



**IMPACTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 NOS DESFECHOS  
DESFAVORÁVEIS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR  
COVID-19**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM BIOTECNOLOGIA do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Rodrigo Santos Aguilar

**Orientador:**

Prof. Dra. Meliza Goi Roscani

Número do processo: Projeto de Auxílio Regular FAPESP:Processo MGR: 2021/05355-8

**São Carlos - SP**

2023



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA**  
**Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia**



**IMPACT OF THE DIABETES MELLITUS-2 ON THE UNFAVORABLE  
OUTCOME OF HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS**

Dissertation presented as part of the offer requirements for the title of MASTER BIOTECHNOLOGY of the Graduate Program in Biotechnology at the Federal University of São Carlos.

Rodrigo Santos Aguilar

**Advisor:**

Prof. Dra. Meliza Goi Roscani

**Process number:**

**São Carlos – SP**

**2023**



---

**Folha de Aprovação**

---

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Rodrigo Santos Aguilar, realizada em 23/02/2023.

**Comissão Julgadora:**

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani (UFSCar) Profa. Dra.

Silméia Garcia Zanati Bazan (UNESP)

Prof. Dr. Henrique Pott Junior (UFSCar)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho ao meu pai José Osório, ou simplesmente “Dé”, “In Memoriam” por seu exemplo na minha vida e meu guia.

À minha mãe Francisca por acreditar e ser apoio em todos os meus passos.

À Thalita por minimizar minha ausência em casa por me incentivar nessa e em todas as jornadas.

Aos meus filhos Miguel e Matheus pela simplicidade de cada sorriso que dá coragem para seguir em frente diante dos desafios.

## AGRADECIMENTOS

Ao HU-UFSCar pela possibilidade de desenvolver todo o projeto.

À GEP pelos esclarecimentos pertinentes ao desenvolvimento da pesquisa.

Ao pronto e preciso auxílio da secretária Cláudia nas dúvidas.

Aos professores da PPFBiotec que mesmo em contexto de pandemia mantiveram as disciplinas à distância com competência o que permitiu desenvolver o trabalho.

À Dra Angela Leal por ter motivado o início do projeto.

À Dra Sigrid Sousa Santos pelo incentivo e discussões pertinentes no desenvolvimento do projeto.

Ao Dr. Henrique Pott por guiar o pensamento crítico com respeito e carinho para a mais assertiva avaliação dos dados.

Ao meu colega de pesquisa **Gustavo A. Cruz** por contribuir para meu trabalho com coleta de dados

À Dra Meliza por ser a inspiração profissional na medicina e cardiologia, pela generosidade e paciência nos ensinamentos.

Finalmente agradeço a Deus, por ser essencial em minha vida, socorro presente em horas de angústia.

## RESUMO

**Introdução:** Diabetes mellitus-2 (DM-2) é um importante fator de risco para complicações e morte em pacientes hospitalizados COVID-19. O real impacto do diabetes no tempo total de internação hospitalar e em terapia intensiva ainda não está bem estabelecido na literatura. O objetivo deste estudo foi investigar o real impacto do DM-2 no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e nos desfechos clínicos desfavoráveis de pacientes hospitalizados com COVID-19. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo em 214 pacientes hospitalizados consecutivos por COVID-19 divididos em 55 pacientes com DM-2 e 159 pacientes não diabéticos (ND). Eles foram submetidos à avaliação clínica, exames laboratoriais na admissão hospitalar e foram acompanhados para investigação de desfechos clínicos, tais como: tempo de internação, necessidade e tempo de internação em UTI e/ou óbito. **Resultados:** Pacientes com DM-2 apresentaram tempo prolongado de permanência na UTI em comparação com ND (16 dias[7-24]; 6 dias[6-12];  $p=0,01$ , respectivamente), sem diferença no tempo total de internação ( $p=0,41$ ) e óbito entre os grupos ( $p=0,41$ ). Houve diferença significativa nas curvas de Kaplan-Meier considerando a presença de DM-2, ajustada para idade, quanto ao tempo de internação em UTI. (HR=1,7; IC:1,03-2,81;  $p=0,01$ ). **Conclusão:** A presença de DM-2 foi considerada um fator preditor de tempo prolongado de permanência na UTI em pacientes com COVID-19. Estratégias individualizadas devem ser implementadas nesses pacientes para minimizar esses desfechos clínicos desfavoráveis.

**Palavras-Chave:** estado hiperglicêmico; unidade de terapia intensiva; Coronavírus;; SARS-CoV-2; mortalidade; desfecho desfavorável.

## ABSTRACT

**Background:** Diabetes mellitus-2 (DM-2) is as an important risk factor for complications and death in COVID-19 patients. The real impact of diabetes on the total length of hospital stay and in intensive care is not yet well established in the literature. The aim of this study was to investigate the real impact of DM-2 on the length of intensive care unit (ICU) stay and clinical outcomes of COVID-19 hospitalized patients. **Methods:** Prospective cohort study in 214 consecutive hospitalized patients due to COVID-19 divided in 55 Diabete-Mellitus-2 (DM) and 159 non-Diabetic (ND) patients. They underwent clinical evaluation, laboratory tests on hospital admission and they were followed-up in order to investigate clinical outcomes, such as: length of stay in the hospital, necessity for and length of stay in the ICU and/or death. **Results:** Diabetic patients had a prolonged length stay in ICU compared to ND (16[7-24]; 6[6-12];  $p=0.01$ , respectively), with no difference in total length of stay in the hospital ( $p=0.41$ ) and death between groups ( $p= 0.41$ ). There was a significant difference in Kaplan-Meyer curves considering the presence of DM-2, adjusted for age, considering the length of stay in the ICU. (HR=1.7; CI:1.03-2.81;  $p=0.01$ ). **Conclusion:** The presence of DM-2 was considered a predictor of prolonged length of stay in ICU in COVID-19 patients. Individualized strategies should be implemented in these patients to minimize clinical outcomes.

