



**Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)
Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)**



CAIO OLIVEIRA DE SÁ FERREIRA

IMPACTO DO DIABETES MELLITUS TIPO I ASSOCIADO À COVID-19

RIO DE JANEIRO

2024

CAIO OLIVEIRA DE SÁ FERREIRA

IMPACTO DO DIABETES MELLITUS TIPO I ASSOCIADO À COVID-19

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientadora: Prof. Dra. Esther Cytrynbaum Young

RIO DE JANEIRO

2024

CAIO OLIVEIRA DE SÁ FERREIRA

IMPACTO DO DIABETES MELLITUS TIPO I ASSOCIADO À COVID-19

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora.

Rio de Janeiro, 12 de fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Arthur Fernandes Cortez
Prof Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dra. Solange Travassos de Figueiredo Alves
Prof Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dra. Mariana de Almeida Pinto Borges
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

***Dedico este trabalho à minha mãe,
Graça, e ao meu pai, Antônio.
Obrigado pelo amor incondicional.***

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antonio e Graça, pela dedicação, pelos valores que auxiliaram a construção da pessoa que me tornei e por me apoiar em cada decisão de minha vida. Obrigado por nunca deixar faltar nada, por proporcionar o melhor estudo para que hoje eu me formasse Médico pela UNIRIO. Vocês são a principal razão de hoje eu estar aqui. Amo muito vocês, pai e mãe.

À Diego Negreiros, meu companheiro, amigo, parceiro que a vida me trouxe. Obrigado pela paciência, compreensão, incentivo e me lembrar diariamente o quão forte e capaz eu sou de alcançar meus objetivos. Obrigado por sempre estar ao meu lado nos momentos difíceis vividos na medicina e fora dela. Obrigado por me acolher, me acalmar e incentivar. Seu amor e cuidado me inspiram a crescer e ser um homem e médico melhor. Te amo muito.

À Maithê Dami, minha pequena princesa sereia. Obrigado pela leveza, carinho e doçura que você trouxe a minha vida em seus 2 anos de idade. Que eu possa estar ao seu lado proporcionando o melhor futuro que você possa ter meu amor. Você merece a melhor infância do mundo. Sou muito mais feliz porque você sorri pra mim. Papai Caio te ama muito.

Aos meus irmãos André, Débora e Fabiane, tios e tias Clarinha, Badé, Zequinha, Nelina e aos que se foram Tadeu e Hamilton, cujas lembranças estarão para sempre em meu coração, e minha avó Marília pelas lembranças mais lindas da minha vida. Obrigado por serem o melhor suporte familiar que eu poderia ter.

Aos amigos de graduação, carinhosamente apelidados de texugos, que tornaram essa a melhor experiência possível. Obrigado pelos conselhos, risadas e carinho. Sem vocês essa jornada não teria sido tão linda. Que nos encontremos em nossa rotina profissional mas, principalmente, nos barzinhos da vida.

Aos amigos e irmãos que a vida me proporcionou: Natan, Thiago, Stephanie, Alcimar, Shaylla, Nathalia e Carlinha. Muito obrigado por compartilharem dos principais momentos da minha vida até a conquista desse diploma.

À Dra. Esther Cytrynbaum Young, que há 2 anos abriu seus braços como orientadora contribuindo para minha formação. Obrigado pelos ensinamentos; por despertar em mim o interesse pela endocrinologia; pelas incansáveis reuniões e aulas online que resultaram em nosso artigo juntos; e pela paciência e carinho sempre destinados a mim.

RESUMO

A infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) emergiu em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, como a principal causa de pneumonia viral e se espalhou rapidamente pelo país e por todos os continentes do mundo. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o vírus SARS-Cov-2 uma pandemia global. A diabetes é uma das comorbidades mais frequentes em pessoas com COVID-19 com uma prevalência que varia entre 7 e 30%. Os diabéticos infectados com SARS-CoV-2 apresentam maior taxa de internação hospitalar, pneumonia grave e maior mortalidade em comparação com indivíduos não diabéticos. No entanto, poucos estudos avaliam o desfecho clínico de pacientes com diabetes tipo 1 infectados pelo SARS-CoV-2. O objetivo do estudo foi descrever os desfechos dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 acometidos por COVID-19 no período de março de 2020 à novembro de 2021, estabelecendo possível associação de diabetes aos piores desfechos da COVID-19 com base em um perfil clínico e sociodemográfico. O estudo foi realizado por meio da aplicação de questionário online com 60 participantes avaliando dados sociodemográficos e clínicos dos participantes durante a infecção pelo novo coronavírus. Os resultados foram analisados por meio de estatística descritiva e inferencial sendo expressos por meio de gráficos. Assim, os resultados demonstraram pior desfecho glicêmico dos participantes infectados pelo SARS-CoV-2 além do desenvolvimento de sequelas pós-COVID. Além disso, apesar do diabetes mellitus tipo 1 não ter se mostrado fator determinante para internação hospitalar, pacientes com mais de 50 anos apresentam maiores chances de internação, denotando a importância do manejo glicêmico destes em um ambiente ambulatorial.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 1, SARS-CoV-2, COVID-19, hiperglicemia, internação hospitalar

ABSTRACT

Infection with the new coronavirus (SARS-CoV-2) emerged in December 2019, in the city of Wuhan, China, as the main cause of viral pneumonia and spread rapidly across the country and across all continents in the world. In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared the SARS-Cov-2 virus a global pandemic. Diabetes is one of the most common comorbidities in people with COVID-19, with a prevalence ranging between 7 and 30%. Diabetics infected with SARS-CoV-2 have a higher rate of hospital admission, severe pneumonia and higher mortality compared to non-diabetic individuals. However, few studies evaluate the clinical outcome of patients with type 1 diabetes infected with SARS-CoV-2. The objective of the study was to describe the outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus affected by COVID-19 from March 2020 to November 2021, establishing a possible association of diabetes with the worst outcomes of COVID-19 based on a clinical profile and sociodemographic. The study was carried out through the application of an online questionnaire with 60 participants evaluating sociodemographic and clinical data of the participants during infection with the new coronavirus. The results were analyzed using descriptive and inferential statistics and expressed through graphs. Thus, the results demonstrated a worse glycemic outcome in participants infected with SARS-CoV-2 in addition to the development of post-COVID sequelae. Furthermore, although type 1 diabetes mellitus has not been shown to be a determining factor for hospital admission, patients over 50 years of age are more likely to be hospitalized, denoting the importance of their glycemic management in an outpatient setting.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, SARS-CoV-2, COVID-19, hyperglycemia, hospital admission

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1. A estrutura do vírus SARS-CoV-2 e seus componentes celulares.....	13
Figura 2. Evolução da prevalência da DMT1 e DMT2 no Brasil no período de 1990 a 2017.....	15
Figura 3. A interação celular entre o vírus Sars-CoV-2 e o receptor ECA2 em células humanas.	18

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição etária	22
Gráfico 2 - Distribuição de gênero	23
Gráfico 3 - Distribuição do IMC dos participantes	24
Gráfico 4 - Tempo do diagnóstico de DMT1	25
Gráfico 5 - Correlação entre o tempo do diagnóstico de DMT1 e a idade dos participantes	25
Gráfico 6 - Comorbidades dos participantes	27
Gráfico 7 - Complicações associadas ao DMT1	28
Gráfico 8 - Distribuição dos participantes pelo uso de insulina rápida	29
Gráfico 9 - Distribuição dos participantes pelo uso de insulina lenta	30
Gráfico 10 - Distribuição dos participantes que utilizam hipoglicemiantes orais	31
Gráfico 11 - Correlação entre IMC e uso de hipoglicemiantes orais	31
Gráfico 12 - Distribuição dos participantes em relação ao tipo de diagnóstico de COVID-19	32
Gráfico 13 - Distribuição dos participantes enquanto profissionais de saúde	33
Gráfico 14 - Sintomas dos participantes com COVID-19	34
Gráfico 15 - Duração dos sintomas	35
Gráfico 16 - Medicamentos utilizados durante o COVID-19	36
Gráfico 17 - Controle glicêmico durante o COVID-19	38
Gráfico 18 - Participantes que necessitaram internação durante o COVID-19	40
Gráfico 19 - Correlação entre necessidade de internação e idade dos participantes	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SARS-CoV-2 - Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

OMS - Organização Mundial de Saúde

RNA - Ácido Ribonucleico, do inglês *Ribonucleic Acid*

kb - Quilobase, do inglês *kilobase*

HCoV-OC43 - Coronavírus Humano OC43, do inglês *Human Coronavirus OC43*

HKU - Coronavírus Humano HKU1, do inglês *Human Coronavirus HKU1*

COVID-19 - doença causada pelo SARS-CoV-2

DMT1 - Diabetes Mellitus Tipo 1

DMT2 - Diabetes Mellitus Tipo 2

MODY - Diabetes de Início na Maturidade dos Jovens, do inglês *Maturity-Onset Diabetes of the Young*

PCR - Proteína C Reativa

IL - Interleucina

LDH - Lactato Desidrogenase, do inglês *Lactate dehydrogenase*

SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

ECA2 - Enzima Conversora de Angiotensina II

Ang - Angiotensina

RBD - Domínio de Ligação ao Receptor, do inglês *Receptor Binding Domain*

IMC - Índice de Massa Corporal

RT-PCR - Reação da Cadeia em Polimerase em Tempo Real, do inglês *real-time polymerase chain reaction*

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

BRA - Bloqueador do Receptor de Angiotensina

ECA - Enzima Conversora de Angiotensina

OR - Razão de Chances, do inglês *Odds Ratio*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

CTI - Centro de Terapia Intensiva

HbA1c - Hemoglobina Glicada

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa, do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha*

IFN- γ - Interferon gama, do inglês *Interferon gamma*

FEV1 - Volume Expiratório Forçado, do inglês *Forced Expiratory Volume*

IC - Intervalo de Confiança

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. COVID-19.....	12
1.2 DIABETES MELLITUS	14
1.3 DM e COVID-19	15
2. JUSTIFICATIVA	19
3. OBJETIVOS	20
4. METODOLOGIA	20
4.1 DESENHO DO ESTUDO	20
4.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO	20
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	20
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	21
4.5 VARIÁVEIS DE INTERESSE E ESTRATÉGIAS DE PRODUÇÃO DE DADOS.....	21
5. RESULTADOS & DISCUSSÃO	22
5.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA	22
5.2 HISTÓRIA PATOLÓGICA ASSOCIADA À DMT1	24
5.3 INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2	32
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

1.1. COVID-19

O atual surto do novo coronavírus SARS-CoV-2 (doença por coronavírus 2019; anteriormente 2019-nCoV), epicentrado na província de Hubei, na República Popular da China, espalhou-se por muitos outros países. Em 30 de Janeiro de 2020, o Comitê de Emergência da OMS declarou uma emergência de saúde global com base nas crescentes taxas de notificação de casos em locais chineses e internacionais (1). Em Fevereiro de 2020, a China suportava o grande fardo da morbidade e mortalidade, enquanto a incidência em outros países asiáticos, na Europa e na América do Norte continuava baixa, no entanto, este cenário mudou ao longo dos últimos anos com crescentes taxas ao redor do mundo evidenciando uma problemática global de saúde (1).

Os coronavírus são vírus de RNA grandes de fita simples, envelopados e positivos, que infectam humanos, mas também uma ampla gama de animais. Os coronavírus foram descritos pela primeira vez em 1966 por Tyrell e Bynoe, que cultivaram os vírus de pacientes com resfriados comuns (2). Com base em sua morfologia como vírions esféricos com um núcleo e projeções de superfície semelhantes a uma coroa solar, eles foram denominados coronavírus (latim: corona = coroa). Existem quatro subfamílias, nomeadamente alfa, beta, gama e delta-coronavírus. Enquanto os coronavírus alfa e beta aparentemente se originam de mamíferos, em particular de morcegos, os vírus gama e delta se originam de porcos e aves com genoma variando entre 26 kb e 32 kb. Entre os sete subtipos de coronavírus que podem infectar humanos, os beta-coronavírus podem causar doenças graves e mortes, enquanto os alfa-coronavírus causam infecções assintomáticas ou levemente sintomáticas. O SARS- CoV- 2 pertence à linhagem B dos beta- coronavírus e está intimamente relacionado ao vírus SARS- CoV (3-4). Os quatro principais genes estruturais codificam a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína spike (S), uma pequena proteína de membrana (SM) e a glicoproteína de membrana (M) com uma glicoproteína de membrana adicional (HE) ocorrendo no

HCoV-OC43 e HKU1 beta-coronavírus (5) (**Figura 1**). O SARS-CoV-2 é 96% idêntico, em todo o genoma, a um coronavírus de morcego (6).

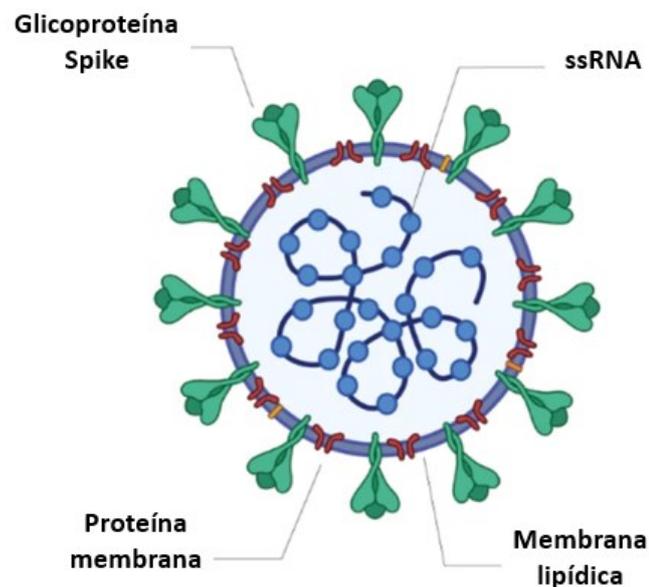


Figura 1. A estrutura do vírus Sars-CoV-2 e seus componentes celulares.

(Adaptado de Yang J et al., 2020)

O sinal clínico inicial da doença relacionada com o SARS-CoV-2, COVID-19, que permitiu a detecção de casos foi a pneumonia. Relatos mais recentes também descrevem sintomas gastrointestinais e infecções assintomáticas, especialmente entre crianças pequenas (7). As observações até agora sugerem um período de incubação médio de cinco dias e um período de incubação mediano de 3 dias (intervalo: 0–24 dias) (8). A proporção de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 que permanecem assintomáticos durante todo o curso da infecção ainda não foi definitivamente avaliada. Nos pacientes sintomáticos, as manifestações clínicas da doença geralmente iniciam-se após menos de uma semana, consistindo em febre, tosse, congestão nasal, fadiga e outros sinais de infecções do trato respiratório superior. A infecção pode evoluir para doença grave com dispneia e sintomas torácicos graves correspondentes a pneumonia em aproximadamente 75% dos pacientes, conforme observado pela tomografia computadorizada na admissão (9). A pneumonia ocorre principalmente na segunda ou terceira semana de uma infecção sintomática. Sinais proeminentes de pneumonia viral incluem diminuição da saturação de oxigênio, desvios de gases sanguíneos, alterações visíveis através de radiografias

de tórax e outras técnicas de imagem, com anormalidades em vidro fosco, consolidação irregular, exsudatos alveolares e envolvimento interlobular, eventualmente indicando deterioração. A linfopenia parece ser comum e os marcadores inflamatórios (proteína C reativa e citocinas pró-inflamatórias) estão elevados (9).

