



Avaliação do perfil de idosos com diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados com COVID-19 em Vitória da Conquista - Bahia

Profile evaluation of elderly patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized with COVID-19 in Vitória da Conquista - Bahia

Evaluación del perfil de ancianos con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados con COVID-19 en Vitória da Conquista - Bahia

Fernanda Caroline Passos Prado¹, Joice Bertolasse De Oliveira¹, Thaisa Oliveira Mota Seibert Santana¹, Rubens Costa Cardoso¹, Kathlen Coutinho de Souza², Laura Lais Dourado Araujo¹, Mailson Santos Ferreira¹, Samila Andrade Chaves¹, Luma Palma Melhor de Oliveira¹, Indira da Silva Felício¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a evolução dos parâmetros clínicos de agravamento causados pelo vírus SARS-CoV-2 associado ao perfil dos pacientes idosos com Diabetes Mellitus tipo 2 e outras comorbidades. Além disso, identificar qual a necessidade de terapia com anticoagulante e oxigênio suplementar e sua relação com o desfecho desfavorável de óbito. **Métodos:** Estudo observacional, predominantemente analítico, longitudinal e retrospectivo, desenvolvido entre 2020 e 2021, através da base de dados de um hospital público de Vitória da Conquista – BA, em pacientes com mais de sessenta anos, e portadores de DM2 e COVID-19. As informações coletadas foram tabuladas utilizando o programa Microsoft Office Excel® e foram estatisticamente avaliadas por meio da média, mediana, frequência, porcentagem e desvio padrão para realizar a comparação das variáveis quantitativas com as condições clínicas. **Resultados:** Verificou-se, a partir dos dados, que idosos entre sessenta e setenta e nove anos, majoritariamente mulheres (52,6%), portadores de diabetes mellitus e outras comorbidades associadas fizeram predominantemente a utilização de oxigênio suplementar e anticoagulantes. **Conclusão:** O estudo evidencia que a DM2 associada a outros fatores de risco possui relevância para a alta letalidade e demonstram-se potenciais marcadores preditores do uso da terapia com anticoagulantes.

Palavras-chave: Covid-19, Diabetes Mellitus, Anticoagulantes, Idosos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the evolution of clinical parameters of aggravation caused by the SARS-CoV-2 virus associated with the profile of elderly patients with type 2 Diabetes Mellitus and other comorbidities. In addition, to identify the need for anticoagulant therapy and supplemental oxygen and its relationship with the unfavorable outcome of death. **Methods:** Observational, predominantly analytical, longitudinal and retrospective study, developed between 2020 and 2021, through the database of a public hospital in Vitória da Conquista - BA, in patients over sixty years old, and with DM2 and COVID-19. The information collected was tabulated using the Microsoft Office Excel® program and was statistically evaluated using mean, median,

¹ Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista (FASA), Vitória da Conquista - BA.

² Universidade Federal da Bahia (UFBA), Vitória da Conquista - BA.

frequency, percentage and standard deviation to compare quantitative variables with clinical conditions. Results: Based on the data, it was found that elderly people between sixty and seventy-nine years old, mostly women (52.6%), with diabetes mellitus and other associated comorbidities predominantly used supplemental oxygen and anticoagulants. **Conclusion:** The study shows that DM2 associated with other risk factors is relevant for high lethality and demonstrates potential predictors of the use of anticoagulant therapy.

Keywords: Covid-19, Diabetes Mellitus, Anticoagulants, Elderly.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la evolución de los parámetros clínicos de agravamiento por el virus SARS-CoV-2 asociados al perfil de pacientes adultos mayores con Diabetes Mellitus tipo 2 y otras comorbilidades. Además, identificar la necesidad de terapia anticoagulante y oxígeno suplementario y su relación con el desenlace desfavorable de muerte. **Métodos:** Estudio observacional, predominantemente analítico, longitudinal y retrospectivo, desarrollado entre 2020 y 2021, a través de la base de datos de un hospital público de Vitória da Conquista - BA, en pacientes mayores de sesenta años, con DM2 y COVID-19. La información recolectada fue tabulada mediante el programa Microsoft Office Excel® y fue evaluada estadísticamente mediante media, mediana, frecuencia, porcentaje y desviación estándar para comparar variables cuantitativas con condiciones clínicas. Resultados: A partir de los datos, se constató que los ancianos entre sesenta y setenta y nueve años, en su mayoría mujeres (52,6%), con diabetes mellitus y otras comorbilidades asociadas utilizaban predominantemente oxígeno suplementario y anticoagulantes. **Conclusión:** El estudio muestra que la DM2 asociada a otros factores de riesgo es relevante para alta letalidad y demuestra potenciales predictores del uso de terapia anticoagulante.

