UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
CURSO DE ENFERMAGEM

LUIZ CLAUDIO CARNEIRO DE SANTANA

IMPACTO DA HIPERGLICEMIA NO DECORRER DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

RECIFE –PE
2024

LUIZ CLAUDIO CARNEIRO DE SANTANA

IMPACTO DA HIPERGLICEMIA NO DECORRER DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

Trabalho de Conclusão do Curso de Enfermagem apresentado ao Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Prof. Dr Milton Cezar Compagnon

RECIFE-PE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

De Santana, Luiz Claudio Carneiro
Impacto da hiperglicemia no decorrer da infecção pelo sars-cov-2 /
Luiz Claudio Carneiro De Santana. - Recife, 2024
. 34 : il., tab.

Orientador(a): Milton Cezar Compagnon
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Enfermagem - Bacharelado, 2024.
Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Impacto Hiperglicemia . 2. No Decorre Da Infecção . 3. SARS-COV-2 (COVID-19).
I. Compagnon, Milton Cezar. (Orientação).II. Título.

610 CDD (22.ed.)

LUIZ CLAUDIO CARNEIRO DE SANTANA

IMPACTO DA HIPERGLICEMIA NO DECORRER DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

Trabalho de Conclusão do Curso de Enfermagem apresentado ao Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovado em: 01/04/2024.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof Dr. Milton Cezar Compagnon . (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

_____

Profa. Dra. Vânia Pinheiro Ramos

Universidade Federal de Pernambuco

_____

Profa. Dra. Maria de Socorro Claudino Barreto

Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença por coronavírus, também conhecida como COVID-19, é uma doença infecciosa causada por um vírus denominado síndrome respiratória aguda grave. Inicialmente o foco da infecção é o sistema respiratório, porém a tempestade de citocinas desencadeada pela resposta imunológica extrema pode causar lesões em outros órgãos. Pacientes em acompanhamento de longo prazo tem demonstrado a permanência de alterações metabólicas e funcionais, incluindo a hiperglicemia no curso da infecção pelo Sars-Cov-2. O fluxo aumentado de citocinas e formação de complexo antígeno anticorpo podem reduzir o fluxo sanguíneo renal, causando isquemia e necrose tubular, impactando em sobrecarga ao pulmão, coração, fígado e pâncreas. **OBJETIVO DO ESTUDO**: Avaliar os impactos da hiperglicemia no decorrer da infecção pelo Sars-CoV-2. **METODOLOGIA**: estudo exploratório, descritivo, retrospectivo, realizado por meio da análise documental descrita no formulário com resultado de culturas de secreções e fluídos corporais (prontuário de paciente). **RESULTADOS**: Foram avaliados 8 artigos selecionados para esta pesquisa. Todos apresentaram nível de evidência IV, onde os pacientes com hiperglicemia independente de histórico de diabetes mellitus apresentaram aumento da gravidade clínica no curso da infecção pelo Sars-Cov-2, envolvendo alterações metabólicas e funcionais. **CONCLUSÃO**: A hiperglicemia é um fator de risco para exacerbação do quadro clínico no curso da infecção pelo Sars-Cov-2. A resposta inflamatória exacerbada pelo aumento de citocinas em pacientes COVID-19 está presente em maior quantidade nos pacientes críticos e explica a relação da infecção com a hiperglicemia.

DESCRITORES: Covid-19 virus disease; Sars-CoV-2 Infection; Sars-Cov-2 hyperglycemia

ABSTRACT

INTRODUCTION: Coronavirus disease, also known as COVID-19, is an infectious disease caused by a virus called severe acute respiratory syndrome. Initially, the focus of the infection is the respiratory system; however, the cytokine storm triggered by the extreme immune response can cause damage to other organs. Patients under long-term follow-up have shown persistent metabolic and functional changes, including hyperglycemia during infection with Sars-CoV-2. The increased flow of cytokines and the formation of antigen-antibody complexes can reduce renal blood flow, causing ischemia and tubular necrosis, impacting the lungs, heart, liver, and pancreas. **OBJECTIVE OF THE STUDY:** To evaluate the impacts of hyperglycemia during the course of Sars-CoV-2 infection. **METHODOLOGY:** An exploratory, descriptive, retrospective study, conducted through the analysis of documentary records described in the form with results of cultures of secretions and body fluids (patient records). Results: Eight articles selected for this research were evaluated. All presented evidence level IV, where patients with hyperglycemia, regardless of a history of diabetes mellitus, showed an increased clinical severity during the course of Sars-CoV-2 infection, involving metabolic and functional changes. **CONCLUSION:** Hyperglycemia is a risk factor for exacerbation of the clinical condition during Sars-CoV-2 infection. The inflammatory response exacerbated by the increase in cytokines in COVID-19 patients is more pronounced in critically ill patients and explains the relationship between infection and hyperglycemia.