Estudos recentes indicam que pacientes com idade ≥ 60 anos correm maior risco do que crianças que podem ter menor probabilidade de serem infectadas ou, nesse caso, podem apresentar sintomas mais leves ou mesmo infecção assintomática (10). Além disso, a presença de outras comorbidades contribui para piores desfechos intra e extra hospitalares como, por exemplo, pacientes com diabetes mellitus.

1.2 DIABETES MELLITUS

A Diabetes Mellitus é o termo coletivo utilizado para caracterizar as desordens metabólicas cujo principal achado é a hiperglicemia crônica. Sua causa é determinada pela alteração na secreção de insulina ou de seu efeito no organismo. Os principais tipos de diabetes são o tipo 1 (não insulino-dependente) e o tipo 2 (insulino-dependente), no entanto, outras desordens como a diabetes gestacional, as alterações genéticas (ex. MODY), endocrinopatias, doenças pancreáticas exócrinas ou ainda efeitos induzidos por medicamentos podem provocar estados de hiperglicemia (11).

A diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) é uma condição autoimune genética em que as células B pancreáticas são destruídas por células TCD4 e TCD8 autorreativas. Apesar de sua principal etiologia discutida ser de origem genética, com mais de 50 genes candidatos possíveis serem responsáveis pelo seu desenvolvimento, a pouca concordância genética entre gêmeos monozigóticos sugere que existam fatores além da genética. A sazonalidade bem estabelecida do surgimento de novos casos de DMT1 incentivou as pesquisas acerca da etiologia viral do desenvolvimento da doença. A relação entre infecções virais e a DMT1 é complexa, de modo que estudos com roedores demonstraram que embora alguns vírus possam ser deletérios às

células B além de iniciar autoimunidade, outros são protetores e podem ter efeito preventivo (12).

A prevalência global estimada de diabetes no Brasil em 2017 foi de 4,4% (II 95% 4,0–4,9%), com 4,0% das pessoas com diabetes sendo identificadas como portadoras da doença tipo 1. Embora a prevalência bruta da doença do tipo 1 tenha permanecido relativamente estável desde 1990, a prevalência do tipo 2 aumentou 30% para os homens e 26% para as mulheres. Em 2017, aproximadamente 3,3% de todos os anos de vida perdidos ajustados por incapacidade foram devidos à diabetes e 5,9% à hiperglicemia. A prevalência e a mortalidade por diabetes foram mais altas na região Nordeste e cresceram mais rapidamente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Durante este período, apesar de uma ligeira diminuição na incidência de diabetes tipo 2 padronizada por idade, a carga global bruta devido à hiperglicemia aumentou 19%, sendo o envelhecimento da população a principal causa deste aumento. Até 2040, projeta-se que o diabetes seja a terceira principal causa de morte no Brasil e a hiperglicemia o terceiro principal fator de risco, em termos de mortes (Figura 2) (13).

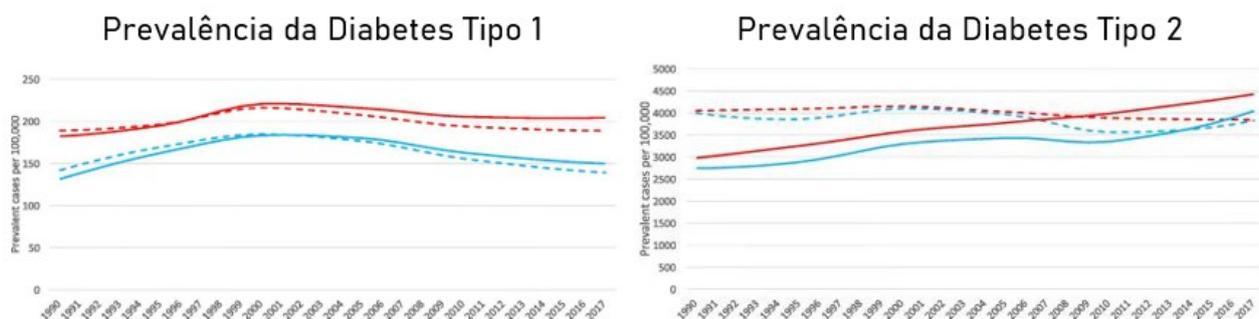


Figura 2. Evolução da prevalência da DMT1 e DMT2 no Brasil no período de 1990 a 2017.

(Adaptado de Duncan et al., 2020)

1.3 DM e COVID-19

A Diabetes Mellitus é consistentemente uma das comorbidades mais comuns encontradas em pacientes com COVID-19. Dependendo da região global, 20-50%

dos pacientes na pandemia tinham diabetes (14). Seis dos estudos feitos por Li e colaboradores, em uma meta-análise publicada recentemente, mostram que pacientes com DMT2 têm necessidade de internação em terapia intensiva duas vezes maior do que pacientes sem tal morbidade (15).

O grupo de Yan estudou as características clínicas e resultados em 48 pacientes COVID-19 graves com diabetes comparados com 145 pacientes com COVID-19 grave sem diabetes em um estudo observacional retrospectivo em um hospital central na China (16). Os autores demonstraram que, em comparação com não diabéticos, pacientes com diabetes e COVID-19 grave exibiram uma resposta inflamatória severa e tiveram maior probabilidade de receber ventilação mecânica como também apresentaram maior mortalidade. Além disso, pacientes com diabetes apresentaram maior contagem de células brancas, neutrófilos, PCR, IL-2R, IL-6, IL-8, D dímero, LDH, bem como, peptídeo natriurético proB- N terminal (NT-proBNP) e uma contagem inferior de linfócitos. Esses resultados sugerem uma maior resposta pró-inflamatória de citocinas em comparação com não diabéticos. Homens com diabetes e COVID-19 grave tiveram maior probabilidade de morrer. Em conclusão, eles mostraram que pacientes com diabetes e COVID-19 grave apresentam maior índice de citocinas pró-inflamatórias e uma taxa de sobrevida pior do que os não diabéticos.

Existem várias hipóteses para explicar o aumento da incidência e da gravidade da pela COVID-19 em pessoas com diabetes. Em geral, pessoas com todas as formas de diabetes apresentam aumento do risco de infecção devido a defeitos inatos da imunidade, que afeta a fagocitose, quimiotaxia de neutrófilos, e imunidade mediada por células, especialmente quando se encontram com diabetes mal controlado (17). Além disso, o DM é um estado pró-inflamatório caracterizado por uma resposta exagerada e inadequada a citocinas. Isso foi descrito em pacientes com COVID-19 nos quais os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa e ferritina foram significativamente maiores em pacientes com DM do que naqueles sem DM (18). Tal constatação sugere que pessoas com diabetes são mais suscetíveis a uma tempestade inflamatória de citocinas, eventualmente levando à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e choque, o que agrava o quadro clínico da COVID-19. Além disso, diversos centros de estudo relatam que a COVID-19 induz cetoacidose diabética e aumenta o tempo de hospitalização nos pacientes com DM,

embora a maioria dos relatos sejam de indivíduos com DM2, os quais geralmente apresentam uma gama de comorbidades como hipertensão, obesidade, doenças cardiovasculares, diferente da comunidade com DM1 frequentemente jovens e saudáveis (19).

A DM está associada à expressão reduzida da enzima conversora da angiotensina enzima 2 (ECA2), amplamente expressa nos pulmões (especialmente pneumócitos tipo II), rim, intestino e endotélio vascular. Sob normais condições fisiológicas, a ECA2 degrada a angiotensina II e a angiotensina-I a peptídeos menores, nomeadamente angiotensina (1-7 aminoácidos) e angiotensina (1-9 aminoácidos), respectivamente. No sistema pulmonar, a ECA2 / Ang (1-7) desempenha um potente efeito antiinflamatório e anti-oxidante, sendo protetora contra doenças letais e infecção por influenza aviária A H5N1. Assim, baixa expressão da ECA2 no DM pode explicar o aumento da incidência de lesão pulmonar grave e SARA com a COVID- 19 (20).

Para obter acesso a células alvo, o vírus SARS-CoV-2 liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), por meio de uma subunidade da glicoproteína S denominada domínio de ligação ao receptor (RBD) (**Figura 3**). A infecção por SARS-CoV-2 reduz a expressão da ECA2 e, portanto, de seus efeitos protetores anti-inflamatórios, induzindo dano celular, progressão do processo inflamatório e trombótico bem como insuficiência respiratória. Foi demonstrado que a hiperglicemia aguda aumenta a expressão da ECA2 nas células, podendo facilitar a entrada do vírus. Embora a hiperglicemia crônica seja conhecida por diminuir a expressão da ECA2, o que torna as células vulneráveis ao efeito inflamatório provocado pela infecção viral (17).

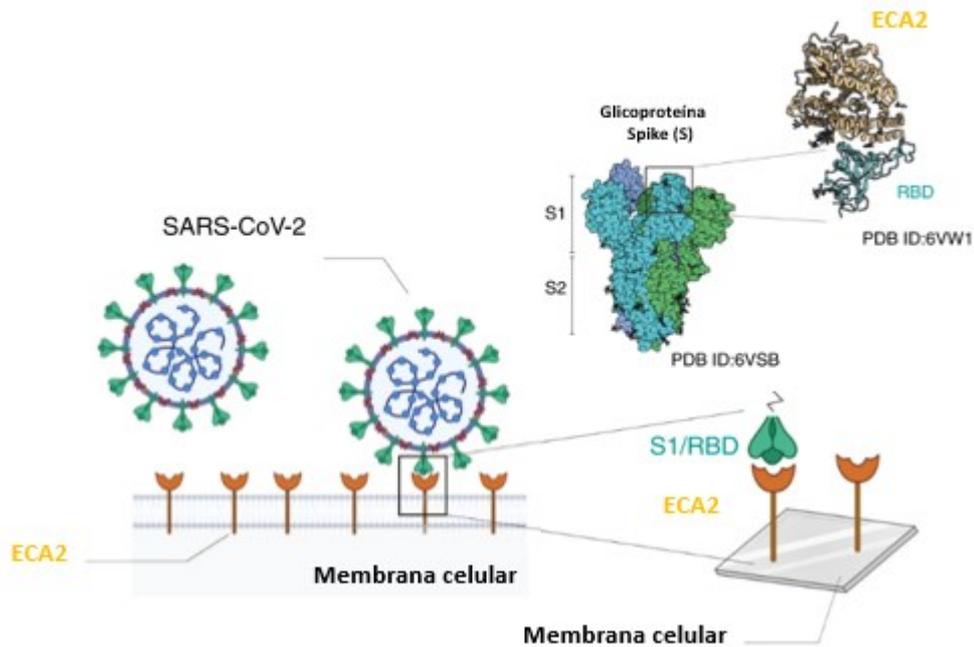


Figura 3. A interação celular entre o vírus Sars-CoV-2 e o receptor ECA2 em células humanas. (Adaptado de Yang J et al., 2020).

A obesidade é caracterizada por um estado de inflamação crônica com maior concentração da leptina pró-inflamatória e menor adiponectina anti-inflamatória. Tal morbidade é frequentemente associada à inatividade física, levando ao agravamento da resistência à insulina. Essa condição por si só prejudica a resposta imune contra agentes microbianos, incluindo não só a ativação de macrófagos, mas também inibição de citocinas pró-inflamatórias, levando à desregulação da resposta imune, o que contribui para complicações associadas à obesidade. O índice de massa corpórea (IMC) é um importante determinante do volume pulmonar, da mecânica e da oxigenação durante a ventilação mecânica, especialmente na posição supina. Portanto, pacientes com obesidade e diabetes podem estar em risco específico e exacerbado de insuficiência ventilatória e complicações durante a ventilação. Experiência clínica em pacientes jovens com obesidade e COVID-19 apoiam essa noção (21). Portanto, a COVID-19 pode levar ao agravamento da resistência à insulina em pessoas com DMT1 e DMT2, especialmente aqueles que são obesos e têm algum componente de resistência à insulina, além de uma deficiência absoluta de insulina (22).

Relatos iniciais da China e Itália demonstraram uma reduzida quantidade de indivíduos com DMT1 hospitalizadas durante a pandemia do COVID19, sugerindo que a DMT1 tenha algum efeito protetor em relação ao SARS-CoV-2. No entanto, novas evidências sugerem que a COVID-19 não apenas aumenta o risco de desenvolvimento de cetoacidose diabética e a mortalidade na DMT1 e DMT2, como pode potencialmente induzir novos casos de DMT1 (23-24).

No Brasil, Garces e colaboradores, demonstraram que de 397.600 casos de pacientes hospitalizados devido ao COVID-19, dos quais 32% evoluíram para óbito, 40,8% dos pacientes apresentavam DM no momento da internação. Portanto, cerca de 3 a cada 20 óbitos por COVID-19 ocorrem em indivíduos com DM, destacando-se a susceptibilidade dessa população e necessidade de controle dessa doença crônica (25).

2. JUSTIFICATIVA

A interação bidirecional entre COVID-19 e diabetes mellitus cria um ciclo vicioso em que a COVID-19 leva à piora da glicemia, e o diabetes mellitus, por sua vez, exacerba a gravidade da COVID-19. Portanto, é imperativo que pessoas com DM tomem todas as precauções necessárias para garantir um bom controle glicêmico em meio à pandemia em curso.

Assim, a diabetes e o COVID-19 representam um grande desafio para os prestadores de serviços de saúde globalmente, dado a mortalidade significativa naqueles com doenças graves. Torna-se relevante a avaliação do impacto da associação dessas duas pandemias. Para tal, é fundamental abordar os principais desfecho de pacientes com DMT1 hospitalizados pela COVID-19, buscando entender os impactos sobre a saúde causados pelo SARS-CoV-2 e suas consequências no manejo da hiperglicemia desses pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1. Descrever os desfechos dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 acometidos por COVID-19 no período de março de 2020 à novembro de 2021, através da aplicação de questionário online.

3.2. Estabelecer possível associação de diabetes aos piores desfechos da COVID-19.

3.3. Analisar a associação entre o perfil clínico e sociodemográfico de pacientes diabéticos e a evolução clínica da infecção pelo SARS-CoV-2 neste grupo.

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, transversal , descritivo e exploratório, com abordagem quantitativas. A avaliação dos participantes foi conduzida por meio de um formulário online (**Anexo A**), criado com a ferramenta Google Docs e disponibilizado aos participantes através de aplicativos de comunicação. O estudo foi conduzido em conformidade com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo B**), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com o parecer número 4.431.730 (**Anexo C**), durante o período de março/2020 a novembro/2021.