Palabras clave: Covid-19, Diabetes Mellitus, Anticoagulantes, Adulto mayor.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020, informou o início da pandemia do novo coronavírus, este é responsável pela doença denominada SARS-CoV-2, cuja principal característica consiste na alta transmissibilidade combinada com risco acentuado de mortalidade pela síndrome do desconforto respiratório agudo, contabilizando ao final de 2022 foram registradas mais de 6 milhões e meio de mortes ao redor do mundo (WHO, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado pertencente à família Coronaviridae, com fita simples positiva de Ácido Ribonucleico (RNA) em seu nucleocapsídeo e projeções como espículas (glicoproteína *spike*) que conferem a aparência de coroa, responsáveis por mediar o processo de internalização das células. A proteína Spike interage com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que é expressa na superfície das células epiteliais e alveolares pulmonares, bem como, em células por todo o corpo (CUI J, et al., 2019).

As manifestações clínicas resultam de um espectro variado, primariamente os sinais e sintomas mais comuns da infecção caracteriza-se por febre, tosse, mialgia e fadiga, e também podem ser acompanhados por secreção respiratória, dor de cabeça, hemoptise e diarreia, todavia o paciente é capaz de apresentar um estado assintomático, ou dependendo das comorbidades anteriores, progredir de forma mais agressiva, com pneumonia e síndrome respiratória aguda grave, além de lesão cardíaca e renal, acidentes vasculares cerebrais, danos no fígado, infecção das ilhotas pancreáticas e falência múltipla de órgãos. (SHARMA P, et al., 2021; LIM, et al., 2021).

O patógeno após a replicação do seu material genético no meio intracelular, estimula vias da imunidade inata e adaptativa que repercute na liberação de citocinas, essa reação inflamatória exacerbada combinada com comorbidades, como o diabetes mellitus (DM) e obesidade representa acentuado fator de complicação e mortalidade (CHEN N, et al., 2020). Tal aspecto está relacionado a lesão endotelial que promove um estado pró-coagulante, estado vascular inflamatório e de infiltrado celular (MUNIYAPPA R, et al., 2020). Em idosos com mais de 65 anos, acrescenta-se o risco de complicações relacionado a maior prevalência de resistência à insulina, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia associados a elevação de doenças crônicas e processos inflamatórios (RAJPAL A, et al., 2020; FEI Z, et al., 2020).

Os mecanismos que explicam a predisposição de agravamento para pacientes com DM2 ainda não estão totalmente esclarecidos, mas é sabido que em pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus, existe um aumento de ACE2 em comparação com a população saudável, o que pode levar ao desenvolvimento de quadros mais severos da doença. Algumas das proposições acerca desse mecanismo são: a ligação celular de maior afinidade devido a ACE2; a função diminuída das células de defesa e o aumento da suscetibilidade à hiperinflamação; e, também, a síndrome da tempestade de citocinas (FEI Z, et al., 2020; ELAMARI S, et al., 2020), o que conseqüentemente geraria maior resistência insulínica, inflamação ou hipercoagulação devido à obesidade subjacente (YANG JK, et al., 2010).

Dentro das associações de gravidade decorrentes da infecção para pacientes portadores de comorbidades destaca-se o tromboembolismo venoso (TEV) e o tromboembolismo arterial (TEA) como visto anteriormente as infecções virais relacionadas a obesidade, DM2 e HAS tendem a potencializar o desequilíbrio entre mecanismos anticoagulantes, pró-coagulantes e a resposta inflamatória sistêmica que são relativas às viroses. O estímulo recorrente da cascata de coagulação pode elucidar os achados hematológicos em pacientes com embolia pulmonar, trombose venosa profunda, trombose arterial, trombose de cateter e coagulopatia intravascular disseminada. Mesmo ainda não havendo um consenso sobre o uso quimioprolifático, o tratamento medicamentoso por meio de anticoagulantes mostra-se favorável à inversão do quadro de risco quando realizado com a avaliação e os modelos de estratificação da profilaxia para TEV e TEA (FLUMIGNAN RL, et al., 2020; GIANNIS D, et al., 2020).