DESCRIPTORS : COVID-19 virus disease; Sars-CoV-2 Infection; Sars-CoV-2 hyperglycemia.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	PROBLEMATIZAÇÃO.....	11
3	JUSTIFICATIVA.....	12
4	OBJETIVOS.....	13
4.1	Objetivos específicos.....	13
5	METODOLOGIA.....	14
6	ASPÉCTOS ÉTICOS.....	17
7	RESULTADOS….....	18
8	DISCUSSÃO….....	25
9	CONCLUSÃO……..	28
10	LIMITAÇÕES DO ESTUDO…….....	29
11	REFERÊNCIAS.....	30
12	APÊNDICE A - Instrumento de coleta de dados.....	33

I. INTRODUÇÃO

A doença por coronavírus, também conhecida como COVID-19, é uma doença infecciosa causada por um vírus denominado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (Sars-CoV-2). Acredita-se que tenha se originado através de morcegos que posteriormente transmitiu a um hospedeiro conhecido como *pangolin* e se espalhou para humanos através do contato ou do consumo destes animais. Desde o surto do Sars-CoV-2, vários grupos independentes tentaram esclarecer a sua origem e emergência zoonótica. Foi descoberto na província de Yunnan que o morcego espécie *Rhinolophus affinis* possui um coronavírus isolado (Bat-CoV) RaTG13, compartilha a identidade de genoma completo mais próxima de 96% com o Sars-CoV-2. Este coronavírus é o parente mais próximo conhecido do Sars-Cov-2 e que causa a COVID-19 (Andersen *et al.*, 2020; Gupta *et al.*, 2022; Poudel *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

No final de 2019, 41 pacientes foram acometidos por infecção pulmonar na Província de Wuhan na China. Sete deles tiveram complicações respiratórias e foram em uma unidade de terapia intensiva do Hospital Wuhan Jin Yin-Tan, ainda no início do surto em 12 de dezembro de 2019, quando ocorreu confirmação do diagnóstico de pneumonia de etiologia desconhecida (Wuhan Municipal Health Comission, 2020). Em 26 de Janeiro de 2020, haviam 2.794 casos diagnosticados, destes, 80 foram a óbito e à infecção já havia se espalhado para mais 10 países além da China. Em 11 de Março de 2020, o que tinha começado como um surto de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), causado pelo Coronavírus tipo 2 (Sars-Cov-2), aumentou de forma exponencial e diante da existência de 118 mil casos em 114 países e mais de 4.200 óbitos a OMS declarou a pandemia (Lu; Stratton; Tang, 2020).

Em 25 de março de 2024 o Brasil tem 38.694.221 casos de COVID-19 diagnosticados e 710.996. A taxa de incidência é de 18.412,9 por 100.000 habitantes e o índice de letalidade é de 338,3 por 100.000 habitantes. Os dados da Região Nordeste mostram que houve 7.551.938 casos confirmados, destes, 136,771 evoluíram a óbito. A taxa de incidência da região foi de 13232,4 por 100.000 habitantes e os índices de mortalidade foram de 239,6 para 100.000 habitantes. Estes dados mostram que em todas as categorias avaliadas (óbitos, incidência e prevalência) a Região Nordeste teve os menores índices do Brasil quando comparado a outras regiões.

De 1º de janeiro a 16 de março de 2024 foram notificados 483.357 casos de covid-19 e 2.328 óbitos. Na Semana Epidemiológica (SE) 11, de 10 a 16 de março, foram notificados 48.038 novos casos e 262 óbitos. De acordo com o Painel Coronavírus, esse é o menor número de casos registrado

desde a SE 8, período logo após o Carnaval. Apesar da melhora no cenário epidemiológico, com uma média semanal de mortes 100 vezes menor da registrada nos piores momentos da pandemia, a Covid-19 ainda causa 10,8 vezes mais mortes no Brasil do que a dengue, mostram dados do Ministério da Saúde (Brasil, 2024).

