



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

JÚLIA BIANCA CAMPOS DE OLIVEIRA

**AS ALTERAÇÕES GLICÊMICAS SÃO FATORES ASSOCIADOS A DESFECHOS
CLÍNICOS DESFAVORÁVEIS EM PACIENTES COM COVID-19? REVISÃO
INTEGRATIVA**

Brasília - DF

2021

JÚLIA BIANCA CAMPOS DE OLIVEIRA

**AS ALTERAÇÕES GLICÊMICAS SÃO FATORES ASSOCIADOS A DESFECHOS
CLÍNICOS DESFAVORÁVEIS EM PACIENTES COM COVID-19? REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade de Brasília – Faculdade de
Ceilândia como requisito para obtenção do
título de Bacharel em Enfermagem.

Professora Orientadora: Profa. Dra. Priscilla
Roberta Silva Rocha

Brasília – DF

2021

JÚLIA BIANCA CAMPOS DE OLIVEIRA

**AS ALTERAÇÕES GLICÊMICAS SÃO FATORES ASSOCIADOS A DESFECHOS
CLÍNICOS DESFAVORÁVEIS EM PACIENTES COM COVID-19? REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade de Brasília – Faculdade de
Ceilândia como requisito para obtenção do
título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovado em: 13/05/2021

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Priscilla Roberta Silva Rocha

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia
Orientadora

Profa. Dra. Elaine Barros Ferreira

Universidade de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde
Membro Efetivo

Prof. Dr. Luciano Ramos de Lima

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia
Membro Efetivo

Dedico este trabalho aos meus avós, Lia, Altair, Elvina (*in memorian*), Alice (*in memorian*) e João (*in memorian*), que me ensinaram a lutar pelos nossos sonhos e enfrentar todos os anseios e dificuldades que podem ser encontradas pelo caminho, aos meus pais e irmão, Gleide, Émerson e Renato que sempre me apoiaram. Levo em meu coração todos os meus tios que sempre me ajudaram seja de forma emocional ou material.

AGRADECIMENTOS

Como acredito que nenhum sucesso alcançado é construído sozinho, aproveito este momento para agradecer todos àqueles que fazem parte da minha trajetória.

Agradeço a Deus por ter me dado o dom da vida e nunca ter me deixado abandonar o caminho longo e árduo que tinha como destino: o meu sonho. Ele me deu forças diariamente, me ensinou a ter foco para seguir em frente, força para enfrentar as adversidades e sabedoria para me dedicar inteiramente ao que fosse exigido.

Agradeço aos meus pais, Émerson e Gleide, por serem meu porto seguro durante toda essa jornada, oferecendo o apoio necessário e por sempre me oferecerem o carinho e aconchego que um lar deve ter. Vocês são exemplos de como é importante se engajar em uma luta desde que valha a pena.

Agradeço aos meus tios, Roberto e Édina, por terem me recebido em sua casa, me fornecendo qualidade de vida durante a minha estada na faculdade. Nunca esquecerei cada conversa, cada refeição, cada cama quente, cada risada e todo o incentivo.

Agradeço a toda minha família, e em especial, aos meus tios Renata e Fábio que nunca mediram esforços, me auxiliando com materiais necessários para a faculdade, caronas no longo percurso Planaltina-Ceilândia e por serem exemplo do que é ter união e companheirismo.

Agradeço à minha orientadora e professora Priscilla, por sempre estar à disposição para sanar as minhas dúvidas e reduzir os meus anseios. Cada ensinamento, cada orientação e cada encorajamento me instigaram a me dedicar ainda mais às pesquisas acadêmicas.

Agradeço aos meus amigos da Faculdade de Ceilândia, em especial às minhas amigas Ananda e Laura, que estiveram comigo diariamente deixando tudo mais leve e alegre além de sempre terem sido esse exemplo inesgotável de amizade saudável e disponível.

Agradeço à Universidade de Brasília, bem como todo o corpo docente e institucional que sempre estiveram empenhados em fornecer uma educação de qualidade, comprometido com o conhecimento científico baseado em evidências.

“Não há atalhos para nenhum destino onde se
vale a pena chegar.” – Beverly Sills

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Quadro 1. Níveis de evidência.....	13
Figura 1. Fluxograma segundo critérios de seleção dos estudos.....	15
Tabela 1. Caracterização dos artigos incluídos.....	17

SUMÁRIO

RESUMO	09
INTRODUÇÃO	10
MÉTODO	12
RESULTADOS	14
DISCUSSÃO	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

As alterações glicêmicas são fatores associados a desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com COVID-19? Revisão integrativa

Júlia Bianca Campos de Oliveira¹
Lucas Oliveira Torres¹
Priscilla Roberta Silva Rocha²

¹Graduando do curso de Enfermagem da Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília (UnB); ²Enfermeira. Doutora em Ciências da Saúde, UnB. Professora Adjunta da Faculdade de Ceilândia, UnB

Resumo

Objetivos: identificar as evidências disponíveis na literatura acerca das alterações glicêmicas como fator associado a desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com COVID-19. **Métodos:** revisão integrativa com consulta às seguintes bases de dados: CINAHL, Cochrane Library, Embase, Livivo, PubMed, Scopus e Web of Science. A busca na literatura cinzenta foi realizada no Google Acadêmico. Os níveis de evidência foram baseados naqueles propostos por Melnyk, Fineout-Overholt. **Resultados:** a amostra foi composta por 21 estudos, publicados em língua inglesa, que contemplassem a exposição (alterações glicêmicas) e o desfecho de interesse (aumento da gravidade, do tempo de internação e da mortalidade) em indivíduos adultos internados em UTI com o diagnóstico de COVID-19. Outras condições clínicas e laboratoriais como comorbidade, hiperosmolaridade, diabetes mellitus (DM), flutuação glicêmica, alteração de componentes séricos e/ou marcadores inflamatórios também estão associados à mortalidade. **Considerações finais:** os resultados obtidos no presente estudo evidenciaram que as alterações glicêmicas são associadas ao aumento da mortalidade em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19. Esses achados são capazes de nortear a rotina de cuidados prestados e análises prognósticas nessa população. **Palavras-chaves:** Glicemia; Mortalidade; SARS-CoV-2; COVID-19; 2019-nCoV, revisão. **Keywords:** Blood Glucose; Mortality; SARS-CoV-2; COVID-19; 2019-nCoV, review.

Introdução

Em dezembro de 2019, foi reconhecido e notificado à Organização Mundial da Saúde (OMS) um surto de pneumonia causado por um agente viral, até então desconhecido em Wuhan, China. O causador do surto seria um novo tipo viral da conhecida SARS-COV, denominado SARS-COV-2, capaz de culminar em uma resposta inflamatória grave e disseminada, com acometimento pulmonar, levando o paciente à necessidade de cuidados hospitalares e, por muitas vezes, intensivo.^{1,2}

O SARS-COV-2 adentra o sistema por meio das células alvo (células epiteliais nasais, brônquicas e pneumócitos), se liga à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) por sua proteína viral (*Spike*), desencadeando uma reação inflamatória difusa, comprometendo a integridade da barreira epitelial-endotelial. Em casos mais graves, pode-se evoluir para edema pulmonar com formação de membrana hialina e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sendo necessário o suporte ventilatório (invasivo e não invasivo). Sabe-se que há outros tecidos, além do tecido pulmonar, que possuem a expressão de ECA2, como, por exemplo, o pâncreas. A existência destes receptores no pâncreas possibilita a entrada do vírus nas células β -pancreáticas e no epitélio ductal pancreático, bem como na microvasculatura, danificando-os por meio da apropriação citológica, processo inflamatório reativo e lesões trombóticas.³⁻⁵

O curso clínico de pacientes graves é bastante dinâmico, especialmente em condições inflamatórias exacerbadas, como acontece na COVID-19, onde mecanismos fisiopatológicos ainda estão sendo analisados e compreendidos. É comum aqueles que inicialmente apresentavam baixo escore de gravidade ou menores chances de complicações, abruptamente evoluir desfavoravelmente com agravamento clínico e maior risco de morte.⁶

É sabido que as alterações glicêmicas são comuns na disfunção fisiológica aguda, resultando no aumento da concentração circulante de hormônios contrarreguladores da ação

da insulina (glucagon, hormônio do crescimento, catecolaminas e glicocorticoide endógenos ou exógenos), aumento dos níveis de citocinas (como fator de necrose tumoral- α e interleucina-1). Essa soma de fatores é capaz de suprimir a gliconeogênese hepática e gerar resistência à insulina, resultando no aumento da glicose disponível no sangue.⁷

A presença de comorbidades crônicas (diabetes mellitus [DM], hipertensão [HAS], obesidade, doenças cardiovasculares [DCV] e respiratórias) e a idade avançada influenciam negativamente no prognóstico de indivíduos diagnosticados com a COVID-19.⁸ Vale ressaltar que a DM e DCV são condições que comumente coexistem em um mesmo indivíduo.⁹ Durante a infecção instalada pelo SARS-COV-2, a adaptação metabólica do indivíduo portador de DM se encontra alterada, aumentando a possibilidade de infecções.¹⁰ O somatório destes fatores gerados pela alteração glicêmica é capaz de influenciar no desfecho clínico e razão de chances de mortalidade de pacientes¹¹, ainda mais naqueles diagnosticados com COVID-19.