4.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Participantes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que já tenham sido infectados pelo SARS-CoV-2. A amostra será por conveniência.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos e sem limite superior, com diabetes tipo 1 e com diagnóstico laboratorial, sorológico ou RT-PCR de COVID-19 no período de março de 2020 à novembro de 2021.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes imunossuprimidos e aqueles menores de 18 anos.

4.5 VARIÁVEIS DE INTERESSE E ESTRATÉGIAS DE PRODUÇÃO DE DADOS

Dados sobre as características sócio-demográficas dos pacientes, condições coexistentes (baseadas em códigos de Classificação Internacional de Doenças, 10^a Revisão) e medicamentos utilizados de rotina para tratamento do diabetes e terapia cardiovascular e medicamentos utilizados durante a infecção serão consideradas como variáveis preditoras ou independentes de interesse na análise estatística.

Variáveis preditoras: idade, sexo, tempo de diagnóstico, peso, índice de massa corpórea (IMC) e condições coexistentes subjacentes que incluirão: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), qualquer condição que determine imunossupressão (uso de glicocorticoides, uma condição imunológica preexistente, ou quimioterapia em andamento em pacientes com câncer), história atual ou remota de tabagismo, e histórico de hipertensão, hiperlipidemia ou doença subjacente cardiovascular (incluindo doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e arritmia cardíaca). O uso de terapia medicamentosa previamente a COVID-19 assim como a terapia medicamentosa durante a infecção, incluindo qualquer terapia antiplaquetária, uso de insulina ou outros hipoglicemiantes, betabloqueadores, estatinas, BRAs, e inibidores da ECA.

As variáveis dependentes entendidas como desfechos clínicos de interesse são: Internação hospitalar, infecção pulmonar secundária, tromboembolismo e embolia pulmonar, síndrome de angústia respiratória aguda, necessidade de internação em CTI, ventilação mecânica.

Serão utilizadas a estatística descritiva para descrever as variáveis de interesse do estudo em termos de frequência. A estatística inferencial será utilizada na análise primária para alcançar o objetivo do estudo. Nesse sentido, a ferramenta de correlação a ser utilizada entre variáveis qualitativas será a razão de chances (*odds ratio*) com dados expressos pelo teste do qui-quadrado e intervalo de confiança.

O software estatístico Graphpad Prism V6.0 será utilizado para a análise estatística.

5. RESULTADOS & DISCUSSÃO

5.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada com 100 participantes que apresentaram COVID-19 durante o período de estudo (março/2020 - novembro/2021). No entanto, 9 indivíduos não apresentaram diagnóstico por RT-PCR ou sorologia, 2 indivíduos apresentavam menos de 18 anos de idade e 29 relataram possuir diabetes mellitus tipo 2, sendo portanto excluídos da análise. Dessa forma, 60 pacientes foram avaliados por meio do formulário de pesquisa online. Em relação à faixa etária, observa-se que a maior proporção de pacientes apresentava entre 31-40 anos de idade (n=28) no período da pesquisa, caracterizando 41,60% do total de participantes. Tendo em vista que o início do curso da evolução da DMT1 ocorre em fases juvenis e no início da vida adulta, o grupo estudado é condizente com a literatura na medida em que mais de 80% dos participantes apresentavam idades inferiores à 50 anos, sendo 71,5% inferior à 40 anos de idade (**Gráfico 1**).

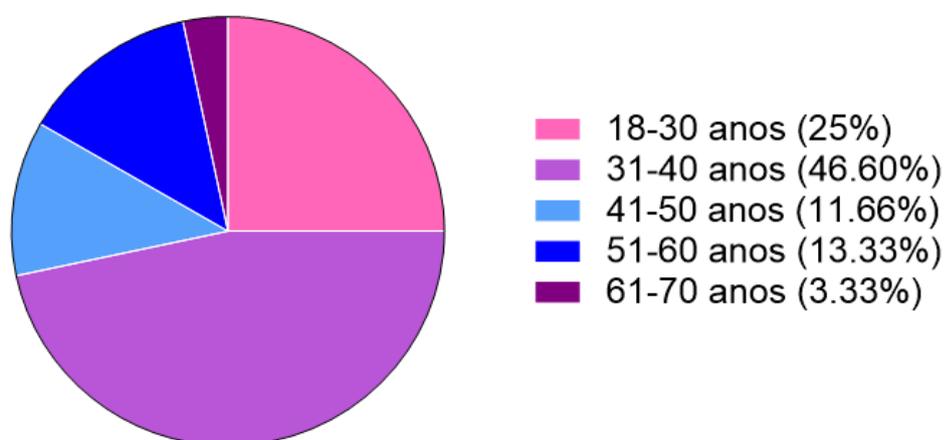


Gráfico 1 - Distribuição etária

A influência do sexo na determinação da incidência de DMT1 é amplamente discutida há anos por diversos estudos. Enquanto algumas análises apontam que não há qualquer diferença na incidência de DMT1 entre homens e mulheres, outras indicam maior incidência em uma das categorias, que varia de acordo com a região do mundo e idade dos indivíduos (26-27). Tal dualidade pode ser entendida sob diferentes aspectos como, por exemplo, hormônios femininos regulatórios do ciclo menstrual que possuem um papel na ação da insulina, ou ainda pelo dimorfismo sexual na contagem de células autoimunes haja visto a DMT1 ser uma doença autoimune mediada por células T, dentre outros (28). Por exemplo, na análise de prevalência e incidência realizada recentemente por Duncan e colaboradores (2020) baseado no *Global Burden Database (2017)* a maior prevalência do DMT1 ocorre em pacientes do sexo feminino no Brasil no período entre 1990-2017 (13). Os dados observados no atual estudo foi similar ao padrão de prevalência observado no Brasil por Duncan, em que observa-se prevalência majoritariamente feminina (78,33% dos participantes, n=47 vs. sexo masculino n=13) (**Gráfico 2**).

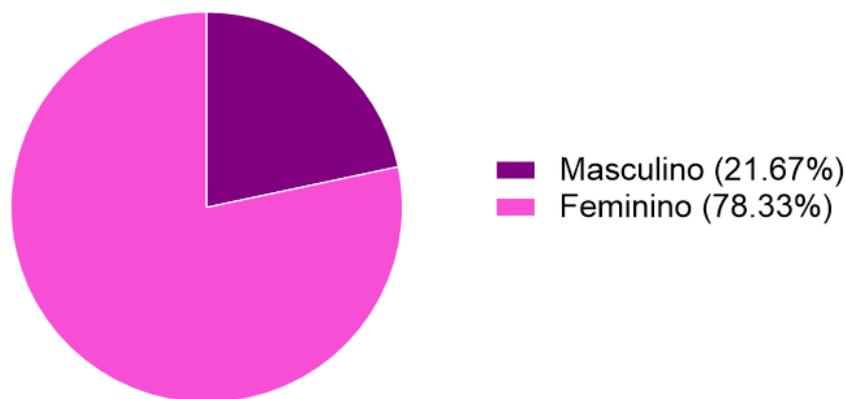


Gráfico 2 - Distribuição de gênero

O peso corporal excessivo tem sido associado ao DM1 desde o seu início. Numerosos estudos presumiram o seu papel na patogênese da diabetes autoimune (29-30). Além de um grande número de fatores ambientais de sobrepeso e obesidade no DM1, como erros alimentares, medo de hipoglicemia induzida por insulina, resultando em ingestão excessiva de carboidratos e falta de exercícios, estilo de vida

sedentário, ainda pode-se ressaltar os padrões modernos da própria terapia intensiva com insulina (31). A obesidade pode contribuir para os desafios na obtenção do controle glicêmico ideal. O peso corporal excessivo em pacientes com DM1 predispõe ao aumento do risco de desenvolvimento de algumas condições graves de saúde como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares ou renais, aumentando assim a morbidade e mortalidade, causando a redução da expectativa de vida. Além disso, o aumento do IMC, que provoca um aumento na resistência à insulina, em combinação com DM1 pode levar ao desenvolvimento da chamada diabetes dupla (32). Assim, os participantes foram questionados acerca de sua altura e peso visando obter o índice de massa corporal. Foi observado que 46,67% dos participantes da pesquisa apresentava $IMC > 24,9\text{kg/m}^2$, destes 33,33% considerados com sobrepeso (IMC entre 25 e $29,9\text{kg/m}^2$) e 13,34% com obesidade (IMC entre 30 e $34,9\text{kg/m}^2$), enquanto 53,33% dos participantes foi classificado com peso normal (IMC entre 18,5 e $24,9\text{kg/m}^2$) (**Gráfico 3**).

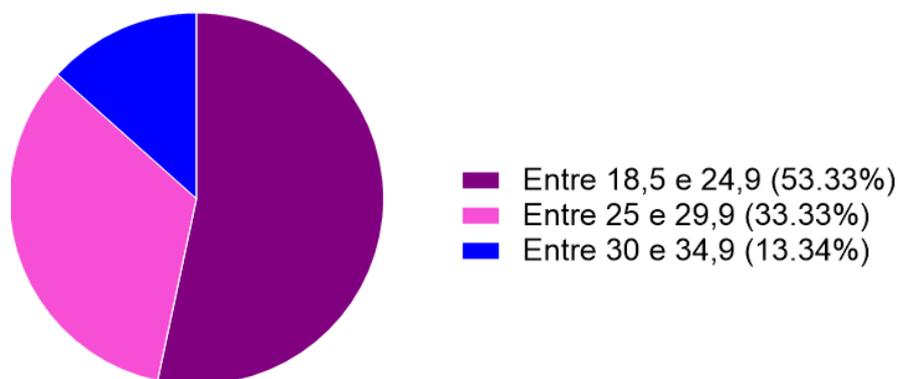


Gráfico 3 - Distribuição do IMC dos participantes

5.2 HISTÓRIA PATOLÓGICA ASSOCIADA À DMT1

Os participantes do estudo foram avaliados quanto ao tempo de convivência com DMT1 desde seu diagnóstico. Foi observado que a maior parte dos participantes possui DMT1 há cerca de 20 a 30 anos (46,30%, $n=25$) seguido pelo grupo cujo diagnóstico ocorreu entre 10 a 20 anos (35,19%, $n=19$) (**Gráfico 4**). O diagnóstico de DMT1 comumente ocorre em estágios iniciais da vida (adolescência/ adulto jovem) devido à natureza autoimune da doença. Ao correlacionar a idade dos participantes com seu tempo de diagnóstico de DMT1, observou-se que pacientes com maior idade

apresentam a tendência a ter um diagnóstico de DMT1 há mais tempo, geralmente no início da vida adulta (**Gráfico 5**). No entanto, pode-se observar um paciente com 69 anos de idade (circulo vermelho no gráfico 5) que havia apresentado diagnóstico recente, há menos de 5 anos. Tal paciente foi de grande interesse do estudo sendo discutido mais adiante devido à necessidade de internação hospitalar. Para fins de comparação, ele será identificado como paciente X.

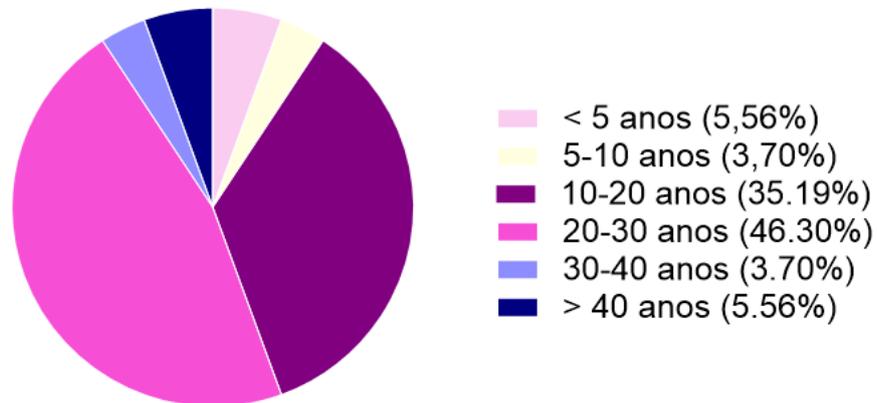


Gráfico 4 - Tempo do diagnóstico de DMT1

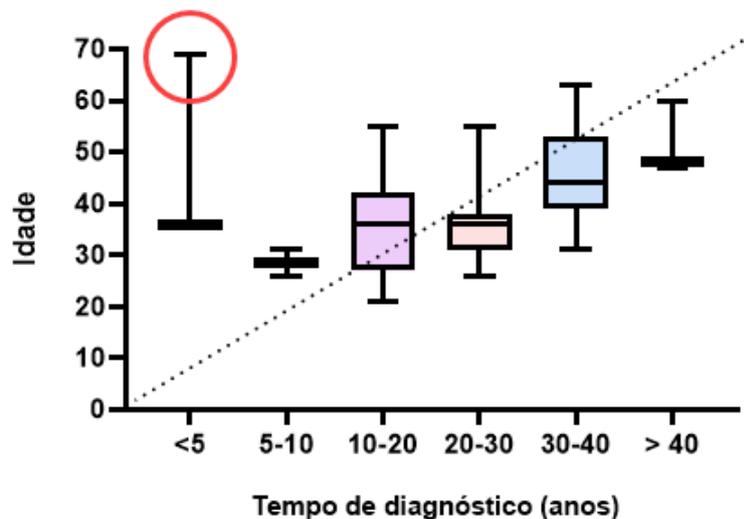


Gráfico 5 - Correlação entre o tempo do diagnóstico de DMT1 e a idade dos participantes

Em seguida, os participantes do estudo foram questionados acerca de comorbidades associadas ao pior prognóstico da DMT1. Os dados revelaram que a

maior proporção de participantes possuía sobrepeso ou obesidade (33,3%, n=20), seguido por hipertensão arterial sistêmica (11,66%), insuficiência renal (5%), câncer nos últimos 5 anos (3,33%), cirrose ou doença crônica do fígado (1,66%), gestantes (1,66%) e problemas pulmonares crônicos (1,66%) (**Gráfico 6**). Pesquisadores da *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health* demonstraram recentemente que americanos com DMT1 apresentam as mesmas taxas de sobrepeso e obesidade do que indivíduos sem diabetes. No entanto, dados de Gomes e colaboradores (2022) demonstraram que em uma população de brasileiros incluindo 1760 jovens com DMT1, cerca de 25,9% apresentaram sobrepeso (33). Portanto, de maneira similar, observa-se que o estudo atual corrobora os dados de que pacientes com DMT1 possuem alta prevalência de sobrepeso, apesar da DMT1 ser tradicionalmente associada ao eutrofismo. Além disso, é importante ressaltar que, no Brasil, dados do IBGE demonstram que, em 2019, 25% da população com mais de 18 anos era obesa, e 60,3% da população acima de 18 anos já apresentava sobrepeso refletindo uma tendência nacional ao aumento de peso e suas consequências clínicas, tornando evidente a necessidade do controle de peso nestes pacientes (34). Curiosamente, o resultado obtido a partir da auto-referência de sobrepeso/obesidade (33,3%) é contraditório ao IMC observado na pesquisa, em que 46,64% dos participantes foram classificados com $IMC > 24,9 \text{ kg/m}^2$. Essa divergência pode ser explicada baseada na autopercepção do peso corporal, que é uma importante dimensão da imagem corporal e pode revelar como o indivíduo vê seu próprio peso, as preocupações e a satisfação a ele relacionados, podendo sofrer influência de diversos fatores, como cultura, idade, sexo e nível de escolaridade (35).