A transmissão do Sars-CoV-2 ocorre pela exposição a fluidos respiratórios infecciosos e a exposição pode ocorrer de três maneiras principais: (1) inalação de gotículas respiratórias e partículas de aerossol, (2) deposição de gotículas e partículas respiratórias em membranas mucosas expostas na boca, nariz ou olhos por respingos e sprays diretos e (3) tocar as membranas mucosas com as mãos sujas diretamente por fluidos respiratórios contendo vírus ou indiretamente ao tocar superfícies com vírus. O risco de infecção varia de acordo com a quantidade de vírus a que uma pessoa está exposta, porém a quantidade necessária de Sars-CoV-2 para transmitir a infecção não foi estabelecida (CDC, 2021).

Após ser inalado o Sars-Cov-2 se liga às células secretoras ciliadas do epitélio nasal via ACE-2, havendo replicação e propagação viral da doença com uma resposta imune limitada. A maioria dos casos pode ser confundida com sintomas gripais, podendo ser assintomática ou contida pela resposta imune com eliminação da infecção em cerca de 80% dos pacientes em 10-14 dias. Cerca de um quinto de todos os pacientes, pode ter migração para o trato respiratório inferior e desenvolver comprometimento pulmonar difuso com dano alveolar. O vírus entra nas células epiteliais alveolares tipo 2 através do receptor hospedeiro ACE-2 e inicia a replicação, produzindo mais nucleocapsídeos virais. A partir daí os pneumócitos carregados de vírus liberam citocinas, tais como as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 e IL-12), fator de necrose tumoral-α (TNF-α), IFN -λ e IFN-β, CXCL-10, proteína de quimiotaxia de monócitos-1 (MCP-1) e proteína inflamatória de macrófagos-1α (MIP-1α). Essa tempestade de citocinas faz o paciente evoluir para com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (Calabrese *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020).

Inicialmente o foco da infecção é o sistema respiratório, porém a tempestade de citocinas desencadeada pela resposta imunológica extrema pode causar lesões em outros órgãos. O fluxo aumentado de citocinas e formação de complexo antígeno anticorpo podem reduzir o fluxo sanguíneo renal, causando isquemia e necrose tubular, impactando em sobrecarga ao pulmão, coração, fígado e pâncreas (Barreto *et al.*, 2023; Gupta *et al.*, 2020; Kusmartseva *et al.*, 2020; Luca *et al.*, 2023; Müller *et al.*, 2021; Sperati, 2020)

Medidas estratégicas têm sido utilizadas desde o início da pandemia, objetivando detectar e interromper cadeias de transmissão da doença como forma de reduzir o número de contaminados. Portanto, a detecção rápida, confiável e direta do Sars-CoV-2 é de particular importância para mitigar a disseminação da infecção. Evidentemente, há uma demanda distinta por métodos de prevenção, incluindo o uso de máscara, diminuição da circulação de pessoas, teste/triagem que identifiquem indivíduos com infecções respiratórias agudas ou que tenham sido expostos a vírus respiratórios (CDC, 2021).

Níveis elevados de glicemia em pacientes recém hospitalizados com COVID-19 podem ocorrer independentemente do histórico de diabetes. Evidências recentes de estudos experimentais sugerem que o Sars-CoV-2 infecta células β pancreáticas humanas e leva a alterações morfológicas, transcricionais e funcionais (Manique *et al.*, 2022; Matias *et al.*, 2023; Müller *et al.*, 2021). O que também indica aumento do estresse sistêmico e pode estar associado a um desfecho clínico de maior complexidade (WHO, 2023;Vedantam *et al.*, 2022; Barreto *et al.*, 2023; Yang; Cai; Zhang, 2021;).

Do ponto de vista do distúrbio do metabolismo da glicose, estudos demonstraram que a hiperglicemia está associada a maior incidência de um curso grave de infecção pelo Sars-Cov-2. Estando o paciente sujeito a necessidade de internação e unidade de terapia intensiva, ventilação mecânica invasiva e necessidade de monitoramento da glicemia. O que pode ser um preditor de mortalidade em pacientes com COVID-19 (Barreto *et al.*, 2023; Mamtani *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2020; Yang; Cai; Zhang, 2021).

No contexto do monitoramento e cuidado ao paciente com COVID-19 as diretrizes assistenciais e a organização da prática de atendimento devem estar direcionadas a toda a equipe multidisciplinar envolvida na assistência ao paciente com COVID-19 e não apenas à equipe de enfermagem. Porém, é evidente que esta categoria permanece por mais tempo junto ao paciente, quer seja no tratamento ou cuidado direto à beira do leito. Tendo em vista esta realidade, é necessário que os sistemas de saúde organizem serviços de atendimento e reabilitação multidisciplinares para dar conta de milhares de pessoas que precisarão ser assistidas (Resnick, 2020).