Hipóteses estão em estudo acerca do potencial de infecção e gravidade dos pacientes com COVID-19, bem como a elucidação dos motivos pelos quais indivíduos desenvolvem uma forma branda enquanto outros evoluem para óbito em poucos dias. Por esse motivo, é importante que sejam conhecidos os potenciais preditores de desfecho clínico desfavorável, viabilizando a monitorização de riscos, bem como o desenvolvimento e implementação de intervenções corretivas, efetivas e assertivas. Para tanto, foi escolhida a variabilidade glicêmica como variante a ser analisada nesta revisão, uma vez que é um parâmetro de monitorização de fácil mensuração, fenômeno recorrente entre os pacientes em estresse fisiológico inflamatório, assim como os pacientes com diagnóstico de COVID-19. Considerando as repercussões multissistêmicas, agudas e crônicas, relacionadas à hiperglicemia, tanto em diabéticos quanto em não diabéticos, verifica-se a necessidade de estudar sobre a associação destas alterações em pacientes diagnosticados com COVID-19.

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

Este estudo teve como objetivo identificar as evidências disponíveis na literatura acerca das alterações glicêmicas como fator associado à desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com COVID-19.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura fundamentada na seguinte pergunta de pesquisa: As alterações glicêmicas são fatores associados a desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com COVID-19? A elaboração da questão norteadora seguiu os critérios da estratégia PICO, caracterizada pelo acrônimo: Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho).¹²

Foram incluídos estudos que contemplassem a exposição (alterações glicêmicas) e o desfecho de interesse (aumento da gravidade, do tempo de internação e da mortalidade) em indivíduos adultos internados em UTI com o diagnóstico da COVID-19. Foram excluídos: 1) estudos em animais, *in vitro*, e em crianças; 2) artigos científicos que não contemplassem a pergunta de pesquisa (não aborda a exposição: alterações glicêmicas no paciente COVID-19 ou o desfecho); 3) editoriais, revisão de literatura, revisão sistemática e metanálises; 4) Estudos em idiomas diferentes de inglês, espanhol e português. Não foi estabelecida limitação temporal na seleção dos estudos.

A busca foi realizada no dia 12 de fevereiro de 2021, nas bases de dados Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Library, Embase, LIVIVO, National Library of Medicine National (PubMed), SciVerse Scopus (Scopus) e Web of Science, utilizando os *Medical Subject Headings* (MESH terms): “blood glucose” AND “critical patients” AND “mortality” AND “infection” AND “covid 19”, mediado pelo operador booleano AND. A estratégia de busca foi adaptada conforme cada base de dado. A busca na literatura cinzenta foi realizada no Google Acadêmico.

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

Os estudos encontrados nas bases de dados foram exportados para um gerenciador de referências (Endnote®), para a extração eletrônica e manual das referências duplicadas e em seguida para o Rayyan®. Os artigos foram submetidos à triagem por meio da leitura de título e resumo por dois revisores (J.B.C.O e L.T) de forma independente. Na sequência, os estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade seguiram para a segunda etapa de seleção, com leitura na íntegra dos estudos, de forma pareada (J.B.C e L.T), as divergências foram discutidas e solucionadas pelo terceiro revisor (P.R.S.R).

A extração e síntese de dados foram realizadas a partir de instrumento próprio, elaborado pelos autores, contemplando as seguintes informações: identificação do artigo (autores, ano de publicação e país de desenvolvimento do estudo), objetivo da pesquisa, características e tamanho da amostra, desenho do estudo, resultados e fatores preditores de mortalidade.

Os estudos foram classificados de acordo com o nível de evidência proposto por Melnyk BM, Fineout-Overholt E¹³, conforme quadro 1.

**Quadro 1. Níveis de evidência propostos por Melnyk BM, Fineout-Overholt E.¹³
Brasília, DF, Brasil, 2021.**

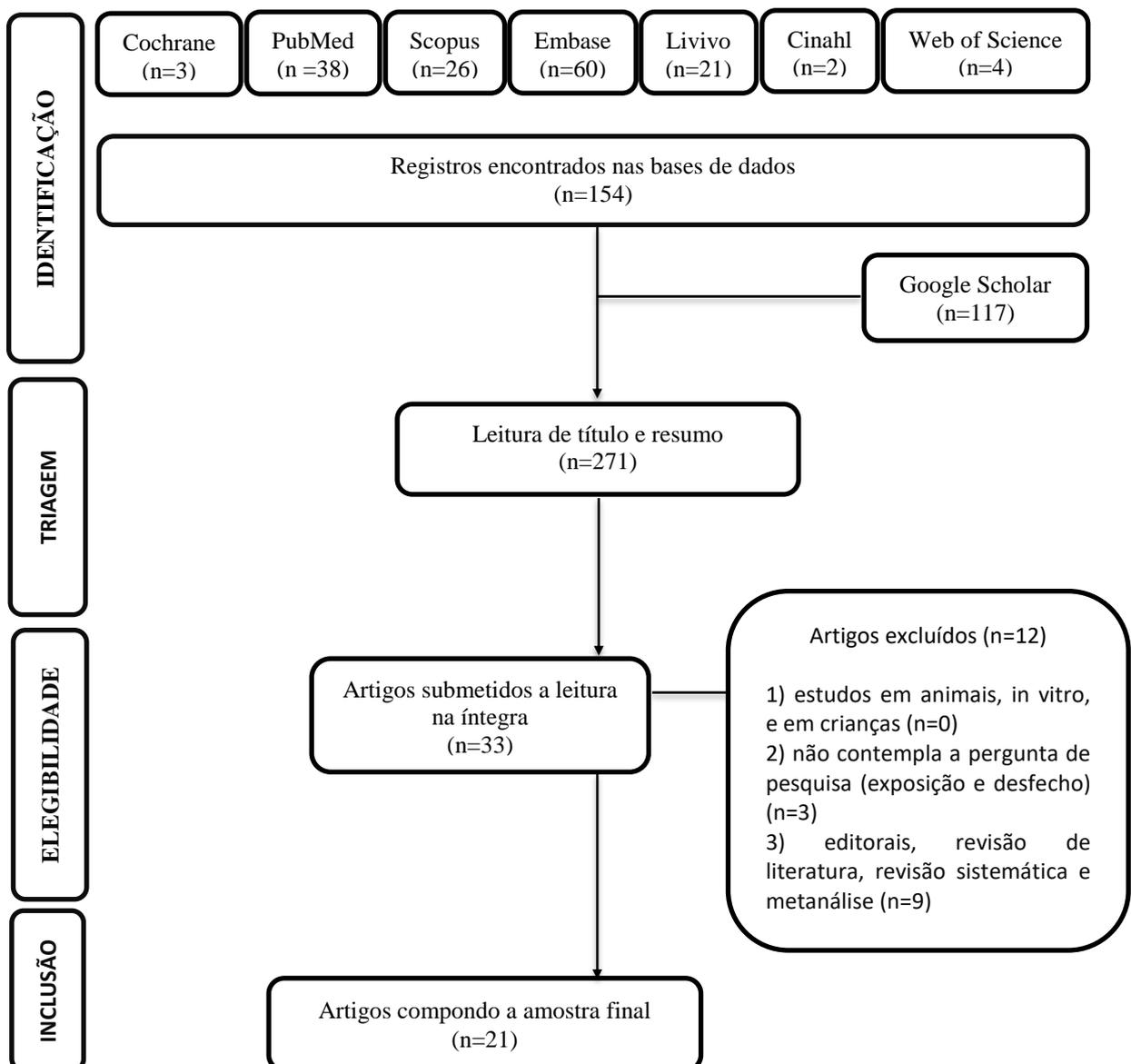
Nível de Evidência	Tipo de Estudo
I	Revisões Sistemáticas ou metanálises de relevantes ensaios clínicos.
II	Ensaio clínico randomizado controlado bem definido.
III	Ensaios clínicos bem delineados sem randomização.
IV	Estudos de coorte e de caso-controle bem delineados.
V	Revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos.
VI	Evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo.
VII	Opinião de autoridades ou relatório de comitês de especialistas.