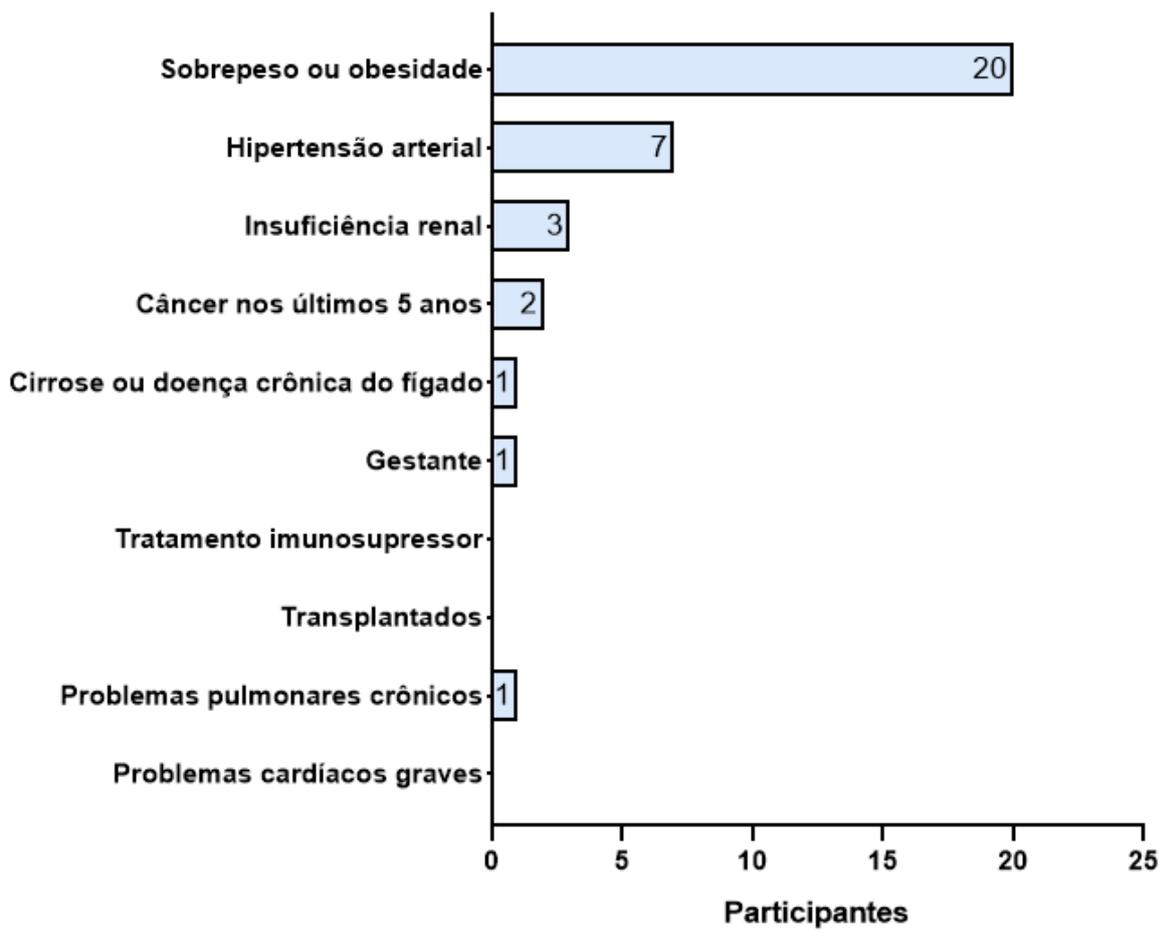


Gráfico 6 - Comorbidades dos participantes

As complicações crônicas do DM constitui algumas das principais causas de morbimortalidade denotando motivo de preocupação crescente para as autoridades de saúde. Em nível macrovascular, destaca-se que indivíduos com diabetes podem desenvolver cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença vascular periférica. Já as complicações microvasculares constituem lesões na visão (retinopatia diabética), doença renal (nefropatia diabética) e lesão neuronal (neuropatia periférica), que constituem causas mais comuns de cegueira irreversível, doença renal crônica e amputações não traumáticas de membros inferiores (36). Sendo assim, os participantes foram perguntados quanto à presença de complicações prévias de DMT1 previamente ao diagnóstico de COVID-19. Observou-se que 9,6% dos participantes apresentavam complicações oftalmológicas (retinopatia diabética), 6,7% complicações neurológicas (neuropatia periférica), 8,4% complicação renal (nefropatia diabética) e 1,67% complicações cardiovasculares do DMT1. Ainda,

6,67% dos pacientes apresentavam complicações oftalmológica e neurológica, enquanto 1,67% possuíam complicações oftalmológicas, neurológicas e cardiovasculares (**Gráfico 7**). A retinopatia diabética é a causa mais frequente de novos casos de cegueira entre adultos com idades entre 20 e 74 anos. Durante as primeiras duas décadas da doença, quase todos os pacientes com diabetes tipo 1 e mais de 60% dos pacientes com diabetes tipo 2 apresentam retinopatia (37). Esteves e colaboradores (2009) demonstraram que em uma população de 437 pacientes com DM1 em Hospital do Rio Grande do Sul, cerca de 44,4% dos pacientes apresentavam qualquer grau de retinopatia diabética (38). Apesar do presente estudo demonstrar apenas 9,6% dos pacientes com retinopatia diabética do total de participantes, dentre os que apresentavam comorbidades, esse valor reflete cerca de 51,61% dos participantes com retinopatia diabética.

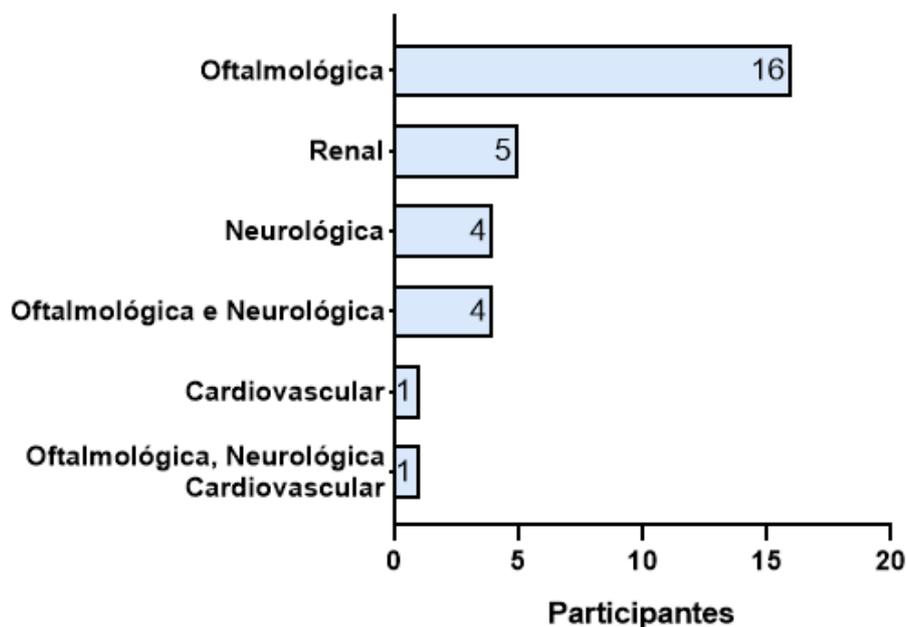


Gráfico 7 - Complicações associadas ao DMT1

A Sociedade Brasileira de Diabetes preconiza que em associação à orientação alimentar e a um programa regular de atividade física, o tratamento da DMT1 é majoritariamente baseado na reposição exógena de insulina, haja vista a insuficiência na produção hormonal pancreática, visando controle glicêmico pré e pós-prandial. A reposição insulínica é realizada com uma insulina basal, cuja função é evitar a lipólise

e a liberação hepática de glicose no período interalimentar, uma insulina durante as refeições (*bolus* de refeições) e doses de insulina necessárias para corrigir hiperglicemias pré e pós-prandiais ou no período interalimentar (*bolus* de correção) (39). Desta forma, avaliamos o tipo de insulina utilizada pelos participantes na pesquisa. Em relação à insulina rápida (em *bolus* na refeição e para correção), observa-se que a maior porção dos pacientes fazem uso do análogo de insulina de ação ultrarrápida Asparte (60%, n=36), seguido pela Lispro (33,33%, n=20) e Glulisina (1,66%, n=1), enquanto outra grupo considerável fazia uso do análogo de insulina de ação mais ultrarrápida Fiasp (23,33%, n=14) (**Gráfico 8**). Importante ressaltar que apenas 1 participante da pesquisa relatou fazer uso de Insulina Humana Regular (1,67%). Estudos demonstram que os análogos da insulina de ação rápida Lispro, Glulisina e Asparte apresentam menos risco de hipoglicemias graves se comparados ao uso de insulina regular humana (40).

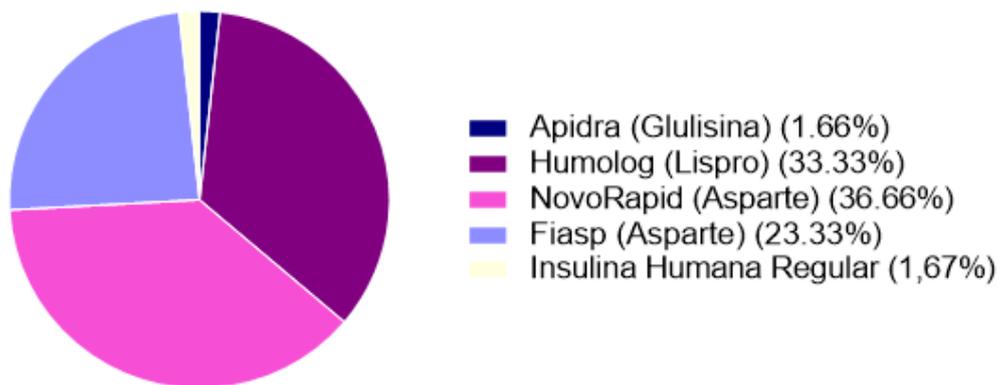


Gráfico 8 - Distribuição dos participantes pelo uso de insulina rápida

Em relação à utilização de insulina lenta (*basal*), a maior parte dos participantes relatou fazer uso da insulina Glargina (33,67%, n=22) enquanto outra referiu utilizar a Degludeca (21,67%, n=13) e apenas 1,67% dos participantes (n=1) relatou utilizar a insulina NPH. No entanto, o maior percentual de participantes relatou não utilizar insulina lenta (40%, n=24) (**Gráfico 9**). Haja visto que os pacientes com DMT1 depende do uso de insulina lenta no tratamento da doença, é possível que os participantes não tenham compreendido integralmente o questionário ou utilizem bomba de insulina. Por fim, é importante destacar que o participante X, homem de 69

anos com diagnóstico recente (<5 anos) de DMT1 relatou não utilizar qualquer tipo de insulina, rápida ou lenta.

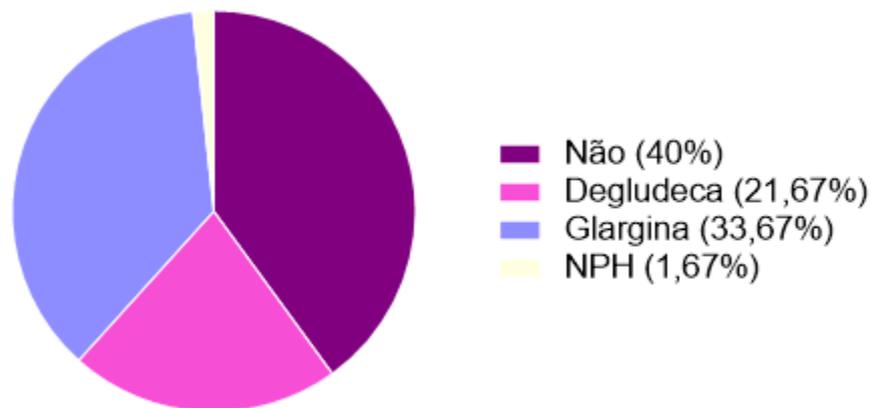


Gráfico 9 - Distribuição dos participantes pelo uso de insulina lenta

Além do manejo insulínico, estudos demonstram que o tratamento medicamentoso com hipoglicemiantes orais associado à insulina contribui para melhor controle glicêmico de pacientes com DMT1 auxiliando no controle metabólico e reduzindo os níveis de glicose pós-prandiais. Seu benefício é especialmente observado em pacientes com DMT1 que possuem história familiar de DMT2 ou que apresentam resistência insulínica (41). Dessa forma, investigamos a utilização destes fármacos pelos participantes da pesquisa. Cerca de 25% dos participantes relataram fazer uso de biguanidas (ex. metformina), 15% de agonistas de GLP-1, 5% de glifozinas, 1,67% de sulfonilureias e 1,67% de inibidores de DPP-4 para controle glicêmico diário em associação ao uso de insulina (**Gráfico 10**). Quando correlacionado o IMC dos pacientes com o uso de hipoglicemiantes orais, percebe-se que não há correlação entre sobrepeso e a necessidade de hipoglicemiantes orais (OR=1,06) (**Gráfico 11**). Interessante notar que o uso de sulfoniluréias é contraindicado para pacientes com DMT1 pois estes não apresentam células beta-pancreáticas funcionantes. Sendo assim, possivelmente este participante possuía DMT2 e tenha respondido erroneamente ao formulário. Quando o questionário deste participante foi avaliado, o mesmo foi identificado como o participante X, previamente apresentado, com o diagnóstico tardio de DM1, ausência do uso de insulina rápida ou lenta, e utilização de sulfonilureias.