2. PROBLEMATIZAÇÃO

Diante desta situação, este estudo pretende relatar o que as pesquisas têm abordado sobre os sintomas de maior persistência, ou complicações apresentadas por pacientes que tiveram Covid-19. Nesse contexto, esta pesquisa tem como pergunta condutora: “Qual é o impacto da hiperglicemia no decorrer da infecção pelo Sars-CoV-2?”

3. JUSTIFICATIVA

A sintomatologia clínica dos pacientes internados com COVID-19 é variável e uma grande parte dos resultados de estudos já publicados mostra que boa parte deles apresenta problemas respiratórios, incluindo sequelas de pneumonia viral ou infecciosa Em geral os sintomas referem-se ao desconforto geral daqueles que venceram a doença e incluem o declínio da força física ou fadiga, sudorese em repouso ou quando em atividade leve, artralgia, calafrios, edema de membros e tonturas. Os sintomas respiratórios incluem taquipneia, desconforto ou dor torácica, tosse, expectoração e dor de garganta (GUAN et al., 2020; CHEN et al., 2020).

Os sintomas são variados e nem sempre é possível dizer que estão ou não associados à doença. A elevação dos níveis de glicose, ureia e creatinina sérica, o aumento da frequência cardíaca em repouso, rubor descontínuo e hipertensão, podem indicar aumento na gravidade clínica. Além disso, outras anormalidades relatadas e que precisam de estudos mais detalhados para fazer uma correlação com o Sars-Cov-2 (Huang *et al.*, 2020).

Os pacientes com COVID-19 podem apresentar alterações laboratoriais bruscas e de grande impacto. A hiperglicemia sem histórico de diabetes é um distúrbio com potencial aumento do estresse a nível sistêmico no curso da infecção pelo Sars-Cov-2. Pode indicar aumento da gravidade clínica e necessidade de ventilação mecânica invasiva (Barreto *et al.*, 2023; Mamtani *et al.*, 2021)

4. OBJETIVOS GERAL: Avaliar o impacto da hiperglicemia no decorrer da infecção pelos Sars-Cov-2

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre hiperglicemia e Covid-19.
2. Verificar a existência de evidências de que o Sars-CoV-2 é responsável por desencadear alterações glicêmicas no decorrer da infecção por COVID-19.

5. METODOLOGIA

Para responder os objetivos, foi utilizada a revisão integrativa como método de pesquisa que permite a análise da literatura, como forma de subsídio para discutir os resultados de estudos com dados consolidados. O estudo de revisão tem rigor metodológico que contribui para a síntese e discussão de resultados encontrados sobre um determinado tema (SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010; MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008;).

Na construção desta pesquisa foram utilizadas as etapas da uma revisão integrativa, sendo elas: delineamento da pergunta norteadora, determinação dos critérios de inclusão e exclusão, e busca na literatura, extração dos dados analisados dos estudos incluídos, avaliação dos estudos selecionados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008; SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010).

Neste estudo foi formulada a seguinte questão norteadora: Qual é o impacto das alterações glicêmicas no decorrer da infecção pelo Sars-CoV-2? Para responder esta pergunta, foi utilizada a estratégia PICO (Population, Intervention, Comparation, Outcome) que tem a finalidade de auxiliar no processo de busca da literatura (SANTOS, PEPPER, NOBLE, 2010), determinado as palavras chaves (P) “Sequelas da COVID-19, (i) Complicações associadas ao SARS-Cov-2) ”, (C) não se aplica a este estudo, (O) “Hiperglicemia associada a infecção pelo Sars-Cov-2”. Uma forma de busca rápida, acurado e com a melhor evidência.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais que abordem a temática: complicações da COVID-19 e Hiperglicemia associada à infecção pelo Sars-Cov-2 nos idiomas português, inglês e espanhol, todos publicados em 2021. Os critérios de exclusão foram: Artigos de revisão sistemática ou metanálise, livros, teses e dissertações, artigos de jornais, relatos de experiência, comentários, temas livres, jornais sem caráter científico.