Assim, espera-se nesse estudo, observar que o uso de anticoagulantes de forma precoce em pacientes idosos portadores de DM2 apresentam desfechos mais favoráveis e um menor número de óbitos. Nesse sentido, como uma patologia relevante devida à sua repercussão, é necessário mensurar, através de dados clínicos e epidemiológicos, a suscetibilidade dos indivíduos mais vulneráveis e o formato de progressão nos pacientes com COVID-19 na realidade local do município de Vitória da Conquista - BA.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, predominantemente analítico, longitudinal e retrospectivo, desenvolvido entre os meses de março de 2020 a outubro de 2021 em um hospital público de Vitória da Conquista – BA. A Instituição é uma sede do módulo assistencial da macrorregião sudoeste da Bahia e fornece atendimento de média e alta complexidade por demanda espontânea através de pactuação com outros municípios. Em meio à pandemia realizou o atendimento de pacientes com suspeita e confirmados da COVID-19.

A fonte dos dados coletados foi o Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP) cedido por meio do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), disponível na base de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), plataforma do Ministério da Saúde. Os dados utilizados para essa pesquisa correspondem as internações hospitalares, com variáveis como idade, sexo, comorbidades, data da admissão e da alta hospitalar, necessidade de oxigênio suplementar, uso de anticoagulante e causa do óbito.

Foram incluídos pacientes idosos (≥ 60 anos), portadores de diabetes mellitus (DM) do tipo 2, confirmados positivos para COVID-19 por meio de RT-PCR ou teste de antígeno (sorológico) em um hospital público de Vitória da Conquista - BA que deram entrada entre o ano de 2020 e 2021. Foram excluídos os pacientes com diabetes mellitus tipo 1; os pacientes que apresentaram a forma grave da COVID-19 já na admissão hospitalar; e, os pacientes que já faziam uso anterior de anticoagulante.

Posteriormente, a análise incluiu a descrição dos participantes da pesquisa em relação às características demográficas e de internação. As informações coletadas foram tabuladas utilizando o programa Microsoft Office Excel® e foram estatisticamente avaliadas por meio da média, mediana, frequência, porcentagem e desvio padrão para realizar a comparação das variáveis quantitativas com as condições clínicas.

A pesquisa foi submetida à Comissão de Ética em Pesquisa com aprovação, via Plataforma Brasil, respeitando-se à Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre pesquisa envolvendo seres humanos, tendo como o número de parecer consubstanciado 5.327.097 e do Certificado de Apresentação de Apreciação e Aprovação Ética (CAAEE), o número 47435221.0.0000.9667. Somente após apreciação e aprovação de ambos, a coleta de dados foi iniciada.

RESULTADOS

As características sociodemográficas e as comorbidades encontradas sobre os 19 pacientes participantes do estudo são apresentadas na **Tabela 1**. Evidenciou-se, nesse estudo, acerca da idade, uma maior prevalência de idosos na faixa etária entre 60-79 anos, sendo igual a porcentagem entre 60 a 69 e 70 a 79 anos (36,8%). Os que apresentaram idade entre 80-89 anos e os que tinham mais de 90 anos representaram, respectivamente, 21,1 e 5,3% da amostra. Quanto ao sexo, a maioria (52,6%) dos pacientes estudados eram mulheres.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e comorbidades dos pacientes, n=19.

| Variáveis | N (%) | Média±DP |
|--------------------------------------|-----------|------------------|
| Idade | - | 74,7±9,09 |
| 60-69 anos | 7 (36,8) | |
| 70-79 anos | 7 (36,8) | |
| 80-89 anos | 4 (21,1) | |
| ≥ 90 anos | 1 (5,3) | |
| Sexo | | |
| Feminino | 10 (52,6) | |
| Masculino | 9 (47,4) | |
| Comorbidades | | |
| Asma | 1 (5,3) | |
| Doença neurológica | 3 (15,8) | |
| DPOC | 1 (5,3) | |
| HAS | 17 (89,5) | |
| Hipotireoidismo | 1 (5,3) | |
| IC | 1 (5,3) | |
| IRC | 2 (10,5) | |
| Neoplasia maligna (não hematológica) | 2 (10,5) | |
| Neoplasia maligna (hematológica) | 1 (5,3) | |

Legenda: DP: desvio padrão; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; IC: Insuficiência Cardíaca; IRC: Insuficiência Renal Crônica.

Fonte: Prado FCP, et al., 2022; dados extraídos do SPDATA.