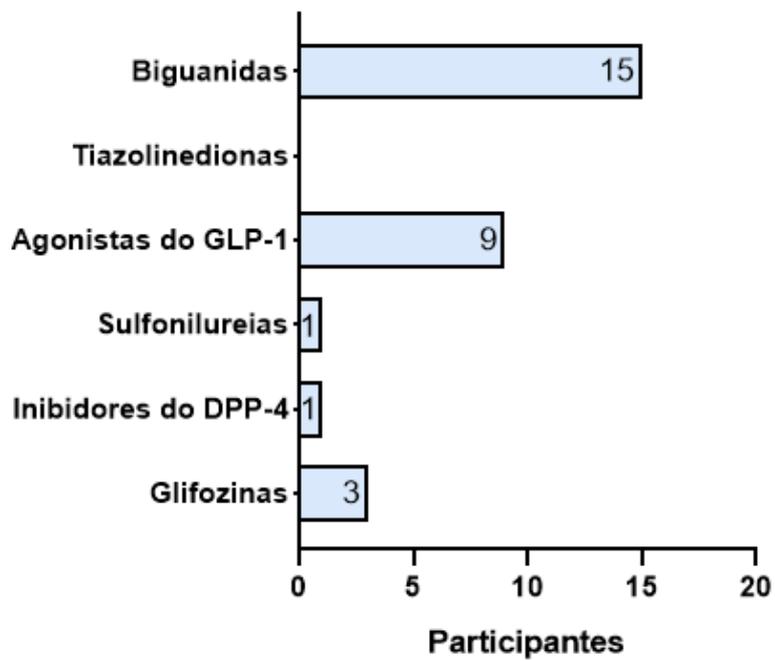


Gráfico 10 - Distribuição dos participantes que utilizam hipoglicemiantes orais

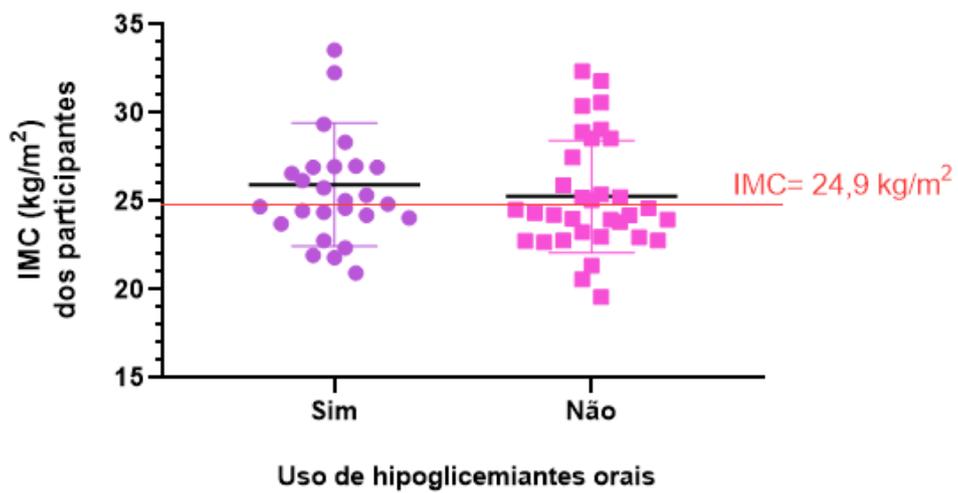


Gráfico 11 - Correlação entre IMC e uso de hipoglicemiantes orais

5.3 INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2

A correlação entre os piores desfechos clínicos de paciente com DMT2 e a infecção pelo SARS-CoV-2 é crescente desde o início da pandemia. A infecção pelo vírus desencadeia uma série de alterações metabólicas, sendo a hiperglicemia o principal fator responsável pelo maior tempo de internação hospitalar, desenvolvimento de infecção pulmonar secundária, tromboembolismo e embolia pulmonar, síndrome de angústia respiratória aguda, maior necessidade de internação em CTI bem como necessidade de ventilação mecânica em pacientes com DMT2 (42). No entanto, a literatura carece de dados associados ao pior desfecho clínico de pacientes com DMT1 com COVID-19. Portanto, os participantes foram avaliados quanto ao tipo de diagnóstico, perfil profissional, sintomas, tempo de duração dos sintomas, medicações utilizadas para o tratamento do COVID-19, necessidade de internação bem como complicações associadas a essa e controle glicêmico no período da doença.

Em relação ao diagnóstico, 76,67% dos participantes (n=46) afirmaram ter exame do PCR (do inglês, *polymerase chain reaction*) para COVID-19 positivo, 11,67% dos participantes exame sorológico positivo (n=7) e 11,67% relataram ter realizado ambos os exames PCR e sorológico para diagnóstico da doença (n=11,67%). Observou-se, portanto, que a maior parcela de indivíduos obteve seu diagnóstico por meio do método padrão-ouro para COVID-19 (**Gráfico 12**).

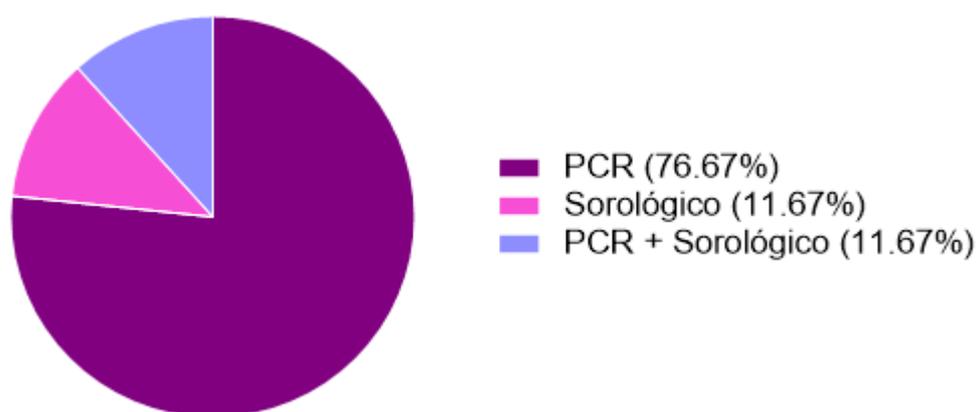


Gráfico 12 - Distribuição dos participantes em relação ao tipo de diagnóstico de COVID-19

A fim de identificar um viés de seleção e levando em consideração a alta transmissibilidade do SARS-CoV-2 em locais específicos de tratamento (LET) de pacientes com COVID-19, os participantes foram questionados se profissionais de saúde e atuantes em LTE. Dessa forma, observou-se que a maior proporção de participantes não era profissional de saúde (66,67%, n=40) e dos que eram, apenas 8,33% (n=5) atuava em locais específicos de tratamento de pacientes com COVID-19, enquanto 25% (n=15) apesar de profissionais de saúde, não atuavam em LTE (**Gráfico 13**). Tais dados são interessantes haja visto piores desfecho clínicos associados à internação entre profissionais de saúde atuantes na linha de frente de combate ao novo coronavírus.

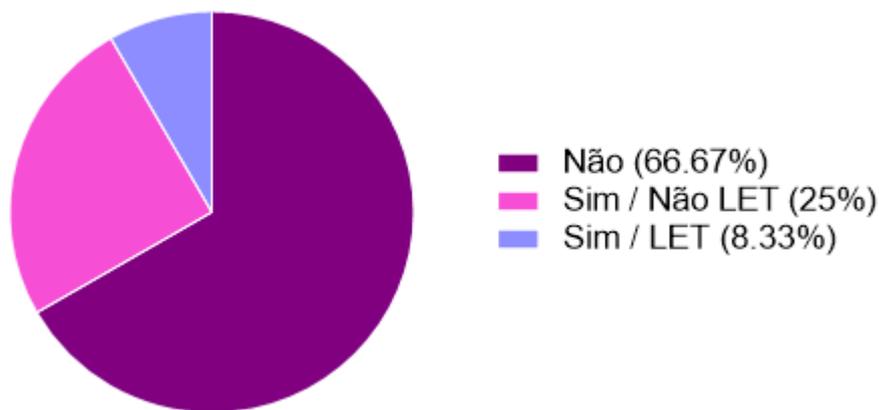


Gráfico 13 - Distribuição dos participantes enquanto profissionais de saúde

Dados da literatura demonstram que não parece haver qualquer susceptibilidade de pacientes com DMT1 a maior probabilidade de infecção pelo SARS-CoV-2 (19, 43). Quando infectados, esses pacientes geralmente apresentam os mesmos sintomas de COVID-19 se comparados à população geral (tosse seca, náuseas, vômitos e febre) (44), embora possuam risco aumentado relacionado à doença similar aos riscos de pacientes com DMT2 (45). Quando perguntados em relação aos sintomas de COVID-19, foi observado que a maior parte dos participantes relataram presença de cefaleia (78,33%, n= 47) e mialgia (68,33%, n= 41), seguidas em ordem decrescente por anosmia (61,66%, n=37), coriza (60%, n=36), ageusia (56,41%, n=34), tosse (55%, n=33), calafrios (50%, n=30), diarreia (36,66%, n=22),

febre > 37,8°C (30%, n=18), dor de garganta (22,33%, n=17), dispneia (22,33%, n=14), lipotimia (23,33%, n=14), vômitos e/ou náuseas (18,33%, n=11) e nenhum sintoma (zero participantes) (**Gráfico 14**).

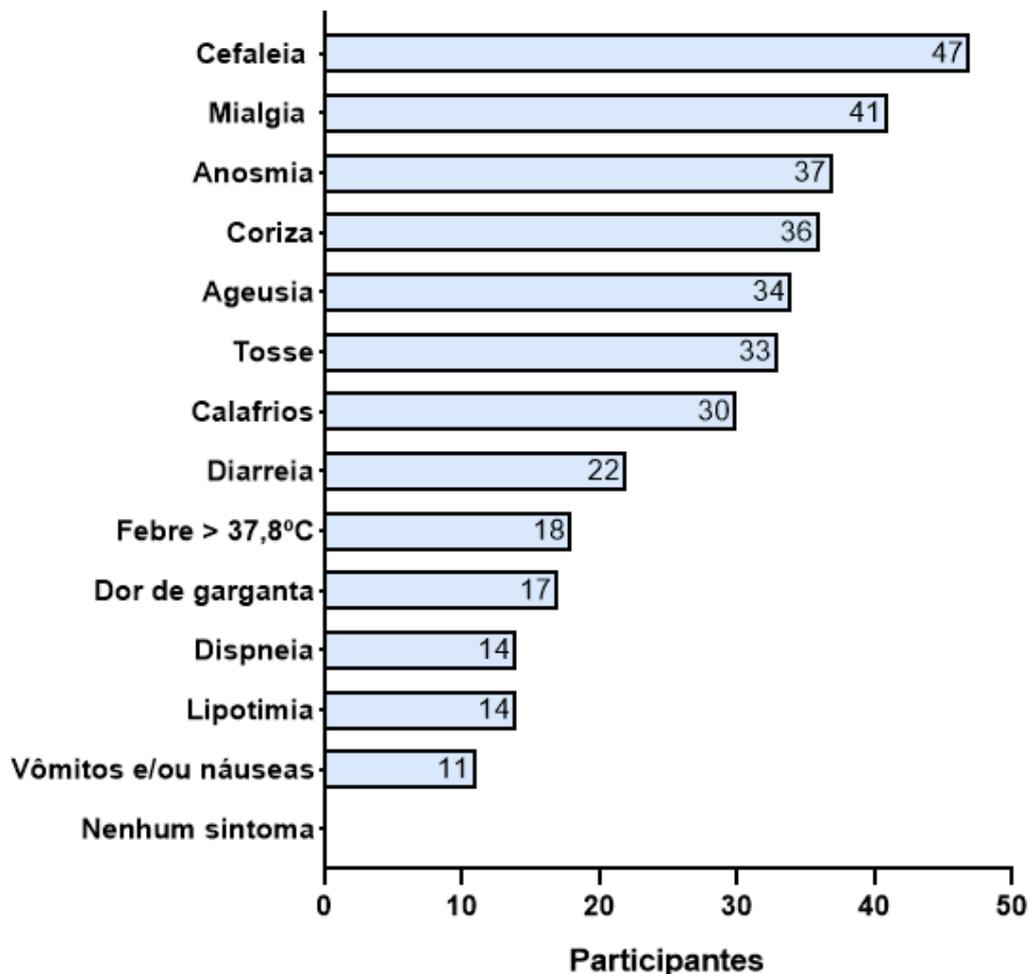


Gráfico 14 - Sintomas dos participantes com COVID-19

De acordo com a OMS, os diferentes sintomas de COVID-19 geralmente iniciam de 5 a 6 dias após exposição ao vírus durando até 14 dias em casos leves a moderados, enquanto que em casos graves a recuperação pode ocorrer em 6 semanas ou mais. Dados da literatura revelam que um dos sintomas ou problemas que podem aparecer em pacientes com DM com infecção por COVID-19 é chamado de síndrome pós-COVID-19, que é definida como sintomas ou problemas que persistem por 12 semanas ou mais após o COVID-19 (45). O sintoma mais prevalente

e duradouro em pacientes diabéticos é a exaustão, que compartilha semelhanças com a síndrome da fadiga crônica (45). Nesse sentido, os pacientes foram avaliados quanto à duração dos sintomas do COVID-19. Pode-se observar que a maior proporção de pacientes apresentou duração de sintomas inferior a 2 semanas, conforme evidenciado na literatura (71,66%, n=43) enquanto uma parcela menor apresentou sintomas durando mais de 14 dias (18,33%, n=11) (**Gráfico 15**). Uma vez que o questionário não solicitava o tempo de duração para cada sintoma separadamente, não foi possível identificar isoladamente os sintomas mais duradouros para este último grupo de participantes.

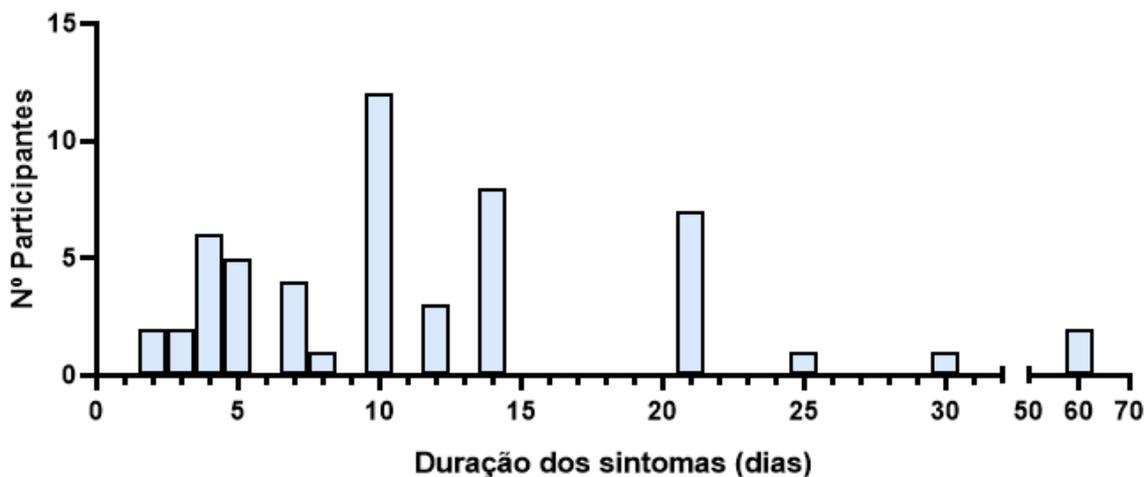


Gráfico 15 - Duração dos sintomas

Durante o período da pandemia (2020-2021), diversos tratamentos emergiram a fim de mitigar os sintomas da infecção pelo SARS-CoV-2, visando principalmente evitar internações e desfechos irreversíveis, como óbito. Dentre os principais fármacos utilizados encontram-se agentes antivirais, antibióticos, antiparasitários, imunossuppressores, e sintomáticos. Dessa forma, foram avaliados os principais medicamentos utilizados pelos participantes da pesquisa durante a infecção pelo coronavírus. Desses, a ivermectina foi o medicamento mais utilizado (66,66%, n=40), seguida por antibióticos (azitromicina) (61,66%, n=37), vitamina D (48,33%, n=29), zinco (48,33%, n=29), sintomáticos (38,33%, n=23), corticoides (25%, n=15), anticoagulantes (18,33%, n=11), nitazoxanida (16,66%, n=10), outros não

especificados (13,33%, n=8), hidroxicloroquina (6,66%, n=4), e não houve pacientes que não tenham realizado nenhuma medicação (**Gráfico 16**).