Resultados

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

Foram identificados 154 artigos a partir busca nas bases de dados citadas e 117 através de busca no Google Scholar. As duplicatas foram retiradas, e os títulos e resumos dos estudos foram lidos em pares para uma triagem baseada nos critérios de inclusão e exclusão, resultando em 33 estudos selecionados para a fase seguinte. Estes foram submetidos à leitura na íntegra e busca pela exposição (alteração glicêmica) e desfecho (mortalidade) na população específica buscada (pacientes com COVID-19), resultando em 21 estudos, conforme fluxograma (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma segundo critérios de seleção dos estudos. Brasília, DF, Brasil, 2021.



*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

^aFluxograma adaptado do PRISMA.¹⁴

Dentre os 21 artigos incluídos, 100% foram publicados em inglês, dos quais 76,2% (n=16) foram desenvolvidos no continente asiático^{16,17,19,20,22-24,26-30,32-35}, 14,2% (n=3) no continente americano (todos nos Estados Unidos da América)^{18,21,25}, 4,8% (1) no continente africano³¹ e 4,8% (n=1) na Europa¹⁵. Todos os estudos eram observacionais, 90,4% (n=19) retrospectivos^{15,17-19,21-35}, 4,8% (n=1) prospectivos¹⁶ e 4,8% (n=1) do tipo série de casos²⁰, sendo as duas primeiras metodologias com nível de evidência IV e a última com nível de evidência V.

Em alguns estudos a avaliação se deu em subgrupos onde os pacientes eram subdivididos em pacientes com DM e não DM,^{17,19,21,23,34} em relação ao desfecho agrupado em sobreviventes e não sobreviventes,^{16,30,32} ora foram apresentados por meio de valores glicêmicos,^{15,25,28} além de subgrupos em relação à gravidade da doença.^{18,22,33} Os estudos incluídos analisaram a relação entre pacientes diagnosticados com COVID-19 e alterações glicêmicas. Dentre os estudos, 90,5% (n=19) avaliaram a mortalidade geral,^{15-21,23-32,34,35} enquanto 85,7% (n=18) também avaliaram a gravidade do quadro clínico^{15,18-23,25-35} e 38,1% (n=8) avaliaram também o tempo de internação.^{18,19,21,24,25,32,34,35}

Os estudos incluídos nesta revisão somaram um total de 35.709 de indivíduos variando de 106 a 11.312. Os estudos incluídos avaliaram predominantemente pacientes idosos, em 47,6% (n=10) dos estudos os participantes tinham ≥ 60 anos,^{15,16,18,24-26,30,32,34,35} 23,8% (n=5) dos estudos não evidenciaram a idade média da população geral,^{17,19,21,27,31} evidenciando apenas os cálculos por subgrupos, o que impossibilitou a descrição estatística no presente estudo. Na maioria dos estudos, 61,9% (n=13) houve predomínio de indivíduos do sexo masculino.^{15,18,21-26,28,30,32,33,35}

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

A hiperglicemia foi associada a desfechos clínicos desfavoráveis (mortalidade, aumento da gravidade e/ou tempo de internação). Estudos reportaram que a hipoglicemia¹⁸, flutuação glicêmica²⁰, alteração de componentes séricos (LDH, d-dímero, tempo de protrombina, ferritina etc.) e/ou marcadores inflamatórios (IL-6, CRP, IL-8, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos etc.) também estão associados à mortalidade.^{16,22,31} O diagnóstico prévio de DM, também foi fator associado à maior gravidade da doença e maiores chances de mortalidade.^{17,19,20,26,34} Os estudos incluídos nesta revisão estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Caracterização dos artigos incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2021.

Autor Ano e País de publicação	Objetivo do estudo	Desenho NE	N e Caracterização da amostra	Resultados principais	Fatores associados á mortalidade
Carrasco-Sánchez, F. J. et al. ¹⁵ (2021) Espanha	Avaliar a associação entre os níveis de glicose no sangue e mortalidade em pacientes com COVID-19.	Coorte retrospectivo IV	11.312 A maioria dos pacientes era do sexo masculino (57,1%), média de idade de 67 anos. 19% eram DM. Os pacientes foram estratificados conforme glicemia: >180mg/dL 140-180mg/dL <140 mg/dL	O risco de morte foi significativamente maior em maiores níveis glicêmicos: >180 mg/dL (HR 1,50, IC 95%: 1,31– 1,73; p <0,001); bem como o tempo de internação:12 dias [>180], 11,5 dias [140-180] e 11,1 dias [<140], (p <0,011) e o uso de VM e admissão na UTI. A hiperglicemia na admissão foi associada ao desfecho composto (admissão na UTI, ventilação mecânica e/ou óbito): GS> 180mg/dL (OR 2,02, IC 95%: 1,67-2,44; p <0,001) e 140–180 mg/dL (OR 1,70, IC 95%: 1,43-2,02; p <0,001) em comparação com GS <140 mg/dL.	A Hiperglicemia admissional
Salari, A. et al. ¹⁶ (2021) Irã	Investigar os fatores de associados a risco de mortalidade por COVID-19.	Caso-controle (prospectivo) IV	250 Não sobreviventes (caso): 103 Sobreviventes (controle): 147 50,4% eram do sexo feminino, idade média de 60 anos. A duração média da internação foi de 8,65 (±5,49 dias).	Os pacientes que morreram eram mais velhos (62,8 vs. 57,3 anos, p=0,009), apresentavam mais comorbidades (86,5% vs. 65,1%, p=0,011). Os casos de óbito tinham níveis séricos mais elevados [PCR(OR = 2,28; IC de 95% = 1,08–4,78, p=0,016), glicemia (OR = 2,88; IC 95% = 1,35–6,17; p<0,001),); dímero-D (OR = 5,68; IC 95% = 2,22–14,49), marcadores de função renal mais alterados (creatinina: p=0,005)], maior IMC (OR = 2,49; 95%CI = 1,15-5,41; p=0,01) e nível de colesterol TC e LDL (OR = 2,55; IC de 95% = 1,19–5,45;OR = 2,27; IC de 95% = 1,07–4,79, respectivamente).	Maior nível de marcadores inflamatórios, lipídeos (exceto HDL), glicemia, D-dímero), obesidade, presença de comorbidades
Sözen, M. et al. ¹⁷ (2021) Turquia	Descrever a evolução clínica de pacientes com COVID-19 portadores de DM	Coorte Retrospectivo IV	185 79 (G1): sem comorbidades; 14 (G2): com DM prévio; 31(G3): DM prévio + comorbidades; 61 (G4): sem DM prévio e com comorbidades. 52,4% eram do sexo	O G3 teve pacientes mais velhos. Não houve diferença entre os grupos em relação ao prognóstico da COVID-19 (p> 0,05). O nível médio de glicemia dos pacientes que morreram foi significativamente maior (p=0,008). A morte por PNM (viral ou bacteriana) ocorreu em 15 (8,1%) pacientes. A mortalidade foi maior no grupo com DM e comorbidades associadas (G3) óbito de 25,8% do grupo).	Presença do DM e comorbidades >glicemia