Keywords: hyperglycemic state; SARS-COV-2; intensive care unit; adverse outcome

## LISTA DE FIGURAS

## Página

Figura 1 – Tempo de internação (dias) em pacientes com COVID-19 na presença ou ausência de diabetes (DM-2).	21
Figura 2- Tempo de internação UTI (dias) em pacientes com COVID-19 na presença ou ausência de diabetes (DM-2).	22

## LISTA DE TABELAS

	<b>Página</b>
Tabela 1- Características basais e clínicas de hospitalizados por COVID-19	<i>18</i>
Tabela 2: Hospitalização	20

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima conversora de angiotensina 2
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	Doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2
DA	Doença arterial coronariana
DM-2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida
FR	Frequência respiratória
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
HU-UFSCar	Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL- 6	Interleucina-6
IRA	Insuficiência respiratória aguda
ND	Pacientes não diabéticos
OMS	Organização mundial da saúde
PAS	Pressão arterial sistólica
PCO2	Pressão parcial de dióxido de carbono
PCR	Proteína C-Reativa

PO2	Pressão parcial de oxigênio
RR	Riscos relativos
RT-PCR	Cadeia da polimerase com transcrição reversa
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus-2
SpO2	Saturação periférica de oxigênio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos
UTI	Unidade de terapia intensiva
vGMS	Serviços virtuais de gerenciamento de glicose
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva

## SUMÁRIO

Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de Abreviaturas e Siglas	
Resumo	
Abstract	
Capítulo 1	13
Introdução	13
1.1 – Antecedentes	13
1.2 – Objetivos	14
Capítulo 2 Métodos	15
2.1- Desenho do estudo e local	15
2.2- Participantes	15
2.2.1- Critérios de inclusão	15
2.2.2–Critérios de exclusão	15
2.2.3 – Coleta de dados	16
2.2.3.1 - Procedimentos durante a internação	16
2.2.3.2 Avaliação Clínica	17
2.2.3.4 Exames laboratoriais	17
2.2.3.5 Análise estatística	17
2.2.3.6 Desfechos de interesse	18
Capítulo 3 Resultados	18
3.1- Características clínicas de pacientes hospitalizados com COVID-19	19
Capítulo 4 Discussão	23
4.1 Resumo dos principais resultados do estudo	23
4.2 Limitações do estudo	28
4.3 Implicações clínicas e perspectivas	29
Capítulo 5 – Conclusão	32
Referências	33

## **Capítulo 1- Introdução: Estado da Arte**

### **1.1- Antecedentes**

Em dezembro de 2019, o coronavírus da SRAG (do inglês SARS-CoV-2) foi detectada pela primeira vez em Wuhan, província de Hubei, China. A doença causada pelo coronavírus foi então denominada doença do coronavírus de 2019 (COVID-19). A origem exata do vírus ainda é objeto de investigação, mas acredita-se que ele tenha se originado em animais antes de ser transmitido aos humanos. A partir de Wuhan, o vírus se espalhou rapidamente para outras partes da China e depois para outros países, tornando-se uma pandemia em 11 de março de 2020.

A pandemia de COVID-19 tem causado uma pressão sem precedentes nos sistemas de saúde em todo o mundo, com altos números de hospitalizações e demanda por leitos de UTI. Isso desencadeou aumento da demanda de forma significativa nos sistemas de saúde, especialmente em países com sistemas de saúde já sobrecarregados ou com baixa número de leitos hospitalares.

Na Itália, o rápido aumento de casos de COVID-19 resultou em um grande número de hospitalizações e causou um colapso nos sistemas de saúde pública. Mesmo com uma taxa relativamente alta de leitos hospitalares por 1.000 pessoas (3,2), a demanda por leitos foi muito maior do que a oferta. Isso mostra a importância de preparar os sistemas de saúde para lidar com uma pandemia e de seguir as recomendações de saúde pública para evitar a propagação do vírus(Rosenbaum, 2020).

Uma revisão sistemática composta por 52 estudos, a maioria deles chineses, encontrou que o período médio de internação hospitalar para pacientes com COVID-19 variava de menos de alguns dias a quase 2 meses. A permanência na terapia intensiva foi geralmente menor e menos variável, com estudos relatando medianas que variam de 1 a 3 semanas. Isso indica que os pacientes gravemente doentes com COVID-19 tendem a ficar mais tempo na UTI do que na enfermaria, mas mesmo assim a permanência nos cuidados intensivos pode variar bastante(Rees et al., 2020).

A compreensão das características clínicas e dos fatores que influenciam o prognóstico dos pacientes foi vital para combater a pandemia e permitiu a alocação mais

eficiente de recursos, como leitos de UTI e equipamentos de suporte ventilatório para os pacientes mais graves. A pesquisa científica também tem fornecido informações importantes sobre as características da doença e as melhores estratégias de tratamento. A medida que a pandemia se desenvolveu, tornou-se uma prioridade fundamental para muitos países quantificar as necessidades e recursos de saúde para lidar com a pandemia, incluindo a identificação de leitos hospitalares disponíveis, profissionais de saúde disponíveis e equipamentos críticos. Ainda é essencial continuar monitorando essas necessidades e recursos, já que a pandemia ainda está em andamento(Yang et al., 2021).

A COVID-19 tem afetado desproporcionalmente grupos populacionais específicos, incluindo pessoas com alta carga de comorbidades, como diabetes. A literatura mostra que o controle glicêmico dos pacientes diabéticos é um fator de risco importante para eventos clínicos adversos em pacientes com COVID-19(Ceriello et al., 2020; Yan et al., 2020).

Embora haja algumas pesquisas sobre a relação entre diabetes e COVID-19, pode ser difícil encontrar estudos específicos que examinem o impacto do diabetes no tempo de internação total e no tempo de internação na UTI em pacientes infectados com COVID-19. Isso pode ser devido ao fato de que a COVID-19 é uma doença relativamente nova e a pesquisa ainda está em andamento. No entanto, estudos anteriores sugerem que os pacientes com diabetes podem ter um risco aumentado de complicações graves e morte relacionadas à COVID-19, assim, é importante que esses pacientes recebam atenção médica especializada(Morin et al., 2021).

É necessário estimar o efeito do diabetes na ocorrência de eventos clínicos adversos intra-hospitalares, particularmente taxas de ventilação mecânica e admissão em unidade de terapia intensiva e o tempo de internação, pois estadias mais longas na UTI geralmente levam a piores resultados clínicos e aumento dos custos. Portanto, investigamos o efeito do diabetes nos eventos clínicos adversos intra-hospitalares dos pacientes durante a internação por COVID-19 e atribuímos a hipótese que pacientes diabéticos com COVID-19 apresentam maior permanência no hospital e na UTI.

## **1.2 - Objetivo**

Avaliar o impacto da presença da diabetes em pacientes internados por COVID-19 sobre o tempo de internação hospitalar e necessidade e tempo de permanência em UTI e necessidade de ventilação mecânica e/ou óbito.

Geral

1. Avaliar o impacto da presença da diabetes em pacientes internados por COVID-19

Específicos

1. Avaliação do tempo de internação hospitalar
2. Avaliação da necessidade e tempo de permanência em UTI
3. Avaliação da necessidade de ventilação mecânica e/ou óbito

## **Capítulo 2- Métodos**

### **2.1- Desenho do estudo e local**

Estudo de coorte de pacientes adultos internados com diagnóstico de COVID-19 internados no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos (HU-UFSCar). O período de coleta foi de março de 2020 a março de 2021 (período pré-vacinal contra COVID-19) e conduzida pelos pesquisadores envolvidos neste projeto.