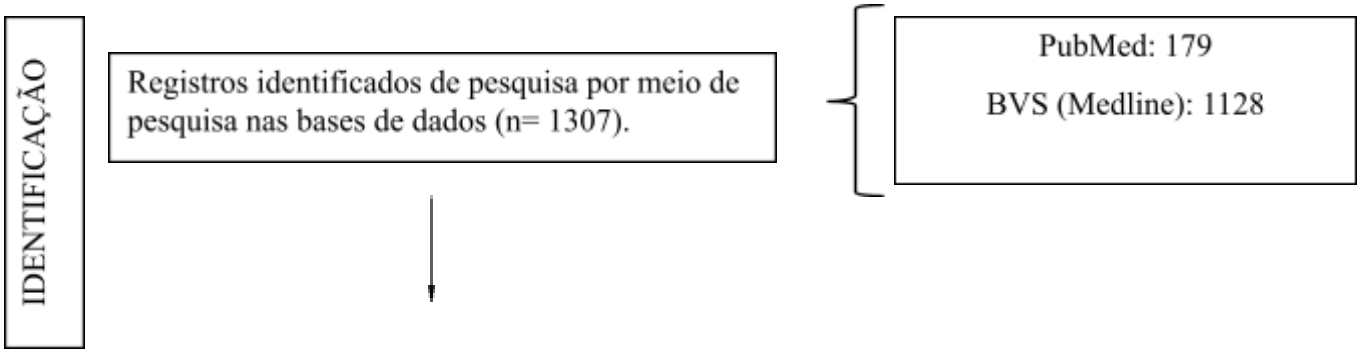
Foram selecionados descritores presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus equivalentes no idioma inglês no Medical Subject Headings (MeSH). Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR” na seguinte estratégia de busca: “(COVID-19) OR (SARS-CoV-2) AND (HYPERGLYCEMIA)”; “(COVID-19) OR (SARS-CoV-2) AND

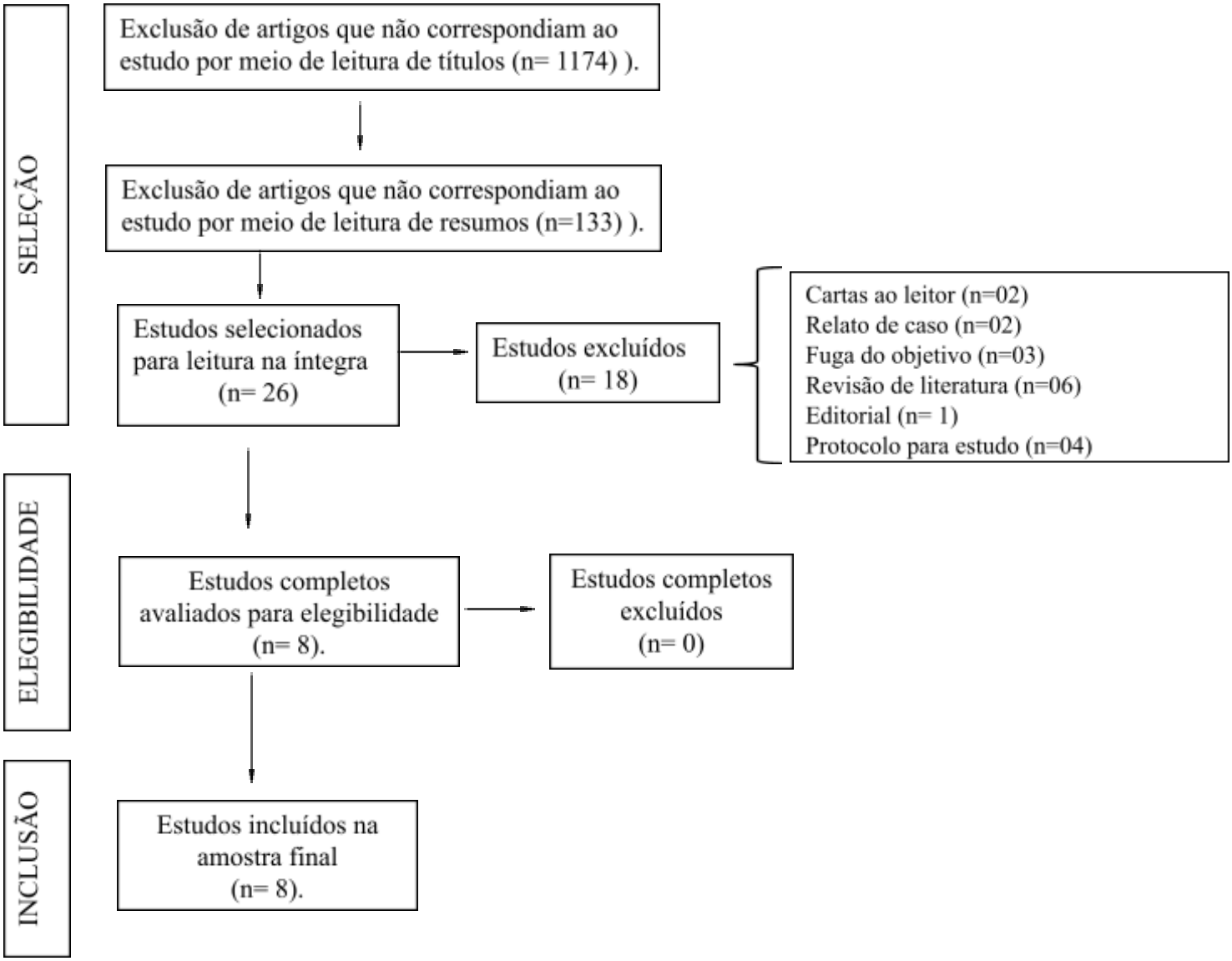
(INFECTION)"; "(HYPERGLYCEMIA) AND (INFECTION)"; "(COVID-19) OR (SARS-CoV-2) AND (HYPERGLYCEMIA) AND (BLOOD GLUCOSE). Os dados foram coletados entre os meses de dezembro de 2020 e janeiro de 2024, nas bases BVS e Pubmed.