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

			feminino e a mediana de idade foi 57 (G1); 54,5 (G2); 65 (G3) e 62,5 (G4) anos		
Klonoff, D.C. et al. ¹⁸ (2021) EUA	Avaliar a relação entre o controle glicêmico desfecho clínico em pacientes com COVID-19 o	Coorte Retrospectivo IV	1.544 G1: 1.184 internados externo à UTI G2: 360 internados em UTI 832 eram do sexo masculino (54%), idade média de 64,4 anos. 623 (40%) eram DM prévio e 144 (23,1%) destes estavam no G2 UTI.	A Glicemia média de admissão foi maior no G2 (181,3mg/dL vs de 159,5mg/dL). O tempo médio de permanência hospitalar de G1 foi de 7,87 dias antes de alta ou óbito. Aqueles que foram transferidos para (34%) UTI, o tempo médio entre a admissão hospitalar e na UTI foi de 2,24 dias. O tempo médio de permanência hospitalar dos pacientes do G2 UTI foi de 9,06 dias e após isso alta ou óbito. Em G1 hiperglicemia grave (>250mg/dL) nos dias 2-3 foi independentemente associada com alta mortalidade (HR 7,17; IC 95% 2,62–19,62) em comparação com pacientes com GS<140 mg/dL. Em G2 UTI, hiperglicemia grave na admissão associou-se ao aumento da mortalidade (HR ajustado 3,14; IC 95% 1,44–6,88). Esta relação não foi significativa no dia 2 (HR 1,40; IC 95% 0,53–3,69). Hipoglicemia (GS <70 mg/dL) também foi associado ao aumento da mortalidade (OR 2,2; IC de 95% 1,35–3,60).	>glicemia de admissão pacientes em UTI >glicemia dias 2-3 de internação pacientes não UTI Glicemia <70mg/dL
Zhu, L. et al. ¹⁹ (2020) China	Avaliar a associação entre a glicemia e a mortalidade em pacientes com COVID-19 e DM2.	Coorte Retrospectivo IV	7.337 3.860 eram do sexo feminino (52,6%). 952 DM2 pré-existente (53,6% homens), mediana de idade 62 anos 6.385 sem DM (46,5% homens), mediana de idade 53 anos	88,1% dos pacientes do G1 tinham PNM bilateral enquanto 80,4% no G2. O G1 teve >PAS (130 vs 126 mmHg), >glicemia (149,5 vs 193,7 mg/dL), e >HbA1c (7,9% vs 6,1%). No G1 foi mais frequente a linfopenia, a leucocitose, ↑PCR, procalcitonina, creatinina, D-dímero, LDH, IL-6 e a Sat O ₂ < 95%, bem como o uso de antibióticos, antifúngicos, corticoides e drogas vasoativas, uso de VNI e VM. A mortalidade foi maior no G1 (7,8% vs 2,7%, p<0,001). A mortalidade bruta por todas as causas em 28 dias no G1 foi de HR 2,90 (IC de 95%, 2,21–3,81; p<0,001), ajustado para a gravidade de COVID-1, apresentou um HR 1,49 (IC de 95%, 1,13-1,96; p=0,005). O risco de ocorrência de SDRA, LRA e choque séptico (foi significativamente maior no grupo G1 (DM2)).	Presença DM2 >glicemia e HbA1c
Chen, L. et al. ²⁰ (2021) China	Investigar a associação do controle glicêmico e desfecho clínico em pacientes com COVID 19 em fase inicial	Série de casos V	548 54% eram do sexo feminino, idade média de 57 anos. 18% tinham DM, 36%, HAS, 6% DRC, 10% DCV, 7% DPOC e 39,2% apresentaram SDRA	8% apresentaram glicemia média de 180mg/dL, 75% usaram hipoglicemiantes (incluindo insulina, 66%), 7% tiveram hipoglicemia (<70mg/dL) durante a hospitalização. Naqueles com baixo controle glicêmico, houve lactatemia, escores CRB-65 mais altos e menor relação PaO ₂ /FiO ₂ . A mortalidade foi de 10,8% entre os pacientes com DM prévio o risco de morte foi de RR 1,83 (95% CI; 1,04-3,21; p=0,03). Após ajuste (HAS, DM, DRC, DCV, DPOC) essa associação não se manteve (RR ajustado 1,28 [IC 95% 0,72-2,25]). Os pacientes com maior oscilação glicêmica apresentaram maior risco de mortalidade	DM prévia a flutuação glicêmica

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

				(RR 2,73 [IC 95% 1,06-7,73]).	
Manju, M. et al. ²¹ (2020) EUA	Identificar a prevalência de hiperglicemia em pacientes covid-19 e a associação com a evolução clínica	Coorte Retrospectivo IV	403 67,7% eram do sexo masculino, 54,8% de origem hispânica/latina Divididos em 4 subgrupos: G1) DM e hiperglicemia 36% (145); G2) DM e sem hiperglicemia 2,5% (10); G3) não DM e hiperglicemia 20,6% (83); G4) não DM e sem hiperglicemia 40,9% (165).	57% apresentaram hiperglicemia, hiperglicemia de 24h (OR 2,15, IC 95% 1,0-4,59); quanto à de 48h (OR 3,31, IC 95% 1,44-7,62) foram fator preditor de mortalidade. A sobrevida entre os pacientes sem DM e sem hiperglicemia (G4) foi de 90% (p=0,005), e de 50% naqueles DM prévio e quadro hiperglicêmico (G1). O grupo sem DM prévio e quadro hiperglicêmico (G3) teve uma sobrevida de 50%, os grupos (G1 e G3) apresentaram maior gravidade de caso (p=0,005). O tempo de internação hospitalar foi mais longo no G3 (7,6 dias) (p<0,001), maior mortalidade [1 p < 0,001]; melhor previsão de morte (p=0,0162) e agravamento mais rápido (p=0,0051) em comparação ao G4.	>glicemia (em pacientes não DM)
Wang, D. et al. ²² (2020) China	Analisar parâmetros clínicos e bioquímicos entre pacientes com COVID-19 leve e grave.	Coorte Retrospectivo IV	143 51% eram do sexo masculino, idade média de 58 anos. Grupo leve/moderado (G1): 50,35% (72) Grupo grave/crítico (G2): 49,65% (71)	35% tinham comorbidade(s). 96,5% apresentaram anormalidades pulmonares multilobar bilateral. O grupo grave (G2) era mais velho (65 vs 44 anos, [IQR 32–60]; p<0.001) e apresentou mais comorbidades associadas (HAS e DAC). Em G1 a glicemia foi significativamente menor [G1 193,7-135,1mg/dL vs G2 109,9-163,7mg/dL (p=0,000)]. A idade >52 anos (r = 0,458, P <0,001), aumento na contagem de leucócitos (moderado 3.2-4.4 vs severo 3.2-7.3 x10 ⁹ /L, r=0,229, p=0,006), de neutrófilos (moderado 2.2-4.5 vs severo 2.4-6.6 x10 ⁹ /L, r=0,238, p=0,004) e redução de linfócitos (moderado 0.7-1.3 vs severo 0.6-1.0x10 ⁹ /L, r= -0,295, p <0,001), albumina sérica <36 g/L (r= -0,603, p<0,001), redução do colesterol de lipoproteína de alta densidade (moderado 0.9–1.3 vs severo 0.7–1.0 mmol/L, r= -0,362, p<0,001), redução de potássio sérico (moderado 0.9–1.3 vs severo 0.7–1.0 mmol/L, r= -0,237, p=0,004), aumento da glicemia (moderado 93,7–135,1 vs severo 109,9–164mg/dL, r=0,383, p<0,001), amiloide A sérico >100,02mg/L (r=0,58, p<0,001), CRP >64,79mg/L (r=0,477, p<0,001), DHL >245U/L (r=0,548, p<0,001), taxa de sedimentação de eritrócitos (r=0,284, p=0,001) e dímero D >0,96 µg/mL (r=0,477, p<0,001) foram fatores associadas a maior gravidade da doença COVID-19.	Elevação de marcadores inflamatórios e glicemia
Zhu, B. et al. ²³ (2020) China	Descrever a relação da glicemia de jejum admissional e a mortalidade em	Coorte Retrospectivo IV	107 50,5% eram do sexo masculino, média de idade de 59,5 anos.	Houve associação entre a glicemia capilar de admissão e óbito (HR=1,13, IC 95%: 1,02-1,24). HGT >126mg/dL ou DM prévio aumentaram a mortalidade após o ajuste de idade e sexo (HR=2,86, IC 95%: 1,04-7,78, p=0,043). Nos pacientes com HGT <126mg/dL na admissão, houve um declínio da	HGT >126mg/ dL