O estudo foi desenvolvido na primeira parte da Enfermaria do Bloco C e áreas destinadas à internação dos pacientes com o diagnóstico confirmados por SARS-COV-2 do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos, localizado à rua Luís Vaz de Camões, 111 - Vila Celina, São Carlos - SP, CEP:13566-448.

### **2.2 Participantes**

#### **2.2.1- Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão foram: indivíduos com idade  $\geq 18$  anos de ambos os sexos com diagnóstico de COVID-19, internados em um hospital universitário no período de março/2020 a março/2021.

Todos os indivíduos tiveram o diagnóstico de COVID-19 confirmado pela técnica de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) pelo menos 72 horas após o início dos sintomas e que ficaram internados no HU-UFSCar necessitando ou não de terapia intensiva

### **2.2.2– Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão incluíram tempo total de internação inferior a 24 horas, diagnóstico conhecido de fibrose pulmonar intersticial ou doença pulmonar grave cursando com fibrose na tomografia de tórax; diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (FEVE<0,5) e/ou arritmias supraventriculares ou ventriculares previamente conhecidas e pacientes provenientes de outras unidades de saúde com mais de 24 horas de internação.

### **2.2.3 Coleta de dados**

O estudo seguiu as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinki, e todos os procedimentos envolvendo os participantes da pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar (Número: 34344520.8.0000.5504)

Esta investigação adotou como fonte de informação os prontuários médicos. Importante destacar que devido à dificuldade de abordagem de todos os pacientes para a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) considerando gravidade ou óbito, foi solicitado dispensa do TCLE ao Comitê de ética em pesquisa (CEP). Houve aprovação da dispensa do TCLE e realizado, conforme orientação termo de confidencialidade dos dados para anexo nos prontuários dos pacientes incluídos no estudo

Os pacientes incluídos foram submetidos à avaliação clínica detalhada, dosagem de biomarcadores e exames laboratoriais, conforme protocolo institucional. Esses pacientes foram acompanhados até alta hospitalar, transferência a outro estabelecimento ou óbito para investigação de critérios de gravidade: necessidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica ou óbito como mostrado na Figura 1.

#### **2.2.3.1 - Procedimentos durante a internação:**

Na admissão hospitalar, os pacientes passaram por avaliação clínica, exames laboratoriais e foram acompanhados durante internação para investigação de desfechos clínicos, tais como: tempo de internação, necessidade e tempo de internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica e/ou óbito.

### **2.2.3.2 - Avaliação Clínica:**

No momento da admissão, foram registrados parâmetros clínicos gerais, tais como: características basais, comorbidades e fatores de risco, como presença de DM-2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC) conhecida, neoplasia prévia ou ativa, obesidade, dislipidemia, alcoolismo e tabagismo.

Na entrevista médica, foi investigada a presença de sintomas de COVID-19: tosse, dispneia, febre, mal-estar, disgeusia, anosmia. A medicação antes da internação também foi anotada. Com relação ao exame físico, foram obtidos os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (batimentos/minuto), frequência respiratória (respirações/minuto), pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg), saturação periférica de oxigênio (%) e temperatura corporal (°C).

### **2.2.3.4- Exames laboratoriais**

Exames laboratoriais: foram realizados nas primeiras 24 horas de internação. Os exames incluíram hemograma completo, gasometria arterial, sódio, potássio, creatinina, uréia, dímero D, troponina, proteína C reativa e peptídeo natriurético cerebral (BNP).

### **2.2.3.5 - Análise estatística**

Os dados descritivos foram apresentados como média, desvio padrão e frequência (%). O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis contínuas entre os grupos.

Para o cálculo dos riscos relativos (RR; bruto e ajustado), associando o diabetes ao óbito, foram ajustados modelos de regressão log-binomial (considerando a idade - corte em 60 anos- como covariável).

Para o cálculo da razão de risco ajustou-se um modelo de risco proporcional de Cox, considerando a idade como covariável.

Os softwares utilizados foram SAS 9.4 e R 4.1.1

### **2.2.3.6 Desfechos de Interesse**

Dados de internação e desfecho desfavorável: também foram computadas informações dos dados de internação, como tempo total de internação em dias, necessidade de internação em UTI e tempo de permanência nesta unidade e óbito.

Monitoramos os pacientes quanto a desfechos clínicos adversos desde a internação até a alta ou óbito. O desfecho primário de interesse foi o tempo total de permanência no hospital e na UTI. Os desfechos secundários incluíram a necessidade de VM, UTI e óbito.

## **Capítulo 3- Resultados**

### **3.1 - Características clínicas de pacientes hospitalizados por COVID-19**

Um total de 256 pacientes foram elegíveis para o estudo. Quarenta e dois pacientes foram excluídos por permanecerem menos de 24 horas no hospital. A amostra final foi composta por 214 pacientes, 55 DM-2 e 159 ND. As características basais e clínicas são apresentadas na Tabela 1.

A maioria (57%) dos pacientes era do sexo masculino. A idade média foi de 61 anos. Ressalta-se que cerca de 48% dos pacientes internados apresentavam diagnóstico no momento da inclusão de hipertensão, 15% eram obesos, 12% de portadores de doença arterial coronária e 8% tabagistas.

Observou-se que os pacientes com DM-2 tiveram tempo prolongado de internação na UTI em comparação aos ND ( $p=0,001$ ), sem diferença no óbito ( $p=0,61$ ). Os pacientes diabéticos apresentaram maior prevalência de HAS ( $p<0,001$ ), DAC ( $p=0,03$ ) e sintomas de dispneia ( $p=0,02$ ) e tosse ( $p=0,03$ ) na admissão hospitalar.

Os sintomas mais comuns foram febre (54%), dispneia (57%), tosse seca (62%) e perda de paladar (9%). Em relação aos sinais vitais, não houve diferenças frequência respiratória, pressão arterial sistólica, saturação de oxigênio e temperatura axilar à admissão (Tabela 1).

Os leucócitos estavam diminuídos tanto no grupo DM quando no ND. Os valores glicêmicos de admissão eram superiores no grupo DM porém não foram estatisticamente significativos. A gasometria, função renal, PCR, D-Dímero, troponina e BNP não foram estatisticamente significativos entre os dois grupos.