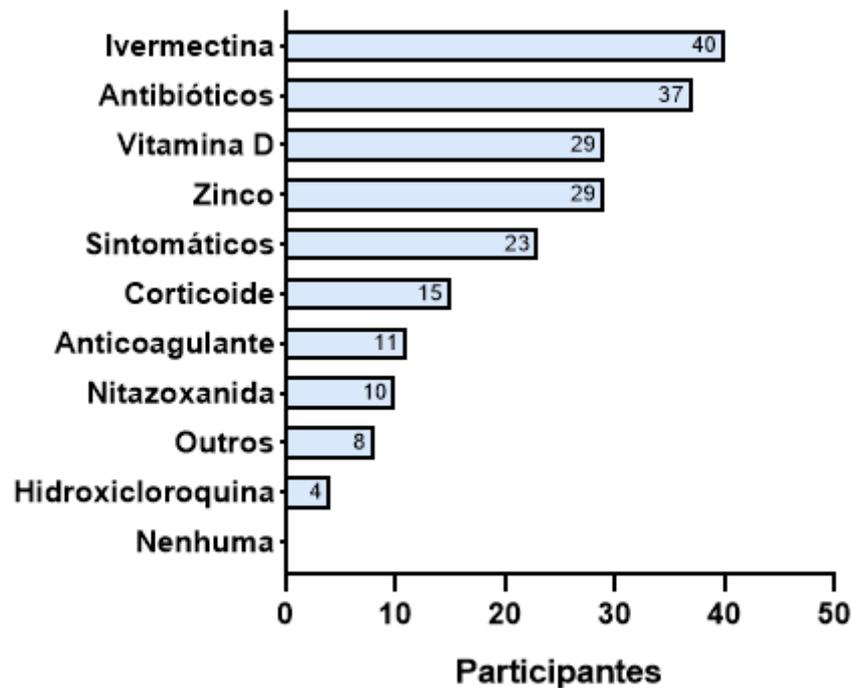


Gráfico 16 - Medicamentos utilizados durante o COVID-19

A hidroxicloroquina e a cloroquina, usados para tratar condições reumatológicas e malária, foram os primeiros medicamentos sugeridos para tratar os sintomas do COVID-19 durante a pandemia. Atualmente, mais de 80 trials foram realizados ao redor do mundo utilizando tais medicamentos para tratamento de pacientes com sintomas leves e moderados de COVID-19 ambulatorialmente (46). Um estudo com 1561 pacientes em uso de hidroxicloroquina para tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2 evidenciou que o medicamento não preveniu os sintomas após exposição ao vírus e não reduziu a mortalidade dos pacientes em comparação a 3155 pacientes tratados de maneira habitual (47). Interessante observar que ainda que os dados dos participantes tenham sido obtidos no período da pandemia, no qual havia escassez de literatura demonstrando ineficácia da hidroxicloroquina ou diversos trabalhos controversos acerca de seu uso, apenas 4 participantes da pesquisa referiram ter utilizado a medicação. Por outro lado, a maior proporção de participantes

relatou ter utilizado ivermectina, um agente antiparasitário que inibe a replicação de vírus in vitro. A hipótese do modelo antiviral da ivermectina sugeria um efeito inibitório sobre o SARS-CoV-2 em estágios iniciais da infecção. No entanto, dados de Popp e colaboradores do grupo Cochrane de Database avaliando 11 trials com 3409 participantes, demonstrou que, ambulatorialmente, há grande quantidade de evidência demonstrando que ivermectina não possui benefício para indivíduos com COVID-19 (48). No entanto, para pacientes hospitalizados, ainda não há evidências demonstrando certeza de que a ivermectina possa prevenir óbitos ou piora clínica. De forma interessante, os participantes da atual pesquisa apresentaram uso de ivermectina similar aos dados obtidos pelo estudo de Lazarus e colaboradores publicado na revista Nature (2023), que demonstraram utilização ineficaz de ivermectina por cerca de 79,5% de Brasileiros que tiveram COVID-19 (49).

Sabe-se que o pior controle glicêmico está relacionado com piores desfechos dada a maior severidade da infecção. Em indivíduos com COVID-19, ele pode amplificar a resposta imune, dificultar a secreção endógena de insulina e reduzir a oferta de glicose por induzir inflamação e produção de citocinas. Além disso, indivíduos com COVID-19 podem apresentar depleção de volume, imobilização, tratamento com hormônios esteróides ou ainda apresentar lesão renal aguda, fatores estes intensificados pela piora da glicemia. Um estudo do UK com 465 indivíduos demonstrou maior risco de mortalidade em pacientes com DMT1 que possuíam hemoglobina glicada acima de 10% (50). Sendo assim, os participantes foram questionados quanto ao controle glicêmico durante a infecção pelo SARS-CoV-2. Desses, 19 participantes relataram pior controle glicêmico (67,74%), 6 referiram semelhante controle (25,81%) e apenas 2 participantes (6,45%) afirmaram melhor controle glicêmico durante o período de COVID-19 (**Gráfico 17**).

Atualmente, o manejo do COVID-19 em pacientes com DMT1 inclui um controle glicêmico rigoroso com alvos de HbA1c <7%. No entanto, cabe ressaltar que o estudo foi conduzido durante o período de lockdown na pandemia, em que fatores psicossociais como aumento do estresse, ansiedade, redução de atividade física e ganho de peso contribuíram para a piora do índice glicêmico dos indivíduos em geral (50-51). Pacientes com DMT1, por exemplo, ficaram incapazes de continuar sua rotina de acompanhamento e foram obrigados a modificar o manejo de sua doença

crônica. Tal fato pode ser percebido pelo aumento no risco de cetoacidose diabética em pacientes com DMT1, mesmo os não infectados pelo SARS-CoV-2, devido a dificuldade de acesso à rede de saúde (52-53). Neste cenário, a telemedicina emergiu como uma possibilidade terapêutica haja visto que a maioria dos pacientes com DMT1 utilizam instrumentos de monitorização rápida da glicose e bombas de insulina facilmente analisados de maneira remota por médicos, que puderam sugerir e discutir com os pacientes o manejo do controle glicêmico (54). No entanto, quando questionados acerca de seu controle glicêmico, observou-se que a maior parte dos participantes da pesquisa apresentou pior controle glicêmico durante a infecção pelo SARS-CoV-2 (48,33%, n=29), enquanto 21,67% (n=13) apresentou controle semelhante e apenas 6,67% dos participantes relatou melhor controle glicêmico (n=4), corroborando os dados da literatura acerca do desbalanço glicêmico causado pela infecção do novo coronavírus. Importante destacar a grande parcela de indivíduos que não soube responder acerca de seu controle glicêmico (23,33%, n=14), provavelmente por dificuldades na autopercepção da glicemia durante a pandemia devido à melhores desfechos clínicos ou mesmo à ausência de dados laboratoriais no período da infecção.

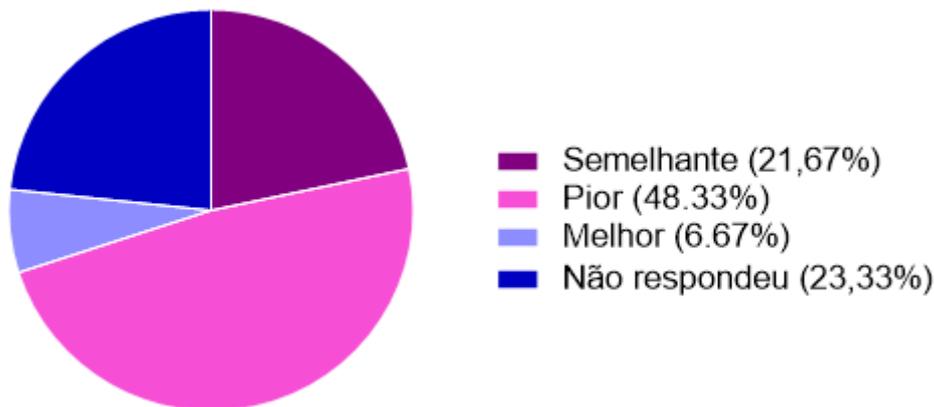


Gráfico 17 - Controle glicêmico durante o COVID-19

A “hiperinflamação sistêmica”, conhecida como tempestade de citocinas, é frequentemente responsável pelo curso grave da doença e pela rápida deterioração do quadro clínico. É um estado de inflamação sistêmica descontrolada causada por excesso de citocinas e leva à falência de múltiplos órgãos e às vezes até à morte. Várias citocinas estão envolvidas no seu desenvolvimento, incluindo as famílias IL-1,

IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e IFN- γ (55). McGonagle e colaboradores concluíram que a tempestade de citocinas no COVID-19 é o resultado da incapacidade do sistema imunológico de eliminar o vírus (56). No epitélio alveolar, a infecção pelo SARS-CoV-2 leva ao desenvolvimento de complicações pulmonares, em especial a hipóxia. Além disso, o estado de hiperglicemia crônica pode provocar fibrose intersticial e microangiopatia capilar que causam ambas uma disfunção pulmonar obstrutiva e restritiva com redução da capacidade vital forçada, volume expiratório forçado em 1 seg (FEV1) e elasticidade do tecido pulmonar resultando no desenvolvimento da síndrome de angústia respiratória aguda (SDRA) (57-58). Diversos estudos apontam que, devido à hiperglicemia, pacientes com DM apresentam piores desfechos clínicos, especialmente os hospitalizados, como maior período intra-hospitalar, necessidade de suporte de oxigênio, infecção pulmonar secundária, tromboembolismo e embolia pulmonar, e síndrome de angústia respiratória aguda. Assim, os participantes foram questionados acerca da necessidade de internação durante o período da doença. Interessante observar que apenas 5 indivíduos (8,34%) relataram necessidade de internação devido à infecção pelo SARS-CoV-2 (**Gráfico 18**). Dois dos indivíduos relataram intensa dificuldade no controle glicêmico enquanto hospitalizado e após, outro relatou desenvolvimento de sequelas pós-COVID e outro correspondeu ao participante X que necessitou de suporte ventilatório durante a hospitalização. Interessante perceber que o pior desfecho apresentado no estudo correspondeu ao participante que apresentava DMT2, embora erroneamente identificado com DMT1. A literatura extensivamente discute acerca de piores desfechos clínicos em pacientes com DMT2 hospitalizados, no entanto, poucos estudos foram realizados com o perfil de pacientes com DMT1. A revisão sistemática e de meta-análise realizada pelo grupo de Shafiee (2022), comparando o desfecho clínico de pacientes com COVID portadores de diabetes tipo 1 e tipo 2, demonstrou que pacientes com diabetes tipo 1 apresentam melhor prognóstico para mortalidade do que os de tipo 2 (59). Assim, os dados observados no estudo são concordantes com a literatura. Importante ressaltar que trata-se apenas de 1 caso no estudo, sendo fundamental novos trabalhos comparando os perfis de ambos os pacientes DMT1 e DMT2 hospitalizados. Além disso, importante ressaltar que um dos 5 participantes hospitalizados correspondia a um profissional de saúde. Quando correlacionados os dados referentes à idade dos pacientes e a necessidade de internação, foi observado a chance de internação de

pacientes com mais de 50 anos de idade é 6,8X a chance daqueles com menos de 50 anos (OR=6,85; $X^2=4,007$; 95% IC 0,91-46,69; $p<0,05$). (Gráfico 19).

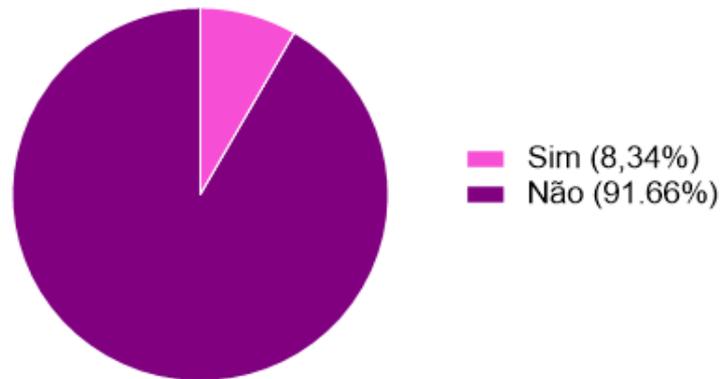


Gráfico 18 - Participantes que necessitaram internação durante o COVID-19

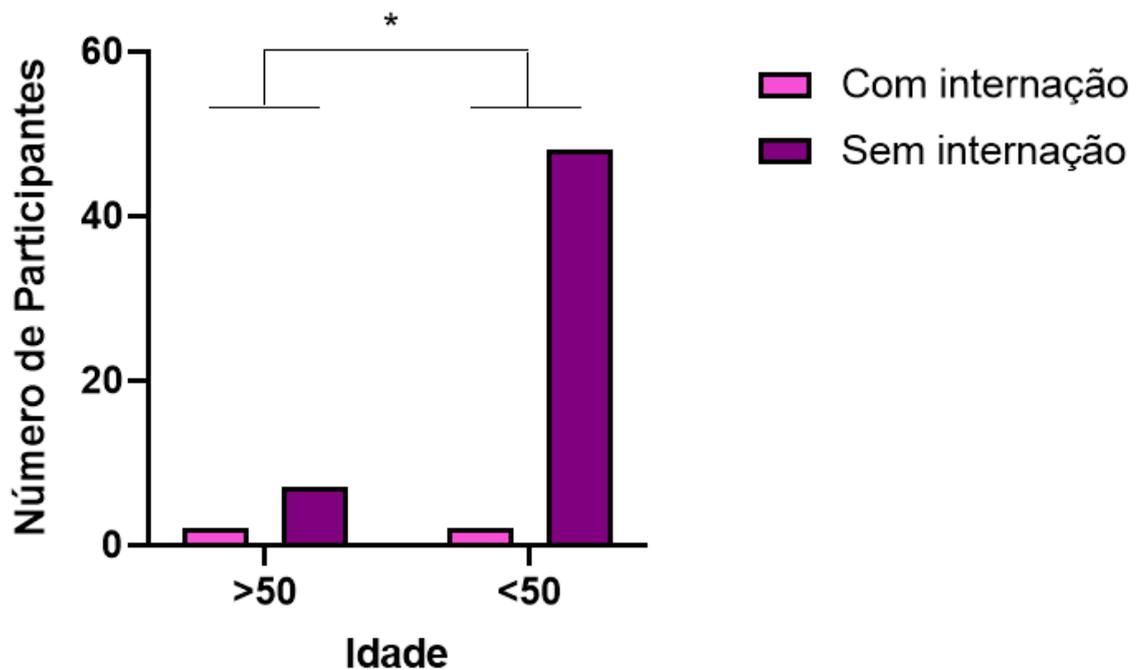


Gráfico 19 - Correlação entre necessidade de internação e idade dos participantes

A síndrome de COVID-19 longa ou Pós-COVID refere-se aos sobreviventes da doença que apresentam alguma manifestação clínica dentro de 4 meses do início dos sintomas (60). Evidências emergentes mostram que na fase pós-aguda da COVID-

19, a chamada COVID longa, podemos observar hiperglicemia transitória, diabetes de início recente e até cetoacidose diabética; entretanto, novos estudos prospectivos são necessários para avaliar e acompanhar sintomas e possíveis sequelas de pacientes em recuperação da COVID-19. Nesse sentido, foi oferecido aos participantes da pesquisa uma caixa de comentários livres para que relatasse quaisquer informações que julgasse importante acerca do período de infecção pelo SARS-CoV-2, que não tenham sido avaliadas pelo questionário. A partir das respostas obtidas foi interessante observar que 6 participantes relataram intensa dificuldade de controle glicêmico no período pós-infecção, incluindo a necessidade no aumento da dose de insulina. O paciente X, identificado posterior com DMT2, relatou a necessidade de iniciar insulina uma vez que utilizava apenas hipoglicemiantes orais para controle da DMT2, corroborando os dados observados na literatura em relação ao descontrole glicêmico causado pela infecção, tanto em paciente DMT1 quanto DMT2. Além disso, 6 pacientes relataram ter sintomas da COVID longa com desenvolvimento de hipotireoidismo, dor articular, aumento na frequência de infecções urinárias, fadiga, distúrbios hepáticos, manutenção da anosmia e ageusia, insuficiência cardiopulmonar leve, e danos à imunidade. Em relação aos pacientes internados, um ainda afirmou que desenvolveu retinopatia diabética no período pós-COVID associada à doença. Por outro lado, um dos participantes relatou nos comentários que seu desfecho clínico somente foi positivo uma vez que seu tratamento foi ambulatorial, em casa, com rigoroso controle glicêmico.