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

	paciente com COVID-19.		Sem DM: 87,9% (94) Com DM: 12,1% (13)	taxa de sobrevida comparado àqueles com HGT >126mg/dL, (p=0,043).	
Li, L. et al. ²⁴ (2021) China	Estabelecer os fatores prognósticos de mortalidade em pacientes com COVID-19.	Coorte Retrospectivo IV	4.086 50% eram homens, idade média de 61 anos	70% dos casos eram moderados, 26,5% severo e 2% crítico. 2.4% morreram, a média de internação foi de 14 dias, nos pacientes que foram à óbito foi de 9 dias. HAS, DM, DCV e DAC foram as comorbidades mais frequentes. A mortalidade foi associada à maior idade (RR 1,10, IC 95%: 1,07-1,13; p<0,001), severidade na admissão (RR 8,50, IC 95%: 5,37-13,53; p<0,001), DCV (RR 8,87, IC 95%:4,99-15,77; p<0,001), DHL (RR 23,11, IC 95%: 9,05-58,98; p<0,001), BT (RR 4,50, IC 95%:2,40-8,43; p<0,001), e uréia (RR 9,93, IC 95%: 5,50-17,95; p<0,001). O aumento da glicemia (RR 5,98, IC 95%: 3,25-10,99; p<0,001) foram associados à mortalidade.	Idade avançada, maior gravidade clínica na internação, hiperglicemia
Saand, A. R. et al. ²⁵ (2020) EUA	Avaliar a associação entre hiperglicemia e os desfechos em pacientes com COVID-19 em uma UTI.	Coorte Retrospectivo IV	495 58.9% eram do sexo masculino, idade média de 68 anos. 54.9% eram caucasianos Amostra separada em 2 grupos: G1: Normoglicêmicos (glicemia média <140 mg/dL) G2: Hiperglicêmicos (glicemia média ≥ 140 mg/dL)	48.7% eram obesos (IMC ≥ 30 kg/m ²), 35,8% tinham DM prévio. 49% com quadro severo possuíam hiperglicemia. A taxa de mortalidade foi de 23.8%, significativamente maior no G2 (31.4% vs 16.6%, p <0,001), bem como a necessidade de VM (50.0% vs 37.2%, p=0,004), o maior tempo de internação na UTI (5,5 vs 3,5, p<0,001). A presença de DM foi um preditor de hiperglicemia (OR 17,5, IC 95% 10,59-28,91). Na análise multivariada, a idade >60 (RR 3,21, IC 95% 1,78-5,78) e glicemia média ≥ 140 mg/dL (RR 1,79, 1,14-2,82) foram associadas com maior mortalidade na UTI e piores pontuações no APACHE III.	Idade avançada e Glicemia ≥ 140 mg/
LI, F. et al. ²⁶ (2021) China	Investigar a associação entre DM, alterações glicêmicas e mortalidade em pacientes com COVID-19.	Coorte Retrospectivo IV	2.877 51.1% eram do sexo masculino, idade média de 60 anos.	387 (13.5%) possuíam DM, os pacientes que morreram eram mais velhos (70 [64.25-78] vs 60 [49-67], p<0,001), apresentavam maior prevalência de comorbidades como HAS (38 [67.9%] vs 1361 [48.2%], p=0,004), diabetes (17 [30.4%] vs 370 [13.1%], p<0,001). Após ajuste, os pacientes DM apresentaram um risco 2x maior de morte (RR 2.70, IC 95% 1.53-4.77, p=0,001), os pacientes críticos possuíam maior prevalência de DM (144/744 [19.4%] vs 243/2133 [11.4%], p<0,001) e DM foi associada a maior chance de agravamento clínico (OR 1.48, IC 95% 1.17-1.87, p=0,001). A glicemia na admissão (≥72 mg/dL) foi associada com mortalidade (RR 1.17, IC 95% 1.10-1.24, p<0,001). A VMI foi mais prevalente nos pacientes DM (17/65 [26.2%] vs 370/2812 [13.2%], p=0,002).	Diabetes e glicemia ≥72 mg/dL
Wu, J. et al. ²⁷ (2020) China	Investigar o valor prognóstico do nível glicêmico	Coorte Retrospectivo IV	2.041 58,1% eram do sexo feminino	47.2% pacientes com hiperglicemia, 13.4% eram DM. A elevação da glicemia foi fator de risco para agravamento (RR 1.30, IC 95% 1.03-1.63, p=0,013) e maior chance de morte (RR 1.84, IC 95%	Hiperglicemia (≥110 mg/dL)

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

	em pacientes com COVID-19.		46.2% estavam em quadro crítico	1.14-2.98, p=0,026). Glicose média (≥ 110 mg/dL) foi associado a maior mortalidade em casos críticos (RR 2.39, IC 95% 1.41-4.07, p=0,001) e em casos não críticos (RR 2.25, IC 95% 1.78-2.84, p<0,001).	
Wang, S. et al. ²⁸ (2020) China	Examinar a relação entre a glicemia de jejum e a mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19 sem DM prévio.	Coorte Retrospectivo IV	605 G1: glicemia de jejum <110 mg/dL G2: glicemia de jejum 110-125mg/dL G3: ≥ 126 mg/dL 53,2% eram do sexo masculino, idade média de 59 anos	34,4% tinham comorbidades, a HAS foi a mais comum. 16.3% pacientes morreram em 28 dias. 39.2% desenvolveram uma ou mais complicações. A hiperglicemia foi associada à mortalidade (RR 2.30, IC 95% 1.49-3.55), e a maior gravidade [CRB-65: CRB-65 escore 1-2 (RR 2.68, IC 95% 1.56-4.59) e CRB-65 escore 3-4 (RR 5.25, IC 95% 2.05-13.43)] No G2 e G3 houve mais chance de complicações (OR 3.99, IC 95% 2.71-5.88 vs OR 2.61, IC 95% 1.64-4.41).	Glicemia de jejum (>110 mg/dL), maior índice de gravidade (CRB-65, idade avançada e sexo masculino)
Cai, Y. et al. ²⁹ (2020) China	Investigar as características clínicas de pacientes com COVID-19 e avaliar a associação da glicemia e mortalidade.	Coorte Retrospectivo IV	941 A idade média foi de 57 anos, 51.8% eram do sexo feminino.	13,1% tinham DM prévio, 25.7% glicemia de jejum >126 mg/dL. 97.7% necessitaram de oxigênio. 57.5% PNM bilateral, mais prevalente no grupo com glicemia >126 mg/dL (178 de 242 [73.6%] vs 363 de 699 [51.9%], p<0,001). Glicemia ≥ 126 mg/dL foi um fator de risco para mortalidade independentemente de presença ou não de DM (RR 2,20, IC 95% 1,21-4,03, p=0,010). Os DM eram mais velhos (69 [27-99] vs 56 [18-95], p<0,001), mais propensos à dispneia (40 [32.5%] vs 192 [23.5%]) e com mais comorbidades. O grupo DM, a necessidade de VNI (27 [22.0%] vs 52 [6.4%], p<0,001) e VMI (11 [8.9%] vs 29 [3.5%], p<0,013) foi mais frequente e maiores complicações associadas, como LRA ((p=0,03), IC (p=0,043) e SARA (p<0,001). A mortalidade no grupo com DM foi significativamente maior (p=0,012), bem como em pacientes com glicemia de >126 mg/dL [20.1%] vs [6.6%], p<0,001).	Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (com ou sem DM)
Chang, M. C. et al. ³⁰ (2020) Coreia do Sul	Avaliar a relação entre histórico de DM, glicemia e mortalidade entre pacientes graves com COVID-19.	Coorte Retrospectivo IV	106 Média de idade de 67,7 anos e maioria do sexo masculino (50,1%). Sobreviventes: 71,7% (76) Não sobreviventes: 28,3% (30)	HAS foi a comorbidade mais comum (55,7%) e 28,3% evoluíram a óbito. 24,5% dos pacientes foram admitidos em UTI e 25,5% necessitaram de VMI, sem diferença entre os grupos. Os pacientes que morreram eram mais velhos (75,5 vs 65,1, p<0,001), maior nível de glicemia (196,4 vs 139,4mg/dL, p<0,001) e maior contagem de células brancas (8,8 vs 6,6 $\times 10^9$ /L, p=0,010). O nível de hiperglicemia de jejum em pacientes sem DM prévio permaneceu como preditor significativo para mortalidade (HR 1.012 IC95% 1.001-1.024, p=0,038).	Hiperglicemia de jejum (>168mg/dL) e idade
Mohamed, F. et al. ³¹ (2020)	Descrever as características clínicas, níveis	Coorte Retrospectivo IV	690 62,6% eram do sexo feminino.	37% tinham DM (destes, 59% possuíam diabetes pré-existente) e 5.7% apresentaram hiperglicemia. A maioria dos pacientes com DM II. Entre os 132 pacientes que morreram (19,1%), a taxa de	DM e hiperglicemia Hiperglicemia descompensada, idade >70