**Tabela 1: Características basais e clínicas de pacientes hospitalizados por COVID-19**

Variáveis	Geral (N=214)	Diabetes Mellitus-2 (N=55)	Não Diabéticos (N=159)	P
<b>Características Clínicas</b>				
Idade, anos	61 ± 17	63 ± 16	61 ± 17	0.50
Masculino, N(%)	123 (57)	96 (49)	27 (60)	0.14
Obesidade, N(%)	32 (15)	10 (18)	22 (14)	0.44
HAS, N(%)	103 (48)	45 (82)	58 (36)	<b>&lt;0.001</b>
Tabagismo, N(%)	18 (8)	5 (8)	13 (9)	0.84
DAC, N(%)	25 (12)	11 (20)	14 (9)	<b>0.03</b>
<b>Sintomas à admissão</b>				
Dispneia, N (%)	123 (57)	39 (71)	84 (53)	<b>0.02</b>
Tosse, N (%)	133 (62)	41 (75)	92 (58)	<b>0.03</b>
Febre, N (%)	115 (54)	28 (51)	87 (55)	0.62
Perda de paladar, N (%)	20 (9)	6 (11)	14 (9)	0.65
<b>Parâmetros à admissão</b>				
FR, breaths/min	25 ± 7	27 ± 10	25 ± 6	0.12
FC, beats/min	87 ± 21	89 ± 16	86 ± 23	0.52
PAS, mmHg	134 ± 26	142 ± 27	132 ± 27	0.06
Temp. axilar, °C	37 ± 1	37 ± 1	37 ± 1	0.60
SpO <sub>2</sub> , %	91 ± 5	92 ± 5	91 ± 6	0.30
<b>Testes Laboratoriais</b>				
Glicemia, mg/dL	165 ± 101	178 ± 110	94 ± 8,5	0,36
PH	7.46 ± 0.28	7.34 ± 0.57	7.43 ± 0.05	0.09
PaO <sub>2</sub> , mmHg	75 ± 26	74 ± 28	78 ± 21	0.45
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	36 ± 10	37 ± 10	36 ± 10	0.74
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mmol/L	25 ± 4	24 ± 6	25 ± 4	0.42
Creatinina, mg/dL	0.9	0.9 [0.7-1.4]	0.9 [0.7-1.3]	0.98
Hemoglobina, g/dL	14	14 [12-15]	14 [13-15]	0.22
Global Leucocitos/mm <sup>3</sup>	663	550[168-698]	632[185-880]	0.10
PCR,mg/dL	8 [2-15]	8 [2-16]	8 [2-15]	0.97
D-Dímero, mg/L	1.3 [0.8-1.8]	1.3 [0.6-2.6]	1.3 [0.6-2.2]	0.70
Troponina, ng/mL	0.1 [0.1-0.30]	0.1 [0.1-0.3]	0.1[0.05-0.3]	0.60
BNP, pg/mL	135 [124-188]	170 [85-235]	130 [57-208]	0.31

Valores apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal ou mediana e intervalo interquartil para variáveis não paramétricas ou número (N) e percentual (%). HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DAC: Doença Arterial Coronariana; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; FR: Frequência respiratória; FC: Frequência

cardíaca; PAS: Pressão Arterial Sistólica; SpO2: Saturação periférica de oxigênio; PCR: Proteína C-Reativa; BNP: Peptídeo natriurético cerebral.

Os dados da internação e os desfechos clínicos são apresentados na Tabela 2. Observou-se que os pacientes com DM-2 tiveram tempo prolongado de permanência na UTI em comparação aos ND ( $p=0,001$ ), sem diferença no óbito ( $p=0,61$ ).

**Tabela 2: Hospitalização**

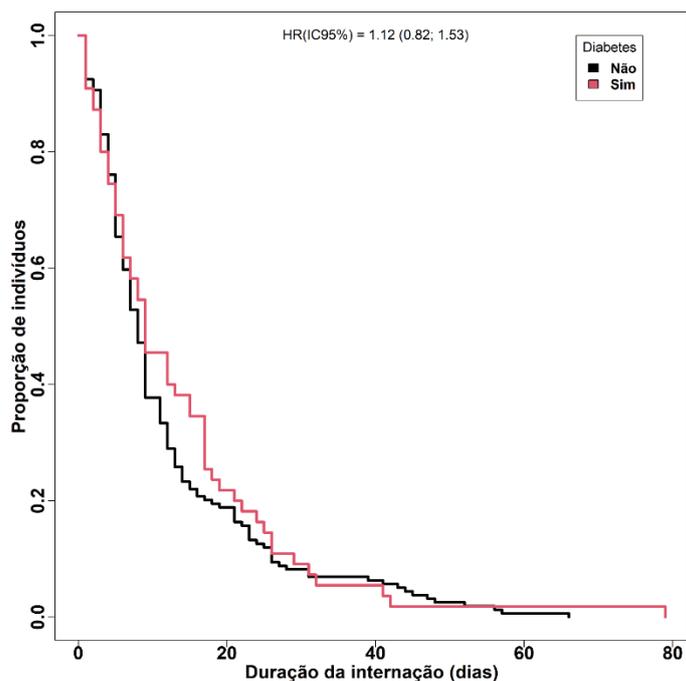
Variáveis	Geral (N=214)	Diabetes Mellitus-2 (N=55)	Não Diabéticos (N=159)	P
Duração da internação, dias	8 [10-14]	9 [4-18]	8 [5-14]	0.41
UTI, N(%)	73 (34)	20 (36)	53 (33)	0.68
Tempo de permanência UTI, dias	9 [9-14]	16 [7-24]	6 [2-12]	<b>0.001</b>
VMI	46 (21)	14 (25)	32(20)	0.41
Tempo em VMI, dias	7 [6-13]	7 [4-15]	6 [1-11]	0.26
Óbito, N (%)	38(18)	11 (20)	27 (17)	<b>0.61</b>

Em modelo de regressão ajustado para idade (ponto de corte em 60 anos), não houve diferença de RR de óbito entre DM2 e NDM em relação a taxa de óbito geral. RR: IC 95%=1,05[0,57-1,94;  $p=0,060$ ].

Para calcular a taxa de risco (HR), considerando o tempo de permanência na internação e na UTI, ajustou-se um modelo de risco proporcional de Cox, considerando a idade como covariável bem como a carga de comorbidades.

