



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SALMA ALI EL CHAB PAROLIN

**ASSOCIAÇÃO DE VARIABILIDADE GLICÊMICA COM DESFECHOS CLÍNICOS
GRAVES EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19**

CURITIBA

2023



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SALMA ALI EL CHAB PAROLIN

**ASSOCIAÇÃO DE VARIABILIDADE GLICÊMICA COM DESFECHOS CLÍNICOS
GRAVES EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Cristina Pellegrino Baena

CURITIBA

2023

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Sônia Maria Magalhães da Silva – CRB 9/1191

P257a
2023 Parolin, Salma Ali El Chab
Associação de variabilidade glicêmica com desfechos clínicos graves em
pacientes internados com COVID-19 / Salma Ali El Chab Parolin; orientadora:
Cristina Pelegrino Baena. – 2023.
92 f.; il. : 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2023
Bibliografia: f. 68-81

1. COVID-19 (Doença). 2. Doentes hospitalizados. 3. Mortalidade. 5. Ciências
médicas. I. Baena, Cristina Pellegrino. II. Pontifícia Universidade Católica do
Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD. 20. ed. – 610



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO PARANÁ.**

Aos 27 dias do mês de abril de 2023 às 13:30, realizou-se a sessão aberta de Defesa de Tese "ASSOCIAÇÃO DE VARIABILIDADE GLICÊMICA COM DESFECHOS CLÍNICOS GRAVES EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19" apresentado por Salma Ali El Chab Parolin para obtenção do título de Doutora; Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena - Presidente	
Profa. Dra. Lucia de Noronha (PUCPR)	
Prof. Dr. Gustavo Lenci Marques (PUCPR)	
Profa. Dra. Maria Augusta Karas Zella (FEMPAR)	
Prof. Dr. Cleo Otaviano Mesa Junior (HC)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Profa. Dra. Lucia de Noronha
Prof. Dr. Gustavo Lenci Marques
Profa. Dra. Maria Augusta Karas Zella
Prof. Dr. Cleo Otaviano Mesa Junior

Conceito: APROVADO
Conceito: APROVADO
Conceito: APROVADO
Conceito: APROVADA
Conceito: aprovada
Parecer Final: Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

FOLHA INFORMATIVA

Esta tese de doutorado foi elaborada seguindo a normatização estabelecida pela ABNT e Pontifícia Universidade Católica do Paraná, de acordo com o modelo 1 (Formato Tradicional) e as citações e referências foram realizadas no formato Vancouver convencional. O estudo foi realizado nas instalações do Hospital Marcelino Champagnat. Foi financiada pelo BRDE - Banco Regional de Desenvolvimento do Extremo Sul e declaro não haver conflito de interesses na realização desta Tese de Doutorado.

Dedico esta tese à minha mãe Laizes, pelo apoio incondicional e pelo estímulo à minha formação. À minha filha Marina e meu esposo Sérgio pelo carinho e compreensão sempre presentes em todo esse processo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à minha família, meu alicerce, sempre presente ao meu lado.

Agradeço à minha orientadora Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena pelo companheirismo, amizade, pela confiança e ajuda na realização desse sonho.

Agradeço a Rebecca Benício Stocco pela amizade e por toda dedicação para realização desta tese, sempre presente e disponível para me dar o apoio necessário.

Agradeço a Júlia Lopes e Marcos Cúrcio por toda dedicação na coleta e planilha dos dados.

Agradeço à Dra. Larissa por sua imensa ajuda na solicitação de exames laboratoriais e coleta dos TCLEs.

Agradeço aos meus alunos e à equipe médica do Hospital Marcelino Champagnat pela assistência dispensada na obtenção e coleta de dados.

Agradeço à Dra Márcia Olandoski e ao Dr. Thyago Proença de Moraes a disponibilidade em me auxiliar nas questões estatísticas.

Agradeço à minha banca de qualificação Dr. Thyago Proença, Dra. Andrea Novaes Moreno Amaral e Dr. Gustavo Lenci Marques.

“A eternidade é o estado das coisas neste momento.”

Clarice Lispector

(A hora da estrela, 1998.)

RESUMO

A associação de variabilidade glicêmica com desfechos graves de pacientes com COVID-19 é um tema de estudo de grande importância. Sabe-se da provável interferência da primeira em desfechos graves em uma série de outras condições clínicas em pacientes hospitalizados, porém, sua ligação em pacientes internados com infecção por SARS-CoV-2, ainda é alvo de estudos. O objetivo desse estudo foi investigar a associação de variabilidade glicêmica (VG) com desfechos graves e mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19, no Hospital Marcelino Champagnat, em Curitiba. Se trata de um estudo prospectivo, onde foram analisados dados de pacientes (acima de 18 anos) com COVID-19 confirmada por RT-PCR e que foram internados no Hospital Marcelino Champagnat entre março/2020 e julho/2021. Todos os pacientes permaneceram hospitalizados por mais de 48 horas e tinham ao menos 6 medidas de glicemia capilar obtidas 3 vezes ao dia durante a hospitalização. A variabilidade glicêmica foi medida usando o desvio padrão (DP) da glicemia e o coeficiente de variação (CV). Para avaliar o ponto de corte do DP e CV, associado à mortalidade para esta população de pacientes internados, foi utilizada a curva ROC. O ponto que se apresentou com melhor especificidade e sensibilidade para DP foi 44,7 mg/dl e para CV 27,5 %. Valores acima foram indicativos de alta variabilidade glicêmica. Regressão logística foi utilizada para explorar a associação entre VG e ocorrência de desfechos graves em pacientes com e sem diabetes. Um total de 628 pacientes foram divididos em grupos: DP < 44.7 mg/dl (n=357) versus $\geq$ 44.7 mg/dl (n=271) e CV < 27.5% (n=318) versus $\geq$ 27.5% (n=310). Após ajustes para idade, sexo e comorbidades prévias (diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade, doença cardiovascular) achou-se uma associação significativa entre: VG elevada e necessidade de UTI (odds ratio 2,28 [1,54–3,36] para DP e 1,83 [1,27–2,62] para CV; VG elevada e necessidade de ventilação mecânica (VM) (odds ratio 3,34 [2,33–5,08] para DP e 2,18 [1,52–2,13] para CV); VG elevada e maior tempo de internamento (TI) (odds ratio 1,28 [1,12–1,46] para DP e 1,25 [1,10–1,42] para CV); VG elevada e mortalidade (odds ratio 2,99 [1,88–4,77] para DP e 2,43 [1,54–3,85] para CV), valores de $p < 0,001$, para todas as associações. Não houve associação significativa entre VG elevada e ocorrência de injúria renal aguda ($p = 0,062$ para DP e $p = 0,51$ para CV). Isso ocorreu sendo o paciente portador de diabetes prévio ou não. A VG elevada se mostrou, independentemente, associada a necessidade de UTI, necessidade de VM, TI e mortalidade em pacientes previamente diabéticos ou não, hospitalizados por COVID-19. Conclui-se que VG elevada está independentemente associada a piores desfechos e mortalidade em pacientes internados por COVID-19, sejam previamente diabéticos ou não.

Palavras-chave: COVID-19, variabilidade glicêmica, desfechos graves, mortalidade, pacientes hospitalizados

ABSTRACT

The association of glycemic variability, severe outcomes and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an important topic for research. VG has been shown to be associated with worse clinical outcomes in a variety of conditions in patients hospitalized, but the relation with patients hospitalized with COVID-19 has to be explored. This study aimed to determine the association between glycemic variability, severe outcomes and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), in Marcelino Champagnat Hospital, in Curitiba. Was prospectively analyzed data from patients (>18 years old) with RT-PCR confirmed COVID-19 admitted to the hospital between March 2020 and July 2021. All patients were hospitalized for more than 48 h and had at least six point-of-care capillary glucose tests (POCTs) obtained three times daily during hospitalization. Glycemic variability was measured using the glucose standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV). ROC curve was adjusted to determine the SD and CV cutoff values associated with mortality (44.7 mg/dL and 27.5%, respectively); values above these were considered indicative of high glycemic variability. Logistic regression models were fitted to explore the association between glycemic variability and mortality in patients with and without diabetes. A total of 628 patients were stratified into SD < 44.7 mg/dL (n=357) versus $\geq$ 44.7 mg/dL (n=271) and CV < 27.5% (n=318) versus $\geq$ 27.5% (n=310) groups. After controlling for age, sex and previous comorbidities (presence of diabetes mellitus (DM), hypertension, obesity and cardiovascular disease), was found a significant association between: high glycemic variability and intensive care unit admission (odds ratio 2,28 [1,54–3,36] for SD and 1,83 [1,27–2,62] for CV); high glycemic variability and mechanical ventilation (odds ratio 3,34 [2,33–5,08] for SD and 2,18 [1,52–2,13] for CV); high glycemic variability and length of hospital stay (odds ratio 1,28 [1,12–1,46] for SD and 1,25 [1,10–1,42] for CV) and high glycemic variability and mortality (odds ratio 2,99 [1,88–4,77] for SD and 2,43 [1,54–3,85] for CV), p values <0.001 for all. There is no significant association between high glycemic variability and acute renal failure (p= 0,062 for DP and p= 0,51 for CV). The intensive care unit admission, mechanical ventilation, length of hospital stay and mortality rate was higher with SD $\geq$ 44.7 mg/dL and CV $\geq$ 27.5% compared to that with SD < 44.7 mg/dL and CV < 27.5%, regardless of DM (p <0.001 for all). High glycemic variability was independently associated with worse outcomes and mortality in patients with and without DM, who were hospitalized with COVID-19.

Key words: COVID-19, glycemic variability, severe outcomes, mortality, inpatients

RESUMO POPULAR

A COVID-19, doença infecciosa transmitida pelo vírus SARS-CoV-2 está relacionada com maior risco de complicações e alta mortalidade intra-hospitalar. Várias são as causas que podem levar a isso em pacientes internados por COVID-19. Uma possível causa é a variabilidade glicêmica, ou seja, a flutuação dos níveis de açúcar no sangue. Quando isso acontece de forma muito ampla o risco de agravamento de vários estados de saúde pode ocorrer. O objetivo desse estudo foi avaliar a associação da variabilidade glicêmica com complicações graves (necessidade de UTI, necessidade de ventilação mecânica, injúria renal aguda, tempo de internamento e mortalidade) em pacientes internados por COVID-19. Foram avaliados 628 pacientes que internaram no Hospital Marcelino Champagnat com confirmação da infecção por COVID-19. Estes pacientes tiveram os níveis de glicemia (açúcar no sangue) medidos no mínimo 3 vezes ao dia, para verificar o nível da flutuação glicêmica. Os pacientes que apresentaram maior variabilidade glicêmica, independentemente de serem diabéticos ou não, tiveram maior risco de necessitarem de UTI e ventilação mecânica, de desenvolvimento de injúria renal aguda, de permanecerem mais tempo internados e de morte. Concluiu-se que o controle da glicemia em pacientes internados por COVID-19 é importante para diminuir complicações graves desta doença.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de pacientes internados por COVID-19 no HMC -----	40
Figura 2: Curva ROC para Desvio Padrão (DP) e Coeficiente de Variação (CV)-----	41
Figura 3 Probabilidade de óbito intra-hospitalar associado a valores gradativamente maiores de DP e CV -----	47
Figura 4 Probabilidade de óbito intra-hospitalar associado a valores gradativamente maiores de DP e CV - comparação entre diabéticos e não diabéticos-----	48
Figura 5: Forest plot de regressão multivariada para avaliação da associação de DP $\geq 44,7$ mg/dl e CV $\geq 27,5\%$ com os desfechos: necessidade de UTI e VM, IRA, tempo de internamento e mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19-----	50 e 51
Figura 6: Comparação de desfechos entre diabéticos e não diabéticos, em uso de corticosteroide intra-hospitalar com DP $\geq 44,7$ mg/dl-----	55
Figura 7: Comparação de desfechos entre diabéticos e não diabéticos, em uso de corticosteroide intra-hospitalar com CV $\geq 27,5$ mg/dl -----	56
Figura 8: Comparação ocorrência de óbito e outros desfechos (UTI, VM e IRA) em usuários de 1 droga antidiabética versus usuário de 2 ou mais drogas antidiabéticas-----	57
Quadro 1. Medidas de variabilidade glicêmica-----	32
Quadro 2: esquema de ajuste insulínico utilizado no Hospital Marcelino Champagnat -----	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características Clínicas, Comorbidades e Desfechos dos Pacientes Hospitalizados com COVID-19 -----	42
Tabela 2: Características Clínicas, Comorbidades e Desfechos dos Pacientes Hospitalizados com COVID-19 segundo valores de DP e CV-----	44
Tabela 3: Análise univariada de desfechos graves em pacientes internados com COVID-19 com $DP \geq 44,7$ mg/dl e $CV \geq 27,5\%$. -----	45
Tabela 4: Características gerais da população de estudo estratificada pela presença ou não de diagnóstico prévio de diabetes mellitus (DM) -----	52
Tabela 5: Desfechos de acordo com DP e CV em pacientes diabéticos e não diabéticos-----	53
Tabela 6: Comparação das Características Clínicas, Comorbidades e Desfechos dos Pacientes Hospitalizados com COVID-19 que não tiveram a glicemia capilar colhida adequadamente para avaliar a VG (sem POC) versus os pacientes do estudo, com glicemia capilar colhida adequadamente para avaliar a VG (com POC) -----	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association)
Ang-(1-7)	Angiotensina 1-7
AngII	Angiotensina II
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT1R	Receptor de angiotensina II tipo I
AVC	Acidente vascular cerebral
CAAE	Certificado de apresentação de apreciação ética
CEPI	Centro de Ensino, Pesquisa e Inovação
CGM	Monitores contínuos de glicose (Continuous glucose monitors)
CORONADO	Coronavírus SARS-CoV-2 and diabetes outcomes
COVID-19	Doença de Coronavírus 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CTC	Corticoide
Curva ROC	Curva característica do operador do receptor (Receiver operator characteristic curve)
CV	Coeficiente de variação glicêmica
DCV	Doença cardiovascular
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DM-1	Diabetes mellitus tipo 1
DM-2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio padrão
DPC	Doença pulmonar crônica
DPP4	Dipeptidil peptidase-4
DRC	Doença renal crônica
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina 2
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática (Enzyme-linked immunosorbent assay)
FC	Frequência cardíaca
FN-kB	Fator nuclear kB
FR	Frequência respiratória

H1N1	Influenza A
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1C	Hemoglobina glicada
HMC	Hospital Marcelino Champagnat
HMGB1	Grupo de alta mobilidade Box-1 (High mobility group box-1)
HS	Hiperglicemia de “stress”
HUC	Hospital Universitário Cajuru
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IFN-1	Interferon-1
IFN-3	Interferon-3
IFN-g	Interferon-gama
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-2	Interleucina-2
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
INF-1	Interferon-1
IQR	Intervalo interquartilico
IR	Insuficiência respiratória
IRA	Injúria renal aguda
LDH	Lactato desidrogenase
MAGE	Cálculo da amplitude média das excursões glicêmicas
MasR	Receptor Mas
MERS-CoV	Síndrome respiratória do Oriente Médio
N/L	Razão neutrófilo/linfócito
NECIH	Núcleo Estadual de Controle de Infecção Hospitalar
NICE-SUGAR	Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Surviving Using Glucose Algorithm Regulation
NM	Neoplasia maligna
OB	Obesidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds ratio

PA	Pressão arterial
PCR	Proteína C reativa
POC	Point of care.
PPGCS	Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
qPCR	Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa quantitativa q em tempo real
RECOVERY	Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy
RNA	Ácido ribonucleico
RNA-m	Ácido ribonucleico mensageiro
ROS	Substâncias reativas de oxigênio
RT-PCR	Tempo real da reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa
SARS-CoV-1	Coronavírus-1 da síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV-2	Coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave
SatO2	Saturação de oxigênio
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SD	Desvio padrão da variabilidade glicêmica
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
T CD-4	Linfócitos T CD4
T CD-8	Linfócitos T CD8
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase oxalacética (AST)
TGP	Transaminase pirúvica (ALT)
TI	Tempo de internamento
TNF-γ	Fator de necrose tumoral – gama
UTI	Unidade de terapia intensiva
VG	Variabilidade glicêmica
VM	Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	CORONAVÍRUS E COVID-19.....	20
1.2	DIAGNÓSTICO DE COVID-19.....	23
1.3	DIABETES MELLITUS E COVID-19	24
1.4	VARIABILIDADE GLICÊMICA	26
1.4.1	Métodos de avaliação da variabilidade glicêmica.....	28
1.5	HIPERGLICEMIA E TRATAMENTO COM DEXAMETASONA PARA COVID-19.....	32
2	JUSTIFICATIVA	32
3	OBJETIVO	33
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4	MÉTODO	34
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	34
4.2	LOCAL DE ESTUDO	34
4.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO	35
4.4	COLETA DE DADOS	35
4.5	ESQUEMA DE AJUSTE DE TERAPIA INSULÍNICA	38
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
6	RESULTADOS.....	41
7	DISCUSSÃO	59
8	CONCLUSÃO	65
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
	REFERÊNCIAS.....	69
	ANEXO 1 – PARECER COSUBSTANCIADO DA CONEP	83
	ANEXO 2 - STROBE CHECKLIST	92

1 INTRODUÇÃO

A Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), foi reportada pela primeira vez em dezembro de 2019 na China. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a Covid-19 como pandemia global. Até fevereiro de 2023, dados da OMS, contabilizavam 670 milhões de casos no mundo e 6.8 milhões de óbitos, e no Brasil mais de 690 mil óbitos ocorreram pelas complicações da doença (1,2). A pandemia por COVID-19 tomou dimensões alarmantes, nunca vistas anteriormente em outras doenças. A comunidade médica mundial voltou suas atenções para o estudo dos aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e de prevenção da doença.

A COVID-19 é causada pelo Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-COV-2) que tem como receptor de entrada na célula humana a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Tem alta transmissibilidade entre humanos e cursa com sintomas que vão desde febre, tosse, cansaço até sintomas graves como insuficiência respiratória e óbito. As manifestações graves vistas nas infecções, por esse vírus, cursam com alto índice de mortalidade. A ECA-2 é expressa em várias células no organismo humano (pulmonares, cardíacas, endoteliais dentre outras), o que facilita a disseminação do vírus (3,4), levando a ocorrência de complicações sistêmicas graves, como, insuficiência respiratória (IR), injúria renal aguda (IRA), infarto agudo do miocárdio (IAM) entre outras (5).

Observou-se que uma grande parcela da população era mais propensa a desenvolver quadros mais graves. Isso foi demonstrado em um estudo de coorte chinês, que foi o primeiro a apontar alguns fatores de risco para tais complicações e aumento da mortalidade por COVID-19, como: sexo masculino, pacientes com idade acima de 60 anos e portadores de comorbidades (diabetes, obesidade, hipertensão e doenças pulmonares crônicas) estão entre eles (6).

O diabetes mellitus (DM) tem surgido como um fator de risco independente para desfechos ruins. Indivíduos diabéticos ou com hiperglicemia hospitalar descompensada, internados por COVID-19, foram comparados a pacientes sem DM ou sem hiperglicemia, o primeiro grupo apresentou um período

maior de internamento e maior número de óbitos (3,7). Indivíduos diabéticos e/ou com glicemia não controlada são admitidos em UTI duas vezes mais que indivíduos controlados e a mortalidade é três vezes maior (8).

Outros estudos multicêntricos, que também avaliaram fatores de risco para desfechos ruins e mortalidade por COVID-19, apontaram que a presença de DM foi responsável pelo maior risco de complicações (IAM, IR, IRA e necessidade intubação) em pacientes com a doença viral (7,9). Isso foi explicado pela presença de níveis de troponina mais elevados. Uma meta-análise chinesa, com 44.672 pacientes com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, concluiu que portadores de DM tipo 2 tiveram 4,4 vezes maior risco de morte que não diabéticos (10). Porém, esse autor ressalta que, os pacientes que apresentaram bom controle do diabetes, avaliado pela menor VG, apresentaram mortalidade bem mais baixa que os não controlados (OR=0,14), o que evidenciou que talvez seja o controle glicêmico, e não só a doença metabólica, o causador dos piores desfechos (10).