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

África do Sul	glicêmicos e desfechos clínicos em pacientes com COVID-19.			mortalidade foi significativamente maior naqueles com alterações no metabolismo de glicose (DM 26% e HG 54%) em comparação com o EG não diabético (12%) ($p < 0,0001$). A admissão e ventilação na UTI também foram significativamente maiores naqueles com hiperglicemia (DM e HG) em comparação com não diabético EG ($p = 0,0003$). Na análise multivariada, idade ≥ 70 anos, HG não controlada, lactato desidrogenase elevada (274–584 vs 327–467U/L, $p = 0,17$) e CRP (25–174 vs 25–178mg/L, $p = 0,74$) foram preditores independentes de mortalidade em COVID-19. HG na admissão foi um preditor independente para admissão na UTI.	anos, LDH e CRP elevadas
Gou, L. et al. ³² (2021) China	Descrever os fatores de risco para morte em pacientes críticos com COVID-19.	Coorte Retrospectivo IV	146 Sobreviventes: 18,5% (27) Não-sobreviventes: 81,5% (119) 61,6% eram do sexo masculino (61,6%) e a média de idade foi de 69 anos.	81,5% morreram, HAS foi a comorbidade mais prevalente (49,3%). A disfunção hepática (40,1%), lesão miocárdica (34,3%), hiperuricemia (19%) e hipernatremia (17%), foram as complicações agudas mais comuns. 34,2% dos não-sobreviventes tinham DM prévio. O tempo médio de internação geral foi de 10 dias (IQR 7-15) e em UTI de 14 dias (IQR 10-19). Os pacientes não-sobreviventes eram mais velhos (média de idade 70 anos, $p < 0,001$), tiveram SatO_2 menor ($t = 3,0052$, $p < 0,05$), maiores níveis de sódio (136,4-144 vs 135,3-139,5mmol/L, $P = 0,034$), de glicemia (118-223mg/dL vs 88,3-171,2mg/dL, $p = 0,043$) e osmolaridade plasmática (290,5-308,4 vs 289,7-296,8 mOsm.L, $p = 0,033$). A hiperglicemia não foi fator preditor de mortalidade. Não houve diferença significativa na glicemia entre os grupos.	Hiperglicemia não foi fator preditor de mortalidade
Zhu, B. et al. ³³ (2020) China	Avaliar a associação entre os níveis de glicemia de jejum e o risco gravidade em pacientes com COVID-19.	Coorte Retrospectivo IV	293 G1 casos leves/moderados: 74,1% (217) G2 casos severos/críticos: 25,9% (76) 51,5% eram do sexo masculino e a idade média foi de 47 anos.	Os pacientes graves e críticos apresentaram níveis mais altos de glicemia (95,5 [IQR 86,5-106,3] vs. 132,4 [IQR 100,9-172,6] mg/dL, $p < 0,0001$) e níveis de HDL mais baixos (1,15, IQR 0,97-1.41 vs. 1.02, IQR 0,83-1,25 mmol/L, $p < 0,0001$). 67,2% dos pacientes graves apresentaram glicemia > 126 mg/dL (média de 163mg/dL). Na análise univariada a maior chance de agravamento foi associada a idade avançada (OR 1,718, IC 95% 1,393–2,118, $P < 0,0001$) e $> \text{IMC}$ (OR 1,570, IC 95% 1,199–2,056, $p = 0,001$) $> \text{glicemia}$ (OR 1,909, IC 95% 1,579-2,309, $p < 0,0001$), $> \text{PCR}$ (OR 1,512, IC 95% 1,019-2,243, $p = 0,040$), $> \text{LDH}$ (OR 2,250, IC 95% 1,671–3,030, $p < 0,0001$), $> \text{AST}$ (OR 1,662, 95% IC 1,291-2,140, $p < 0,0001$) e $> \text{GTT}$ (OR 1,640, IC 95% 1,102–2,441, $p = 0,015$). Na análise multivariada houve uma associação significativa entre os níveis de glicemia e o risco de pacientes que progridem para uma condição grave ou crítica ($p < 0,001$).	$> \text{glicemia}$ $> \text{alteração de marcadores séricos e inflamatórios}$
Huang, J. et al. ³⁴	Avaliar os fatores de risco	Coorte Retrospectivo	1.443 DM: 17,7% (256)	Pacientes com DM eram mais velhos (66,0 [IQR 58,0-73,8] vs. 53,0 [IQR 37,0-66,0], $P = 0,309$) e as comorbidades eram mais frequentes.	$> \text{glicemia}$ DM prévio

*O estudo seguiu as regras de formatação da Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem.

(2020) China	associados com a gravidade e mortalidade de pacientes com COVID-19	IV	Sem DM: 82,3% (1.187) DM: média de idade foi de 66 anos, 51,2% eram do sexo masculino Não DM: média de idade de 53 anos, 54,8% eram do sexo feminino	O grupo sem DM, tinham menor acometimento pulmonar (via TC). Pacientes com DM tinham mais leucocitose ($p<0,01$), >PCR, >glicemia (149,5 (109,9–209) vs 93,7 (84,7–11,7) mg/dL, $p=0.000$). A >glicemia foi mais frequente nos pacientes críticos (média de 160mg/dL, $p=0.008$). Pacientes com DM apresentaram maior ocorrência de choque séptico, SARA, internações mais longas (22,5 [IQR 15-34.8] vs. 16 [IQR 10-24]) e mais alta mortalidade (21,1% vs. 7,0%)	Comorbidades
Alamdari, N. M. et al. ³⁵ (2020) Irã	Avaliar o impacto da SM em morbimortalidade entre pacientes com COVID-19.	Coorte Retrospectivo IV	157 A maioria era do sexo masculino (87,9%). Com SM: 47,1% (74) Sem SM: 52,9% (83) Sem SM: idade média de 69 anos, 86,7% do sexo masculino Com SM: idade média de 66 anos, 89,2% do sexo masculino	O grupo com SM apresentou >CC $P=0,006$ para homens e $p<0,0001$ para mulheres), >triglicéridos ($p=0,002$) e >glicemia (91-124 vs 84-108mg/dL, $p=0,007$), além da >leucocitose ($p=0,01$), >dímero D ($p=0,02$) e >hemoglobina A1C ($p=0,005$). O período de permanência na UTI foi maior nos pacientes com SM, ($p=0,009$), bem como a permanência hospitalar geral ($p=0,02$). A necessidade de VM ($p=0,0001$) e maiores índices de gravidade também foram observados ($p=0,01$). Aqueles com SM tiveram maior chance de mortalidade (OR 3,3, $p=0,0009$). IMC $>30\text{kg/m}^2$ ($p=0,0325$), CC (OR 8,3171, $p<0,0001$) e hiperglicemia OR 2,4588, $p=0,0245e$) aumentam o risco de morte.	>CC >IMC >glicemia

* BT: Bilirrubina Total; CABG: Cirurgia de Revascularização Miocárdica; CC: Circunferência de Cintura; CRB-65: Escala para determinar a severidade do quadro de pneumonia (avalia a confusão, respiração, pressão sanguínea [blood pressure] e idade maior ou igual à 65 anos); DAC: Doença Arterial Coronariana; DCC: Doença Cardíaca Crônica; DC: Doença Coronariana; DM: Diabetes Mellitus; DRC: Doença Renal Crônica; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; EG: euglicemia; FR: Frequência Respiratória; G: grupo; GS: glicose sanguínea; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; HbA1c: Hemoglobina Glicada; HG: hiperglicemia; HGT: hemoglicoteste; HR: Razão de Risco (Hazard Ratio); ICard: Insuficiência Cardíaca; IC: Intervalo de Confiança IMC: Índice de Massa Corporal; IQ: Intervalo Interquartil; IQR: Amplitude Interquartil (Interquartile Range); LRA: Lesão Renal Aguda; mg/dL: miligrama/dL (unidade de medida); NE: nível de evidência; OR: Risco de Chances (Odds Ratio); PAO2/FIO2: Razão usada para determinar o índice de oxigenação do paciente/ índice de capacidade pulmonar de oxigênio; PCI: Intervenção Coronária Percutânea; PCR/CRP: Proteína C Reativa; PNM: Pneumonia; RR: Risco Relativo (Relative Risk); SARA: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda; SatO2: Saturação de Oxigênio; SM: Síndrome Metabólica; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VM: Ventilação Mecânica; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; VNI: Ventilação Não Invasiva; >ou<: maior ou menor que; ↓OU↑: redução ou aumento.