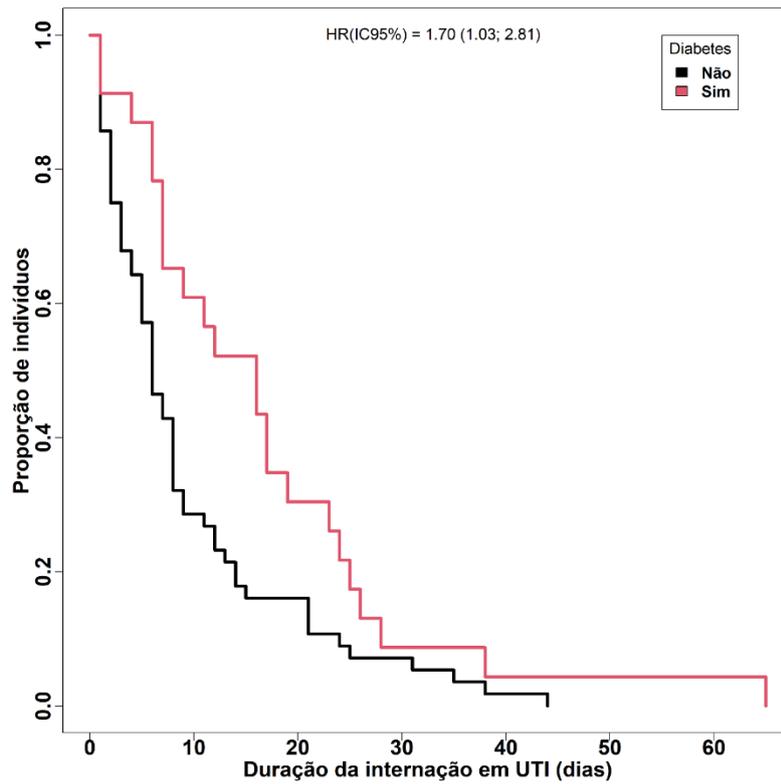
O tempo de permanência em UTI foi desfecho desfavorável presente nos pacientes diabéticos que apresentaram tempo médio de 16 dias em UTI enquanto os não diabéticos infectados apresentaram média 6 dias em UTI.

Não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação entre o tempo total de internação referente aos dois grupos, como evidenciado na Figura 1.



**Figura 1. Tempo de internação (dias) em pacientes com COVID-19 na presença ou ausência de diabetes (DM-2). Não houve diferença no tempo de internação entre pacientes diabéticos e não diabéticos. FC (IC:95%) = 1,12 [0,82-1,53; p=0,41].**

Houve diferença significativa entre as curvas de Kaplan-Meyer do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva entre diabéticos e não diabéticos como evidenciado na Figura 2.



**Figura 2. Tempo de internação UTI (dias) em pacientes com COVID-19 na presença ou ausência de diabetes (DM-2). Houve diferença significativa entre as curvas de Kaplan-Meier do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva entre diabéticos e não diabéticos. HR(IC:95%)= 1,7 [1,03-2,81; p=0,001].**

## Capítulo 4 - Discussão

### 4.1- Resumo dos principais resultados do estudo

O estudo contou com 55 pacientes diabéticos dentre os 214 elegíveis (25 %) prevalência o que vai ao encontro ao que evidenciou em estudos com a população semelhante. A prevalência de DM na admissão de pacientes holandeses na UTI deve uma variação de 19 a 29%, nas três ondas da COVID iniciais(Dongelmans et al., 2022).

A prevalência de DM em pacientes hospitalizados com COVID-19 na China e nos Estados Unidos (EUA) foi de 9,7 e 28,3%, respectivamente. Na UTI da HU-UFSCar no período de análise a prevalência de pacientes diabéticos internados por COVID-19 foi de 27%. Em termos comparativos, uma revisão sistemática composta por 22 estudos e mais de 45 mil pacientes descreveu que a prevalência de DM em pacientes graves com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva (UTI) foi de 17%(Saha et al., 2021).

No presente estudo os pacientes com DM-2 tiveram tempo prolongado de internação na UTI em comparação aos ND. O tempo de permanência em UTI foi desfecho desfavorável presente nos pacientes diabéticos que obtiveram uma média de 16 dias em terapia intensiva enquanto os não diabéticos infectados permaneceram em média 6 dias em UTI.

A diabetes mellitus (DM) está associada a um aumento do risco de mortalidade entre pacientes hospitalizados com COVID-19, especialmente entre aqueles que estão gravemente doentes. Isso foi evidenciado por uma revisão sistemática composta por 22 estudos e 45775 pacientes internados e 995 hospitais. A prevalência de DM em pacientes críticos com COVID-19 foi 2,75 vezes maior do que naqueles que não estavam em estado crítico(Saha et al., 2021).

A grande relevância deste trabalho é reforçar que a presença de diabetes, independentemente do estado hiperglicêmico, pode impactar desfavoravelmente na evolução hospitalar de pacientes com COVID-19. Pacientes diabéticos tiveram tempo prolongado de internação na UTI em comparação aos não diabéticos.

Em um contexto de pandemia, dias excessivos na UTI podem contribuir para um maior número de complicações, como infecções hospitalares, estado de hipercoagulabilidade, maiores custos do sistema público de saúde e maior risco de

comprometimento da qualidade de vida e mortalidade no pós-alta hospitalar acompanhamento(Ceriello et al., 2020; Heesakkers et al., 2022; Moitra et al., 2016).

Estudo recente dos Estados Unidos mostrou que o COVID-19 os pacientes com diabetes tiveram um tempo de internação mais longo do que os pacientes sem diabetes. Além disso, nossos dados identificaram uma associação entre idade avançada de pacientes diabéticos com COVID-19 e menor probabilidade de sobrevida. Em geral, todas as faixas etárias são suscetíveis a infecção por COVID-19, no entanto, pacientes mais velhos e indivíduos com condições médicas pré-existentes, como diabetes, são mais vulneráveis a resultados graves, incluindo morte(Bode et al., 2020).

O diabetes é uma condição metabólica caracterizada pela hiperglicemia crônica, que pode afetar diversos órgãos e sistemas do corpo. A hiperglicemia crônica pode diminuir a capacidade do sistema imunológico de combater infecções, e pode também afetar a função de células específicas, como as células beta pancreáticas e os hepatócitos, que são importantes para o controle da glicemia. Isso pode piorar a hiperglicemia durante uma infecção aguda, como a infecção por SARS-CoV-2, e aumentar o risco de complicações graves(Maddaloni & Buzzetti, 2020).

Apesar de não ser o foco deste presente estudo, é possível especular sobre diversos fatores que podem ter contribuído para o impacto desfavorável no tempo de permanência em a UTI de pacientes internados com COVID-19. Devido à sepse e ao estado pró-inflamatório, sabe-se que os pacientes, mesmo não diabéticos, podem desenvolver um estado hiperglicêmico de difícil manejo.

A sepse é uma condição médica grave que ocorre quando uma infecção se espalha pelo corpo, causando uma resposta inflamatória sistêmica. Isso pode causar alterações no metabolismo da glicose e aumentar os níveis de açúcar no sangue, o que pode ser difícil de controlar. Pacientes diabéticos já têm dificuldade em controlar os níveis de glicose, então a sepse pode piorar ainda mais essa situação e causar picos glicêmicos descontrolados. Neste caso, é necessário abordar diretamente com insulina endovenosa(Apicella et al., 2020).

O contexto de presença crônica de inflamação em pacientes com diabetes pode alterar a tolerabilidade ao insulto inflamatório agudo. Pessoas com diabetes podem também ser mais suscetíveis a casos graves de COVID-19 devido a uma tempestade de citocinas.