Os dados foram coletados utilizando um instrumento previamente construído para essa finalidade (APÊNDICE A), com as seguintes informações a serem registradas: identificação do artigo, o ano de publicação, período de coleta, local do estudo, rigor e características metodológicas, a amostra do estudo, objetivo, principais resultados e conclusão.

Os critérios de elegibilidade utilizados, permitiram a seleção e classificação dos níveis de evidência cietíficas Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), que envolve: (I) evidências resultantes de meta-análise e revisão sistemática; (II) evidências obtidas em ensaios clínicos com randomização; (III) evidências obtidas em ensaios clínicos sem randomização; (IV) evidências de estudos de coorte e caso-controle; (V) evidências oriundas de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; (VI) evidências baseadas em estudos descritivos e qualitativos (GALVÃO, 2006; SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010). Todos os artigos selecionados foram categorizados com nível de evidência IV.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos, adaptado do Preferred Repor Ting Items for Systematic Review and Meta - Analyses (PRISMA).




SELEÇÃO
Exclusão de artigos que não correspondiam ao estudo por meio de leitura de títulos (n= 1174)).
Exclusão de artigos que não correspondiam ao estudo por meio de leitura de resumos (n=133)).
Estudos selecionados para leitura na íntegra (n= 26)
Estudos excluídos (n= 18)
Cartas ao leitor (n=02)
Relato de caso (n=02)
Fuga do objetivo (n=03)
Revisão de literatura (n=06)
Editorial (n= 1)
Protocolo para estudo (n=04)
ELEGIBILIDADE
Estudos completos avaliados para elegibilidade (n= 8).
Estudos completos excluídos (n= 0)
INCLUSÃO
Estudos incluídos na amostra final (n= 8).

6. ASPECTOS ÉTICOS

Estudos de revisão integrativa da literatura utilizam dados consolidados de estudos já publicados e não envolvem a coleta de dados em seres humanos. O que dispensa a análise do comitê de ética. Este tipo de estudo possibilita a prática clínica baseada em evidências consistentes de um determinado tema ou questão (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

7. RESULTADOS

Identificou-se ao todo 2741 artigos, destes, apenas 8 atenderam os critérios de inclusão desta revisão e responderam à pergunta condutora. Dos artigos selecionados, prioritariamente (90%) foi do idioma inglês, sendo 10% em espanhol, os estudos foram realizados em 5 países diferentes apresentando predominância nos Estados Unidos da América (EUA) (4 estudos/50%). Outros três artigos (37,5%) foram realizados no continente Europeu, incluindo a República Tcheca, Espanha e Lituânia. No continente Asiático um artigo foi da China (12,5%).

No que concerne ao nível de evidência de acordo com a classificação AHRQ, 75% dos artigos foram classificados com o nível IV (caso-controle e estudo transversal), e os 25% restantes foram caracterizados com o nível VI (relato de caso e série de casos). Evidenciou-se que todos os artigos selecionados possuem o delineamento da pesquisa observacional. E em relação ao período de realização dos estudos 50% (n=4), foram publicados em 2021, 25% (n=2) em 2023, 12,5 % (n=1) em 2020 e outros 12,5% (n=1) em 2022, conforme exposto no quadro 1.

Quadro 1. Caracterização dos estudos selecionados conforme autores, período de coleta, local de estudo, delineamento metodológico, tipo de estudo e nível de evidência.