De modo oposto, Raoufi et al., comparou pacientes, portadores de COVID-19, com DM compensada e não compensada, avaliada através dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) dosada à internação ou num período de até 3 meses antes da mesma, e concluiu que não houve diferença significativa em termos de desfechos clínicos e de lesões pulmonares à tomografia (11).

A hiperglicemia à internação, em indivíduos com ou sem DM conhecida, contribui, de modo importante, ao aumento significativo da morbimortalidade, tempo de internamento e gastos hospitalares e mais recentemente, foi associada a piora respiratória mais precoce (12). De outro modo, episódios hipoglicêmicos, durante a hospitalização, também se relacionam com maior mortalidade. Uma revisão sistemática avaliou níveis glicêmicos em pacientes internados por qualquer causa, com e sem DM e concluiu que níveis glicêmicos extremos estão relacionados ao aumento da morbimortalidade nessa população (13). Níveis flutuantes de glicose, conhecidos como variabilidade glicêmica (VG), são considerados indicadores de controle glicêmico ruim e estão associados ao aumento do risco de complicações, tempo de estadia e mortalidade em pacientes internados. Atamna et al, concluiu que pacientes diabéticos ou não, internados por doença infecciosa aguda, a VG elevada foi associada ao risco aumentado de bacteremia e mortalidade (14).

Vários autores têm demonstrado a influência da hiperglicemia e da hipoglicemia em desfechos graves de pacientes internados por todas as causas, inclusive por COVID-19 (15–17). A VG tem surgido como um importante preditor de eventos adversos, quanto menor a oscilação glicêmica melhores são os desfechos clínicos e menor a mortalidade, inclusive em pacientes não-diabéticos. Há poucos dados prospectivos, na literatura, abordando a importância da VG intra-hospitalar na evolução clínica de portadores de COVID-19. O melhor manejo da flutuação glicêmica poderia reduzir desfechos desfavoráveis desses indivíduos. O presente estudo pretende avaliar a interferência da VG nos desfechos clínicos graves (necessidade de UTI e VM e desenvolvimento de IRA), tempo de internação e mortalidade, em indivíduos internados, críticos e não críticos, por COVID-19.

1.1 CORONAVÍRUS E COVID-19

O novo coronavírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, foi reportado pela primeira vez em 12 de dezembro de 2019, na província de Wuhan, China, e teve uma disseminação rápida em todo mundo, causando uma pandemia em muitos países. Em 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde anunciou a designação oficial da doença causada pelo novo coronavírus: COVID-19.

O vírus faz parte da família dos betacaroteno vírus, contendo um genoma de RNA de uma única linha de senso positivo (18). Funciona como uma molécula de RNA-mensageiro (RNA-m) expressando seu conteúdo genético no citoplasma da célula infectada (19). É um dos 7 membros da família coronaviridae, recebem esse nome pelo formato semelhante a uma coroa, que afetam humanos (20), também podem estar presentes em outros mamíferos e em aves. Fazem parte do gênero betacaroteno vírus o SARS-CoV-1, agente etiológico da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-1, o MERS-CoV, causador da Síndrome Respiratória Grave do Oriente Médio, e agora, o SARS-CoV-2 (18). Esses vírus produzem desde sintomas leves, como um resfriado comum, até sintomas graves como insuficiência respiratória e óbito. As manifestações graves vistas nas infecções por esses vírus cursam com alto índice de mortalidade. O material genético do SARS-COV-2 tem 80 % de semelhança com o do SARS-COV e 50% de semelhança com o MERS-COV, porém distinto de ambos (21).

O MERS-COV utiliza como porta de entrada na célula do hospedeiro a dipeptidil peptidase-4 (DPP4), já os SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 utilizam a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (21). O SARS-Cov-2, se liga mais firmemente que o SARS-CoV-1 e isso é responsável pela maior infectividade do novo vírus.

O SARS-COV-2 é formado por 4 proteínas: proteína M, a mais abundante, é formadora do envelope viral; proteína E, constitui a membrana polipeptídica, a inativação dessa proteína está ligada à alteração na virulência, morfologia e tropismo; proteína N, o nucleocapsídeo, forma o genoma viral, facilita a interação com a proteína M, necessária para formação viral e dá eficiência à transcrição viral; proteína S, responsável pela formação das espículas. Através dessa espícula, com aparência de coroa, o vírus se liga à ECA-2 e entra no hospedeiro (19).

A ECA-2 é uma enzima expressa em várias células no organismo humano, principalmente alveolares, miócitos e endoteliais (18). A expressão da ECA-2 nas células dos hospedeiros é responsável por contra regular o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A ECA-2 degrada a Angiotensina II (Ang II) em Ang-(1-7). A Ang II formando complexo com o seu receptor (AT1R) tem efeito pró-inflamatório e pró-apoptótico. A Ang 1-7 se liga ao seu receptor MasR e gera proteção tecidual por um efeito de vasodilatação. O SARS-CoV-2 utilizando a ECA-2, como mecanismo de entrada celular, leva a uma menor disponibilidade dessa enzima e consequente diminuição do efeito contra regulatório no SRAA, promovendo maior lesão tecidual e resposta pró-inflamatória (19,21).

A manifestação grave da doença causada pelos SARS-CoV e MERS-CoV está relacionada com a rápida replicação viral, com a elevação das citocinas pró-inflamatórias e à infiltração inflamatória celular. Nas fases graves da COVID-19 há uma fraca resposta imunológica com desregulação da produção dos Interferon I e III (IFN-1 e IFN-3), que se dá em pouca quantidade e tardiamente. Concomitantemente, há elevação das citocinas pró-inflamatórias e produção de quimosinas (22,23) e aumento de substâncias reativas de oxigênio (ROS). Pacientes infectados, quando comparados a não infectados, apresentam aumento importante de IL-6, IL-2, IL-10, D-dímero, pró-calcitonina e TNF-g e diminuição de linfócitos T (células CD4 e CD8), essa elevação exagerada e excessiva das citocinas leva a uma resposta aguda e grave do sistema inflamatório conhecida

como tempestade de citocinas, provavelmente produzida por macrófagos altamente inflamatórios (23). A tempestade de citocinas pode ser desencadeada por várias doenças infecciosas e não infecciosas, levando a danos em múltiplos órgãos, o pulmão sendo um deles, e desfechos ruins (23). Outro marcador inflamatório, a PCR, encontra-se significativamente elevado nas formas moderadas e graves da COVID-19, fato não observado em outras infecções virais (22). A gravidade da COVID-19 está ligada, intimamente, aos maiores níveis de citocinas (IL-6 e IL-10), D-dímero e de PCR, sendo esses, fatores preditivos de complicações da doença (24). Alterações no nível de células brancas (leucopenia, linfopenia), aumento de LDH e ferritina elevada e achados de exames de imagem, especialmente de tomografia, foram associados a infecção por COVID-19, sendo as características mais comuns desses pacientes a opacidade em vidro fosco, geralmente bilateral e de distribuição periférica, principalmente em lobos inferiores; opacidade reticular fina e espessamento vascular (25).

Os sintomas costumam aparecer 5-6 dias após a infecção viral. A COVID-19 pode ser assintomática, mas os sintomas mais comuns associados à virose são: febre, tosse, dispnéia, mialgia, cansaço e cefaléia. Sintomas menos comuns, como diarreia, hemoptise, infecções de vias aéreas superiores, também, têm sido relatados. Porém podem progredir para formas graves da doença, como sepse, síndrome da angústia respiratória aguda, falência múltipla de órgãos e morte (26). A evolução desfavorável da doença tem sido relacionada a fatores de risco. Idade avançada, sexo masculino e a presença de comorbidades, como doença cardiovascular, obesidade, diabetes tipo 1 e 2, doenças pulmonares, injúria renal entre outras, são condições que pioram o prognóstico evolutivo da COVID-19 (27). Esses grupos apresentaram maior necessidade de intubação e maior risco de complicações (injúria renal aguda, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória e óbito) (28).

Durante todo o período de pandemia, o vírus SARS-CoV-2 sofreu diversas mudanças e gerou centenas de variantes, que são classificadas em variantes de monitoramento, variantes de interesse e variantes de preocupação. As variantes delta e ômicron fazem parte das variantes de preocupação e por isso com maior importância clínico-epidemiológica. A variante delta foi primeiramente identificada na Índia, em novembro de 2020 e se espalhou rapidamente por todo o globo, sendo responsável por um número duas vezes maior de infecções em relação

a variante alfa e maior gravidade dos casos. Um ano depois, em novembro de 2021, na África do Sul, a variante ômicron foi identificada. Considerada muito mais transmissível em relação à delta, contudo, a gravidade das infecções é menor. Há de se considerar que no pico de transmissão da ômicron, já havia disponibilidade das vacinas contra a COVID-19. Paleker, em seu estudo, demonstrou que na África do Sul, tanto pessoas vacinadas quanto as não vacinadas, tinham menor propensão de desenvolver doença grave quando infectadas pela variante ômicron, em relação às outras variantes (29).

As complicações pós- infecção por COVID-19 vem sendo alvo de atenções. A ocorrência de DM tipo 1 e tipo 2 após a infecção pelo SARS-CoV-2 é motivo de diversos estudos. Ainda não se pode afirmar com convicção que o aumento da incidência de DM pós-COVID-19 está associado à hiperglicemia do estresse, que ocorre em pacientes críticos; ao uso de medicações hiperglicemiantes (como os glicocorticoides e drogas vasoativas) durante o internamento; ou a um possível efeito diabetogênico do SARS-CoV-2. Contudo, o mecanismo de invasão celular do vírus, através da ligação com a ECA-2, que é bastante expressa nas células B-pancreáticas, pode causar comprometimento na secreção de insulina. A expressão da ECA-2 no tecidos adiposo, fígado e músculo esquelético, também pode levar ao aumento da resistência insulínica periférica, especialmente, em pacientes com doença grave. Isso ocorre pelo efeito deletério das citocinas pró-inflamatórias e pela a autoimunidade em pessoas pré-predispostas, como já evidenciado em outras infecções virais (30).

A COVID-19 é um novo desafio para a medicina em todos os aspectos, desde a transmissibilidade até os cuidados intra e pós-hospitalares.

1.2 DIAGNÓSTICO DE COVID-19

O exame padrão-ouro para diagnóstico laboratorial da COVID-19 é o ensaio em tempo real da reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR), as amostras são coletadas no trato respiratório superior ou inferior, através de swab nasal ou faríngeo, lavagem broncoalveolar ou biópsia por fibrobroncoscopia. Estes testes em tempo real de reação da transcriptase reversa (RT-PCR) utilizam sondas de corante repórter fluorescente específicas para a

detecção qualitativa de ácidos nucleicos, a partir de SARS-CoV-2 em amostras obtidas de pacientes com sinais e sintomas sugestivos de COVID-19. O método N-gene-específico RT-PCR (qPCR) é quantitativo e utilizado para detectar, caracterizar e quantificar ácidos nucleicos, aqui consegue-se avaliar a carga viral (26,31).

Quando o intuito for de avaliar exposição anterior ao SARS-CoV-2, podem ser usados testes sorológicos para detecção de IgG ou IgM, do tipo imunocromatográfico ou ELISA.

1.3 DIABETES MELLITUS E COVID-19

A DM é uma doença, não transmissível, muito prevalente em nosso meio. Pacientes diabéticos têm uma suscetibilidade maior a doenças infecciosas, incluindo pneumonia, e esse achado não é diferente com a COVID-19, eles apresentam maior mortalidade e maior risco de complicações da infecção viral (9,19). Estudos de VG nesta população, quando internada, é que voltou o olhar para as oscilações glicêmicas e desfechos ruins em pacientes internados por COVID-19.

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), 1 em cada 10 pessoas são portadores de DM no mundo. A expectativa, é que em 2045, cerca de 783 milhões de pessoas tenham o diagnóstico de DM. Cerca de 6,7 milhões de mortes/ ano são atribuídas, diretamente, a essa doença. (1,32).

A DM é uma doença complexa e muito heterogênea, tanto a sua apresentação clínica quanto a sua progressão podem ocorrer de forma muito diversa (33). Se caracteriza por uma alteração metabólica que cursa com hiperglicemia resultante de defeitos de secreção e ou ação da insulina. Esse tipo de alteração envolve etiologias diferentes, ou destruição das células beta pancreáticas ou secreção inadequada de insulina ou resistência à ação desse hormônio, dentre outras (34). Uma vez instalada a hiperglicemia, as complicações crônicas que poderão ocorrer serão as mesmas independente da etiologia do DM (35).

A hiperglicemia crônica se associa a complicações sistêmicas, levando a disfunções de vários órgãos. Contribuem para isso vários fatores: alteração na quimiotaxia, aderência e opsonização de leucócitos, diminuição da atividade neutrofílica, ineficiência da resposta imune celular, redução da resposta

vascular a mediadores pró-inflamatórios, menor produção de interleucinas (IL-2), complicações crônicas do DM (insuficiência vascular, neuropatia periférica e autonômica), redução da degranulação dos mastócitos e piora da oxigenação tecidual. A hiperglicemia crônica parece estar direta ou indiretamente relacionada com essas anormalidades (36).

Sabidamente, a DM pode culminar com o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares que são dependentes do grau de descompensação dos níveis glicêmicos apresentados. Tanto a hiperglicemia crônica quanto flutuações glicêmicas agudas (variação com picos e nadires) podem ser responsáveis pela ativação do stress oxidativo e a glicação proteica, mecanismos responsáveis pelas complicações crônicas da DM (27). A oscilação glicêmica reflete negativamente nas células endoteliais levando à apoptose das mesmas, há, ainda, aumento dos níveis de Interleucina 8 (IL-8), fator nuclear κ B (FN- κ B) e da expressão de moléculas de adesão (26). O stress oxidativo, a apoptose de células endoteliais e o aumento da produção de citocinas inflamatórias em pacientes com descontrole glicêmico foi responsável pelo aumento da gravidade da Influenza A (H1N1) (26). Uma meta-análise com 239 pacientes internados por H1N1, no Canadá, mostrou que pacientes diabéticos tinham 3 vezes mais risco de internação e um risco 4 vezes maior de internação em UTI que não diabéticos (21). Avaliações de pandemias anteriores por Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-1 (SARS-COV-1) e síndrome respiratória grave do Oriente Médio (MERS-CoV), ambas provocadas por outras variantes de coronavírus, também associaram o pior controle glicêmico com maior risco de complicações e morte (37,38).

No paciente diabético, devido à infecção por COVID-19, há uma acentuação destes mecanismos citados acima. Há um aumento maior dos mediadores inflamatórios, lipólise, metabólitos tóxicos e citocinas pró-inflamatórias e o aumento de IFN- γ , aumentando a permeabilidade vascular a essas substâncias, há também, alteração nas células natural killer (podem estar diminuídas ou aumentadas) e aumento das ROS, fibrinogênio e D-dímero. Isso leva a lesão pulmonar mais intensa, há a apresentação de fibrose do órgão e manifestação de insuficiência respiratória grave, além de que, esses mecanismos geram resistência insulínica, hiperglicemia e danos vasculares culminando com eventos trombóticos, cardiovasculares e coagulação intravascular disseminada (18).

Diabéticos internados podem apresentar variações glicêmicas, indo da hipoglicemia à hiperglicemia nesse período, essas disglycemias estão associadas a desfechos ruins, a prevenção dessas alterações e a manutenção do paciente dentro de metas glicêmicas seguras é de grande importância para a boa evolução do quadro clínico (35). Zhu et al. mostrou que controle glicêmico ruim, em diabéticos tipo 2 internados por COVID-19, esteve associado a maior mortalidade quando comparado àqueles com bom controle da glicemia (10). Em outro estudo retrospectivo, com 1122 pacientes, diabéticos ou não, internados por COVID-19, que apresentavam pior controle glicêmico tiveram maior tempo de internamento e maior mortalidade que pacientes com bom controle glicêmico (7).

Segundo a American Diabetes Association (ADA) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) a hiperglicemia hospitalar é definida com valores glicêmicos maiores de 140 mg/dl (33,39). A hiperglicemia pode ocorrer em pacientes já diabéticos ou que receberam o diagnóstico à internação ou ser devido à hiperglicemia de “stress” (HS). No período de internação pode haver liberação de hormônios contrarreguladores de insulina, produção de citocinas inflamatórias, desidratação, uso de drogas hiperglicemiantes, dieta rica em açúcares e o stress oxidativo que são fatores podem contribuir para a HS. A HS pode se desenvolver em decorrência da supressão da liberação de insulina pelas células β -pancreáticas, gerando um estado de resistência insulínica. Nesse estado, pacientes críticos com diabetes do tipo 1 (DM 1), apresentam maior risco de mortalidade, quando comparados a indivíduos com DM 2, que apresentem glicemias dentro dos mesmos patamares (36).

A hiperglicemia durante a internação, aumenta os dias de estadia, estando diretamente relacionada ao aumento de complicações cardiovasculares, de distúrbios hemodinâmicos e hidroeletrólíticos, de quadros infecciosos, de comprometimento do processo de cicatrização e de fenômenos trombóticos, sendo o seu controle importante para um desfecho clínico adequado.

1.4 VARIABILIDADE GLICÊMICA

Atualmente, estudos têm sido realizados para avaliar marcadores de prognóstico em pacientes críticos. A VG vem despontando como um método eficaz

para isso (40). A VG tem um significado amplo, faz alusão às oscilações da glicemia que ocorrem ao longo do dia, incluindo períodos hiperglicêmicos e hipoglicêmicos, bem como à flutuação dos níveis glicêmicos que ocorrem em um determinado período de tempo (41). A VG é fisiológica, é uma resposta à ingesta de carboidratos e ocorre conforme o ritmo circadiano de secreção de hormônios envolvidos no metabolismo glicídico. Mas passa a ser deletéria quando mais elevada e frequente, sendo pior que a hiperglicemia sustentada no desenvolvimento de complicações crônicas da DM, pois as flutuações glicêmicas agudas levam à ativação do stress oxidativo(42).

Vem sendo considerada como um dos componentes do triunvirato de avaliação do controle glicêmico, junto com hiperglicemia e hipoglicemia (43). Nos últimos anos, estudos clínicos e experimentais dão embasamento para a inclusão da VG como um desses parâmetros.(44). A VG é um fator de risco independente para complicações cardiovasculares da DM, sendo inclusive mais deletério do que os níveis elevados de glicemia.

A disglycemia, em ambiente hospitalar, cursa com desfechos ruins e tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia são achados comuns em pacientes internados. Há uma associação entre níveis glicêmicos elevados e aumento da morbimortalidade nesse grupo de indivíduos, sejam eles diabéticos ou não (45). Em unidades de terapia intensiva (UTI), a hipoglicemia é considerada um fator independente associado ao aumento da mortalidade (46). Picos e nadires dos níveis glicêmicos são considerados fatores de risco importante em pacientes críticos, demonstrando a importância não só de avaliar a média glicêmica como também a VG (47).

Evidências de que, variações glicêmicas extremas têm um impacto negativo sobre o risco cardiovascular, promovendo um aumento no estresse oxidativo e hiperinflamação, resultando em disfunção endotelial, são crescentes (46). Isso leva ao aumento na mortalidade, tanto em pacientes com DM do tipo 1 quanto do tipo 2. Ciriello, num estudo utilizando clamp hiperglicêmico-euinsulinêmico em pacientes diabéticos, conseguiu demonstrar que células endoteliais expostas a oscilações glicêmicas aumentam a propensão para apoptose, expressão de moléculas de adesão e fatores inflamatórios (interleucina-8, fator de necrose tumoral – TNF, E-selectina, high-mobility group box 1 - HMGB1) quando comparadas a células expostas a hiperglicemia constante (46). Marshall, em estudo com murinos,

concluiu que o estresse oxidativo, a produção de citocinas inflamatórias pelo endotélio e a apoptose de células endoteliais aumentaram a gravidade da infecção por influenza vírus, quando induzidos a DM e grandes oscilações glicêmicas. Nessas condições, a resposta das células T CD8 está prejudicada e há lesão pulmonar importante, nas infecções por influenza, gerando desfechos ruins nessa população (48).