Foi reportado também em um estudo que pacientes sem diagnóstico prévio de DM e com quadro hiperglicêmico agudo apresentaram maiores chances de mortalidade do que aqueles com DM prévio e quadro hiperglicêmico.²⁰ Outro achado importante foi a evidência quanto a coexistência de comorbidades (HAS, obesidade, DPOC etc.), hiperglicemia e piores prognósticos em pacientes com COVID-19.^{16,33}

Discussão

O presente estudo buscou esclarecer se alterações glicêmicas estão associadas a piores desfechos em pacientes diagnosticados com COVID-19. Os resultados encontrados demonstram que, a maioria dos pacientes internados com diagnóstico do COVID-19 é do sexo masculino (61,9%) e com média de idade ≥ 60 anos (47,6%). Outro resultado importante encontrado é que a maioria dos pacientes possuía pelo menos uma comorbidade, tal como HAS, DM e/ou obesidade ($IMC \geq 30$ kg). Os achados dessa revisão vão de acordo com os dados encontrados pela pesquisa realizada pelo SIVEP-Gripe (Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe no Brasil) entre 16 de fevereiro e 15 de agosto de 2020 que evidenciou o perfil epidemiológico de pacientes com COVID-19 no Brasil. O estudo avaliou 254.288 pessoas confirmadas para COVID-19. A idade média dos participantes foi 60 anos, a maioria era do sexo masculino (56%) e 74% relataram ter de uma a duas comorbidades e 10% informaram ter ≥ 3 comorbidades.³⁶

O estresse fisiológico agudo é uma resposta do organismo a um evento de esforço extremo, agudo e importante, o qual gera uma fase pró-inflamatória. Tem como consequência a degradação das catecolaminas, do glicogênio e a elevação da síntese de hormônios adrenocorticotróficos. Estes processos podem resultar no aumento da concentração circulante de hormônios contrarreguladores da ação da insulina, consequente aumento dos níveis de

citocinas, supressão da gliconeogênese hepática, resistência á insulina e aumento da glicose disponível no sangue.^{7,37}

Durante uma infecção por COVID-19 as chances de uma desregulação inflamatória e desenvolvimento de quadros hiperglicêmicos é ainda maior, uma vez que o vírus SARS-CoV-2 tem a especificidade de adentrar as células pancreáticas (através da ECA2) e causar reações inflamatórias locais que danificam e induzem a apoptose celular. Essas lesões podem reduzir a funcionalidade pancreática e facilitar o descontrole glicêmico através da redução de disponibilidade de insulina circulante e assim exacerbar ainda mais o estado inflamatório.^{4,5}

Vários estudos apontam que o aumento da PCR e de marcadores inflamatórios como (IL-6, IL-8 e TNF- α)^{16,22,31} foram fatores associados a maior chance de mortalidade. Estes achados são corroborados por estudos atuais^{38,39}, os quais evidenciam que a IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-17, IL-8 estão envolvidas na síndrome de liberação de citocinas na doença COVID-19 e que essa liberação exacerbada pode estar associada a resultados desfavoráveis.

A elevação da glicose plasmática revela o aumento da glicosilação das hemoglobinas e está associada a maiores chances e gravidade de perda de funções orgânicas agudas, bem como mortalidade. Estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, morte celular, disfunção endotelial e lesão tissular são mais algumas ocorrências negativas geradas pela glicotoxicidade e, portanto, a associação a prognósticos desfavoráveis em paciente com COVID-19.^{41,42}

Nesta revisão, a metade dos estudos evidenciou que os portadores de DM prévio com alteração glicêmica (hiperglicemia acentuada) receberam um prognóstico menos favorável do que aqueles não tinham diagnóstico prévio de DM.¹⁸ Corroborando com esses achados, uma coorte com 757.210 participantes diagnosticados com COVID-19, 16% (120.476) tinham DM e esta condição em geral foi associada a um maior risco para morte (RR 1,49 IC 95% 1,47-

1,52). Em pacientes jovens (20-39 anos) o risco foi de 3,12 (IC 95% 2,86–3,40) enquanto em pacientes com idade ≥ 80 anos o risco foi de 1,11 (IC de 95% 1,06-1,16).⁴³

Além da hiperglicemia, a flutuação glicêmica em pacientes com DM prévio e COVID-19 também foi um fator independente associado a maus prognósticos, evolução para síndrome da doença respiratória aguda (RR 1,97 [IC 95% 1,01-4,04] e morte (RR 2,73 [IC 95% 1,06-7,73]).²¹ Um estudo com 800 pacientes (12,6% com DM e 87,4% sem DM) corrobora que a flutuação glicêmica está significativamente associado a resultados graves em pacientes diabéticos com COVID-19 (OR, 4,13; IC 95%, 1,82–9,33; $p < 0,01$).⁴⁴ Nesses pacientes as concentrações de glicose no sangue sofrem flutuações substanciais devido à administração extensiva de glicocorticoides e ao dano potencial do SARS-COV2 para as células pancreáticas, podendo causar mais efeitos adversos do que hiperglicemia sustentada.⁴⁴

A hiperosmolaridade é um fator associado à mortalidade.³² Em uma coorte realizada na China com 16.598 pacientes a hiperosmolaridade esteve associada ao aumento da mortalidade ($p < 0,001$) e que quanto maior a osmolaridade sanguínea, maior a razão de chances para tal desfecho (310-319 [OR 1,98 IC 95% 1,69-2,33], ≥ 340 mmol/L [OR 4,45 IC 95% 3.58-5.53]).⁴⁵

Por outro lado, a hipoglicemia também foi reportada nesta revisão como fator associado a mortalidade.¹⁸ Dado este, corroborado por outros estudos, que evidenciam que uma glicemia < 70 mg/dL está associada a desfechos desfavoráveis (múltiplas covariáveis ajustadas OR 6,56; IC 95% 1,38–16,4) em pacientes diagnosticados com COVID-19.⁴⁶ A hipoglicemia ($\leq 2,2$ mmol/L = 40 mg/dL) está associada ao aumento de mortalidade em pacientes portadores de DM (OR=4,2; $p=0,001$) e não portadores de DM (OR=2,5; $p < 0,001$).⁴⁷

O estudo teve limitações quanto à heterogeneidade na forma de expor os conteúdos nos estudos uma vez que os métodos de mensuração não eram padronizados (capilar, plasmática),

onde as unidades de medidas eram ora apresentadas em mmol/L e outras em mg/dL, subclassificações diferentes dos pacientes e valores de referência distintos glicêmicos.

Considerações Finais

O presente estudo evidenciou as alterações glicêmicas, hipo e hiperglicemia, são fatores associados à mortalidade em pacientes diagnosticados com COVID-19. Os achados também evidenciam que a hiperglicemia está associada a mau prognóstico e agravamento clínico, tanto em pacientes portadores de DM, quanto em não portadores de DM, sendo ainda mais evidente no primeiro grupo.

Os achados desta revisão são importantes, pois auxiliam a nortear a rotina de cuidados prestados aos pacientes adultos diagnosticados com COVID-19. Além disso, é notória que a mensuração da glicemia é uma medida simples, fácil, acessível e que pode ser utilizada como um parâmetro de monitoramento para fins prognósticos, em conjunto com outros dados clínicos. Uma análise glicêmica efetiva pode favorecer a condução terapêutica, facilitar o ajuste farmacológico e, talvez, reduzir as chances de morbimortalidade.

Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Mar 4];382:727-33. Available from: Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017> >
<http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, Wit E. A novel coronavirus emerging in china - key questions for impact assessment. *N Eng J Med* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Mar 4];382:692-4. Available from: Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2000929?query=TOC>
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839
4. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 18, Issue 9, 2020, Pages 2128-2130. e2, ISSN 1542-3565, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356520305371>)
5. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P, et al. ACE2 and SARS-CoV-2 Expression in the Normal and COVID-19 Pancreas. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3691242> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3691242>
6. Camargo EB, Elias LIAS FTS. Nota rápida de evidência: observações sobre condições de risco para o agravamento ou morte por COVID 19. Brasília: Fiocruz Brasília, 2020.
7. Bar-Or D, Rael LT, Madayag RM, Banton KL, Tanner AI, Acuna DL, et al. Stress Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Insight Into Possible Molecular Pathways. *Med.*, 27 de março de 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00054>
8. Prado EM, Silva FU, Júnior JLGR, Rocha LMQ, Petrola LNS, Pereira BMC, et al. Repercussões hematológicas, cardiovasculares e pulmonares no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.1, p 1646-1668 jan./feb. 2021
9. Pititto BDA, Ferreira SRG. Diabetes and covid-19: more than the sum of two morbidities. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 54, 2020. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102020000100603&lng=en&nrm=iso>. access on 19 Apr. 2021. Epub May 29, 2020. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002577>.
10. Aquino PAGQ, Silva AF, Oliveira AVA, Andrade MB, Nunes MH, Soares VDOV. Influência do DM2 e do controle glicêmico no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19. *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 11120-11130, jul./ago. 2020. ISSN 2595-6825
11. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GY. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. 2020. *PLoS medicine*, 17(9), e1003321. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003321>
12. Landa-Ramírez E, de Jesús Arredondo-Pantaleón, A. Herramienta PICO para la formulación y búsqueda de preguntas clínicamente relevantes en la psicooncología basada en la evidencia. *Psicooncología*, v. 11, n. 2/3, p. 259, 2014.
13. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p.3-24.

14. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2015. 24(2), 335-342. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
15. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):103-116. doi: 10.1080/07853890.2020.1836566. PMID: 33063540; PMCID: PMC7651248. [incluído na revisão]
16. Salari A, Mahdavi-Roshan M, Ghorbani Z, Mortazavi SS, Naghshbandi M, Faraghnia F, et al. An investigation of risk factors of in-hospital death due to COVID-19: a case-control study in Rasht, Iran. *Ir J Med Sci*. 2021 Jan 15:1–13. doi: 10.1007/s11845-020-02455-5. Epub ahead of print. PMID: 33449333; PMCID: PMC7809240. [incluído na revisão]
17. Sözen M, Çölkesen F, Arslan Ş, Çölkesen F, Karaköse M, Erayman İ, et al. Are Patients With Diabetes Mellitus at Increased Risk of COVID-19 Infection? Association Between Diabetes and COVID-19. *Archives of Current Medical Research*, v. 2, n. 1, p. 38-44, 2021. [incluído na revisão]
18. Klonoff DC, Messler JC, Umpierrez GE, Peng L, Booth R, Crowe J, et al. Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):578-585. doi: 10.2337/dc20-1857. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33323475; PMCID: PMC7818335. [incluído na revisão]
19. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021. Epub 2020 May 1. PMID: 32369736; PMCID: PMC7252168. [incluído na revisão]
20. Chen L, Sun W, Liu Y, Zhang L, Lv Y, Wang Q, et al. Association of Early-Phase In-Hospital Glycemic Fluctuation With Mortality in Adult Patients With Coronavirus Disease 2019. *Diabetes Care* 2021 Jan; dc200780. <https://doi.org/10.2337/dc20-0780> [incluído na revisão]
21. Mamtani M, Athavale AM, Abraham M, Vernik J, Amarah AR, Ruiz JP, et al. Association of Hyperglycemia With Hospital Mortality in Covid-19 Patients Without Diabetes: A Cohort Study. *MedRxiv*. 2021 (doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.31.20185157>) [incluído na revisão]
22. Wang D, Li R, Wang J, Jiang Q, Gao C, Yang J, et al. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study. *BMC Infect Dis* 20, 519. Epub 2020. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05242-w> [incluído na revisão]
23. Zhu B, Jiang C, Feng X, Zheng Y, Yang J, Wang F, et al. Correlation between fasting blood glucose level at admission and mortality in COVID-19 patients: A retrospective study. 2020. [incluído na revisão]
24. Li L, Fang X, Cheng L, Wang P, Li S, Yu H, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for predicting in-hospital mortality of COVID-19: a multicenter retrospective cohort study of 4086 cases in China. *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb 9;13(3):3176-3189. doi: 10.18632/aging.202605. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33561834; PMCID: PMC7906167. [incluído na revisão]
25. Saand AR, Flores M, Kewan T, Alqaisi S, Alwakeel M, Griffiths L, et al. Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? *J*

- Diabetes. 2021 Mar;13(3):253-260. doi: 10.1111/1753-0407.13137. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33216443; PMCID: PMC7753721. [incluído na revisão]
26. Li F, Cai Y, Gao C, Zhou L, Chen R, Zhang K, et al. Effects of Diabetes and Blood Glucose on COVID-19 Mortality: A Retrospective Observational Study. medRxiv, 2021. [incluído na revisão]
 27. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, v. 8, n. 1, p. e001476, 2020. [incluído na revisão]
 28. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* 63, 2102–2111 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1> [incluído na revisão]
 29. Cai Y, Shi S, Yang F, Yi B, Chen X, Li J, et al. Fasting Glucose Level Is a Predictor of Mortality in Patients with COVID-19 Independent of Diabetes History. Available at SSRN 3605224, 2020. [incluído na revisão]
 30. Chang MC, Hwang JM, Jeon JH, Kwak SG, Park D, Moon JS. Fasting Plasma Glucose Level Independently Predicts the Mortality of Patients with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020 Sep;35(3):595-601. doi: 10.3803/EnM.2020.719. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32842719; PMCID: PMC7520580. [incluído na revisão]
 31. Mohamed F, Raal FJ, Mbelle M, Zamparini J, Venturas J, Shaddock E, et al. Glycaemic characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to a tertiary hospital in Johannesburg. *Wits Journal of Clinical Medicine*, v. 2, n. 3, p. 175-188, 2020. [incluído na revisão]
 32. Gou L, Xiang M, Ran X, Wang F, Zhang S, Li S, et al. Hyperosmolarity Deserves More Attention in Critically Ill COVID-19 Patients with Diabetes: A Cohort-Based Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Jan 7;14:47-58. doi: 10.2147/DMSO.S284148. PMID: 33442281; PMCID: PMC7800461. [incluído na revisão]
 33. Zhu B, Jin S, Wu L, Hu C, Wang Z, Bu L, et al. J-shaped association between fasting blood glucose levels and COVID-19 severity in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Oct;168:108381. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108381. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853687; PMCID: PMC7445136. [incluído na revisão]
 34. Huang J, Zhu L, Bai X, Jia X, Lu Y, Deng A, et al. Multidimensional Analysis of Risk Factors for the Severity and Mortality of Patients with COVID-19 and Diabetes. *Infect Dis Ther*. 2020 Dec;9(4):981-1002. doi: 10.1007/s40121-020-00359-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113119; PMCID: PMC7591692. [incluído na revisão]
 35. Alamdari NM, Rahimi FS, Afaghi S, Zarghi A, Qaderi S, Tarki FE, et al. The impact of metabolic syndrome on morbidity and mortality among intensive care unit admitted COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov-Dec;14(6):1979-1986. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.012. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33080538; PMCID: PMC7550894. [incluído na revisão]
 36. Ranzani OT, Bastos LS, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 9, n. 4, p. 407-418, 2021.
 37. Engoren M, Schwann TA, Habib RH. Elevated hemoglobin A1c is associated with readmission but not complications. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014 Sep;22(7):886. doi: 10.1177/0218492314524216. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24585317.

38. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 26, 1636-1643 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
39. Darif D, Hammi I, Kihel A, Saik IEI, Guessous F, Akarid K, et al. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microbial Pathogenesis*, Volume 153, 2021, 104799, ISSN 0882-4010, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104799>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401021000711>)
40. Kompoti M, Michalia M, Salma V, Diogou E, Lakoumenta A, Clouva-Molyvdas, PM. Glycated hemoglobin at admission in the intensive care unit: Clinical implications and prognostic relevance. *Journal Crit Care*, 30:150-55, 2015.
41. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Gerchman F. Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves. *Rev. bras. ter. intensiva*, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 71-76, Mar. 2014. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2014000100071&lng=en&nrm=iso>. access on 03 May 2021. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140011>.
42. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thrombosis research*, Volume 190, p.62, June 01, 2020. Published: April 15, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014> ([https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30130-4/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30130-4/fulltext))
43. Woolcott OO, Castilla-Bancayán JP. The effect of age on the association between diabetes and mortality in adult patients with COVID-19 in Mexico. *Sci Rep* 11, 8386 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88014-z>
44. Leng Y, Chen M, Dai M, Wu Y, Lei SQ, Yan K, et al. Minimized glycemic fluctuation decreases the risk of severe illness and death in patients with COVID-19. *Wiley Periodicals LLC: J Med Virol.* 2021; p. 1–3. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26584> (<https://doi.org/10.1002/jmv.26584>) Acessado em 29 abr 2021.
45. Shen Y, Cheng X, Ying M, Chang HT, Zhang W. Association between serum osmolarity and mortality in patients who are critically ill: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e015729. doi:10.1136/bmjopen-2016-015729
46. Shen Y, Fan X, Zhang L, Wang Y, Li C, Lu J, et al. Thresholds of Glycemia and the Outcomes of COVID-19 Complicated With Diabetes: A Retrospective Exploratory Study Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*, v. 44, n. 4, p. 976-982, 2021.
47. Sechterberger MK, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, Siegelaar SE, Hermanides J, Hoekstra JB, et al. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R52. Published 2013 Mar 19. doi:10.1186/cc12572