A metformina é amplamente utilizada no tratamento da DMT2 bem como de pacientes com síndrome dos ovários policísticos, sendo conhecida por alterar o metabolismo da glicose. Embora o mecanismo de ação não esteja completamente elucidado, estudos demonstram que a mesma pode atuar como agente antiviral contra o SARS-CoV-2 *in vivo* e *in vitro*. Esses estudos sugerem que a metformina pode ser utilizada como opção terapêutica para pacientes com COVID-19 e DM, bem como para os que possuem as sequelas agudas pós-infecção pelo SARS-CoV-2 (61). De maneira interessante, foi observado no presente estudo que, apesar de serem participantes exclusivamente portadores de DM1, cujo principal tratamento é a reposição exógena de insulina, 15 participantes (25%) faziam uso de metformina, o que pode ter contribuído para melhores desfechos e controle glicêmico no período de doença evitando a necessidade de internação.

Por fim, é necessário ressaltar as principais limitações do estudo. Inicialmente, haja visto que as doses da vacina contra a COVID-19 começaram a ser disponibilizadas em meados do período do estudo, não foi possível distinguir os efeitos benéficos da vacina dos desfechos positivos em relação à necessidade de internação dos participantes. Além disso, o estudo foi qualitativo realizado com perguntas categóricas (sim x não), portanto, carece de dados acerca do controle glicêmico dos pacientes (ex: hemoglobina glicada) a fim de identificar maiores correlações entre a severidade dos sintomas e a evolução clínica da infecção. Por fim, o autopreenchimento e dificuldade de interpretação do questionário podem ter prejudicado a avaliação na medida em que não revelam claramente os dados clínicos ou evolução dos pacientes no curso da infecção, como observado na questão do uso de insulina lenta, ou ainda na inclusão do paciente X na pesquisa embora fosse um paciente com DMT2.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo realizado com 60 participantes portadores de DMT1 no período de 2020 a 2021, durante o auge da pandemia, revelou pior controle glicêmico destes indivíduos durante a infecção pelo SARS-CoV-2 com desenvolvimento de sequelas pós-COVID. Conforme observado na literatura, o estudo demonstrou que a história prévia de DMT1 não é fator determinante para internação hospitalar, no entanto, a infecção pelo SARS-CoV-2 impôs maiores riscos, como desbalanço glicêmico, e piores desfechos em pacientes com tal comorbidade. Apesar da elevada mortalidade intra-hospitalar observada na literatura em pacientes portadores de DM com COVID-19, poucos estudos apresentam a evolução clínica ambulatorial desses pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e a incidência desses indivíduos que são hospitalizados pelo COVID-19. Dessa forma, novos estudos como esse são fundamentais para elucidar o real risco de hospitalização de pacientes com DMT1 infectados pelo novo coronavírus.

7. REFERÊNCIAS

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID- 19 epidemic. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Feb 21];25(3):278. Available from: [/pmc/articles/PMC7169770/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4158999/)
2. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1966 [cited 2024 Feb 21];1(7428):76–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4158999/>
3. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. NextStrain: Real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics*. 2018 Dec 1;34(23):4121–3.
4. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2024 Feb 21];579(7798):270–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/>
5. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2024 Mar 12];77(16):8801–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12885899/>
6. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2024 Feb 21];395(10223):514–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986261/>
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2024 Feb 21];382(13):1199–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/>
8. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28 [Online ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. *J Emerg Med* [Internet]. 2020 Apr [cited 2024 Mar 12];58(4):711. Available from: [/pmc/articles/PMC7266766/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/)
9. Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP. Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses: past, present, and future. *Epidemiology* [Internet]. 2005 Nov [cited 2024 Feb 21];16(6):791–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16222170/>
10. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China,

- from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Mar 12];92:214–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007643/>
11. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 16];127(S 01):S1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860923/>
 12. Filippi CM, Von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes* [Internet]. 2008 Nov [cited 2024 Mar 12];57(11):2863–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18971433/>
 13. Duncan BB, Cousin E, Naghavi M, Afshin A, França EB, Passos VMDA, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil: a global burden of disease study 2017. *Popul Health Metr* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2024 Mar 12];18(Suppl 1). Available from: [/pmc/articles/PMC7526086/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161990/)
 14. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* (London, England) [Internet]. 2020 Apr 11 [cited 2024 Mar 12];395(10231):1225–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178769/>
 15. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Mar 12];109(5):531–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161990/>
 16. 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* [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2024 Mar 12];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345579/>
 17. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Mar 12];8(6):546–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334646/>
 18. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Mar 12];36(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233013/>
 19. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Mar 12];8(9):782–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32687793/>

20. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Sep 19];162:108132. Available from: [/pmc/articles/PMC7118535/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387864/)
21. Michalakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Mar 12];14(4):469–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387864/>
22. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Mar 12];14(4):513–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388331/>
23. Pitocco D, Tartaglione L, Viti L, Di Leo M, Manto A, Caputo S, et al. Lack of type 1 diabetes involvement in SARS-COV-2 population: Only a particular coincidence? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 16];164:108220. Available from: [/pmc/articles/PMC7236722/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388331/)
24. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 16];43(6):867. Available from: [/pmc/articles/PMC7103097/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388331/)
25. Garces TS, Sousa GJB, Cestari VRF, Florêncio RS, Damasceno LLV, Pereira MLD, et al. Diabetes como um fator associado ao óbito hospitalar por COVID-19 no Brasil, 2020. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2022 May 30 [cited 2024 Mar 12];31(1):e2021869. Available from: <https://www.scielo.br/j/ress/a/TgMCRyDWLvyHVm9nxg3rq7v/>
26. Östman J, Lönnberg G, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Schnell AE, et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *J Intern Med* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 22];263(4):386–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18205768/>
27. Wilson RM, Van der Minne P, Deverill I, Heller SR, Gelsthorpe K, Reeves WG, et al. Insulin dependence: problems with the classification of 100 consecutive patients. *Diabet Med* [Internet]. 1985 [cited 2024 Feb 22];2(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2952412/>
28. Tatti P, Pavandeep S. Gender Difference in Type 1 Diabetes: An Underevaluated Dimension of the Disease. *Diabetol* 2022, Vol 3, Pages 364-368 [Internet]. 2022 Jun 20 [cited 2024 Feb 22];3(2):364–8. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-4540/3/2/27/htm>

29. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, Hofer SE, Schober E, Holl RW. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 22];99(8):738–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812301/>
30. De Vries L, Bar-Niv M, Lebenthal Y, Tenenbaum A, Shalitin S, Lazar L, et al. Changes in weight and BMI following the diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Acta Diabetol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 22];51(3):395–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158774/>
31. Ciężki S, Kurpiewska E, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Multi-Faceted Influence of Obesity on Type 1 Diabetes in Children - From Disease Pathogenesis to Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Jun 16 [cited 2024 Feb 22];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35784568/>
32. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 22];13(9):981–1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092612/>
33. Gomes MB, Conte D, Drummond KRG, Mallmann F, Pinheiro AA, Leal FSL, et al. Overweight/obesity in adolescents with type 1 diabetes belonging to an admixed population. A Brazilian multicenter study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Feb 21];14(1):1–10. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-021-00759-9>
34. Pesquisa do IBGE mostra aumento da obesidade entre adultos [Internet]. [cited 2024 Mar 12]. Available from: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>
35. Nunes MA, Olinto MTA, Barros FC, Camey S. Influência da percepção do peso e do índice de massa corporal nos comportamentos alimentares anormais. *Brazilian J Psychiatry* [Internet]. 2001 Mar [cited 2024 Mar 12];23(1):21–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/BWp8dKZycyj5C9VYfRqZSYD/abstract/?lang=pt>
36. Santos A de L, Cecílio HPM, Teston EF, de Arruda GO, Peternella FMN, Marcon SS. Complicações microvasculares em diabéticos Tipo 2 e fatores associados: inquérito telefônico de morbidade autorreferida. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 12];20(3):761–70. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/BPqxRJZkHdd6x4D4jgzDdFh/?lang=pt>

37. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2024 Feb 21];27(suppl_1):s84–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.2007.S84>
38. Esteves JF, Kramer CK, de Azevedo MJ, Stolz AP, Roggia MF, Larangeira A, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2009 [cited 2024 Feb 21];55(3):268–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19629344/>
39. Manuscript A. *Schizophrenia*. Vol. 354. 2014. 221–246 p.
40. Francisca Eyzaguirre C, Codner E. [Insulin analogues: searching for a physiological replacement]. *Rev Med Chil* [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Feb 21];134(2):239–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16554934/>
41. Lima Gabbay MDA. [Adjunctive therapies to glycaemic control of type 1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 Feb 21];52(2):279–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18438538/>
42. de Sá-Ferreira CO, da Costa CHM, Guimarães JCW, Sampaio NS, de Moraes Lopes Silva L, de Mascarenhas LP, et al. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far? *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Dec 16];322(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34779657/>
43. d'Annunzio G, Maffei C, Cherubini V, Rabbone I, Scaramuzza A, Schiaffini R, et al. Caring for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) statements during COVID-19 pandemic. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Mar 12];168. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827594/>
44. Nassar M, Nso N, Baraka B, Alfshawy M, Mohamed M, Nyabera A, et al. The association between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Mar 12];15(1):447–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33592371/>
45. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Jordan Smith T, Lestourgeon LM, Jaser SS, et al. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Mar 12];44(2):526–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268335/>

46. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* [Internet]. 2020 Apr 8 [cited 2024 Mar 12];369. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269046/>
47. P H, M M, L L, JL B, N S, JR E, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2024 Mar 12];383(21):2030–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031652/>
48. Popp M, Reis S, Schießer S, Hausinger RI, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID- 19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2024 Mar 12];2022(6). Available from: </pmc/articles/PMC9215332/>
49. Lazarus J V., Wyka K, White TM, Picchio CA, Gostin LO, Larson HJ, et al. A survey of COVID-19 vaccine acceptance across 23 countries in 2022. *Nat Med* 2023 292 [Internet]. 2023 Jan 9 [cited 2024 Mar 12];29(2):366–75. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02185-4>
50. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Mar 12];8(10):823–33. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213858720302710/fulltext>
51. Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, Schroijen M, Jazet I, Nijhoff MF, et al. Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemc control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ open diabetes Res care* [Internet]. 2021 Jan 11 [cited 2024 Mar 12];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431602/>
52. Beliard K, Ebekozién O, Demeterco-Berggren C, Alonso GT, Gallagher MP, Clements M, et al. Increased DKA at presentation among newly diagnosed type 1 diabetes patients with or without COVID-19. *J Diabetes* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Mar 12];13(3):270–2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1753-0407.13141>
53. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffeis C, Scaramuzza A. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Mar 12];43(11):2870–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778554/>
54. Trevisani V, Bruzzi P, Madeo SF, Cattini U, Lucaccioni L, Predieri B, et al. COVID-19 and Type 1 Diabetes: Concerns and Challenges. *Acta Bio Medica Atenei Parm* [Internet]. 2020 Sep 11 [cited 2024 Mar 2];91(3):e2020033. Available from: </pmc/articles/PMC7716973/>

55. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Mar 12];69(6):1135–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28217930/>
56. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Mar 12];19(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251717/>
57. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Mar 12];92(5):491–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056249/>
58. Zou XZ, Gong ZC, Liu T, He F, Zhu TT, Li D, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition afforded by activation of LOX-1/ TGF- β 1/KLF6 signaling pathway in diabetic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Mar 12];44:70–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315789/>
59. Shafiee A, Teymouri Athar MM, Nassar M, Seighali N, Aminzade D, Fattahi P, et al. Comparison of COVID-19 outcomes in patients with Type 1 and Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Mar 15];16(6):102512. Available from: </pmc/articles/PMC9135641/>
60. Raveendran A V., Misra A. Post COVID-19 Syndrome (“Long COVID”) and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Mar 12];15(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384972/>
61. McCarthy MW. Metformin as a potential treatment for COVID-19. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2023 Jul 3 [cited 2024 Mar 12];24(10):1199–203. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2023.2215385>

ANEXO A - Formulário “Estudo sobre a Covid-19 e principais fatores de risco para complicações”

Convite-Pesquisa Covid 19 e Diabetes

Você está sendo convidado a participar da pesquisa "Impacto do diabetes associado a Covid-19", a qual está sendo realizada por uma equipe de pesquisadores da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Sua contribuição ajudará a analisar o efeito do diabetes em pacientes acometidos pela Covid-19.

A participação será efetivada pelo preenchimento do questionário digital disponível abaixo, em 5 a 10 minutos. Leia o Termo de Consentimento abaixo. Ao clicar no botão aceito, ao final do TCLE, você firmará seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar desta pesquisa. Seus dados serão enviados ao clicar no botão ENVIAR ao final do questionário.

