- 22- Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Aug;22(8):1443-54.
- 23- Gomes PM, Foss MC, Foss-Freitas MC. Controle de hiperglicemia intra-hospitalar em pacientes críticos e não-críticos. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*. 2014 Jun 30;47(2):194.
- 24 - Martins LM, Martins MRA, Fontenele EGP, Montenegro Junior RM, Magalhães RA, Queiroz PCd, et al. Protocolo de Controle Glicêmico Hospitalar. *Rev Med UFC*. 2019 Sep 13;59(3):77-91.
- 25 – Yanai H. A Significance of High Prevalence of Diabetes and Hypertension in Severe COVID-19 Patients. *J Clin Med Res*. 2020;12(6):389-92.
- 26- Bonansea TCP, Santos LPd, Zintl K, Souza ACdS. Diabetes in the COVID-19 pandemic era. *Rev Assoc Med Bras*. 2021;67(suppl 1):157-62.
- 27 - Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, Do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Aug;166:108346.
- 28- Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4381-9.
- 29- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345.

30- Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clinical Infectious Diseases*. 2021 May 4;72(9):e206-e214.

31- Fisher M, Yunes M, Mokrzycki MH, Golestaneh L, Alahiri E, Coco M. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx, New York. *Kidney360*. 2020 Aug 27;1(8):755-62.