Na amostra, sobre o perfil de comorbidades, nota-se uma grande prevalência de HAS, com 89,5% apresentando a doença concomitantemente ao DM tipo 2. Além disso, 15,8% possuíam algum distúrbio neurológico, identificados como sequela de AVC, doença neuromuscular ou doença de Alzheimer. Outras comorbidades que são relacionadas diretamente ao sistema respiratório, como asma e DPOC, estavam presentes em 5,3%. Ademais, neoplasias malignas, incluindo do sistema hematológico, hipotireoidismo, IC e IRC, também, foram identificadas.

Referente às questões clínicas, os dados são apresentados nas **Tabelas 2 e 3**. Observou-se um tempo de permanência de internação, em dias, de $9,9 \pm 8,6$. E, avaliando-se em relação ao sexo, os homens tiveram tempo de internação maior que o das mulheres ($11,5 \pm 8,8$ vs. $8,5 \pm 8,2$). Referente à necessidade de oxigênio suplementar ou de ventilação invasiva, 57,9% fizeram uso de cateter nasal, 36,8% não necessitaram de nenhum tipo de oxigênio suplementar e 5,3% evoluíram com necessidade de ventilação invasiva. Quanto à

mortalidade da amostra avaliada, 15,8% vieram à óbito e, quando observadas as comorbidades associadas, além do DM tipo 2, 66,7% apresentavam HAS e 33,3% IRC.

Sobre o uso de anticoagulantes, 68,4% fizeram uso de anticoagulante em dose terapêutica e os demais, 31,6%, não o fizeram. Destaca-se que o grupo que necessitou de uso de anticoagulantes era, em sua maioria, homens (53,8%) e tiveram um tempo de internação mais prolongado em comparação ao grupo que não fez uso de anticoagulantes (11,0±8,5 vs. 7,5±9,0).

Tabela 2 - Dias de internação, necessidade de oxigênio suplementar/ventilação invasiva e óbitos, n=19.

| Variáveis | N (%) | Média±DP |
|-----------------------------|-----------|----------------|
| Dias de internação | | 9,9±8,6 |
| Homens | - | 11,5±8,8 |
| Mulheres | - | 8,5±8,2 |
| Oxigênio suplementar | | |
| Cateter Nasal | 11 (57,9) | |
| Não fizeram uso | 7 (36,8) | |
| Ventilação invasiva | 1 (5,3) | |
| Óbitos | 3 (15,8) | |
| HAS | 2 (66,7) | |
| IRC | 1 (33,3) | |

Legenda: DP: Desvio padrão; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; IRC: Insuficiência Renal Crônica.

Fonte: Prado FCP, et al., 2022; dados extraídos do SPDATA.

Tabela 3 - Diferenças entre os grupos que fizeram uso ou não de anticoagulante, n=19.

| Variáveis | Uso de Anticoagulante | Sem Anticoagulante |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------|
| N (%) | 13 (68,4) | 6 (31,6) |
| Idade (Média±DP) | 76,2±10,0 | 71,6±6,0 |
| Sexo (%) | | |
| Feminino | 46,2 | 66,7 |
| Masculino | 53,8 | 33,3 |
| Dias de internamento (Média±DP) | 11,0±8,5 | 7,5±9,0 |

Legenda: DP: desvio padrão.

Fonte: Prado FCP, et al., 2022; dados extraídos do SPDATA.

DISCUSSÃO

No que se refere à idade, os dados corroboram com o encontrado por Niquini PR, et al. (2021) em estudo sobre características sociodemográficas de pacientes que desenvolveram SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave) por COVID-19 em 2020, sendo que, quando avaliados os pacientes com DM2, a maioria apresentava 60 anos ou mais (33,6%). Cabe ressaltar a importância da idade no contexto da COVID-19 visto que, em comparação com outras idades, há uma alta taxa de mortes entre aqueles com mais de 80 anos, chegando a 7,8% (VERITY R, et al., 2020). E, ainda, Rajpal A, et al. (2020) apontam a questão da idade como fator independente de mortalidade em pacientes com COVID-19 já que, a maioria dos idosos, possui

comorbidades associadas que aumentam o estado inflamatório crônico e aumentam a chance de complicações.

De acordo com Ejaz H, et al. (2020), comorbidades como diabetes e hipertensão arterial sistêmica podem representar situação de risco de vida em pacientes que apresentam COVID-19, sendo que, Ortega E, et al. (2021) evidenciaram que o DM foi fator de risco independente para morte e necessidade de ventilação mecânica invasiva nos pacientes com COVID-19. Ainda, Wang D, et al. (2020) destacam que pacientes diabéticos têm 14,2% mais chance de admissão em unidades de terapia intensiva que aqueles sem diabetes.