A Interleucina-6 (IL-6) é um marcador de inflamação que se mostrou mais elevado nos casos de Covid-19 com diabetes do que naqueles sem diabetes. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que participa principalmente de respostas inflamatórias de fase aguda, mas também está aumentada em condições de inflamação crônica, como distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares(Maddaloni & Buzzetti, 2020).

O diabetes mellitus (DM) é caracterizado pela disfunção endotelial causada por vários fatores, incluindo excesso de ácidos graxos livres plasmáticos no DM tipo 2 (DM2) e alterações no metabolismo da glicose, sinalização defeituosa da insulina, inflamação crônica e estresse oxidativo tanto no DM tipo 1 (DM1) quanto no DM2. Isso pode tornar os indivíduos com DM mais suscetíveis à inflamação e disfunção endotelial induzida pela infecção por SARS-CoV-2.

Os pacientes diabéticos podem apresentar picos glicêmicos mais altos e descontrolados que requerem tratamento direto com insulina endovenosa. Além disso, estudos mostram que pacientes diabéticos têm uma maior prevalência de hipertensão arterial e doença arterial coronariana. Esses fatores podem contribuir para uma maior incidência de complicações na terapia intensiva, como eventos cardioembólicos, acidentes vasculares cerebrais e maior prevalência de infecções bacterianas, o que pode prolongar ainda mais o tempo de internação na UTI. A Sociedade Europeia de Endocrinologia recomenda que os diabéticos planejem o que fazer caso fiquem doentes e mantenham um bom controle glicêmico para reduzir o risco de infecção e possivelmente reduzir a gravidade da doença se forem infectados.

Os indivíduos com diabetes precisam seguir as medidas preventivas gerais para evitar a infecção pelo SARS-CoV-2, incluindo distanciamento social, uso de máscaras e higiene frequente das mãos. Além disso, é recomendado que os pacientes diabéticos monitorem seus níveis de glicemia com mais frequência, especialmente durante períodos de estresse ou incerteza, e mantenham um estoque de medicamentos e dispositivos de medida de glicemia em casa.

Existem várias explicações possíveis que poderiam explicar o mau prognóstico da hiperglicemia no COVID-19. Há um estado inflamatório crônico promovido pelo DM que torna os acometidos mais propensos a infecções em geral. A síndrome respiratória aguda causada pelo novo coronavírus, como o DM, atua no sistema imunológico e pode

desencadear uma tempestade de citocinas deletéria ao hospedeiro. (Anghebem et al., 2020). A disfunção das citocinas inflamatórias e do sistema imunológico induzida pela hiperglicemia pode desempenhar um papel na propensão a piores resultados e aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19.

É cientificamente comprovado que citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-6 (IL-6), IL-1 e fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , estão significativamente associadas ao desenvolvimento ou gravidade do COVID-19, como mostram muitos estudos. A IL-6 é conhecida por danificar o DNA, os lipídios e agravar o estresse oxidativo. Ela também pode inibir a proliferação de células T e a diferenciação de células B, o que leva à disfunção imune. O aumento de mediadores inflamatórios no sangue, incluindo lipossacarídeos, citocinas inflamatórias e metabólitos tóxicos, provoca a modulação da atividade das células natural killer e a produção de IFN $\gamma$ , e conseqüentemente aumenta a permeabilidade intersticial com produção de fatores pró-inflamatórios, como radicais oxidativos, o que favorece danos pulmonares agudos ou mesmo fibrose pulmonar(Lim et al., 2021; Zhang et al., 2020).

Os níveis hiperglicêmicos podem aumentar diretamente a concentração de glicose na secreção das vias aéreas, o que pode prejudicar a função pulmonar. Além disso, o diabetes está associado a alterações estruturais pulmonares, como a hipertrofia das células de revestimento dos brônquios e aumento da produção de muco, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças respiratórias crônicas e agravar a gravidade de doenças respiratórias agudas, como a COVID-19(Cuschieri & Grech, 2020).

Assim, a patogênese molecular do SARS-CoV-2 está relacionada ao estresse oxidativo e à inflamação, o que pode contribuir para a progressão da sepse.

O SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19, utiliza o receptor ACE2 para entrar nas células humanas. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) aumentam a expressão do receptor ACE2, o que pode aumentar o risco de infecção pelo SARS-CoV-2. No entanto, as evidências são limitadas e as sociedades especializadas em todo o mundo recomendam que os pacientes com diabetes e hipertensão continuem a usar essas medicações, pois os efeitos da interrupção são desconhecidos(Lim et al., 2021).

Pacientes hospitalizados com COVID-19 com DM tiveram quase o dobro do risco de mortalidade em comparação com seus colegas não diabéticos. O risco de mortalidade frequente quando pacientes com DM com infecção por SARS-CoV-2 requerem suporte de UTI. É necessário revisar e fortalecer os protocolos de gerenciamento existentes dos hospitais que tratam pacientes com COVID-19 com diabetes com a implementação de uma triagem eficaz(Saha et al., 2021).

Indivíduos com diabetes são propensos a problemas psicológicos, ansiedade e depressão. O estresse do diabetes está associado a um perfil metabólico pior, incluindo hemoglobina glicada mais alta, índice de massa corporal mais alto, pressão arterial diastólica mais alta e colesterol de baixa densidade (LDL-C), o que pode levar a complicações relacionadas ao diabetes. A pandemia de COVID-19 e as medidas de bloqueio podem piorar ainda mais o sofrimento dos indivíduos com diabetes, diminuindo sua qualidade de vida e afetando o autocontrole da glicose. Por isso, é importante oferecer ajuda e apoio psicológico adicional durante a pandemia(Cuschieri & Grech, 2020).

É bem conhecido que a diabetes pode piorar os resultados de outras infecções virais semelhantes, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS) causada pelo SARS-CoV ou a infecção por H1N1. A interação entre a diabetes e a infecção por COVID-19 é alarmante, considerando a alta taxa de transmissão do SARS-CoV-2 e a prevalência global de diabetes. Com cerca de meio bilhão de pessoas afetadas, a diabetes é a principal doença pandêmica não transmissível e crônica em todo o mundo, e é necessário levar em conta essa interação ao planejar estratégias de prevenção e tratamento para pacientes com diabetes durante a pandemia de COVID-19(Maddaloni & Buzzetti, 2020).

Entender e prever a necessidade de leitos hospitalares e recursos associados é importante para garantir que os pacientes recebam o cuidado adequado durante uma crise de saúde pública. A previsão da demanda por serviços hospitalares envolve estimar o número de pacientes que precisam ser internados e quanto tempo cada paciente precisa de cuidados hospitalares. Isso pode ser feito usando modelos baseados em curvas epidêmicas e levando em consideração variáveis como incidência de casos, taxa de letalidade, capacidade de atendimento, capacidade de leitos e disponibilidade de equipamentos e profissionais de saúde(Rees et al., 2020).