Em pacientes com COVID-19, a resposta imune e a lesão endotelial são semelhantes à influenza. O controle glicêmico pode estar comprometido como consequência da infecção em si (agravando a DM pré-existente ou precipitando o surgimento de DM), da inflamação ou do uso de corticoide para diminuir as complicações da COVID-19 (49). Esse descontrole se traduz com períodos de hiper e hipoglicemia e grande VG, gerando maior risco de internamento em UTI, necessidade de ventilação mecânica e morte em pacientes diabéticos ou não, internados por COVID-19. Timmons, em estudo controlado, com 3165 pares, demonstrou que a VG elevada aumenta riscos não só em pacientes diabéticos durante o internamento, mas também após a alta hospitalar (50).

Zhu num coorte retrospectivo realizado com mais de 7000 pacientes, com ou sem DM, mostrou que pacientes diabéticos com um melhor controle glicêmico (menor VG) apresentaram uma mortalidade significativamente menor quando comparados com aqueles com um pior controle glicêmico (maior VG) (10).

A pergunta seria, o que é considerado bom controle em pacientes internados por COVID-19? Isso é muito variável e vai depender do método utilizado para quantificar a VG, assim como a população que está sendo estudada.

1.4.1 Métodos de avaliação da variabilidade glicêmica

Matematicamente, a meta para VG deve corresponder a $1/3$ da meta máxima para a glicemia média do período. Essa deve ser na ordem de 150 mg/dl, o que levaria ao valor de 50 mg/dl de variabilidade (36).

Várias são as métricas para avaliar a VG, são fórmulas estatísticas e matemáticas usadas para tal fim. Até esse momento não há um consenso de qual seria a melhor forma de avaliá-la (Quadro 1).

Uma possibilidade é utilizar a glicemia média estimada, que deve permanecer abaixo de 150 mg/dl, porém ela não distingue as excursões glicêmicas, importantes quando se estuda a evolução de pacientes críticos (51).

A maioria das medidas existentes se relacionam com o desvio padrão (DP) da média glicêmica, que pode ser utilizado de várias maneiras, mostrando várias facetas da VG. Outras métricas recomendadas, incluem o Coeficiente de Variação (CV) e o índice de glicemia baixa/ índice de glicemia alta, como marcadores de hipo e hiperglicemia.

A avaliação do DP, que é descrito como marcador de VG, tem sido utilizado como preditor de mortalidade (52). Estatisticamente, é padrão ouro para avaliar as variações dos níveis glicêmicos em torno de um valor médio durante 24 horas. Avalia picos e nadires, porém sem diferenciar esses valores (53). Considera-se uma DP menor de 50mg/dl como meta de bom controle e um ótimo preditor de hiperglicemia. Pode ser calculado considerando diferentes períodos (diários, interdias).

Outro modo simples e com acurácia é o coeficiente de variação, obtido através da razão do DP pela média da glicemia. As excursões hipoglicêmicas, são mais facilmente documentadas utilizando-se o CV. Rodbard propôs que o CV é o melhor parâmetro para avaliar a VG, considerando a constância relativa dos percentis(53).

Essas métricas podem ser facilmente reproduzidas e interpretadas. Se há uma média glicêmica baixa e um DP elevado, assim como, um % de CV alto, o risco de estar ocorrendo hipoglicemia é alto. Se a média e o DP estão altos mas o CV baixo, o risco de hipoglicemia é relativamente baixo (54).

Uma avaliação para determinar o limiar entre baixa e alta VG, realizada por Monnier, em 2017, em pessoas com DM e em ambiente não hospitalar, mostrou relação entre o % CV e a frequência da hipoglicemia, que foi significativamente maior em indivíduos que tinham valor de CV >36% do que naqueles que estavam abaixo desse limiar (54). Em 2017, esse ponto de corte foi adotado pelo Consenso Internacional de Monitorização Contínua de Glicose para acompanhamento ambulatorial da VG e não em indivíduos não hospitalizados (55).

Monnier afirma que o CV resulta em ser um teste mais adequado que outros índices mais complexos que avaliam a VG, pois a métrica utilizada para avaliação da VG deve ser acessível ao profissional de saúde (54). Em 2005, Hirsch,

propôs que o alvo ideal para a VG seria um $CV \leq 33\%$, ou seja, para se chegar a isso o DP deveria ficar em torno de 1/3 da glicemia média, de maneira mais simplista o DP multiplicado por 3 tem de ser mais baixo que a glicemia média, assim como Monnier, esse ponto de corte foi estudado em pacientes não internados (56).

Pode-se avaliar a VG através da HbA1c que é o padrão ouro para verificar o controle do DM a longo prazo, é um ensaio amplamente aceito e utilizado para diagnóstico de DM, para avaliar a glicemia crônica e adequar o tratamento a nível ambulatorial (51,57). Fornece uma noção da glicemia média dos últimos 3 meses, é uma forma indireta de avaliar o controle glicêmico. O valor de HbA1c é indicado por percentagem e é tanto maior quanto maior for a glicemia e glicosilação da hemoglobina. Valores abaixo de 5,7% indicam normoglicemia, valores maiores indicam um grau de disglycemia presente: 5,7-6,5 % são compatíveis com pré-DM; e acima de 6,5 % já indicam a presença da DM (36). Um ponto importante é que a HbA1c não é afetada pelo estresse da doença aguda, podendo ser um meio de identificar casos de DM recém-diagnosticados no momento do internamento, porém não é um método adequado para avaliação da VG de pacientes internados(39).

Outros métodos permitem esse cálculo de VG levando em consideração as diferenças entre valores mínimos e máximos. Um desses métodos, bastante simples, seria o cálculo da amplitude média das excursões glicêmicas (MAGE), que pode ser avaliada por sensores que fazem avaliação contínua da glicose. É definida como a média de valores absolutos de qualquer valor de glicemia a partir de medições consecutivas desde que sejam mais elevadas do que o DP de todo o conjunto de valores de glicose, portanto não depende do valor médio da glicemia e tem a vantagem de quantificar grandes variações glicêmicas (picos e nadires). Segundo estudos, quanto maior a MAGE maior a VG e maior o risco de complicações de pacientes diabéticos ou não diabéticos, que apresentam hiperglicemia durante a internação (48,58). O inconveniente é não ser uma métrica fácil de ser realizada em pacientes internados, pois sensores para avaliação contínua da glicose não são validados, ainda, para uso em pacientes internados.

Quadro 1. Medidas de variabilidade glicêmica

Nome	Definição
HbA1c	Hemoglobina glicada
GM	Glicemia média de todos os dias e todos os momentos do dia – Desvio Padrão total
DP	Desvio padrão de todas medidas glicêmicas (todos os dias, todas as horas de 1 dia, por um período específico)
%CV Coeficiente de variação	$\%CV = 100 DP / GM$
CONGAn	“ <i>Continuous overlapping net glycemic action</i> ” medido por um determinado tempo. Representativa da VG por um período muito curto de tempo. Correlaciona-se com o DP e MODD
IQR	Intervalo interquartilico: diferença entre os percentis 75° e 25°. Numa distribuição Gaussiana espera-se um valor de 1.3DP.
MAGE	Amplitude média das excursões glicêmicas, para excursões >1 DP.
MODD = média) Glicemia na hora: minutos do dia 2 – Glicemia na hora: minutos do dia 1)	Média do valor absoluto de diferenças glicêmicas entre 2 dias consecutivos: para glicemias obtidas no mesmo horário do dia.
DP da HbA1c	Medida que avalia a variabilidade da média glicêmica de um período longo (Correlaciona-se com complicações microvasculares)
MPPGE	Média das excursões glicêmicas pós-prandiais

Fonte: adaptado de David Rodbard MD (2011) Clinical Interpretation of Indices of Quality of Glycemic Control and Glycemic Variability, Postgraduate Medicine, 123:4, 107-118.(53)

1.5 HIPERGLICEMIA E TRATAMENTO COM DEXAMETASONA PARA COVID-19

O efeito anti-inflamatório, pulmonar e sistêmico, da dexametasona resultou em diminuição do tempo de uso da ventilação mecânica e mortalidade intra-hospitalar de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRS), em um estudo clínico randomizado, multicêntrico, na Espanha (59).

O estudo Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy (RECOVERY) comparou o uso de dexametasona em 2104 pacientes contra 4321 pacientes em terapia padrão, internados por SDRS devido a infecção pelo SARS-CoV-2. A dose do corticoide era 6mg/dia por 7-10 dias e a conclusão foi uma diminuição da mortalidade nos pacientes em uso de ventilação mecânica invasiva ou suplementação de oxigênio (60). A dexametasona inibe várias citocinas inflamatórias diminuindo o edema e deposição de fibrina resultando em diminuição da inflamação e bloqueando a tempestade inflamatória (61). Esse foi um achado que fez com que a dexametasona fosse incorporada, e se tornou mandatória, no manejo de pacientes hospitalizados por SDRS em uso de oxigenioterapia convencional ou ventilação mecânica (62).

Porém, o uso de corticosteroides hospitalar cursa com efeitos colaterais indesejados, como o aumento da glicemia nos pacientes em uso, sejam eles diabéticos ou não(63). No caso da COVID-19 os benefícios do uso da dexametasona superam os riscos (60).

2 JUSTIFICATIVA

A VG é definida como uma flutuação nos níveis sanguíneos de glicose. A VG elevada indica descontrole glicêmico e cursa com maior morbidade e maior mortalidade intra-hospitalar em várias situações, incluindo, sepse e doença crítica. A importância de episódios de hiper e hipoglicemia tem sido bem documentada como precursores de mal prognóstico em pacientes hospitalizados por outras causas, porém, a importância da oscilação glicêmica com desfechos ruins, em pacientes com COVID-19, ainda é alvo de estudos. Estudos realizados com pacientes internados,

devido a outras infecções virais e bacterianas, demonstraram que a VG está independentemente associada com o aumento da morbimortalidade dessa população. (14,59,64).

Poucos estudos prospectivos, em pacientes hospitalizados por COVID-19, têm sido realizados para verificar a associação da VG com complicações dessa doença, tempo de internamento, necessidade de UTI e mortalidade intra-hospitalar. Devido à alta mortalidade apresentada por essa população, entender a associação entre VG e desfechos da infecção pelo SARS-Cov-2, pode ser crucial para a melhora no manejo de pacientes hospitalizados com COVID-19.

3 OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo principal testar a associação da VG, avaliada pelo desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV), com desfechos clínicos graves (necessidade de internamento em UTI, necessidade de ventilação mecânica, tempo de internamento, injúria renal aguda e mortalidade intra-hospitalar) em pacientes hospitalizados com COVID-19, no Hospital Marcelino Champagnat (HMC), em Curitiba.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar variabilidade glicêmica (DP e CV) em pacientes diabéticos e não diabéticos, durante a internação por COVID-19
- Testar o efeito de comorbidades prévias, sobre a VG, em pacientes hospitalizados por COVID-19, diabéticos e não-diabéticos
- Analisar se tratamento com antidiabéticos e insulina interferem na VG e desfechos de pacientes diabéticos hospitalizados por COVID-19

4 MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, longitudinal. A abordagem tem como objetivo esclarecer e modificar conceitos e intervenções através de formulações de problemas ou hipóteses que poderão ser utilizadas em estudos clínicos posteriores.

4.2 LOCAL DE ESTUDO

Os dados do estudo foram coletados dos prontuários de pacientes internados na UTI ou enfermaria, com diagnóstico confirmado de COVID-19, por RT-PCR ou sorologia, no Hospital Marcelino Champagnat (HMC) no período de março de 2020 a junho de 2021. Hospital localizado na cidade de Curitiba, vinculado à Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR - Grupo Marista), com atendimento destinado a pacientes particulares ou possuidores de seguros ou planos de saúde. Durante o período mais grave da pandemia, foi considerado referência para o tratamento da doença, destinando alas e abrindo leitos novos (inclusive UTI) para tanto.

Todos os dados foram coletados por alunos de graduação da PUCPR, residentes do Hospital Universitário Cajuru e pós-graduandos do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da PUCPR.

O HMC possui equipes multidisciplinares, médicos, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos e assistentes sociais, que deram suporte ao atendimento de pacientes e familiares durante o período de internamento, de acordo com o que era orientado pelos órgãos públicos de Saúde durante a pandemia por COVID-19.

O Hospital possui um Centro de Ensino, Pesquisa e Inovação – CEPI, que dita normas para estudos vinculados a seres humanos e o projeto foi registrado na Plataforma Brasil (CAAE número: 30188020.7.1001.0020). O estudo foi conduzido seguindo os princípios da Declaração de Helsinki.

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pacientes internados em enfermaria e UTI no HMC, com diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR, no período de março de 2020 a julho de 2021.

Critérios de inclusão:

- indivíduos internados acima de 18 anos
- indivíduos com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR ou sorologia
- tempo de internação maior 48 h
- indivíduos com no mínimo 6 medidas de glicemias capilares, colhidas 3 vezes ao dia, no período pré-prandial, durante a internação mínima de 48 horas

Critérios de exclusão

- indivíduos gestantes
- indivíduos sem dados clínicos, laboratoriais e glicemia capilar suficientes, colhidos em prontuário
- pacientes que possuísem, apenas, glicemias plasmáticas ou hemoglobina glicada ao internamento

4.4 COLETA DE DADOS

Todos os pacientes com diagnóstico de COVID-19 internados no Hospital Marcelino Champagnat, em Curitiba, no período de março de 2020 a julho de 2021. Quando possível, os pacientes eram devidamente esclarecidos do propósito do mesmo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Após a confirmação da doença e internamento dos pacientes os dados foram obtidos em tempo real através do programa digital Philips TASY (Philips Healthcare, Cambridge, MA, USA), que era o utilizado no hospital. Primeiramente, todos os pacientes internados foram planilhados pelo grupo do Núcleo Estadual de Controle de Infecção Hospitalar (NECIH) do HMC e posteriormente estudados apenas aqueles com doença confirmada. Tomou-se o cuidado de se excluir aqueles

que tinham internamentos repetidos. Foram coletados dados de 1704 internamentos, sendo que 174 foram feitos em unidade de emergência e liberados com menos de 48 h. Do total, 546 pacientes não tiveram confirmação da doença restando 1158 prontuários de pacientes com COVID-19 detectada.

Teve-se o cuidado de obter os dados de cada paciente de forma sequencial. Foram coletados diariamente até o desfecho clínico, alta ou óbito, por meio de um formulário montado para esse fim que continha várias informações, utilizadas em outros estudos, também. Os mesmos, após a coleta total, foram conferidos por pares. Eram estes:

- Dados sociodemográficos: nome (número de identificação no sistema), idade, sexo, etnia, institucionalização
- Condições e hábitos de vida: tabagismo, etilismo, sedentarismo
- Dados antropométricos: pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), nível de saturação de Oxigênio (SatO2), temperatura, peso, altura
- Dados da história pregressa de comorbidades: hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, doença cardiovascular (DCV), acidente vascular cerebral (AVC), doenças pulmonares crônicas (DPC), doença renal crônica (DRC), neoplasias malignas (NM), dislipidemia (DLP), obesidade (OB). O diagnóstico dessas doenças foi realizado por dados de prontuário. No caso do DM, obteve-se o diagnóstico, também, pelo uso de medicamentos hipoglicemiantes prévio ao internamento.
- Dados sobre tratamento farmacológico de uso crônico, prévio ao internamento. Exemplo: anti-hipertensivos, antilipêmicos, hipoglicemiantes orais, insulina, corticosteroides e outros referidos pelo paciente ou familiares.
- Dados clínicos da doença viral:
 - sintomas iniciais da COVID-19,
 - tratamento prévio ao internamento para a doença,
 - data do internamento UTI/enfermaria,
 - tempo de internamento (tempo entre a data da admissão e data da alta/óbito),

- complicações cardíacas, pulmonares e necessidade de ventilação mecânica (VM), infecções concomitantes,
- injúria renal aguda (IRA) – Classificação KDIGO para Injúria Renal Aguda(65)
- drogas utilizadas durante a estadia (drogas vasoativas, corticosteroide, anticoagulante),
- desfechos alta ou óbito intra-hospitalar.

Quanto aos dados das análises laboratoriais, durante o período de internação, foram realizados pelo laboratório do HMC e monitorados em tempo real pelo grupo de pesquisa. Foram coletados: teste RT-PCR ou sorologia para detecção de COVID-19, glicemia plasmática de entrada e diária (mg/dl), hemoglobina glicada (HbA1c) (%), hemograma (leucócitos [células/ μ L], linfócitos [células/ μ L], plaquetas [células/ μ L], razão neutrófilos/linfócitos [N/L]), creatinina (mg/dl), dosagem de enzimas hepáticas (TGO [U/L] e TGP[U/L]), D-dímero (μ g/L), troponina (nanog/ml) e proteína C-reativa (PCR [mg/dl]).

Foram coletadas ao menos 6 medidas de glicemias capilares, colhidas de acordo com a condição do paciente:

- Pacientes em dieta oral: teste antes das refeições;
- Jejum, em dieta enteral ou em dieta parenteral: teste antes das refeições
- Pacientes críticos: a cada 6 horas

As glicemias capilares foram utilizadas para cálculo da VG: DP e CV

- Hipoglicemia foi definida quando os níveis de glicemia capilar se encontravam abaixo de 70 mg/dl.
- Foi utilizado o monitor de glicemia da empresa AbbotFree Style Optium Neo (Abbott Diabetes Care Ltd., Witnwy, UK), que fornece a leitura da glicemia capilar num intervalo que vai de 20 a 500 mg/dl, com registro na ANVISA nº 80146501883.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos, para cada métrica de VG utilizada: DP < 44,7 e $\geq$ 44,7 e CV < 27,5% e $\geq$ 27,5%. Em um segundo momento, considerando história prévia ao internamento, foram divididos em diabéticos e não-diabéticos e tiveram os parâmetros reavaliados.

4.5 ESQUEMA DE AJUSTE DE TERAPIA INSULÍNICA

Foi utilizado o protocolo do HMC para pacientes internados, com o intuito de conduzir o ajuste glicêmico, utilizando-se insulina de ação rápida para níveis de glicemia capilar persistente acima de 180 mg/dl. Para pacientes frágeis (jejum, idosos, portadores de insuficiência renal ou hepática e em baixa alimentação) o protocolo recomendava iniciar com 2 unidades de insulina de ação rápida e ir adicionando 2 unidades a cada 40 mg/dl acima do nível alvo de glicemia. Para pacientes não críticos, o protocolo recomendava iniciar com 4 unidades de insulina de ação rápida e ir adicionando 2 unidades a cada 40 mg/dl acima do nível alvo de glicemia. Pacientes críticos em uso de corticosteroides iniciar com 6 unidades de insulina de ação rápida e ir adicionando 2 unidades a cada 40 mg/dl acima do nível alvo de glicemia.