As explicações para os desfechos desses pacientes podem ser variáveis já que, segundo Apicella M, et al. (2020), a questão da hiperglicemia tem impacto na defesa do hospedeiro, assim como as descompensações metabólicas intra-hospitalares. Outros fatores importantes destacados são as drogas hipoglicemiantes e o aumento da atividade pró-coagulante. Além disso, sobre a hipertensão arterial sistêmica, que foi vista em 89,5% dos pacientes do nosso estudo, tem sido demonstrado que é essencial manter as etapas de controle pressórico em pacientes com COVID-19 para reduzir a carga que a doença acarreta (EJAZ H, et al., 2020).

Em um estudo de coorte retrospectivo em que se avaliou preditores de mortalidade em pacientes idosos internados pela COVID-19, Sinvani L, et al. (2021) evidenciaram um tempo de hospitalização de 7 dias, média de 9,9 dias e desvio padrão de 9,5, que foi semelhante ao encontrado em nosso estudo (9,9±8,6). Ademais, o mesmo estudo evidenciou que idade maior que 65 anos, sexo masculino e Doença Renal Crônica (DRC) tiveram associação com maior mortalidade, apresentando significância estatística.

Acerca do perfil de comorbidades dos pacientes que vieram à óbito pela COVID-19, nosso estudo evidenciou que HAS e DRC foram as comorbidades, associadas ao DM2, presentes nestes indivíduos, o que vai ao encontro com um estudo realizado em Pernambuco, com 1276 registros de óbitos de indivíduos com HAS e/ou DM, em que se procurou avaliar o perfil desses pacientes, em que se observou que a maioria eram idosos (73,4% possuíam mais de 60 anos) e 14,1% possuíam HAS e DM concomitantemente. Além disso, nefropatia estava presente em 7,8% dos indivíduos que vieram à óbito (SANTOS LG, et al., 2021). Corroborando com tais achados, Kaminska H, et al. (2021) e Wu J, et al. (2020) evidenciaram maior incidência de casos graves e de mortalidades entre aqueles que possuíam DM em comparação com o grupo não-DM.

Dentro do contexto da COVID-19, outro fator importante a ser considerado é a avaliação da oxigenação. Sabe-se que eventos clínicos que produzem hipoxemia aguda podem gerar alterações nas funções citotóxicas de neutrófilos e promover estado hiper inflamatório (ELTZSCHIG HK e CARMELIET P, 2011). Em um estudo de coorte retrospectiva, Mejía F, et al. (2020) concluíram que saturação de oxigênio <90% na admissão era um forte preditor de mortalidade em pacientes com COVID-19, assim como em outros estudos de coorte (PETRILLI et al., 2020; XIE, et al., 2020).

Ainda, foi visto que idosos (>60 anos) que se apresentavam, dessa forma, na admissão possuíam 1,88 vezes maior chance de mortalidade (MEJÍA F, et al., 2020). Sinvani L, et al. (2021) ainda demonstraram que, em relação às medidas de suplementação de oxigênio, a necessidade de uso de cânula nasal ou ventilação mecânica, comparados à ventilação em ar ambiente, era um maior preditor de mortalidade. Em nosso estudo, observou-se que mais da metade dos pacientes necessitaram de algum tipo de suporte ventilatório, seja por meio de cânula nasal (57,9%) ou ventilação mecânica invasiva (5,3%).

Sabe-se que a trombose e a inflamação podem contribuir para um aumento no risco de morte e, também, de complicações entre pacientes com COVID-19 (LAWLER PR, et al., 2021). Em um estudo randomizado e controlado avaliando os desfechos entre o uso de dose terapêutica de heparina e de dose profilática em pacientes não críticos, Lawler PR, et al. (2021) observaram que a estratégia inicial de anticoagulação com uso de dose terapêutica de heparina aumentou a sobrevida e diminuiu as chances de necessidade de uso de suporte cardiovascular e respiratório entre os indivíduos avaliados. Em nosso estudo, foi visto que aqueles que fizeram uso de anticoagulantes tiveram maior tempo de internamento que aqueles que não necessitaram do uso de anticoagulantes. Ainda são necessários estudos que avaliem o uso de anticoagulantes tanto na

população idosa quanto em diabéticos, especificamente, para avaliar o impacto dessa terapêutica nesses grupos.