Pacientes diabéticos infectados com COVID-19 têm demonstrado maior tempo de internação em unidades de terapia intensiva (UTI), indicando uma associação relevante entre a condição diabética e a gravidade da infecção viral. Esse prolongamento da permanência na UTI pode ser atribuído a diversos fatores interligados. Primeiramente, o diabetes é caracterizado por hiperglicemia crônica, o que pode afetar negativamente o sistema imunológico, tornando os indivíduos mais suscetíveis a complicações infecciosas e dificultando o controle glicêmico durante o curso da doença. Em segundo lugar, a presença do diabetes promove um estado de inflamação crônica, e quando combinada com a resposta inflamatória exacerbada desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2, resulta em uma tempestade de citocinas prejudicial ao organismo. Esse cenário inflamatório descontrolado pode culminar em danos orgânicos significativos, aumentando a gravidade da infecção e, conseqüentemente, o tempo de internação em UTI. Por fim, pacientes diabéticos têm maior suscetibilidade a infecções secundárias bacterianas, o que pode agravar a evolução da COVID-19, requerendo tratamento adicional e estendendo a permanência na UTI.

O maior tempo de internação em UTI desses pacientes diabéticos durante a pandemia de COVID-19 é resultado de uma interação complexa entre a condição de diabetes e a infecção viral. A busca por estratégias efetivas de gerenciamento torna-se crucial para reduzir complicações e melhorar os desfechos clínicos. Nesse contexto, é essencial enfatizar o controle rigoroso da glicemia, de modo a minimizar o impacto da hiperglicemia crônica na resposta imunológica e na replicação viral. Além disso, medidas para mitigar a inflamação crônica em pacientes diabéticos durante a infecção por SARS-CoV-2 podem ser consideradas, a fim de reduzir a tempestade de citocinas e os danos orgânicos resultantes. A abordagem multidisciplinar, incluindo tratamento precoce de complicações e monitoramento atento de condições médicas coexistentes, também se mostra fundamental para otimizar a assistência prestada aos pacientes diabéticos durante a pandemia. Além disso, o suporte psicológico aos pacientes pode contribuir para minimizar o impacto emocional da internação e melhorar o bem-estar geral durante esse período desafiador

#### **4.2- Limitações do estudo**

As principais limitações do estudo foram a ausência de informações clínicas sobre a duração do diabetes e a presença de complicações do diabetes.

Outra limitação importante é a ausência de valores de IMC para parte significativa dos pacientes. Estudo recente sugere que há uma associação entre o IMC e a mortalidade em pacientes diagnosticados com COVID-19, com pacientes com IMC abaixo de 18,5 kg/m<sup>2</sup> e acima de 40 kg/m<sup>2</sup> apresentando maior risco de mortalidade em comparação com aqueles com IMC normal. No entanto, é importante lembrar que o IMC é apenas uma medida geral de gordura corporal e não deve ser usado como único fator para determinar o risco de mortalidade(Coppelli et al., 2020).

A obesidade é uma comorbidade comum em indivíduos com diabetes e afeta o sistema imunológico, causando inflamação crônica e aumento dos níveis de IL-6 e PCR. Isso piora a resistência à insulina e o estado glicêmico. A obesidade também está associada a coagulopatia e trombose. A infecção por COVID-19 também tem relação com mecanismos trombóticos e distúrbios de coagulação(Cuschieri & Grech, 2020).

#### **4.3- Implicações clínicas e perspectivas**

É importante realizar pesquisas para esclarecer os fatores prognósticos específicos do diabetes que podem afetar o resultado de casos graves de COVID-19. Isso pode ajudar a entender como o diabetes modifica a gravidade da doença e identificar quais pacientes com diabetes são mais vulneráveis à COVID-19. Essas informações podem ser usadas para desenvolver estratégias de atendimento individualizado e melhorar o prognóstico para esses pacientes(Mauvais-Jarvis, 2020).

Essa dissertação é destaca a importância clínica da relação entre diabetes e COVID-19. Ela mostra como a presença de diabetes pode afetar negativamente a evolução hospitalar dos pacientes com COVID-19, resultando em maior custo e comprometimento da qualidade de vida e maior taxa de mortalidade após a alta hospitalar. Isso sugere que os pacientes diabéticos são um grupo de risco especialmente vulnerável à infecção pelo COVID-19 e requerem cuidados e atenção especiais durante a pandemia.

A telemedicina permite que os pacientes com diabetes mantenham contato constante com seus médicos, permitindo que eles recebam aconselhamento e orientação sobre o tratamento e o controle de sua glicemia. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) recomenda que os pacientes com diabetes tenham um estoque adequado de medicamentos e suprimentos de monitoramento de glicose no sangue em casa, para evitar a necessidade de sair de casa se ficarem doentes. Se os pacientes diabéticos adoecerem e

notarem que o controle da glicemia está se deteriorando, é essencial que entrem em contato com o médico de família ou outra linha de assistência médica, sem ir pessoalmente à clínica ou hospital.

Pacientes com diabetes tipo 2 em uso de hipoglicemiantes orais e com níveis glicêmicos controlados devem monitorar seus níveis de glicose em jejum e estados pós-prandiais uma ou duas vezes por semana. Se houver níveis glicêmicos descontrolados, o automonitoramento deve ser feito com mais frequência. Indivíduos com diabetes tipo 1 com níveis glicêmicos descontrolados devem verificar seus níveis de glicose pelo menos quatro vezes ao dia (jejum, antes do almoço, antes do jantar e ao deitar)(Cuschieri & Grech, 2020).

Há novas perspectivas sobre o gerenciamento da glicemia. O vGMS é um sistema de gerenciamento de diabetes virtual que coleta e compila informações sobre glicose, insulina, nutrição e medicação de pacientes com diabetes, permitindo que uma equipe de especialistas em diabetes faça recomendações para ajustes de terapia. Estudos mostraram que a implementação de um vGMS pode levar a uma redução significativa na taxa de hiperglicemia em pacientes com diabetes. Korytkowski et al., 2020 encontrou uma redução de quase 40% no percentual de pacientes com hiperglicemia após a implementação de um vGMS que fornece sugestões diárias para pacientes com altos valores glicêmicos (Korytkowski et al., 2020).

Existem várias estratégias que podem ser implementadas para minimizar os desfechos desfavoráveis em pacientes com diabetes tipo 2 (DM-2) internados com COVID-19. Algumas dessas estratégias incluem:

1. **Gerenciamento da glicemia:** É importante manter os níveis de glicemia dentro de um intervalo normal para evitar complicações graves. Isso pode incluir ajustes na dose de insulina ou outros medicamentos para o diabetes, bem como monitoramento frequente da glicemia.
2. **Tratamento das complicações:** Pacientes com DM-2 podem desenvolver complicações relacionadas ao diabetes, como nefropatia, neuropatia e retinopatia. É importante tratar essas complicações adequadamente para evitar complicações graves.