Quadro 2: esquema de ajuste insulínico utilizado no Hospital Marcelino Champagnat

Glicemia (mg/dL)	Sensível	Normal	Resistente
>141-180	2	4	6
181-220	4	6	8
221-260	6	8	10
261-300	8	10	12
301-350	10	12	14
351-400	12	14	16
> 400	14	16	18

Fonte: protocolo do Hospital Marcelino Champagnat par ajuste glicêmico em pacientes hospitalizados por todas as causas

4.6 Ponto de corte de DP e CV

A Receiver Operating Characteristic (curva ROC) é utilizada para avaliar acurácia de testes diagnósticos, como glicemia de jejum e hemoglobina glicada, úteis no monitoramento de diabetes mellitus. Para determinar um ponto de corte ótimo para medida de variabilidade glicêmica (DP e CV) que pudesse ser útil na identificação dos indivíduos com alto risco de mortalidade, utilizou-se esse método estatístico. Foram consideradas todas as medidas glicêmicas dos indivíduos e

realizado o cálculo de DP e CV individualmente. Seguiu-se a realização da curva ROC, considerando-se o critério do máximo (o valor com maior sensibilidade e maior especificidade), com a finalidade de gerar maior equilíbrio de valores. Pacientes com valores acima do ponto de corte para DP e VG foram considerados como sendo de alto risco para mortalidade e aqueles com valores abaixo considerados com baixo risco para óbito. Decidiu-se por considerar um ponto de corte próprio para esse estudo, uma vez que, até o momento, não há na literatura um ponto de corte para DP e CV, considerando pacientes internados e doenças graves (54,56,66).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitalizados numa planilha de Excel para Windows 2010 e então importados para o programa IBM SPSS, versão 28.0. Foram realizadas análises descritivas e de frequência para variáveis nominais e categóricas expressas em número (% e valor máximo e mínimo. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média ($\pm$ DP) e aquelas com distribuição anormal foram apresentadas como mediana (intervalo interquartílico [IQR]). O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparação de variáveis dicotômicas e o de Mann-Whitney ou teste T para variáveis independentes, para variáveis contínuas. Foi utilizada a curva ROC para se chegar a um ponto de corte de CV e DP, para a população em estudo. A associação entre mortalidade e demais desfechos (necessidade de UTI e ventilação mecânica; IRA e tempo de internamento) foi avaliada por regressão logística e linear (uni e multivariada) e realizados ajustes conforme idade, sexo, presença de comorbidades e uso de corticosteroide intra-hospitalar.

A mortalidade por todas as causas foi avaliada por regressão logística. As variáveis de interesse principais foram desvio padrão e coeficiente de variação. Para cada uma delas inserimos também no modelo o termo quadrático para identificar, e permitir na sua representação gráfica, a eventual não linearidade da associação da variável dependente com o desfecho. Para a produção dos gráficos plotamos no eixo Y a probabilidade do evento de interesse e no eixo X as faixas de intervalo da variável dependente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa STATA 17.0.

Os resultados foram apresentados com odds ratio (OR) e 95% de intervalo de confiança. Valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o programa SPSS, versão 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

6 RESULTADOS

Foram internados 1704 pacientes durante o período de março/2020 a julho/2021. Foram excluídos 240 pacientes que internaram em unidade de emergência ou foram liberados com menos de 24 horas, 546 pacientes que não tiveram confirmação da doença (COVID-19 detectada por RT-PCR ou sorologia) e 290 que não possuíam um número mínimo de 6 medidas capilares durante o internamento. A amostra final contou com inclusão de 628 pacientes com COVID-19 confirmada e medidas suficientes de POCT (Figura 1).

A coorte final do estudo foi de 628 pacientes, cujas características clínicas, comorbidades prévias e desfechos do internamento encontram-se na Tabela 1. A maioria dos pacientes incluídos na análise pertencia ao sexo masculino (65,8%) com idade média de 59,62, cujas comorbidades mais prevalentes foram HAS e DM. Quanto aos desfechos, internamento em UTI foi necessário em 59,6%, VM foi necessária em 36,5%, IRA ocorreu em 10,7 % dos pacientes e houve 131 óbitos (20,9%). A mediana de tempo de internamento (TI) da coorte foi de 10 dias (IQR= 6-18.8).

Para avaliar o ponto de corte do DP e CV, associado à mortalidade para esta população de pacientes internados, foi utilizada a curva ROC, foram consideradas todas as medidas glicêmicas de cada indivíduo. O ponto que se apresentou com melhor especificidade e sensibilidade para DP foi 44,7 mg/dl e para CV 27,5 %. Fig. 2

Figura 1 Fluxograma do processo de seleção de pacientes internados por COVID-19 no HMC

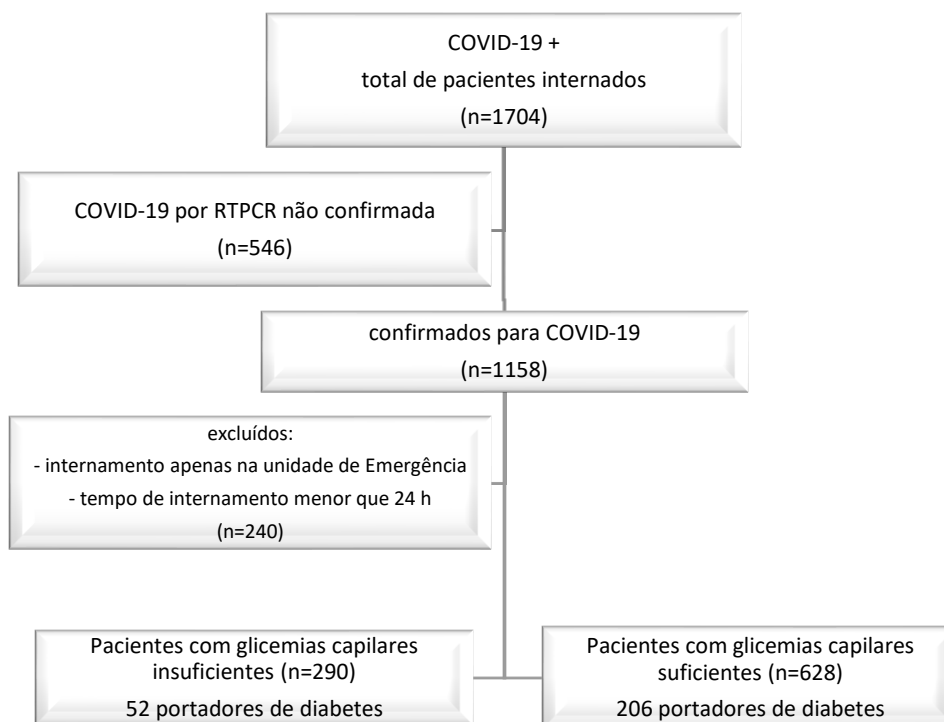
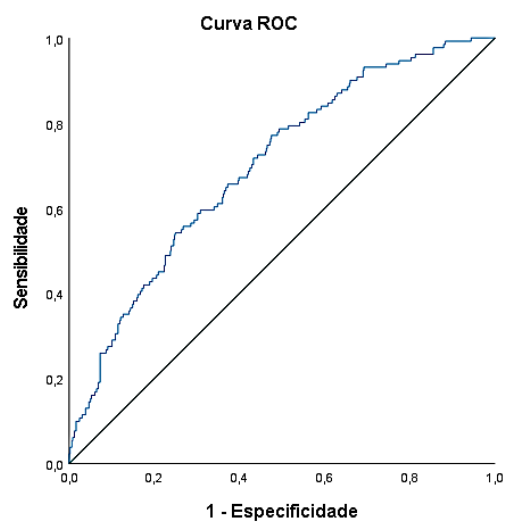


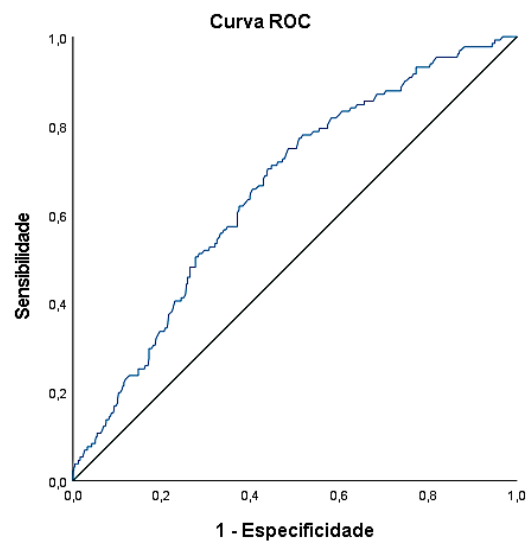
Figura 2: Curva ROC para Desvio Padrão (DP) e Coeficiente de Variação (CV)

DP



Área sob a curva				
Área	Erro Erro ^a	Sig. assintótico ^b	Intervalo de Confiança 95% Assintótico	
			Limite inferior	Limite superior
0,699	0,025	0,000	0,650	0,747

CV



Os segmentos diagonais são produzidos por empates.

Área sob a curva				
Área	Erro Erro ^a	Sig. assintótico ^b	Intervalo de Confiança 95% Assintótico	
			Limite inferior	Limite superior
0,655	0,026	0,000	0,605	0,705

Tabela 1 - Características Clínicas, Comorbidades e Desfechos dos Pacientes Hospitalizados com COVID-19

Pacientes	Total n=628
Idade (média $\pm$ DP)	59.62 $\pm$ 15.899 (24-98)
Sexo masculino	413 (65.8%)
Comorbidades	
Hipertensão	328 (52.2%)
Diabetes mellitus	206 (32.8%)
Doença cardiovascular	85 (13.5%)
Doença cerebrovascular	21 (3.34%)
Insuficiência renal crônica	24 (3.8%)
Neoplasia maligna	27 (4.3%)
Dislipidemia	174 (27.7%)
Obesidade	200(n=625) (32%)
Doença pulmonar crônica	55 (8.8%)
Uso de corticosteroide durante internamento (CTC)	586 (93.3%)
Achados laboratoriais (mediana/ IQR)	
Leucócitos ($\times 10^3$ cels/mL)	7.7 (5.7-10.6)
Linfócitos / mL	11 (7-16.75)
Plaquetas ($\times 10^3$ cels/mL)	187.5 (147-238)
PCR (mg/dl)	85.05 (40.25-153.88)
Creatinina (mg/dl)	0.91 (0.74-1.1)
Neutrófilos/linfócitos (N/L)	7.5 (4.5-12.9)
Hipoglicemia	59 (9.4%)
Necessidade de UTI	374 (59.6 %)
Ventilação mecânica	229 (36.5%)
Tempo de internamento (TI) (med e IQR)	10 (6-18.8)
Mortalidade	131 (20.9%)

Abreviaturas: DP, desvio padrão; CV, coeficiente de variação; n, número; IQR, intervalo interquartil; PCR, proteína C-reativa; UTI, unidade de terapia intensiva. Obesidade*: sem dados suficientes para o cálculo de índice de massa corporal para a coorte total

Os pacientes foram divididos em 2 grupos para cada métrica utilizada no estudo para definir baixa ou alta VG, isto é, valor de DP < 44,7 mg/dl (n=357) e DP $\geq$ 44,7 mg/dl (n=271) e em 2 grupos conforme o valor de CV < 27,5% (n=318) e CV $\geq$ 27,5% (n=310). Valores $\geq$ 44,7 mg/dl para DP e $\geq$ 27,5% para CV foram indicativos de VG elevada. (Tabela 2)

Pacientes que apresentaram DP $\geq$ 44,7 mg/dl e CV $\geq$ 27,5% eram mais velhos e do sexo masculino, quando comparados aos indivíduos com DP < 44,7 mg/dl e CV < 27,5%. Pacientes que apresentavam alguma comorbidade prévia (HAS [p<0.001], DM [p<0.001], DCV [p<0.001], DRC [p=0.05], DLP [p<0.001] e DPC [p=0.038]) tiveram VG mais elevada durante o internamento quando comparados com aqueles sem comorbidades. Pacientes com DP $\geq$ 44,7 mg/dl e CV $\geq$ 27,5% apresentavam níveis de creatinina significativamente mais alta ao internamento (med e IQR: 0,93 [0,76-1,19] e 0,93 [0,77-1,18], respectivamente) que os pacientes com DP < 44,7 mg/dl e CV < 27,5% (med e IQR: 0,89 [0,74-1,08] e 0,89 [0,7-1,06], respectivamente) o valor de p < 0.001, para ambas as comparações. A contagem de leucócitos, nível de PCR e a razão neutrófilo/linfócito (N/L) não apresentaram significância estatística entre os grupos. Os pacientes com DP $\geq$ 44,7 mg/dl apresentaram maior necessidade de UTI (p<0.001), maior necessidade de VM (p<0.001), maior ocorrência de IRA (p=0.035), maior tempo de internamento (p<0.001) e maior número de óbitos intra hospitalar (p<0.001) que aqueles com DP < 44,7 mg/dl. Nos pacientes com CV $\geq$ 27,5% versus CV<27.5%, ocorreu significância estatística nos seguintes desfechos: necessidade de UTI (p=0.003), necessidade de VM (p<0.001), tempo de internamento (p<0.001) e óbito (p<0.001), apenas a ocorrência de IRA (p=0.125) não apresentou significância estatística entre esses 2 últimos grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Características Clínicas, Comorbidades e Desfechos dos Pacientes Hospitalizados com COVID-19 segundo valores de DP e CV

	DP < 44.7	DP ≥ 44.7	p	CV < 27.5	CV ≥ 27.5	p
Pacientes – n (%)	357 (56.84%)	271 (43.15%)		318 (50.63%)	310 (49.36%)	
Idade (anos) – (média ± DP)	56.15 ±16.41	64.18 ±13.97	<0.001	55.5 ±15.9	63.79 ±14.76	<0.001
Sexo masculino – n (%)	238 (66.7%)	175 (64.6%)	0.584	211 (66.4%)	202 (65.2%)	0.753
Comorbidades						
Hipertensão	158 (44.3%)	170 (62.7%)	<0.001	141 (44.3%)	187 (60.3%)	<0.001
Diabetes mellitus	53 (14.8%)	153 (56.5%)	<0.001	52 (16.4%)	154 (49.7%)	<0.001
Doença cardiovascular	29 (8.1%)	56 (20.7%)	<0.001	26 (8.2%)	59 (19%)	<0.001
Doença cerebrovascular	8 (2.2%)	13 (4.8%)	0.078	6 (1.9%)	15 (4.8%)	0.04
Doença renal crônica	9 (2.5%)	15 (5.5%)	0.051	4 (2.5%)	20 (6.5%)	0.01
Neoplasia maligna	20 (5.6%)	7 (2.6%)	0.065	16 (5%)	11 (3.5%)	0.36
Dislipidemia	75 (21%)	99 (36.5%)	<0.001	65 (20.4%)	109 (35.2%)	<0.001
Obesidade*	116 (32.6%)	84 (31.2%)	0.719	104 (32.8%)	96 (31.2%)	0.661
Doença Pulmonar	24 (6.7%)	31 (11.4%)	0.038	20 (6.3%)	35 (11.3%)	0.027
Uso de corticosteroide durante internamento (CTC)	324 (90.8%)	262 (96.7%)	0.03	288 (90.6%)	298 (96.1%)	0.05
Achados laboratoriais (mediana/IQR)						
Leucócitos (x 10 ³ cells/mL)	7.4 (5.6-10.2)	7.7 (5.8-11)	0.213	7.4 (5.8-10.3)	7.6 (5.8-10.7)	0.342
Linfócitos (/mL)	11 (7-17.5)	11 (1-16)	0.076	11 (7-17)	11 (7-16)	0.091
Plaquetas (x 10 ³ cells/mL)	191 (149-239)	182 (142-235)	0.348	194 (152.8-240)	179.5 (139.8-234)	0.143
PCR (mg/dL)	11.7 (37.9-146)	114.7 (46.8-159.5)	0.211	91.35 (39.1-150.8)	81.5 (41.4-156.1)	0.917
Creatinina (mg/dL)	0.89 (0.74-1.08)	0.93 (0.76-1.19)	<0.001	0.89 (0.7-1.06)	0.93 (0.77-1.18)	<0.001
Razão neutrófilos-linfócitos	7.2 (4.4-12.7)	7.7 (4.7-12.9)	0.46	7.5 (4.4-12.7)	7.55 (4.5-12.9)	0.512
Níveis de glicemia capilar (média ± DP) (mg/dL)	125.7 (± 16.6)	195.5 (± 47.2)	<0.001	130.8 (± 31.1)	181.4 (± 49)	<0.001
Hipoglicemia	21 (5.9%)	38 (14%)	<0.001	13 (4.1%)	46 (14.8%)	0.01
Necessidade de UTI	191 (53.5%)	183 (67.5%)	<0.001	171 (53.8%)	203 (65.5%)	0.003
Ventilação mecânica	93 (26.1%)	136 (50.2%)	<0.001	89 (28%)	140 (45.2%)	<0.001
Insuficiência renal aguda	30 (8.4%)	37 (13.7%)	0.035	28 (8.8%)	39 (12.6%)	0.125
Tempo de internamento (mediana, IQR)	9 (6-16)	12 (7-24)	<0.001	9 (5-17)	12 (7-22)	<0.001
Mortalidade	45 (12.6%)	86 (31.7%)	<0.001	39 (12.3%)	92 (29.7%)	<0.001

Abreviaturas: DP, desvio padrão; CV, coeficiente de variação; n, número; IQR, intervalo interquartil; PCR, proteína C-reativa; UTI, unidade de terapia intensiva. Obesidade*: sem dados suficientes para o cálculo de índice de massa corporal para a coorte total

Foi utilizada a regressão logística para estimar o odds dos desfechos acima nos pacientes internados por COVID-19 com $DP \geq 44,7$ mg/dl e $CV \geq 27,5\%$. No modelo sem ajuste o risco de complicações (necessidade de internamento em UTI, necessidade de VM, desenvolvimento de IRA, e mortalidade) foram maiores nos pacientes com VG elevada (tabela 3). O $DP \geq 44,7$ mg/dl aumentou em 31 % o TI e o $CV \geq 27,5\%$ aumentaram em 28 % o TI em relação aos pacientes com DP e CV mais baixos (tabela 3).

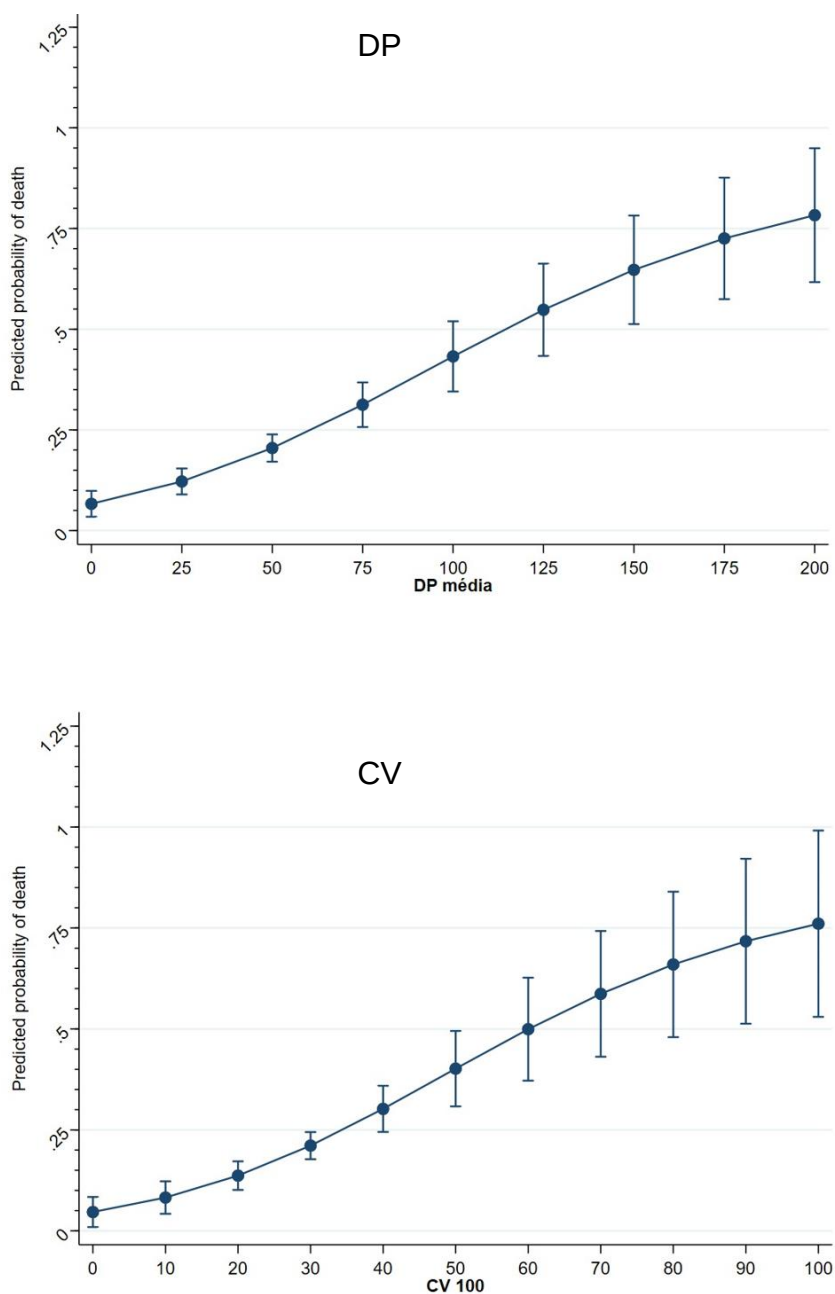
Tabela 3 - Análise univariada de desfechos graves em pacientes internados com COVID-19 com $DP \geq 44,7$ mg/dl e $CV \geq 27,5\%$.