Em uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19, Batista DR, et al. (2022) destacam que o uso de anticoagulação terapêutica em pacientes que foram hospitalizados com COVID-19 moderada a grave não reduziu mortalidade, assim como, não aumentou o risco de eventos hemorrágicos. Outra revisão sistemática sobre o tema também não evidenciou diminuição da mortalidade com o uso de anticoagulação terapêutica (FLUMIGNAN RL, et al., 2020).

Porém, cabe destacar um achado importante do estudo de Batista DR, et al. (2022) que foi a evidência de ligeira redução de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) nos pacientes hospitalizados em uso de anticoagulação terapêutica. E, tal achado possui relevância diante do risco do TEV em pacientes com COVID-19 visto que, nessa situação, pode ser fatal, mas o estudo demonstrou que era necessário um NNT (número necessário para tratar) elevado para conseguir reduzir 1 caso de TEV, sendo destacado, ainda, a necessidade de mais estudos para corroborar o achado visto que o nível de evidência não foi satisfatório para estabelecer uma relação mais robusta.

CONCLUSÃO

Conforme apresentado, observa-se que a maior parte dos pacientes idosos em uso de anticoagulantes e portadores de comorbidades como a DM2, além de apresentar um desfecho predominantemente desfavorável fizeram uso de suplementação de oxigênio antes e durante internação em unidade intensiva. Desse modo, a DM2 associada a outros fatores de risco possui relevância para a alta letalidade e demonstram-se potenciais marcadores preditores do uso da terapia com anticoagulantes. Assim implica, diante da importância dessas correlações, prosseguir fomentando pesquisas sobre os riscos e vantagens das terapias para tratamento da infecção com a finalidade de sanar a deficiência de dados acerca da temática e incorporar novas evidências sobre os processos e mecanismos relacionados em pacientes com DM2 e COVID-19.

FINANCIAMENTO

O projeto contou com o financiamento da Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista-BA através do edital nº 01/2021.

REFERÊNCIAS

1. APICELLA M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020; 8: 782–92.
2. BATISTA DR, et al. Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: revisão sistemática “viva” e meta-análise. *J Bras Pneumol.*, 2022; 48(4): e20220041.
3. CHEN N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395: 507–13.
4. CUI J, et al. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Rev Microbiology*, 2019; 17(3):181-192.
5. EJAZ H, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, 2020; 13: 1833–1839.
6. ELAMARI S, et al. Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2. *The Pan African Medical Journal*, 2020; 37: 32.
7. ELTZSCHIG HK, CARMELIET P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med.*, 2011; 364: 656–665.
8. FEI Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395:1054- 1062.
9. FLUMIGNAN RL, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2020; 10(10): CD013739.
10. GIANNIS D, et al. Coagulation Disorders in Coronavirus Infected Patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and Lessons from the Past. *Journal of Clinical Virology*, 2020; 127: 104362.

11. KAMINSKA H, et al. Impact of diabetes mellitus on in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetologica*, 2021; 58(8): 1101–1110.
12. LAWLER PR, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.*, 2021; 385: 790-802.
13. LIM S, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*, 2021; 17; 11–30.
14. MEJÍA F, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS ONE*, 2020; 15(12): e0244171.
15. MUNIYAPPA R e GUBBI S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020; 318(5): E736-E741.
16. NIQUINI RP, et al. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. *Cad. Saúde Pública* 2020; 36(7): e00149420.
17. ORTEGA E, et al. Risk factors for severe outcomes in people with diabetes hospitalised for COVID-19: A cross-sectional database study. *BMJ Open*, 2021; 11(7): 1–10.
18. PETRILLI CM, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*, 2020; 369: m1966.
19. RAJPAL A, et al. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*, 2020; 12(12): 895-908.
20. SANTOS LG, et al. Prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus em Indivíduos com COVID-19: um estudo retrospectivo de óbitos em Pernambuco, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2021; 117(2): 416-422.
21. SHARMA P, et al. Pathology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Clin Kidney J*, 2021; 14: i30-i39.
22. SINVANI L, et al. Geriatrics-focused indicators predict mortality more than age in older adults hospitalized with COVID-19. *BMC Geriatr*, 2021; 21: 554.
23. VERITY R, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*, 2020; 20(6): 669-677.
24. WANG D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020; 323(11): 1061–9.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). O COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em: 12 de outubro de 2022
26. WU J, et al. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV2 (COVID-19) infection. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2020; 22(10): 1907–1914.
27. XIE J, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.*, 2020; 95: 1138–1147.
28. YANG JK, et al. Binding of SARS Coronavirus to Its Receptor Damages Islets and Causes Acute Diabetes. *Acta Diabetol*, 2010; 47(3):193–9.