Nº de identificação	Autor(es)	Período de coleta	País de estudo	Delineamento metodológico/tipo de estudo e Nível de Evidência
E1	(Zabuliene *et al.*, 2023)	1 de março a 31 de maio de 2021	Lituânia	Observacional Retrospectivo Nível de Evidência IV

E2	(Carrasco-Sánchez *et al.*, 2021)	1º de março de 2020 a 31 de maio de 2020	Espanha	Observacional Retrospectivo Multicêntrico Nível de Evidência IV
E3	(Mamtani *et al.*, 2021)	15 de março a 3 de maio de 2020	Chicago, EUA.	Observacional Estudo de coorte Nível de Evidência IV
E4	(Wang *et al.*, 2020).	16 de março e 5 de abril de 2020.	Wuhan, China.	Observacional Retrospectivo Multicêntrico Nível de Evidência IV
E5	(Manique *et al.*, 2022).	14 de março a 26 de abril 2020	New York, EUA	Observacional Retrospectivo Nível de Evidência IV
E6	(Morse *et al.*, 2021)	4 de dezembro de 2019 a 7 de dezembro de 2020.	EUA	Observacional Retrospectivo Série de casos Nível de Evidência IV
E7	(Gojda *et al.*, 2023)	1º de março a 31 de novembro de 2021	Praga, República Tcheca	Observacional Prospectivo Coorte Nível de Evidência IV
E8	(Reiterer *et al.*, 2021)	1º de março de 2020 e 15 de maio de 2020	New York, USA	Observacional Caso controle Nível de Evidência IV

O quadro 2, mostra que os da elevação da glicemia ocorreu em pacientes com Covid-19 de forma diversificada, embora todos os artigos avaliados demonstram que a hiperglicemia esteve presente mesmo sem histórico de diabetes. 4 estudos (E1, E2, E3, E4, E5 e E6) apontaram para o aumento nos níveis de glicose na admissão da unidade hospitalar, quando o curso da infecção pelo Sars-Cov-2 já estava presente. É exibido também os achados laboratoriais expressivos, em destaque o elevado nível de dímero-D foi citado em 100% dos artigos, além do aumento da Proteína C-Reativa (PCR) esteve

presente em 50% das pesquisas (E1, E5, E6, E7 e E8), e em 40% dos artigos foram descritos taxas superiores a normalidade de ferritina (E1, E5, E6 e E7) e de leucócitos (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 e E8).

Observa-se nos resultados dos estudos (E7) e (E8), evidências de hiperglicemia relacionada à resistência à insulina e/ou disfunção das células beta do pâncreas. Já a produção científica (E1 a E4) associa também a hiperglicemia a elevados níveis de mortalidade, inclusive maiores que aqueles com histórico de diabetes. As produções científicas (E5 a E8) relataram a mortalidade como principal desfecho letal para os pacientes com Covid-19 e aumento da gravidade clínica, como evidencia no quadro 2, a seguir.

Quadro 2. Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, conforme títulos, objetivo dos estudos, síntese dos resultados, conclusão e desfecho