	UTI	VM	IRA	TI (log)	Mortalidade
$DP \geq 44.7$					
Valor de p	0.003	<0.001	0.032	<0.001	<0.001
Odds ratio (IC 95%)	1,81 (1,30-2,51)	2,86 (2,05-4)	2 (1,04-2,87)	1,31 (1,15-1,49)	3,22 (2,15-4,83)
$CV \geq 27.5\%$					
Valor de p	0,003	<0.001	0,127	<0.001	<0.001
Odds ratio (IC 95%)	1,63 (1,18-2,25)	2,12 (1,52-2,95)	1,49 (0,89-2,49)	1,28 (1,13-1,45)	3,02 (2–4.6)

Abreviaturas: DP, desvio padrão; CV, coeficiente de variação; UTI, unidade de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; IRA, injúria renal aguda; TI log, log de tempo de internamento.

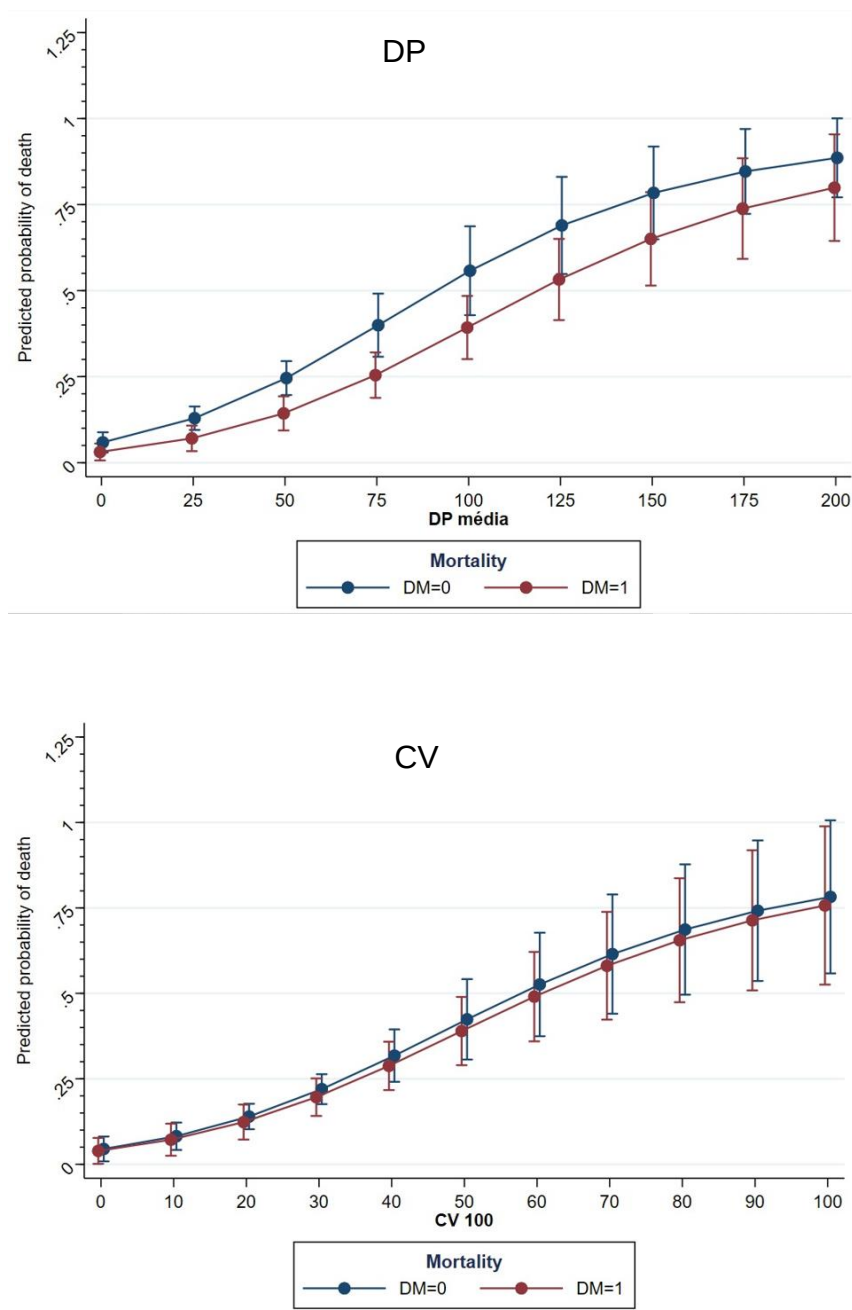
Dividiu-se valores de DP em intervalos de 25 mg/dl e CV em intervalos de 10%, para produzir uma representação gráfica da probabilidade de óbito intra-hospitalar com valores gradativamente mais elevados do DP e CV. Quanto maiores foram os valores das variáveis DP e CV maior foi o risco de óbito ($p < 0,001$, para DP e CV) (Figura 3). A probabilidade de óbito, à medida que havia uma crescente nos níveis de DP e CV, foi maior na população não diabética quando comparada com a diabética (Figura 4).

Figura 3 Probabilidade de óbito intra-hospitalar associado a valores gradativamente maiores de DP e CV



Abreviaturas: DP, desvio padrão; CV, coeficiente de variação
 Intervalo de DP = 25 mg/dl
 Intervalo de CV = 10%

Figura 4 Probabilidade de óbito intra-hospitalar associado a valores gradativamente maiores de DP e CV - comparação entre diabéticos e não diabéticos



Abreviaturas: DP, desvio padrão; CV, coeficiente de variação
 Intervalo de DP = 25 mg/dl
 Intervalo de CV = 10%

Após análise ajustada para as covariáveis sexo, idade, HAS, DM, AVC, DRC, neoplasia, dislipidemia, obesidade, uso de corticoide intra-hospitalar, doença pulmonar e DCV para cada desfecho separadamente (stepwise), os resultados revelaram que $DP \geq 44,7$ mg/dl e $CV \geq 27,5\%$ estavam associados a risco significativamente maior de necessidade de UTI, de necessidade de VM, de tempo de internamento mais prolongado e mortalidade. Porém, a VG elevada não se mostrou como fator de risco para o desenvolvimento de IRA (Figura 5).

Considerou-se avaliar a associação da VG elevada com o risco de morte dos pacientes internados em UTI com COVID-19. Após ajuste, o $DP \geq 44,7$ mg/dl ($p=0,001$) e o $CV \geq 27,5\%$ ($p=0,007$) foram fatores de risco independente para óbito tanto quanto a idade (OR 2,22, 95% CI 1,37–3,63 e OR 1,98, 95% CI 1,2–3,26, respectivamente).

Figura 5 - Forest plot de regressão multivariada para avaliação da associação de $DP \geq 44,7$ mg/dl e $CV \geq 27,5\%$ com os desfechos: necessidade de UTI e VM, IRA, tempo de internamento e mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19. (página 49)

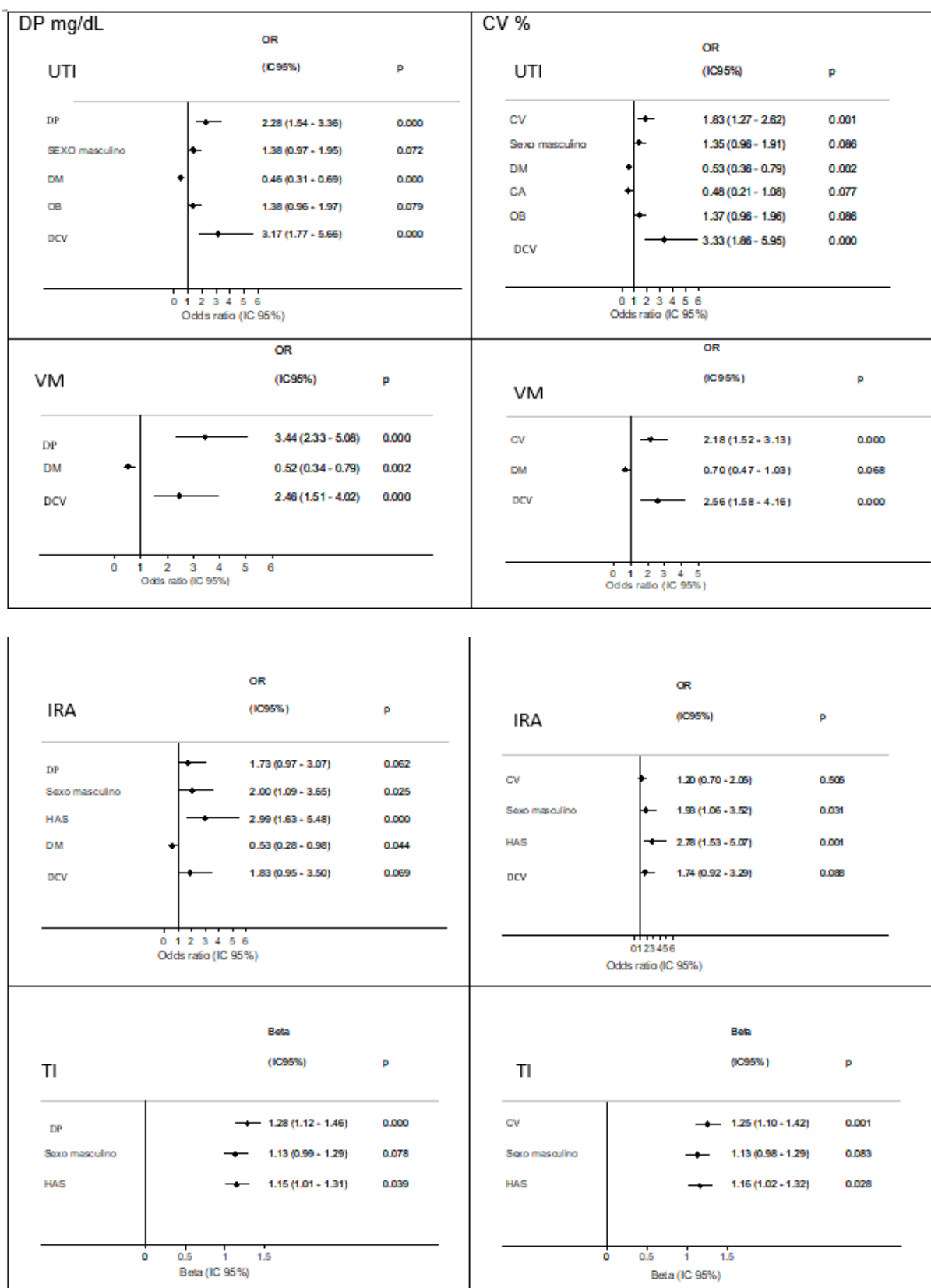
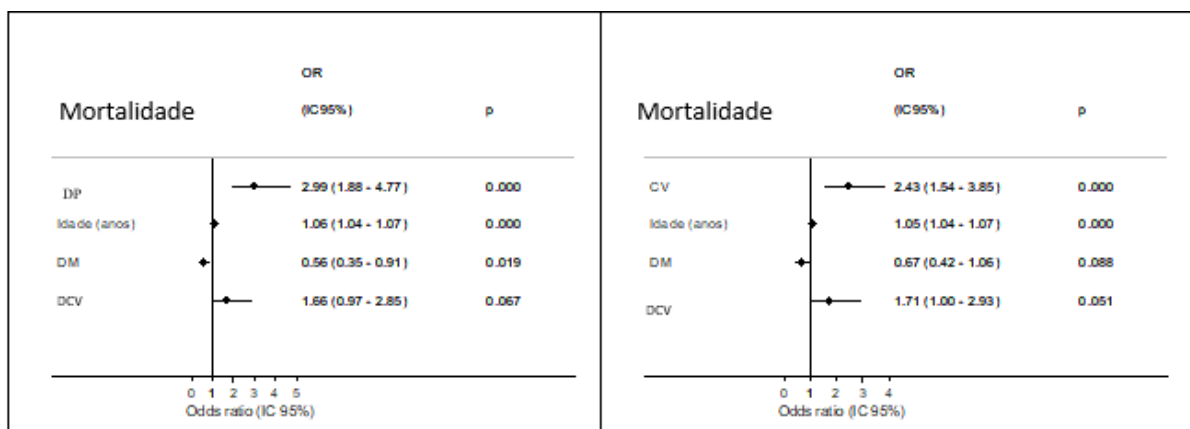


Figura 5 - Forest plot de regressão multivariada para avaliação da associação de $DP \geq 44,7$ mg/dl e $CV \geq 27,5\%$ com os desfechos: necessidade de UTI e VM, IRA, tempo de internamento e mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19. (continuação página 49)



Abreviaturas: DP, desvio padrão; CV, coeficiente de variação; UTI, unidade de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; IRA, injúria renal aguda; TI, tempo de internamento; DM, diabetes mellitus; OB, obesidade; DCV, doença cardiovascular; CA, neoplasia maligna; HAS, hipertensão arterial sistêmica

Em um segundo momento, a corte foi estratificada em pacientes sem diagnóstico prévio ao internamento de DM (não-DM) e aqueles com DM (com-DM). O grupo com-DM era mais velho ($p < 0,001$) e tinha mais comorbidades (hipertensão, doença cardiovascular e dislipidemia; $p < 0,001$) que o grupo não-DM (Tabela 4).

Na comparação entre os grupos com e sem DM, não houve diferença estatística quanto aos desfechos analisados: necessidade de UTI ($p = 0,195$), necessidade de VM ($p = 0,791$), ocorrência de IRA ($p = 0,891$), tempo de internamento ($p = 0,51$) e mortalidade ($p = 0,211$). Tantos pacientes com-DM quanto os não-DM, que tinham $DP \geq 44,7$ mg/dl e $CV \geq 27,5\%$, apresentaram maior necessidade de UTI ($p < 0,001$), VM ($p < 0,001$) e maior mortalidade ($p < 0,001$) comparados com aqueles com $DP < 44,7$ e $CV < 27,5\%$. Não houve diferença estatística significativa quanto ao desenvolvimento de IRA. (Tabela 5).

Tabela 4. Características gerais da população de estudo estratificada pela presença ou não de diagnóstico prévio de DM

	total (n)	não-DM	com-DM	p
Pacientes, n (%)	628	422 (67.19%)	206 (32.8%)	
Idade (Média $\pm$ DP)	59.62 $\pm$ 15.9 (24-98)	57.11 $\pm$ 16.23 (24-96)	64.75 $\pm$ 13.88 (28-98)	<0.001
Sexo masculino, n	413 (65,8%)	238 (66,7%)	175 (64,6%)	0,532
Comorbidades				
Hipertensão	328 (52,2%)	187 (44,3%)	141 (68,4%)	<0.001
Doença Cardiovascular	85 (13,5%)	40 (9,5%)	45 (21,8%)	<0.001
Doença Cerebrovascular	21 (3,34%)	11(2,6%)	10 (4,9%)	0,159
Doença Renal Crônica	24 (3,8%)	12 (2,8%)	12 (5,8%)	0,078
Neoplasia maligna	27 (4,3%)	19(4,5%)	8 (3,9%)	0,836
Dislipidemia	174 (27,7%)	82 (19,4%)	92 (44,7%)	<0.001
Obesidade	200(n=625) (32%)	136 (32%)	65 (31,6%)	1
Doença Pulmonar crônica	55 (8,8%)	40 (9,5%)	15 (7,3%)	0,452
Uso de dexametasona durante o internamento	586 (93,3%)	397 (94,1%)	189 (91,7%)	0,308
DESFECHOS				
Hipoglicemia	59 (9,4%)	30 (7,1%)	29 (14,1%)	0,008
UTI	374 (59,6 %)	259 (61,4%)	115 (55,8%)	0,195
Ventilação Mecânica	229 (36,5%)	152(36%)	77 (37,4 %)	0,791
IRA	67 (10,7%)	46(10,9%)	21 (10,2%)	0,891
Tempo de internamento (mediana, IQR)	10 (15-18)	10 (14-17)	10 (14-21)	0,624
Óbito	131 (20,9%)	82 (19,4%)	49 (23,8%)	0,211

Abreviaturas: DP, desvio padrão; UTI, unidade de terapia intensiva; IRA, injúria renal aguda; IQR (intervalo interquartilico)

Os pacientes que apresentaram episódios de hipoglicemia (nível glicêmico inferior a 70 mg/dl) cursaram com maior VG (DP $\geq$ 44.7 mg/dl [média = 66,68] e CV $\geq$ 27.5% [média 37]), comparando com o grupo de VG menor (DP < 44.7 mg/dl [média = 46,27] e CV < 27.5% [média 28,1]). Na presença de hipoglicemia a VG foi significativamente maior comparada com o grupo que não apresentou hipoglicemia (p<0.001 para ambas as comparações) Tabela 2. No modelo sem ajuste, a ocorrência de níveis glicêmicos abaixo de 70 mg/dl levou, significativamente (p=0.001) a maior risco de morte (OR 2.51, 95% CI 1.42–4.3). Quando, comparou-se os grupos não-DM aos com-DM, durante o período de

internamento, 9,4% dos 628 pacientes apresentaram ao menos 1 episódio de hipoglicemia, destes, 30 pacientes (n total=422 [7,1%]) eram não-DM e 29 pacientes com-DM (n total=206 [14,1%]), os com-DM tiveram mais hipoglicemias que os não-DM (p=0.008). Tabela 3

Tabela 5. Desfechos de acordo com DP e CV em pacientes diabéticos e não diabéticos

	DP < 44,7		DP ≥ 44,7 %		p*
	sem DM	com DM	sem DM	com DM	
UTI (374)	173 (56,9%)	18 (34%)	86 (72,9%)	97 (63,4%)	<0,001
VM (229)	86 (28,3%)	7 (13,2%)	66 (55,9%)	70 (45,8%)	<0,001
IRA (67)	27 (8,9%)	3 (5,7%)	19 (16,1%)	18 (11,8%)	0,100
Mortalidade(131)	41 (13,5%)	4 (7,5%)	41 (34,7%)	45 (29,4%)	<0,001
Mortalidade **			38 (33%)	43 (29,3%)	0.59
	CV < 27,5		CV ≥ 27,5 %		p*
	sem DM	com DM	sem DM	com DM	
UTI (374)	153 (57,5%)	18 (34,6%)	106 (67,9%)	97 (63%)	<0,001
VM (229)	80 (30,1%)	9 (17,3%)	72 (46,2%)	68 (44,2)	<0,001
IRA (67)	25 (9,4%)	3 (5,8%)	21 (13,5%)	18 (11,7%)	0,361
Mortalidade(131)	35 (13,2%)	4 (7,7%)	47 (30,1%)	45 (29,2%)	<0,001
Mortalidade **			43 (28,3%)	43 (29,5%)	0.9