3. **Monitoramento da função pulmonar:** Pacientes com DM-2 e COVID-19 podem desenvolver complicações respiratórias graves. É importante monitorar a função pulmonar de forma regular e tratar qualquer declínio precocemente.
4. **Prevenção da trombose:** Pacientes com COVID-19 estão em risco aumentado de trombose. É importante prevenir a trombose, como tratamento com heparina ou outros anticoagulantes.
5. **Terapia intensiva:** Pacientes com DM-2 e COVID-19 que desenvolvem complicações graves podem precisar de tratamento intensivo. É importante identificar esses pacientes precocemente e transferi-los para unidades de terapia intensiva (UTI) para garantir que recebam o tratamento adequado.
6. **Acompanhamento e monitoramento:** É importante acompanhar e monitorar pacientes com DM-2 e COVID-19 de forma regular para identificar qualquer deterioração do estado clínico e intervenção oportuna.

## **Capítulo 5- Conclusão**

Vários estudos têm mostrado que a presença de diabetes tipo 2 (DM-2) é um fator preditor de tempo prolongado de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) em pacientes com COVID-19. Isso pode ser devido ao fato de que os pacientes com DM-2 têm um maior risco de desenvolver complicações graves da doença, como insuficiência respiratória, necessidade de ventilação mecânica e óbito. Além disso, o diabetes pode afetar a capacidade do corpo de combater a infecção, o que também pode contribuir para um tempo prolongado de internação. Por essa razão, é importante que os pacientes com DM-2 sejam identificados e gerenciados de forma individualizada para minimizar os desfechos desfavoráveis. Isso pode incluir medidas para controlar a glicemia, como mudanças na dieta e medicamentos, bem como tratamento adequado para qualquer complicação relacionada à diabetes ou COVID-19.

## REFERENCIAS

- Angehem, M. I., Rego, F. G. de M., & Picheth, G. (2020). COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 52(2). <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200001>
- Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., & del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 8, Issue 9, pp. 782–792). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
- Bode, B., Garrett, V., Messler, J., McFarland, R., Crowe, J., Booth, R., & Klonoff, D. C. (2020). Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 14(4), 813–821. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
- Ceriello, A., Standl, E., Catrinou, D., Itzhak, B., Lalic, N. M., Rahelic, D., Schnell, O., Škrha, J., & Valensi, P. (2020). Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU. In *Cardiovascular Diabetology* (Vol. 19, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01089-2>
- Coppelli, A., Giannarelli, R., Aragona, M., Penno, G., Falcone, M., Tiseo, G., Ghiadoni, L., Barbieri, G., Monzani, F., Virdis, A., Menichetti, F., & Prato, S. del. (2020). Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The pisa COVID-19 study. *Diabetes Care*, 43(10), 2345–2348. <https://doi.org/10.2337/dc20-1380>
- Cuschieri, S., & Grech, S. (2020). COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 34(9). <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107637>
- Dongelmans, D. A., Termorshuizen, F., Brinkman, S., Bakhshi-Raiez, F., Arbous, M. S., de Lange, D. W., van Bussel, B. C. T., de Keizer, N. F., Verbiest, D. P., te Velde, L. F., van Driel, E. M., Rijnstra, T., Elbers, P. W. G., Georgieva, L., Verweij, E., de Jong, R. M., van Iersel, F. M., Koning, D. T. J. J., Rengers, E., ... de Waal, R. (2022). Characteristics and outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU: a nationwide cohort study on the comparison between the first and the consecutive upsurges of the second wave of the COVID-19 pandemic in the Netherlands. *Annals of Intensive Care*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00978-3>
- Heesakkers, H., van der Hoeven, J. G., Corsten, S., Janssen, I., Ewalds, E., Simons, K. S., Westerhof, B., Rettig, T. C. D., Jacobs, C., van Santen, S., Slooter, A. J. C., van der Woude, M. C. E., van den Boogaard, M., & Zegers, M. (2022). Clinical Outcomes among Patients with 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 327(6), 559–565. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0040>

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Korytkowski, M., Antinori-Lent, K., Drincic, A., Hirsch, I. B., McDonnell, M. E., Rushakoff, R., Muniyappa, R., & Korytkowski, M. T. (2020). *A Pragmatic Approach to Inpatient Diabetes Management during the COVID-19 Pandemic*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa342/5851514>
- Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H. S., & Nauck, M. A. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 17, Issue 1, pp. 11–30). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- Maddaloni, E., & Buzzetti, R. (2020). Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. In *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* (Vol. 36, Issue 7). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
- Mauvais-Jarvis, F. (2020). Aging, male sex, obesity, and metabolic inflammation create the perfect storm for COVID-19. *Diabetes*, 69(9), 1857–1863. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0023>
- Moitra, V. K., Guerra, C., Linde-Zwirble, W. T., & Wunsch, H. (2016). Relationship between ICU Length of Stay and Long-Term Mortality for Elderly ICU Survivors. *Critical Care Medicine*, 44(4), 655–662. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001480>
- Morin, L., Savale, L., Pham, T., Colle, R., Figueiredo, S., Harrois, A., Gasnier, M., Lecoq, A. L., Meyrignac, O., Noel, N., Baudry, E., Bellin, M. F., Beurnier, A., Choucha, W., Corruble, E., Dortet, L., Hardy-Leger, I., Radiguer, F., Sportouch, S., ... Monnet, X. (2021). Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients after Hospitalization for COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(15), 1525–1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
- Rees, E. M., Nightingale, E. S., Jafari, Y., Waterlow, N. R., Clifford, S., Carl, C. A., Group, C. W., Jombart, T., Procter, S. R., & Knight, G. M. (2020). COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis. In *BMC Medicine* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01726-3>
- Rosenbaum, L. (2020). Facing Covid-19 in Italy — Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic’s Front Line. *New England Journal of Medicine*, 382(20), 1873–1875. <https://doi.org/10.1056/nejmp2005492>
- Saha, S., Al-Rifai, R. H., & Saha, S. (2021). *Diabetes prevalence and mortality in COVID-19 patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression*. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00779-2/Published>

- Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., Ren, H., Zhang, S., Shi, X., Yu, X., & Dong, K. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, *8*(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>
- Yang, Y., Cai, Z., & Zhang, J. (2021). Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: A meta-Analysis. *Bioscience Reports*, *41*(2). <https://doi.org/10.1042/BSR20203584>
- Zhang, J., Hao, Y., Ou, W., Ming, F., Liang, G., Qian, Y., Cai, Q., Dong, S., Hu, S., Wang, W., & Wei, S. (2020). Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study. *Journal of Translational Medicine*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02571-x>