***Obrigatório**

1. Endereço de e-mail *

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa "Impacto do diabetes associado a Covid-19": a qual está sendo realizada por uma equipe de pesquisadores da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Sua contribuição ajudará a analisar o efeito do diabetes em pacientes acometidos pela Covid-19. A participação será efetivada pelo preenchimento do questionário digital disponível no link anexo. Este questionário é anônimo e todas as informações prestadas são sigilosas e os dados/informações serão divulgados agregados em publicações e eventos científicos, de forma a evitar qualquer possibilidade de identificação. Sua participação é voluntária e não é obrigatória. Alertamos que pode existir um risco, embora mínimo, de sentir-se desconfortável com alguma pergunta, caso isso ocorra, sinta-se livre para não responder ou interromper sua participação. É assegurado o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre a pesquisa e suas consequências, tudo que queira saber antes, durante e após a sua participação.

O principal benefício deste estudo é produzir conhecimento científico relacionado a associação de diabetes a pandemia de COVID-19. A pesquisa é constituída por perguntas sobre as suas condições clínicas, sinais e sintomas da Covid-19 e medicações em uso habitual do diabetes. Caso tenha dúvidas quanto a condução ética, poderá contactar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), o qual é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O tempo estimado para o preenchimento de todas as questões é de aproximadamente cinco minutos e você poderá realizar a pesquisa em qualquer local com acesso à internet.

Ao clicar no botão ENVIAR, no final do questionário, você firmará seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar desta pesquisa. O CEP do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle é localizado no hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 15:00hs. Qualquer dúvida no preenchimento do questionário ou referente ao estudo, entre em contato com o pesquisador: Dra. Esther Cytrynbaum Young -5261359-5, pelo e-mail: youngesther91@gmail.com ou telefone: (21) 22568335 e/ou Pesquisadora: Solange Travassos de Figueiredo-5261198-1 /e-mail: solangetravassos@icloud.com Telefones da pesquisadora: 24840470. Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Gaffrée e Guinle: (CEP- HUGG): Endereço: Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rua Mariz e Barros 775, Tijuca. Rio de Janeiro, CEP: 20.270-004. Entrada pela ortopedia, 4 andar, TEL: 22645177.

Agradecemos a sua participação.

Dra Esther Cytrynbaum Young/CRM: 5261359-5 _____

Dra Solange Travassos de Figueiredo/CRM: 5261198-1 _____

2. Você aceita participar da pesquisa? *

Marcar apenas uma oval.

SIM

NÃO

3. Nome completo

4. Data de nascimento *

5. Sexo

Marcar apenas uma oval.

Feminino

Masculino

6. Peso

7. Altura

8. Raça

Marcar apenas uma oval.

Negra

Branca

Parda

Outro

9. 1. Você apresenta DIABETES

Marcar apenas uma oval.

Tipo 1

Tipo 2

Diabetes gestacional

Outros tipos

10. 2. Apresenta alguma complicação do diabetes?

Marcar apenas uma oval por linha.

	Sim	Não
Complicação renal (nefropatia diabética)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Complicação oftalmológica (retinopatia diabética)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Complicação neurológica (neuropatia diabética)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Complicação cardiovascular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Não apresenta complicações	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apresenta 2 ou mais complicações	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. 3. Há quanto tempo você apresenta diabetes

Marcar apenas uma oval.

- < 5 anos
- 5 a 10 anos
- 10 a 20 anos
- 20 a 30 anos
- 30 a 40 anos
- > 40 anos

12. 4. Você utiliza insulina rápida para tratamento do DM? Qual tipo?

Marcar apenas uma oval.

- Não
- Insulina Humana Regular
- Análogo de insulina rápida: Humalog (Lispro)
- Análogo de insulina rápida: Novorápid (Aspart)
- Análogo de insulina rápida: Glulisina (Apidra)
- Análogo de insulina ultrarrápida: Fiasp (Aspart)
- Insulina inalada: Afrezza

13. 5. Você utiliza insulina lenta para tratamento do DM? Qual tipo?

Marcar apenas uma oval.

- Não
- Insulina Humana NPH (Humulin N)
- Insulina Glargina (Basaglar ou Lantus)
- insulina Glargina U300 (Toujeo)
- Insulina Detemir (Levemir)
- Insulina Degludeca (Tresiba)

14. 6. Você utiliza algum destes medicamentos para o DM?

Marcar apenas uma oval por linha.

	Sim	Não
Sulfonilureias: Diamicron (Glicazida), Daonil (Glibenclamida), Amaryl (Glimeperida)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Biguanidas: Glifage (Cloridrato de Metformina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tiazolinedionas: Pioglic (Pioglitazona)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inibidores do DPP4: Januvia (Sitagliptina), Galvus (Vildagliptina), Onglyza (Saxagliptina), Tryenta (Linagliptina), Nesina (Alogliptina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Agonistas do GLP-1: Victoza (Liraglutida), Lixumya (Lixisenatide)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Glifozinas: Forxiga (Dapaglifozina), Jardiance (Empaglifozina), Invokana (canaglifozina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15. 7. Você utiliza alguma destas associações de medicamentos

Marque todas que se aplicam.

- Janumet (Januvia+ Metformina)
- Galvus met (Galvus+ Metformina)
- Tryenta Duo (Tryenta+ Metformina)
- Nesina met (Nesina+Metformina)
- Nesina Pio (Nesina+ Pioglitazona)
- Kombiglyse (Saxagliptona+ Metformina)
- Xigduo (Dapaglifozina + Metformina)
- Glyxambi (Empaglifozina+Linagliptina)
- Xultophy (insulina Degludeca + Liraglutide)
- Soliqua (insulina Glargina + Lixisenatide)
- Não

16. 8. Você apresentou algum destes sintomas? Marque Sim ou Não ao lado de cada sintoma. *

Marcar apenas uma oval por linha.

	Sim	Não
Diarréia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vômitos e/ou náuseas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor de garganta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sensação de desmaio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tosse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor de cabeça	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Falta de ar/ Dificuldade de respirar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coriza/nariz entupido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Perda do olfato (cheiro)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Perda do paladar (cheiro)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mialgias (dores no corpo)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mal estar ou "calafrios"	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Febre (temperatura maior que 37.8)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nenhum Sintoma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

17. 9. Você teve febre (temperatura maior que 37,8)? Por quantos dias?

18. 10. Se respondeu positivo a alguma pergunta anterior: há quanto tempo iniciou sintomas?

Marcar apenas uma oval.

- 1/02 a 29/02/2020
- 1/03 a 31/03/2020
- 1/04 a 30/04/2020
- 1/05 a 31/05/2020
- 1/06 a 30/06/2020
- 1/07 a 31/07/2020
- 1/08 a 31/08/2020
- 1/09 a 30/09/2020
- 1/10 a 31/10/2020
- após 31/10/2020

19. 11. Se você respondeu positivo a pergunta anterior, por quanto tempo duraram os sintomas?

20. 12. apresenta alguns dos itens abaixo?

Marcar apenas uma oval por linha.

	Sim	Não
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Encontra-se acima do peso? Sobrepeso (IMC>25) ou obesidade (IMC>30)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Problemas pulmonares crônicos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Problemas cardíacos graves	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cirrose ou doença crônica do fígado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Teve câncer nos últimos 5 anos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Insuficiência renal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Transplantados	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gestante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tratamento imunossupressor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

21. 13. Você é profissional da saúde?

Marcar apenas uma oval.

- Sim. Trabalho em local específico de tratamento para pacientes Covid-19
- Sim. Não trabalho em local específico de tratamento para pacientes Covid-19
- Não

22. 14. Você teve confirmação Covid-19

Marcar apenas uma oval.

- Não
- Sim

23. 15. Se a resposta a pergunta anterior foi positiva, como foi feito o diagnóstico da Covid-19?

Marque todas que se aplicam.

- PCR (exame do cotonete). Para ver a presença do vírus
- Exame sorológico (Sangue ou teste rápido no dedo) IGM ou IGG. Para ver imunidade
- PCR + Sorológico
- Apenas pelo quadro clínico
- Pelo quadro clínico associado a achados na Tomografia Tórax

Favor anexar foto dos exames que comprovaram o diagnóstico de covid-19. Caso prefira, pode enviar as fotos para o e-mail cendibarra@globo.com, colocando no assunto, exames pesquisa covid-19 .

24. *Marcar apenas uma oval.*

Opção 1

25. 16. Teve contato com alguém fora de casa suspeito ou confirmado de Covid-19?

Marcar apenas uma oval.

- Não
- Sim
- Não tenho certeza

26. 17. Tem algum caso suspeito ou confirmado de Covid-19 em sua casa?

Marcar apenas uma oval.

- Não
- Sim
- Não tenho certeza

27. 18. Se você teve alguém que apresentou Covid-19 em sua casa, suas manifestações e recuperação foi comparativamente:

Marcar apenas uma oval.

- Melhor
 Semelhante
 Pior

28. 19. Houve necessidade de internação?

Marcar apenas uma oval.

- Não
 Sim

29. 20. Houve necessidade de internação em Centro de Tratamento Intensivo (CTI) ?

Marcar apenas uma oval.

- Não
 Sim

30. 21. Se a resposta anterior foi sim, qual foi o tempo de internação:

Marcar apenas uma oval.

- < 5 dias
 5-10 dias
 10-20 dias
 20-30 dias
 Outro: _____

31. 22. Houve necessidade de ventilação mecânica?

Marcar apenas uma oval.

Não

Sim

32. 23. Teve alguma complicação crônica da Covid-19 ou da internação?

Marcar apenas uma oval.

Não

Sim

33. 24. Qual a medicação você utilizou para Covid-19? Selecione a opção ou opções

*

Marcar apenas uma oval por linha.

	Sim	Não
Sulfato de Hidroxicloroquina (Reuquinol)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ivermectina (Revectina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nitazoxanida (Annita)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Corticoide (Predisin, Prelone, Decadron, etc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antibióticos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apenas sintomáticos: medicação para febre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Não usei medicamento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anticoagulante (Xarelto, Clexane, Heparina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vitamina D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zinco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outros	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

34. 25. Durante a internação, qual medicação utilizou para tratamento do diabetes?

Marque todas que se aplicam.

- Manteve as medicações habituais para o diabetes
- Manteve o uso de insulina
- Iniciou insulina durante a internação
- Fez uso de insulina na veia

Outro: _____

35. 26. Como ficou seu controle glicêmico durante a internação

Marcar apenas uma oval.

- Melhor
- semelhante
- Pior

36. 27. Deseja fazer algum comentário adicional sobre Diabetes e ou Covid-19?

Opcional

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Impacto do diabetes associado a Covid-19”: a qual está sendo realizada por uma equipe de pesquisadores da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Sua contribuição ajudará a analisar o efeito do diabetes em pacientes acometidos pela Covid-19. A participação será efetivada pelo preenchimento do questionário digital disponível no link anexo. Este questionário é anônimo e todas as informações prestadas são sigilosas e os dados/informações serão divulgados agregados em publicações e eventos científicos, de forma a evitar qualquer possibilidade de identificação. Sua participação é voluntária e não é obrigatória. Alertamos que pode existir um risco, embora mínimo, de sentir-se desconfortável com alguma pergunta, caso isso ocorra, sinta-se livre para não responder ou interromper sua participação. É assegurado o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre a pesquisa e suas consequências, tudo que queira saber antes, durante e após a sua participação.

O principal benefício deste estudo é produzir conhecimento científico relacionado a associação de diabetes a pandemia de COVID-19. A pesquisa é constituída por perguntas sobre as suas condições clínicas, sinais e sintomas da Covid-19 e medicações em uso habitual do diabetes. Caso tenha dúvidas quanto a condução ética, poderá contactar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), o qual é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O tempo estimado para o preenchimento de todas as questões é de aproximadamente cinco minutos e você poderá realizar a pesquisa em qualquer local com acesso à internet.

Ao clicar no botão ENVIAR, no final do questionário, você firmará seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar desta pesquisa. O CEP do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle é localizado no hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 15:00hs. Qualquer dúvida no preenchimento do questionário ou referente ao estudo, entre em contato com o pesquisador: Dra. Esther Cytrynbaum Young -5261359-5, pelo e-mail: youngesther91@gmail.com ou telefone: (21) 22568335 e/ou Pesquisadora: Solange Travassos de Figueiredo-5261198-1 /e-mail: solangetravassos@icloud.com Telefones da pesquisadora: 24840470. Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Gaffrée e Guinle: (CEP- HUGG): Endereço: Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rua Mariz e Barros 775, Tijuca. Rio de Janeiro, CEP: 20.270-004. Entrada pela ortopedia, 4 andar, TEL: 22645177.

Agradecemos a sua participação.

Dra Esther Cytrynbaum Young/CRM: 5261359-5 _____

Dra Solange Travassos de Figueiredo/CRM: 5261198-1 _____

ANEXO C - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto do Diabetes mellitus Associado a Covid-19

Pesquisador: Esther Cytrynbaum Young

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39456320.0.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.431.730

Apresentação do Projeto:

Impacto do Diabetes mellitus Associado a Covid-19. Estudo transversal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever os desfechos dos pacientes com diabetes mellitus acometidos por Covid-19, através de questionário online no período de Novembro 2020 à março de 2021.

Objetivo Secundário:

Estabelecer possível associação de diabetes e piores desfechos da Covid-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A participação será efetivada pelo preenchimento do questionário digital. Este questionário é anônimo e todas as informações prestadas são sigilosas e os dados/informações serão divulgados agregados em publicações e eventos científicos, de forma a evitar qualquer possibilidade de identificação. A participação é voluntária e não é obrigatória. Pode existir um risco, embora mínimo, do paciente sentir-se desconfortável com alguma

pergunta, caso isso ocorra, ele terá liberdade de interromper sua participação a qualquer momento. Será assegurado aos pacientes o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre a pesquisa e suas consequências, antes, durante e após a sua participação.

Benefícios:

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2264-5317

Fax: (21)2264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



Continuação do Parecer: 4.431.730

Os benefícios para os pacientes e para a população geral é ampliar conhecimentos sobre o impacto da associação do diabetes associado a Covid19 no que diz respeito ao comportamento clínico da doença, evolução e tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo relevante que se propõe a descrever os quadros associados ao diabetes e covid-19.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados conforme norma.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1636418.pdf	20/10/2020 23:33:13		Aceito
Outros	QuestionarioDMCovid.pdf	20/10/2020 23:31:07	Esther Cytrynbaum Young	Aceito
Outros	AtaDepartamento2.pdf	20/10/2020 23:29:45	Esther Cytrynbaum Young	Aceito
Outros	AtaDepartamento1.pdf	20/10/2020 23:29:26	Esther Cytrynbaum Young	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	20/10/2020 23:28:36	Esther Cytrynbaum Young	Aceito
Outros	CadastroPesquisa.pdf	20/10/2020 23:25:17	Esther Cytrynbaum Young	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/10/2020 23:23:05	Esther Cytrynbaum Young	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	20/10/2020 23:21:49	Esther Cytrynbaum Young	Aceito
Declaração de concordância	TermoAnuencia.pdf	20/10/2020 08:33:42	Esther Cytrynbaum Young	Aceito

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca CEP: 22.270-004
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2264-5317 Fax: (21)2264-5177 E-mail: cephugg@gmail.com

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



Continuação do Parecer: 4.431.730

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 01 de Dezembro de 2020

Assinado por:

Jorge Francisco da Cunha Pinto
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2264-5317

Fax: (21)2264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com