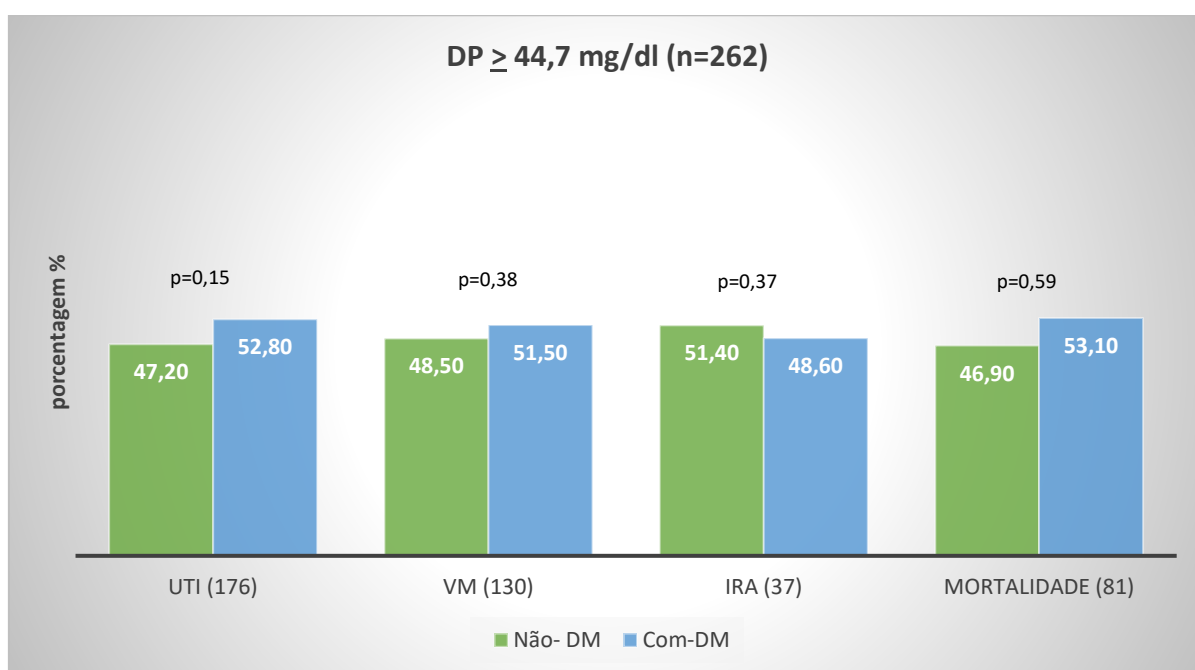
*valor de p na comparação pacientes sem DM e com DM com DP < 44,7 ou CV < 27,5 % versus pacientes sem DM e com DM com DP ≥ 44,7 ou CV ≥ 27,5 %

Mortalidade **: mortalidade em pacientes com DP ≥ 44,7 ou CV ≥ 27,5 % que utilizaram corticosteroide durante o internamento

Abreviaturas: DP, desvio padrão; CV, coeficiente de variação; UTI, unidade de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; IRA, injúria renal aguda; DM, diabetes mellitus;

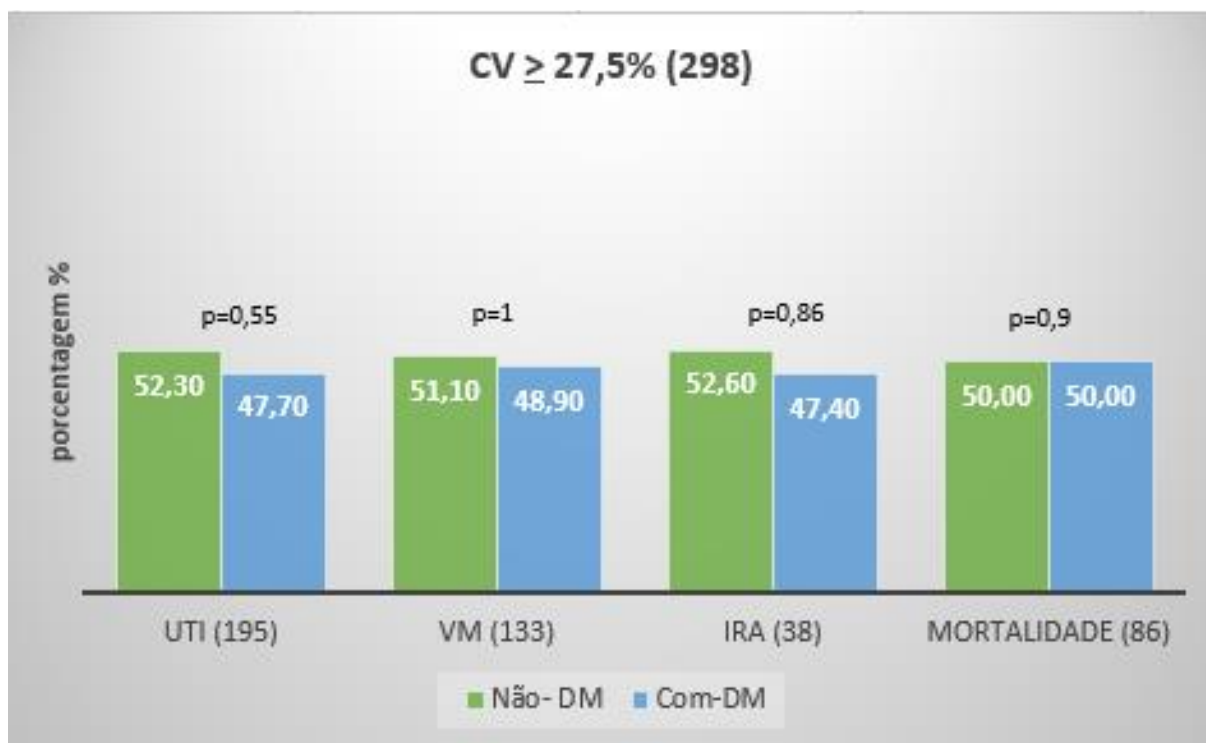
A grande maioria dos pacientes internados (n=586) utilizou corticosteroide, dos quais 98,3 % fizeram uso da dexametasona. Isso contribuiu para uma VG mais elevada, independentemente de ser portador de DM previamente. A utilização da dose de 10 mg de dexametasona não gerou maior VG quando comparada à dose de 6 mg (valor de p para DP = 0,527 e para CV = 0,244). Tanto DP $\geq$ 44.7 mg/dl quanto CV $\geq$ 27.5% foram significativamente mais prevalentes nessa população de tratados com o corticosteroide (p<0,03 e p< 0.05, respectivamente). Apesar disso, não houve maior necessidade de internamento em UTI, de ventilação mecânica, ocorrência de IRA e mortalidade entre não-DM e com-DM que apresentavam DP $\geq$ 44.7 mg/dl (Figura 6) e CV $\geq$ 27.5% (figura 7). Não realizamos a comparação dos desfechos entre usuários e não usuários de corticosteroide intra-hospitalar devido ao número muito pequeno do segundo grupo. Porém, comparou-se a mortalidade entre diabéticos com DP $\geq$ 44.7 mg/dl e CV $\geq$ 27.5% e não-diabéticos com DP $\geq$ 44.7 mg/dl e CV $\geq$ 27.5%, que utilizaram corticosteroide, e não houve diferença estatística entre os grupos (p=0,59 para DP $\geq$ 44.7 mg/dl e p=0,9 para CV $\geq$ 27.5%).

Figura 6: Comparação de desfechos entre diabéticos e não diabéticos, em uso de corticosteroide intra-hospitalar com DP $\geq$ 44.7 mg/dl



Abreviaturas: DP, desvio padrão; UTI, unidade de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; IRA, injúria renal aguda; DM, diabetes mellitus.

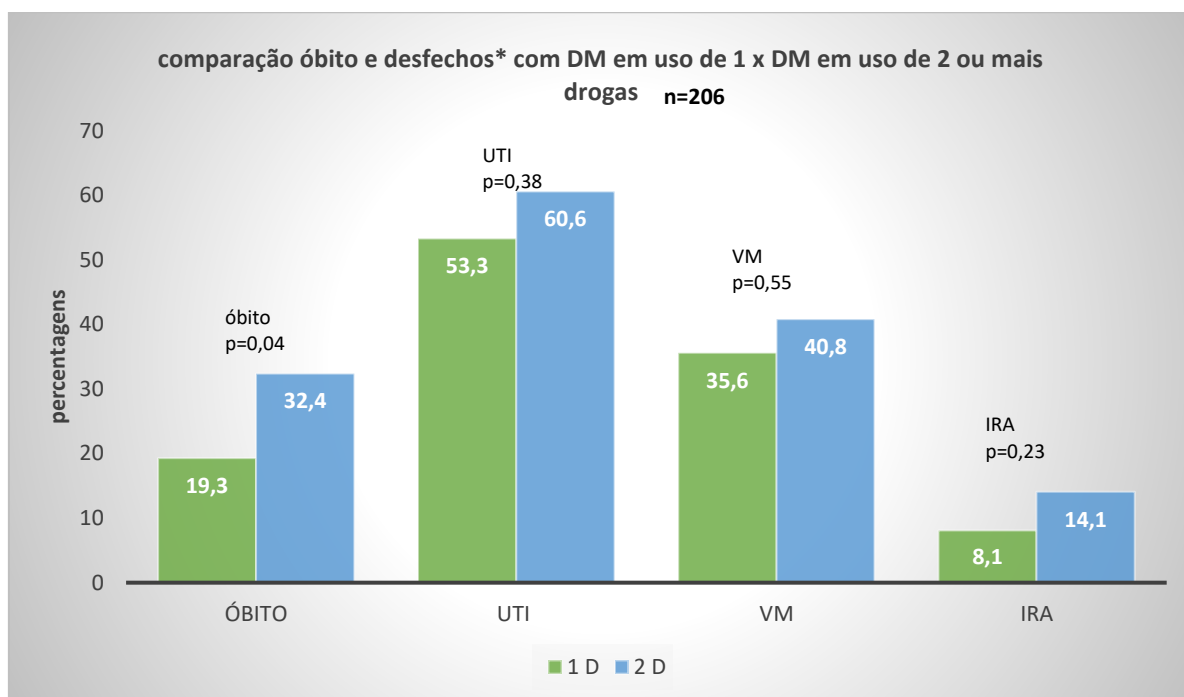
Figura 7: Comparação de desfechos entre diabéticos e não diabéticos, em uso de corticosteroide intra-hospitalar com CV $\geq 27,5\%$



Abreviaturas: CV, coeficiente de variação; UTI, unidade de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; IRA, injúria renal aguda; DM, diabetes mellitus.

Apenas o grupo de diabéticos usava drogas antidiabéticas para diminuir o nível glicêmico (metformina=162; ISGLT-2= 44; IDPP-4=41; sulfuniluréia=22; insulina=19; pioglitazona=9). Comparou-se aqueles com uso de apenas 1 droga antidiabética (n=135) e aqueles que utilizavam 2 ou mais drogas antidiabéticas (n=71). Os pacientes do segundo grupo apresentaram maior mortalidade que o primeiro (p=0,04), porém não houve diferença estatística com relação à necessidade de UTI (p= 0,38), VM (p=0,55) ou desenvolvimento de IRA (p=0,23) quando comparado o primeiro com o segundo grupo (Figura 8).

Figura 8: Comparação ocorrência de óbito e outros desfechos (UTI, VM e IRA) em usuários de 1 droga antidiabética versus usuário de 2 ou mais drogas antidiabéticas



Abreviaturas: 1 D, usuários de 1 droga antidiabética; 2D, usuários de 2 ou mais drogas antidiabéticas; UTI, unidade de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; IRA, injúria renal aguda. Desfechos*: UTI, VM e IRA.

Do total de 918 pacientes, confirmados com COVID-19, 290 internaram e não possuíam número suficiente de glicemias capilares para se avaliar a VG. Suas características clínicas, comorbidades prévias e desfechos do internamento encontram-se na Tabela 6. A maioria dos pacientes incluídos nesta análise pertencia ao sexo masculino (62,4%) com idade média de 56 anos, cujas comorbidades mais prevalentes foram HAS e DM. Comparados com o grupo com POC, eram mais jovens e um menor número era acometido por comorbidades prévias. Quanto aos desfechos, internamento em UTI foi necessário em 44,1 % e VM foi necessária em 33,1% dos pacientes. Nesse grupo, ocorreram 87 óbitos (27,9%), dos quais, 24 pacientes eram portadores de DM. O número de óbitos foi significativamente maior quando comparados ao grupo com POC, incluindo em pacientes diabéticos. A mediana de tempo de internamento (TI) da coorte foi de 6,5 dias (IQR= 14), significativamente menor quando comparado ao outro grupo.

Tabela 6: Comparação das Características Clínicas, Comorbidades e Desfechos dos Pacientes Hospitalizados com COVID-19 que não tiveram a glicemia capilar colhida adequadamente para avaliar a VG (sem POC) versus os pacientes do estudo, com glicemia capilar colhida adequadamente para avaliar a VG (com POC)

	sem POC	com POC	valor de p
Pacientes, n (%)	290	628	
Idade (Média $\pm$ DP)	56,16 $\pm$ 17,49 (19-98)	59,62 $\pm$ 15,899 (24-98)	0,004
Sexo masculino, n	181 (62,4%)	413 (65,8%)	
Comorbidades			
Hipertensão	108 (37,2%)	328 (52,2%)	< 0,001
Diabetes	52 (17,9%)	206 (32,8%)	< 0,001
Doença Cardiovascular	15 (5,2%)	85 (13,5%)	< 0,001
Doença Cerebrovascular	13 (4,5%)	21 (3,34%)	0,451
Doença Renal Crônica	11 (3,8%)	24 (3,8%)	1
Obesidade	39 (13,4%)	200(N=625) (32%)	< 0,001
Doença Pulmonar crônica	22 (7,6%)	55 (8,8%)	0,61
Uso de corticosteroide durante o internamento	228 (78,6%)	586 (93,3%)	< 0,001
Desfechos			
UTI	128 (44,1%)	374 (59,6 %)	< 0,001
Ventilação Mecânica	96 (33,1%)	229 (36,5%)	0,335
Tempo de internamento (mediana, IQR)	6,5 IQR 14	10 IQR 13	< 0,001
Óbito	81 (27,9%)	131 (20,9%)	< 0,023
Óbito em portadores de DM	24 (46,2%)	49 (23,8%)	0,003

7 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que a VG, avaliada pelo DP da glicemia ≥ 44.7 mg/dl e CV $\geq 27.5\%$, durante hospitalização por COVID-19, esteve associada a um aumento importante na chance de desfechos graves entre pacientes portadores ou não de DM previamente. Essa associação persistiu mesmo após ajustes para idade, sexo e comorbidades (DM, HAS, obesidade, doença cardiovascular). O teste de glicemia capilar era coletado no período de 2 a 10 dias, dependendo do tempo de internamento do paciente, portanto na fase aguda da doença. A VG elevada foi um fator de risco para piores desfechos e óbito dessa população estudada.

A VG é ocorrência comum em pacientes hospitalizados e os benefícios do controle glicêmico têm sido demonstrados em pacientes internados por infecções agudas, independente do diagnóstico prévio de DM ou não (14,15). A VG é reconhecida como um fator de risco independente para mortalidade em indivíduos não-diabéticos internados em UTIs por diversas doenças (67). Porém, a implicação da VG em pacientes hospitalizados por COVID-19 não é clara e a real implicação no prognóstico dessa doença viral ainda não é conhecida. O presente estudo sugere a existência de risco de pior prognóstico nesse grupo de pacientes.

Uma série de estudos, anteriores à pandemia da COVID-19, demonstraram que o descontrole glicêmico, seja prévio ou durante o internamento, está associado a piores prognósticos. Atamna et al., num estudo realizado com 1485 pacientes internados em ambientes não críticos por infecções agudas do trato urinário, respiratório, da pele e tecidos moles, demonstrou que a VG elevada estava associada a um maior risco de bacteremia e mortalidade a curto e longo prazo (até 5 anos após a alta), sendo o paciente diabético ou não (14). Esse estudo utilizou a CV como métrica de avaliação da VG. A coorte prospectiva Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR), apontou que se deve evitar o controle glicêmico intensivo, pois a maior ocorrência de hipoglicemia contribuiu para maior mortalidade da população de pacientes internados em ambiente de cuidados intensivos. Nesses casos, a meta de controle glicêmico precisa ser mais alta (68). Recentemente, houve a sugestão que não apenas as hiper ou hipoglicemia influenciavam nos desfechos, mas sim a VG diária

(picos e nadres dos níveis glicêmicos). Akirov et al, em uma coorte prospectiva com 20.303 pacientes, hospitalizados por todas as causas, concluiu que a VG elevada (medida por DP e CV) está associada a um tempo de internamento prolongado e maior mortalidade (15). Tendo como base os resultados destes estudos prévios à pandemia, que apontavam que a VG e a hipoglicemia seriam as verdadeiras causas do aumento do risco para desfechos ruins em pacientes internados por diversas causas, este estudo propôs estudar a VG. Considerou-se avaliar a VG através do DP e CV, por se tratarem de métricas com boa acurácia e de fácil interpretação (52–54). Para isso utilizou-se curva ROC para se chegar a um ponto de corte, para a população desse estudo, onde valores iguais ou acima de 44.7 mg/dl para DP e 27.5% para CV indicariam VG elevada. Não há certeza se a agressividade da COVID-19 é influenciada pelo controle glicêmico prévio à admissão hospitalar, se a causa é a hiperglicemia à internação ou se é a VG durante o período de hospitalização que são preditores de maior risco de desfechos graves (69–72). Os achados deste estudo sugerem que a última possibilidade seja a real.

Conseguiu-se demonstrar que a VG elevada, níveis de DP $\geq$ 44.7 mg/dl e CV $\geq$ 27.5% se mostraram potenciais fatores de risco para desfechos ruins (internamento em UTI, necessidade de VM, desenvolvimento de IRA, aumento de tempo de internamento (TI) e aumento da mortalidade intra-hospitalar) de uma população de indivíduos diabéticos e não diabéticos, hospitalizados por COVID-19. A doença se apresentou com uma evolução mais agressiva e com alto índice de morbimortalidade na população do estudo. A constatação da VG elevada, na fase aguda da hospitalização (até o 10º dia), mostrou ser um bom preditor de doença grave e que está significativamente ligada a desfechos graves.

A gravidade da COVID-19, o alto número de internamentos e óbitos fez com que se procurasse fatores que pudessem estar implicados em piores prognósticos de pacientes hospitalizados pela doença, vários estudos foram realizados com esse propósito, e um fator estudado foi o “status” glicêmico. Um deles, no início da pandemia pela COVID-19, concluiu que a hiperglicemia era o fator que interferia no prognóstico da doença, tanto em diabéticos quanto não diabéticos (10). Já, Mehta et al., constatou que nem a glicemia sérica de admissão, o controle glicêmico prévio à admissão e o intra-hospitalar estiveram associados com maior gravidade e/ou mortalidade na COVID-19, porém a prevalência da

doença viral na região estudada era muito pequena. Portanto, esses resultados não podiam ser considerados para regiões onde a prevalência da COVID-19 era elevada (72). Outro estudo retrospectivo, com apenas 77 pacientes, apontou que um controle glicêmico inadequado, prévio ao internamento, medido pela HbA1c $\geq 6,5\%$, foi um fator de risco independente associado ao óbito intra-hospitalar dos pacientes portadores de COVID-19 (69). Ele considera a HbA1c acima de 6,5 % como descontrole glicêmico, porém a ADA, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) e a SBD utilizam como ponto de corte para considerar descompensação o valor acima de 7,0 % (39). Portanto, nem todos os pacientes considerados fora de meta estariam assim agrupados, se a diretriz utilizada fosse dessas sociedades. Klonoff et al., num estudo multicêntrico e retrospectivo, com 1544 pacientes associou episódios de hiperglicemia à admissão com maior risco de morte em pacientes em ambiente crítico e a hiperglicemia grave, durante o internamento, com maior risco de morte em internados em ambientes de enfermaria (73). Porém, foi utilizada a média glicêmica de um único dia (2° ou 3° dia de internamento) que pode não refletir o real controle glicêmico durante a hospitalização. Hartmann et al. avaliou pacientes com COVID-19 internados em ambiente crítico portadores Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e associou a VG ao maior risco de morte por todas as causas (74). O presente estudo, em pacientes admitidos com COVID-19, corroborou o achado de Hartmann quanto à mortalidade (74) e também de Akirov que observou maior TI e óbito em internamentos por todas as causas (15). Estudos retrospectivos, que se basearam nos níveis glicêmicos elevados à admissão e nível de hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 6,5 %, para pacientes com DM “de novo”, e 7 %, para previamente diabéticos ao internamento, associaram os mesmos com mais complicações e maior mortalidade de pacientes hospitalizados por COVID-19 (17,75,76), suspeitando que ambas podem ser preditoras de gravidade da COVID-19. O CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes), estudo multicêntrico francês, demonstrou o contrário, em indivíduos diabéticos hospitalizados, o controle glicêmico crônico (HbA1c) não impactou no agravamento da infecção pelo SARS-CoV-2 (77). Essa conclusão foi corroborada por Raoufi et al em trabalho retrospectivo com 117 pacientes diabéticos e com COVID-19 (11). Provavelmente, usando apenas a HbA1c como métrica (a qual avalia o controle glicêmico nos 3 meses anteriores) não se considera a evolução glicêmica do paciente internado, onde a possibilidade de interferência da VG nos desfechos

acaba não sendo avaliada, assim não constatando se a VG seria o verdadeiro fator de risco da gravidade da infecção viral.

Outro método para avaliar a VG é o uso de monitores contínuos de glicose (CGM), este método fornece leituras glicêmicas minuto a minuto a concentração de glicose no líquido intersticial, ao longo do dia e da noite, diminuindo o risco de episódios de hipo e hiperglicemias(78). Mostrou-se seguro e eficaz na avaliação da VG, quando comparado com POC (79). Seu custo o torna uma realidade distante na prática hospitalar atual. Poucos são os estudos realizados com essa técnica e com número muito pequeno de pacientes, porém vem se tornando uma ferramenta promissora no controle glicêmico de pacientes internados por todas as causas (80,81). Pacientes com COVID-19 e DM pré-existente utilizando CGM durante dez dias, na sua internação, tiveram a VG elevada significativamente associada a desfechos adversos de COVID-19, essa associação não foi observada quando só se avaliou os níveis médios de glicose (82). Estudos clínicos randomizados realizados em pacientes críticos e não-críticos, demonstraram que o uso de CGM trouxe menor risco de hipoglicemias em pacientes diabéticos culminando com menor ocorrência de complicações sérias e morte (81,83,84).

A hipoglicemia, um dos fatores que levam à VG elevada, deve ser evitada por estar relacionada com maiores complicações nas hospitalizações por todas as causas (68). Nesse estudo a associação de hipoglicemia com óbito foi significativa, não diferindo entre diabéticos e não-diabéticos, mostrando a importância do controle glicêmico em todos os pacientes, independente do “status” glicêmico.

As Diretrizes de Sociedades Médicas sugerem acompanhamento glicêmico de todos os pacientes internados, independente de ambiente crítico ou não, e de serem portadores de DM ou não (33,85). Esse estudo conseguiu comprovar a importância de realização de glicemias capilares em pacientes internados portadores de COVID-19, direcionando para um controle glicêmico adequado, pois o que realmente levou a complicações da doença viral foi o fato de terem VG elevada, e não, apenas, ter hiperglicemia crônica. Conseguiu-se demonstrar que tanto o grupo com DP $\geq 44,7$ quanto o grupo com CV $\geq 27,5$ %, tiveram necessidade significativamente maior de internamento em UTI ($p > 0,001$), uso de VM ($p > 0,001$), permaneceram mais tempo internados ($p > 0,001$), e desenvolveram mais IRA ($p = 0,035$) que a população com baixa VG. Existem algumas evidências que relacionam a maior VG com necessidade de VM em

pacientes internados por COVID-19 (86), porém os mecanismos atrás disso não são bem descritos, podendo estar ligados a uma fraca resposta imunológica, alta resposta inflamatória, produção de radicais livres e efeitos deletérios da infecção viral (22,23).

Na pandemia pela COVID-19 ocorreu uma alta demanda de leitos hospitalares para o tratamento de casos mais graves da doença, resultando um tempo mais prolongado de hospitalização (87). Avaliar quais fatores contribuíram para o aumento do tempo de estadia hospitalar se tornou crucial. Pacientes com COVID-19 e glicemias de jejum mais elevadas apresentaram tendência a permanecer períodos maiores internados (88). O tempo de internamento, no presente estudo, foi maior nos pacientes que apresentaram DP $\geq 44,7$ e CV $\geq 27,5$ %, 31 % e 27,8 %, respectivamente. E isso foi independentemente de serem diabéticos ou não. A doença crônica, neste caso, não impactou nessa variável. Esse achado foi igualmente relatado por Akirov (15). Porém, uma avaliação anterior com pacientes internados por quadros de infecções agudas de várias etiologias, não encontrou associação entre o tempo de internamento e VG elevada, provavelmente devido a menor gravidade das doenças, pois eram pacientes não críticos (14).

A relação da hiperglicemia, do diabetes e do desfecho de várias doenças infecciosas tem sido estudada, porém os resultados não são consistentes (89). Ficou demonstrado, em epidemias anteriores, que a DM e a hiperglicemia levaram a maior susceptibilidade e complicações de outras doenças infecciosas causadas pelo H1N1, SARS-COV-1 e MERS-COV (37,38). Hulse et al, concluiu que a oscilação glicêmica aumentou o risco de agravamento da influenza, em parte pelo efeito deletério no endotélio das células pulmonares (90). Na infecção por SARS-COV-1, em 2006, o descontrole glicêmico intra-hospitalar, independentemente da história prévia de DM, foi um preditor de mortalidade (38). Nesse caso, assim como neste trabalho, o uso de corticosteroide não foi um influenciador em desfechos graves. Atualmente, DM é considerado um fator de risco para complicações da COVID-19 e maior mortalidade da doença (91,92), provavelmente o mecanismo envolvido seja o aumento de estresse oxidativo e hiperprodução de produtos finais de glicação avançada, por outro lado, a hiperglicemia implica num aumento da secreção de TNF- α e IL-10, o que pode exacerbar a inflamação (18,91,92). A coorte aqui estudada foi dividida entre portadores de DM prévio e não portadores, porém a presença da comorbidade crônica não foi fator de risco significativo para as

complicações e mortalidade da COVID-19, apesar de apresentarem maior VG durante o internamento. Uma explicação para isso seria que pacientes diabéticos estão mais acostumados com períodos de hiperglicemia e podem suportar melhor os efeitos deletérios de um aumento glicêmico agudo durante o período crítico da doença, tendo implicações clínicas e/ou biológicas diferentes que os não diabéticos no mesmo período (93–95).

Um fator que poderia ter contribuído para uma piora no controle glicêmico, tornando a VG mais elevada, foi o tratamento com Dexametasona. O uso de glicocorticoides sabidamente cursa com quadros de hiperglicemia e diminuição da sensibilidade à insulina (88). O estudo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) mostrou a eficácia dessa classe de medicamento em reduzir a mortalidade de pacientes com COVID-19, que tinham necessidade de oxigenioterapia ou do uso de ventilação mecânica (96). A maioria dos nossos pacientes recebeu Dexametasona e isso impactou significativamente no controle glicêmico, tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos. Porém, em nosso estudo, a associação da influência do tratamento com glicocorticoide a piores complicações ou mortalidade não pode ser esclarecida, o número de pacientes que não utilizaram Dexametasona foi pequeno para gerar tal comparação entre os grupos.

A associação de uso de hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos, prévio ao internamento por COVID-19, com maior ou menor gravidade da doença, vem sendo estudado intensivamente (18,97,98). Nesse estudo, comparou-se pacientes em uso de uma droga com aqueles em uso de 2 ou mais drogas, e esse último grupo apresentou mortalidade significativamente maior que o primeiro. Achado que pode estar relacionado com maior tempo de diagnóstico, gravidade e descontrole do DM nos indivíduos que faziam uso de múltiplos antidiabéticos ou insulina. Pacientes usuários de insulina e sulfoniluréia apresentaram maior morbimortalidade quando infectados pelo SARS-CoV-2 ao contrário daqueles que utilizam metformina, ISGLT-2, IDPP-4, análogos GLP1 ou glitazonas, o que pode estar relacionado com maior risco de hipoglicemia das 2 primeiras (98).

Quando se comparou as características do grupo do estudo com os pacientes que foram excluídos, por não possuírem medidas de glicemias capilares em número suficiente para avaliar VG, estes eram mais jovens, tinham menos comorbidades, necessitaram menos de UTI e ficaram menos tempo internados,

porém, morreram mais. Esse fato é sugestivo de que esse trabalho pode ter subestimado o número de óbitos relacionados com VG.

As limitações desse trabalho foram: ter sido realizado apenas em pacientes portadores de COVID-19 internados em um hospital particular da Cidade de Curitiba, referência para hospitalização por COVID-19, portanto nossa população pode ser diferente da analisada em outros hospitais e outras regiões; outra limitação foi que existe uma possibilidade de pacientes que apresentaram hiper e hipoglicemias terem suas glicemias capilares medidas com mais frequência, e a probabilidade de detecção de maior VG nesse grupo ter sido elevada.

A força deste estudo foi ser um trabalho prospectivo, os dados foram coletados em tempo real pelos autores e confirmados posteriormente. Todos os pacientes foram incluídos consecutivamente e para se evitar o viés de classificação, um dos critérios foi incluir pacientes com COVID-19 confirmada. Pelo mesmo motivo, utilizamos, num primeiro momento, a divisão de grupos entre baixa e alta VG, para reduzir o viés de erro de classificação de pacientes. Posteriormente, comparou-se grupos de diabéticos e não diabéticos com a VG apresentada, com o intuito de verificar a importância das medidas de glicemias capilares à beira de leito, independente do histórico prévio de DM. Soma-se a isso, todos os pacientes tiveram suas glicemias capilares medidas 3 vezes ao dia, utilizando glicosímetros à beira de leito, seguindo o protocolo usado no hospital para o controle dos níveis de glicose, possibilitando estimar mais acuradamente a VG. A utilização de duas métricas para avaliar a VG (DP e CV), ambas consideradas com boa acurácia e facilmente reproduzíveis, também foi importante na confirmação da existência da VG.

8 CONCLUSÃO

Este estudo sugere que pacientes internados devido à COVID-19 que apresentaram maior VG, independentemente de serem ou não diabéticos, tiveram maior risco de complicações (necessidade de UTI e VM, maior tempo de internamento e mortalidade intra-hospitalar) quando comparados a pacientes com glicemia controlada.

Pacientes hospitalizados por COVID-19 portadores de comorbidades prévias apresentam maior VG, sendo eles diabéticos e não-diabéticos. O DP acima de 44,7 mg/dl e CV acima de 27,5 % foram fatores de risco independentes para os desfechos graves.

Pacientes diabéticos hospitalizados por COVID-19, em uso de 2 ou mais antidiabéticos (antidiabéticos orais e insulina), apresentaram maior mortalidade quando comparados àqueles com uso de apenas uma droga antidiabética.

Com base nas conclusões apresentadas, recomenda-se controle glicêmico adequado para todos os pacientes hospitalizados pela doença, sendo portadores de DM prévio ou não. A intervenção rápida para o manejo da disglycemia pode interferir em melhores desfechos à internação por COVID-19. Este estudo aumenta o corpo de evidência sobre o efeito do controle glicêmico nesses pacientes.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Poucos estudos prospectivos, nacionais e internacionais, avaliaram a interferência da VG em pacientes hospitalizados por COVID-19 grave. A grande maioria dos estudos existentes avaliou retrospectivamente as bases de dados hospitalares. Neste estudo, longitudinal e prospectivo, avaliou-se clínica e laboratorialmente a influência da VG nos desfechos graves em pacientes internados devido à COVID-19. A associação da hiperglicemia com complicações e mortes por todas as causas, inclusive doenças infecciosas, em pacientes diabéticos é bem conhecida (89). Nas diretrizes de várias sociedades médicas, sobre controle glicêmico intra-hospitalar, existe a indicação de que glicemias capilares e hemoglobina glicada sejam coletadas em todos os indivíduos que necessitem de internamento, não só na população diabética, devido à possibilidade da hiperglicemia de stress e a ocorrência de diabetes de novo (12,85,99). Porém, isso não é a realidade da maioria dos hospitais. Essa rotina acaba sendo direcionada para pacientes que necessitam de UTI ou pacientes previamente diabéticos. Esse problema se acentuou durante a pandemia por COVID-19, não só por mão de obra escassa como por falta de insumos e necessidade de diminuir o contato com os pacientes, para evitar o contágio maior da doença.

A implementação de protocolos para controle glicêmico intra-hospitalar deve ser o foco das várias instituições de internamento de pacientes portadores de COVID-19 e outras infecções. A medida de glicemia capilar à beira de leito, leva a um melhor ajuste glicêmico, pois orienta o uso de insulina em dose adequada para cada paciente. A literatura mostra que indivíduos internados por todas as causas, que têm um bom controle glicêmico, cursam com menor risco de complicações e a mortalidade é menor nessa população (100). Consequentemente, ao melhor controle intra-hospitalar (manutenção da VG em níveis mais baixos) os custos de internamento e de perdas humanas será menor.

Estuda-se o uso de novas tecnologias que possam otimizar o controle glicêmico, como os monitores contínuos de glicemia (CGM), que funcionam de forma remota. Eles fornecem dados sobre a glicemia em tempo real, alertando a equipe médica das variações glicêmicas que estão ocorrendo e proporcionando atuação imediata para correção (78). Deste modo, evita-se um risco maior de episódios de

hiper e hipoglicemias. Mostra-se como uma excelente opção para controle glicêmico de pacientes internados, onde seja necessário um contato menor com o paciente, como ocorreu durante a pandemia por COVID-19 (84).

Enquanto essa realidade não está ao alcance de todos, a simples avaliação da VG, com medidas de glicemias capilares à beira de leito, pode auxiliar na identificação precoce de pacientes com descontrole glicêmico, fornecendo informações importantes para o manejo adequado da alteração glicêmica, de modo rápido, efetivo e seguro. Isso poderia resultar em melhores desfechos e diminuição da mortalidade em pacientes internados pela COVID-19 e por todas as causas.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Genebra. 2022. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. COVID-19 no Brasil. Brasília. 2022.
3. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic syndrome and COVID 19: Endocrine-immune-vascular interactions shapes clinical course. *Endocrinol (United States)*. 2020 Oct 1;161(10).
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin - converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS - CoV - 2 receptor : molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(4):586–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
5. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: Results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med*. 2020;173(10):773–81.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
7. Bode B, Garrett V, Messler J, Mcfarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813–21.

8. Bellido V, Pérez A. Inpatient Hyperglycemia Management and COVID-19. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):121–32.
9. Zhang N, Wang C, Zhu F, Mao H, Bai P, Chen L-L, et al. Risk factors for poor outcomes of diabetes patients with COVID-19: a single-center, retrospective study in early outbreak in China. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Sep 24;11:1–9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.571037/full>
10. Zhu L, She Z-G, Cheng S, Qin J-J. Association of blood glucose control and outcomes. *Cell Metab.* 2020;31:1068–77.
11. Raoufi M, Khalili S, Mansouri M, Mahdavi A, Khalili N. Well-controlled vs poorly-controlled diabetes in patients with COVID-19: Are there any differences in outcomes and imaging findings? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Aug 1;166.
12. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021;9(3):174–88. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30381-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30381-8)
13. Kesavadev J, Misra A, Saboo B, Aravind SR, Hussain A, Czupryniak L, et al. Blood glucose levels should be considered as a new vital sign indicative of prognosis during hospitalization. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2021;15(1):221–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.032>
14. Atamna A, Ayada G, Akirov A, Shochat T, Bishara J, Elis A. High blood glucose variability is associated with bacteremia and mortality in patients hospitalized with acute infection. *Qjm.* 2019;112(2):101–6.
15. Akirov A, Diker-Cohen T, Masri-Iraqi H, Shimon I. High glucose variability

- increases mortality risk in hospitalized patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2230–41.
16. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1769–76.
 17. Singh AK, Singh R. At-admission hyperglycemia is consistently associated with poor prognosis and early intervention can improve outcomes in patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020 Nov 1;14(6):1641–4.
 18. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020;17(1):11–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
 19. Brandão S, Godoi E, Cordeiro L, Bezerra C, Ramos J, Arruda G, et al. Obesidade e Risco de COVID-19 Grave [Internet]. Repositório Digital da UFPE. 2020. 112 p. Available from: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37572>
 20. Haake C, Cook S, Pusterla N, Murphy B. Coronavirus Infections in Companion Animals : Virology , Epidemiology , Clinical and Pathologic Features. *Viruses.* 2020;12:1–22.
 21. Kruglikov IL, Shah M, Scherer PE. Obesity and diabetes as comorbidities for COVID-19: Underlying mechanisms and the role of viral–bacterial interactions. *Elife.* 2020;9(61330):1–21.
 22. Matsuyama T, Kubli SP, Yoshinaga SK, Pfeffer K, Mak TW. An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. *Cell Death and Differentiation.* Springer Nature; 2020.

23. Pedersen SF, Ho Y, Pedersen SF, Ho Y. SARS-CoV-2 : a storm is raging. *J Clin Investigation*. 2020;130(5):2202–5.
24. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):1123–30.
25. Bai HX, Hsieh B, Xiong MSZ, Halsey K, Ji BA, Choi W. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT. *Radiology*. 2020;296(2):E46–54.
26. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Jun 24;33(4):1–48. Available from: <https://cmr.asm.org/content/33/4/e00028-20>
27. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug 20;584(7821):430–6.
28. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, Parmar P, Wilson C, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications : a retrospective cohort study. *Int J Obes* [Internet]. 2020;44(9):1832–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-020-0648-x>
29. Paleker M, Davies MA, Raubenheimer P, Naude J, Boulle A, Hussey H. Change in profile of COVID-19 deaths in Western Cape Province, South Africa, during the fourth wave. *South African Med J*. 2022;112(3):185–6.
30. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(3):870–4.

31. Brasil. Ministério da Saúde D de G e I de, DGITIS/SCTIE T e I em S—. Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19 [Internet]. Ministério da Saúde. 2020. p. 1–35. Available from: <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2021/03/AcuraciaDiagnostico-COVID19-atualizacaoC.pdf>
32. IDF. Diabetes atlas [Internet]. 10 Edition. 2021. Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
33. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S15–33.
34. MINISTERIO DA SAÚDE. Cadernos de atenção básica. Vol. 2, <https://www.gov.br/saude/pt-br>. 2006. p. 187.
35. American Diabetes Association (ADA). 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jan 1;43(Supplement_1):S193–202. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/43/Supplement_1/S193/30405/15-Diabetes-Care-in-the-Hospital-Standards-of
36. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019th ed. São Paulo: Clanad editora científica; 2019. 491 p.
37. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016;49:129–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>
38. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose

- levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23(6):623–8.
39. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. Conectando Pessoas; 2022. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br>
 40. Umpierrez GE, P. Kovatchev B. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci* [Internet]. 2018;356(6):518–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.09.010>
 41. Suh S, Kim JH. Glycemic variability: how do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J.* 2015;39(4):273–82.
 42. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: The third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? how to measure it? *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1094–100.
 43. Hui J, Zhang J, Mao X, Li Z, Li X, Wang F, et al. The initial glycemic variability is associated with early neurological deterioration in diabetic patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci.* 2018;39(9):1571–7.
 44. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019;7(3):221–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0)
 45. Cakir M, Altunbas H, Karayalcin U, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes [1] (multiple letters). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1402.

46. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1349–54.
47. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2.
48. Marshall RJ, Armart P HK, Chew KY, Brown AC, Hansbro PM BC, Flint M, Ronacher K, Bielefeldt-Ohmann H G, LA SK. Glycemic Variability in Diabetes Increases the Severity of Influenza. *MBio*. 2020;11(2):1–15.
49. Mendes TB, Câmara-de-Souza AB, Halpern B. Hospital management of hyperglycemia in the context of COVID-19: evidence-based clinical considerations. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2022;14(1):4–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00808-x>
50. Timmons JG, Cunningham SG, Sainsbury CAR, Jones GC. Inpatient Glycemic Variability and Long-Term Mortality in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2017;31(2):479–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.06.013>
51. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Aug 1;31(8):1473–8. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/31/8/1473/28589/Translating-the-A1C-Assay-Into-Estimated-Average>
52. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients*. 2008;36(11).

53. Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med.* 2011;123(4):107–18.
54. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(7):832–8.
55. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631–40.
56. Hirsch IB. Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(5):780–3.
57. Randle R. Little, Curt Rohlfing DBS. The NGSP: Over 20 Years of Improving HbA1c Measurement. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
58. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Ph D, Gatewood LC, et al. Mean Amplitude of Glycemic Excursions , a Measure of Diabetic Instability. *Diabetes.* 1970;19(9).
59. Krinsley JS, Zhou FF, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Jun 24;9(5):174–88. Available from: <https://cmr.asm.org/content/33/4/e00028-20>
60. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2022 Aug 18];384(8):693–704. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
61. Parise R, Deruiter J, Ren J, Govindarajulu M, Ramesh S, Nadar RM, et al. Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia. *Diabetes Vasc Dis Res.*

- 2022;19(2):0–2.
62. National Institutes of Health (NIH): COVID-19 Treatment Guidelines. No Title [Internet]. 2022. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/management-of-hospitalized-adults-summary/>
 63. Donihi AC, Raval D. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract.* 2006;12(4):358–62.
 64. Chao WC, Tseng CH, Wu CL, Shih SJ, Yi CY. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30 - day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020;10(17):2–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-0635-3>
 65. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012 Mar;2(1):2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S215717161531039X>
 66. Cruz AS da. Como interpretar a análise estatística em publicações na área da saúde. 2nd ed. Curitiba; 2016. 66 p.
 67. DeVries JH. Glucose variability: Where it is important and how to measure it. *Diabetes.* 2013;62(5):1405–8.
 68. The NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster DV et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;360(13):1283–97. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810625>
 69. Liu L, Wei W, Yang K, Li S, Yu X, Dong C, et al. Glycemic control before admission is an important determinant of prognosis in patients with coronavirus

- disease 2019. *J Diabetes Investig.* 2021;12(6):1064–73.
70. Agarwal S, Mathew J, Davis GM, Shephardson A, Levine A, Louard R, et al. Continuous glucose monitoring in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Care.* 2021;44(3):847–9.
 71. Agarwal S, Schechter C, Southern W, Crandall JP, Tomer Y. Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and coronavirus disease 2019. *Diabetes Care.* 2020;43(10):2339–44.
 72. Mehta PB, Kohn MA, Koliwad SK, Rushakoff RJ. Lack of association between either outpatient or inpatient glycemic control and COVID-19 illness severity or mortality in patients with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e002203.
 73. 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;44(2):578–85.
 74. Hartmann B, Verket M, Balfanz P, Hartmann NU, Jacobsen M, Brandts J, et al. Glycaemic variability is associated with all-cause mortality in COVID-19 patients with ARDS, a retrospective subcohort study. *Sci Rep [Internet].* 2022;12(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13816-8>
 75. Bhatti JM, Raza SA, Shahid MO, Akhtar A, Ahmed T, Das B. Association between glycemic control and the outcome in hospitalized patients with COVID-19. *Endocrine.* 2022;77(2):213–20.
 76. Mazori AY, Bass IR, Chan L, Mathews KS, Altman DR, Saha A, et al. Hyperglycemia is Associated With Increased Mortality in Critically Ill Patients

- With COVID-19. *Endocr Pract.* 2021;27(2):95–100.
77. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500–15.
 78. Gothong C, Singh LG, Satyarengga M, Spanakis EK. Continuous glucose monitoring in the hospital: an update in the era of COVID-19. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022;29(1):1–9.
 79. Boeder S, Kobayashi E, Ramesh G, Serences B, Kulasa K, Majithia AR. Accuracy and Glycemic Efficacy of Continuous Glucose Monitors in Critically Ill COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;
 80. Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, Spanakis EK, Agarwal S, Vellanki P, et al. Implementation of Continuous Glucose Monitoring in the Hospital: Emergent Considerations for Remote Glucose Monitoring During the COVID-19 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):822–32.
 81. Fortmann AL, Bagsic SRS, Talavera L, Garcia IM, Sandoval H, Hottinger A, et al. Glucose as the fifth vital sign: A randomized controlled trial of continuous glucose monitoring in a non-ICU hospital setting. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2873–7.
 82. Shen Y, Fan X, Zhang L, Zha B, Wu Y, Chen X. Thresholds of Glycemia and the Outcomes of COVID-19 Complicated With Diabetes: A Retrospective Exploratory Study Using Continuous Glucose Monitoring. 2021;44(April):976–82.
 83. Singh LG, Satyarengga M, Marcano I, Scott WH, Pinault LF, Feng Z, et al. Reducing inpatient hypoglycemia in the general wards using real-time

- continuous glucose monitoring: The glucose telemetry system, a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2736–43.
84. Klarskov CK, Windum NA, Olsen MT, Dungu AM, Jensen AK, Lindegaard B, et al. Telemetric Continuous Glucose Monitoring During the COVID-19 Pandemic in Isolated Hospitalized Patients in Denmark: A Randomized Controlled Exploratory Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(2):102–12.
 85. DIRETRIZ SBD. Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro , SP , Brasil) Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira , Renan Magalhães Montenegro Junior , Sérgio Vencio. 2019. 489 p.
 86. Singh AK, Singh R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(5):725–7.
 87. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, Carl CA, et al. COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis. *BMC Med*. 2020;18(1).
 88. Lesniak C, Ong R, Akula MS, Douedi S, Akoluk A, Soomro R, et al. Inpatient glycemic control and outcome of COVID-19 patients: A retrospective cohort. *SAGE Open Med*. 2021;9:205031212110391.
 89. Egede LE, Hull BJ, Williams JS. Infections Associated With Diabetes [Internet]. 3 rd. Diabetes in America. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926034>
 90. Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza virus and glycemic variability in

diabetes: A killer combination? *Front Microbiol.* 2017;8(MAY):1–7.

91. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;37(2):e3377.
92. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001343.
93. Morse J, Gay W, Korwek KM, McLean LE, Poland RE, Guy J, et al. Hyperglycaemia increases mortality risk in non-diabetic patients with COVID-19 even more than in diabetic patients. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(4):1–6.
94. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2249–55.
95. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(12):1558–67.
96. Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Brightling C, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704.
97. Li J, Wei Q, McCowen KC, Xiong W, Liu J, Jiang W, et al. Inpatient use of metformin and acarbose is associated with reduced mortality of COVID-19 patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;5(1):1–

8.

98. Landstra CP, De Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. Available from: www.frontiersin.org
99. American Association of Diabetes. ADA standards of diabetes care 2021. Vol. 44, Diabetes Care. 2021. p. S21–226.
100. Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. Diabetes Care. 2013;36(12):4091–7.

ANEXO 1 – PARECER COSUBSTANCIADO DA CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: COVID19

Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes atendidos em Curitiba-PR

Pesquisador: Cristina Pellegrino Baena

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 18

CAAE: 30188020.7.1001.0020

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica do Parana - PUCPR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.160.624

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1836353_E8.pdf de 02/12/2021.

INTRODUÇÃO

O vírus SARS-COV-2 (antigamente denominado 2019-nCoV) emergiu no último bimestre de 2019, se espalhando rapidamente pelo continente asiático e posteriormente pelo continente europeu. Até o dia dezoito de março de dois mil e vinte registrou-se um total de 191.127 casos confirmados dos quais 7.807 foram a óbito (1). Tendo em vista a importância dessa pandemia no cenário mundial diversos tratamentos têm sido testados pelo mundo. A doença foi reportada inicialmente em Wuhan, na província de Hubei, China. O surto foi identificado como uma série de casos de pneumonia por um patógeno até então não identificado, com sintomas clínicos de febre, tosse seca, dispneia, dor de cabeça e pneumonia. Nesta série, muitos pacientes evoluíram para insuficiência respiratória devido à lesão alveolar e óbito (2). Embora haja um número surpreendente de estudos clínicos para tratamento e vacinas, ainda não se tem evidência robusta sobre linhas de terapia ou prevenção. Até o momento a medicação mais usada é a hidroxicloroquina que mostrou, in vitro e in vivo, potencial na redução do ciclo viral e da severidade dos sintomas associados ao COVID-19 (3). Um estudo não controlado e não

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conept@saude.gov.br

Página 01 de 08

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.160.624

randomizado do início de março até o dia 16 do mesmo mês avaliou a carga viral respiratória de pacientes submetidos à associação de hidroxicloroquina com azitromicina (4). Após o dia D-6 de tratamento foi evidenciada uma redução na carga viral respiratória. A associação com azitromicina mostrou-se significativa para a diminuição da carga viral (4). Terapias antivirais também têm sido testadas e dentre elas o Faviparivir, um novo inibidor de RNA-dependente RNA polimerase, que é convertido em sua forma ativa fosforibosilada (Faviparivir-RTP) demonstrou maior capacidade antiviral em um grupo de 80 pacientes do hospital de Shenzhen em comparação com as drogas anti HIV de segunda geração Lopinavir/Ritonavir. O antiviral faviparivir já era utilizado para o tratamento da gripe H1N1, mostrando potencial efeito off label. Outra intervenção que se mostrou promissora foi o Remdesivir, um antiviral de amplo espectro nucleosídeo análogo que está atualmente em estudo de fase III com doses intravenosas sendo aplicadas em um grupo de pacientes na China com término previsto para abril de 2020 (5). Além destes, uma breve busca na base de registros de estudos clínicos mundiais revela 125 estudos em andamento e 30 drogas com potencial terapêutico contra o COVID-19 sendo algumas delas: indinavir, saquinavir, lopinavir, carfilzomib, ritonavir, remdesivir, atazanavir, darunavir, tipranavir, fosamprenavir, enzaplatoxir, presatovir, abacavir, bortezomib, elvitegravir, maribavir, raltegravir, montelukast, desoxirhapontina, polidatina, chalcone, disulfiram, carmofur, shikonin, ebselen, tideglusib, PX-12, TDZD-8, ciclosporina A, e cinanserina (5). Neste sentido, identifica-se

um cenário pouco claro sobre melhores práticas e a descrição de série de casos pode contribuir para a construção de evidência mais robusta. Os resultados demonstrados na literatura, disponibilidade rápida e custo acessível tornam algumas das drogas supracitadas excelentes candidatos para a terapia de pacientes portadores de SARS-COV-2 no Brasil. Por exemplo, a hidroxicloroquina é amplamente usada na prática clínica brasileira fazendo inclusive parte dos remédios custeados pelo SUS. Entretanto na ausência de estudos comprobatórios de segurança e eficácia para o COVID-19 e na vigência do estado de emergência a descrição dos casos do uso experimental ou compassivo de algumas dessas drogas poderá contribuir para o esclarecimento das várias terapias possíveis para o quadro e possíveis danos de associações medicamentosas ao quadro viral.

HIPÓTESE

Descrever casos internados suspeitos e confirmados de COVID-19 durante a pandemia de 2020.

METODOLOGIA

O Hospital Marcelino Champagnat é um hospital privado da cidade de Curitiba, com 120 leitos,

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 02 de 08

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.160.624

dos quais 30 leitos são de Unidade de Terapia Intensiva. O Hospital Universitário Cajuru é um hospital filantrópico com 206 leitos, dos quais 29 de terapia intensiva. Outros hospitais poderão participar deste estudo porém pela questão emergencial, as respectivas cartas de centro co-participante serão incorporadas ao projeto na Plataforma Brasil posteriormente Estudo prospectivo e multicêntrico. Os pacientes serão incluídos no estudo imediatamente após aprovação no CEP até dezembro de 2020

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade maior de 18 anos
- Admissão hospitalar por quadro clínico compatível com COVID-19: febre, dispneia (SaO2

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Exames negativos (PCR, sorologias) para COVID-19

Objetivo da Pesquisa:**OBJETIVO PRIMÁRIO**

O objetivo desse estudo é descrever a evolução dos casos internados suspeitos e confirmados de COVID-19 durante a pandemia de 2020. O estudo pretende compreender as alterações clínicas e laboratoriais dos pacientes infectados com COVID-19, principalmente relacionadas ao sistema cardiovascular, renal, metabólico, hematológico e imune do paciente. Os detalhes do método relacionado a cada um desses objetivos são descritos a seguir.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**RISCOS**

Não há.

BENEFÍCIOS

Espera-se contribuir para o esclarecimento dos mecanismos desta doença emergente, bem como possíveis associações do prognóstico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 09

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.160.624

Trata-se de Emenda em que o objetivo é apresentar ao Sistema CEP/CONEP a nova versão do Projeto Detalhado.

Razão principal para a emenda: A inclusão de objetivos referentes ao estudo observacional do período pós alta de pacientes internados por COVID-19 em Curitiba/PR.

Quanto ao Projeto Detalhado, intitulado "PROJETO_Versao_Destaques_01102021.docx", (versão de 01 de outubro de 2021), foi atualizado a fim de incorporar as informações abaixo:

1. Adicionados os seguintes pesquisadores: Luiza Cavalca Grupenmacher, Leonardo Ryoiti Matsugano, Catarina Mayer Soares Ogasavara Beggiato, Eloísa Talamini Assef, Santiago Rene Uricoechea Camacho, Laura Kopacheski Stamm, Nathalia Verçosa Perez Gorte, Carolina Vieira Cabeda Maia, Laura Kopacheski Stamm, Nathalia Verçosa Perez Gorte, Carolina Vieira Cabeda Maia e Camila Maia de Oliveira Borges Paraná.
2. Adicionado 02 objetivos específicos, a saber: "Observar a evolução de pacientes no período de 12 meses após a alta por COVID19 em Curitiba e Comparar as funções físicas e mentais de pacientes internados por COVID-19 com pacientes de outros ambulatorios do Hospital Universitário Cajuru.
3. Adicionado critério de inclusão, a saber: "Para os controles do estudo observacional da fase pós alta - Estar em atendimento ambulatorial no Hospital Universitário Cajuru ou no Núcleo de Práticas em Psicologia-PR".
4. Adicionado o item "Pós alta hospitalar".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de resposta ao Parecer Consubstanciado Conep nº 5.103.595 emitido pela Conep em

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.160.624

12/11/2021:

1. Quanto ao Projeto Detalhado, intitulado "PROJETO_Versao_Destaques_01102021.docx", postado na Plataforma Brasil em 01/10/2021. As informações contidas no item "Pós alta hospitalar" impactam no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visto que se trata de uma nova etapa do estudo, dessa forma é necessário que o TCLE para maiores de 18 anos também seja atualizado, sendo assim, solicita-se submissão, na Plataforma Brasil, do TCLE atualizado e em destaque com as informações mais relevantes para esses participantes de acordo com o item mencionado.

RESPOSTA: O TCLE foi atualizado conforme pendência com adaptação para a fase de "Pós-alta hospitalar"

1- Foi acrescentada a frase "além do período posterior à alta hospitalar em Curitiba durante a pandemia que iniciou em 2020."

2- Foi suprimido o termo "suspeitos da doença"

3- Foi suprimida a frase "assim como eventualmente me submeter a exames de imagem ou laboratoriais como hemogramas (exame de sangue), análise do perfil celular (coleta de sangue), dosagem de biomarcadores inflamatório (coleta de soro), ecocardiogramas (ultrassom do coração), ecocardiografia" do item Participação no Estudo

4- Foi suprimida a frase "ou seja os mesmos aos quais o paciente se submete durante o seu tratamento participando ou não do estudo, dentre os quais temos flebite, hematomas associado a leve desconforto no

local da coleta do hemograma" do item Riscos e Benefícios.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_183635	02/12/2021		Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.160.624

Básicas do Projeto	_E8.pdf	17:32:41		Aceito
Outros	TCUD_Versao_Destaques_02122021.docx	02/12/2021 08:55:23	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_Destaques_02122021.docx	02/12/2021 08:55:03	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Carta_Resposta_02122021.docx	02/12/2021 08:54:38	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_Versao_Destaques_01102021.docx	01/10/2021 15:58:00	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Alteracao_01102021.docx	01/10/2021 15:53:55	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	NotreDame_Parecer_Tecnico_Cientifico_Invitare_Projeto.pdf	23/06/2021 15:40:48	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_ONIX_NOTREDAME.jpg	23/06/2021 15:10:30	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	EMENDA_23062021.docx	23/06/2021 15:03:04	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Carta_Resposta_04052021.docx	04/05/2021 16:23:38	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Emenda_07042021.docx	07/04/2021 14:34:01	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Carta_Resposta_27012021.docx	27/01/2021 10:43:45	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PostMortem_IML_VersaoDestaques.docx	27/01/2021 10:43:31	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_VersaoDestaques.docx	27/01/2021 10:43:18	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_IML.pdf	03/12/2020 11:04:17	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Emenda_03122020.docx	03/12/2020 11:03:32	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	EMENDA_05102020.docx	05/10/2020 17:10:45	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_GESTANTES.docx	05/10/2020 17:09:05	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e	AUTORIZACAO_PP.pdf	05/10/2020 17:05:12	Cristina Pellegrino Baena	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.160.624

Infraestrutura	AUTORIZACAO_PP.pdf	05/10/2020 17:05:12	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_HT.pdf	05/10/2020 17:05:05	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	EMENDA_300720.docx	30/07/2020 14:11:40	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_POST_MORTEM_VERSAODES TAQUES.docx	30/07/2020 14:06:37	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	EMENDA_100720.docx	10/07/2020 15:33:59	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Carta_Resposta.docx	22/06/2020 17:22:21	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Incapaz_Consentir.docx	22/06/2020 17:18:00	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_HNSG.pdf	05/06/2020 17:51:48	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_Pilar.pdf	05/06/2020 17:51:35	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Emenda_050620.docx	05/06/2020 17:11:46	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_SJP.pdf	05/06/2020 17:10:40	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_HUC.doc	28/04/2020 10:57:31	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_HMC.doc	28/04/2020 10:57:23	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Autorizacao_Comite_HUC.doc	28/04/2020 10:56:43	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Autorizacao_Comite_HMC.doc	28/04/2020 10:56:05	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	23/03/2020 18:24:49	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Autorizacao_Comite_HUC.doc	23/03/2020 16:52:49	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	Autorizacao_Comite_HMC.doc	23/03/2020 16:49:06	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de	Autorizacao_HUC.doc	23/03/2020	Cristina Pellegrino	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.160.624

Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_HUC.doc	16:40:41	Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_HMC.doc	23/03/2020 16:39:36	Cristina Pellegrino Baena	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 11 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO 2 - STROBE CHECKLIST

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Folha de rosto
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	8 e 9
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	18
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	32
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	33
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	33
Participants	6	(a) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up Case-control study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	34
		(b) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	33-37
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	33-37
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	33-37
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	33-37
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	33-37
Statistical method	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	37
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	
		(c) Explain how missing data were addressed	
		(d) Cohort study—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	

		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Participant	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analyzed	39-42
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	39-42
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
		(c) Cohort study—summarize follow-up time (e.g., average and total amount)	
Outcome data	15*	Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time	39-44
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	40-56
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	17	Report other analyses done—e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	40-56
Discussion			
Key result	18	Summaries key results with reference to study objectives	57-63
Limitation	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	62-63
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	63-65
Generalizability	21	Discuss the generalizability (external validity) of the study results	63-65
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Folha informativa