Nº de identificação	Títulos	Objetivos	Síntese dos resultados	Conclusão e desfecho
E1	Hyperglycaemia and Its Prognostic Value in Patients with COVID-19 Admitted to the Hospital in Lithuania (Zabuliene *et al.*, 2023)	Avaliar a associação entre hiperglicemia na admissão com a necessidade de VMI e mortalidade hospitalar em pacientes sem diabetes que foram hospitalizados por infecção por COVID-19.	Entre 1.945 pacientes sem diabetes na admissão, 1.078 (55,4%) apresentavam níveis normais de glicose, 651 (33,5%) apresentavam hiperglicemia leve, 196 (10,1%) apresentavam hiperglicemia intermitente e 20 (1,0%) apresentavam hipoglicemia. A razão de chances (OR) para VMI em pacientes com hiperglicemia intermitente foi de 4,82 (IC 95% 2,70-8,61, $p < 0,001$) e a OR foi 2,00 (IC 95% 1,21-3,31, $p = 0,007$) naqueles com hiperglicemia leve em comparação para pacientes que apresentam níveis normais de glicose. A razão de risco (HR) para mortalidade hospitalar em 30 dias em pacientes com hiperglicemia leve foi de 1,62 (IC 95% 1,10-2,39, $p = 0,015$), enquanto a HR foi 3,04 (IC 95% 2,01-4,60, $p < 0,001$). em pacientes com hiperglicemia intermitente em comparação com aqueles com normoglicemia na admissão.	Em pacientes com COVID-19 sem diabetes pré-existente, a presença de hiperglicemia na admissão é indicativa de alterações induzidas por COVID-19 no metabolismo da glicose e hiperglicemia de estresse. A hiperglicemia na admissão em pacientes com COVID-19 sem diabetes está associada a um risco aumentado de ventilação mecânica invasiva e mortalidade hospitalar. Esta descoberta destaca a importância de os médicos considerarem cuidadosamente e selecionarem estratégias ideais de suporte e tratamento para esses pacientes. São necessários mais estudos sobre as consequências a longo prazo da hiperglicemia nesta população específica.
E2	Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry.	Avaliar a associação entre níveis de glicemia (glicemia) e mortalidade hospitalar em pacientes não críticos hospitalizados com COVID-19.	Dos 11.312 pacientes, apenas 2.128 (18,9%) tinham diabetes e 2.289 (20,4%) morreram durante a internação. As taxas de mortalidade hospitalar foram de 15,7% (<140 mg/dL), 33,7% (140-180 mg) e 41,1% (>180 mg/dL), p<0,001. A probabilidade cumulativa de mortalidade foi significativamente maior em pacientes com hiperglicemia em comparação com pacientes com normoglicemia (log rank, p<0,001), independentemente da diabetes pré-existente. A hiperglicemia (após ajuste para idade, diabetes, hipertensão e outros fatores de confusão) foi um fator de risco independente de mortalidade (glicemia >180 mg/dL HR 1,50; intervalo de confiança (IC) de 95% 1,31-1,73) (glicemia 140-180 mg/ dL; HR 1,48; IC95% 1,29-1,70). A hiperglicemia também foi associada à	A hiperglicemia na admissão é um forte preditor de mortalidade por todas as causas em pacientes com COVID-19 hospitalizados não criticamente, independentemente da história prévia de diabetes. MENSAGEM-CHAVE A hiperglicemia na admissão é um fator de risco mais forte e independente para mortalidade na COVID-19. O rastreio da hiperglicemia, em doentes sem diabetes, e o tratamento precoce da hiperglicemia devem ser obrigatórios no tratamento de doentes hospitalizados com COVID-19. A hiperglicemia na admissão não deve ser negligenciada em todos os pacientes ,

			necessidade de ventilação mecânica, admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) e mortalidade.	independentemente da história prévia de diabetes.
E3	Association of hyperglycaemia with hospital mortality in nondiabetic COVID-19 patients: A cohort study.	Identificar a prevalência de hiperglicemia em pacientes com COVID-19 com e sem diabetes prévio e quantificar sua associação com o curso da doença por COVID-19.	Dos 403 pacientes com COVID-19 estudados, 51 (12,7%) faleceram; 335 (83,1%) tiveram alta enquanto 17 (4%) ainda estavam internados. A hiperglicemia ocorreu em 228 (56,6%) pacientes; 83 destes doentes hiperglicêmicos (36,4%) não tinham antecedentes de diabetes. Em comparação com o grupo de referência de pacientes sem diabetes/sem hiperglicemia, os pacientes sem diabetes/hiperglicemia apresentaram maior mortalidade [1,8% versus 20,5%, odds ratio ajustado 21,94 (intervalo de confiança de 95% 4,04-119,0), P < 0,001]; melhor previsão de morte (P = 0,01) e progressão mais rápida para a morte (P < 0,01). A hiperglicemia nas primeiras 24 e 48 horas também foi significativamente associada à mortalidade (odds ratio 2,15 e 3,31, respectivamente).	Verificou-se que a hiperglicemia sem diabetes prévia foi comum (20,6% dos pacientes hospitalizados com COVID-19) e estava associada a um risco aumentado e a uma progressão mais rápida para a morte. O desenvolvimento de hiperglicemia em pacientes com COVID-19 que não têm diabetes é um indicador precoce de doença progressiva.
E4	Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study.	Avaliar a associação entre glicemia de jejum na admissão e a mortalidade em 28 dias de internação de pacientes com COVID-19 sem diabetes previamente diagnosticado em dois hospitais.	Foram inscritos seiscentos e cinco pacientes com COVID-19, incluindo 114 que morreram no hospital. A análise de regressão multivariada de Cox mostrou que idade (HR 1,02 [IC 95% 1,00, 1,04]), sexo masculino (HR 1,75 [IC 95% 1,17, 2,60]), pontuação CRB-65 1–2 (HR 2,68 [IC 95% 1,56] , 4,59]), pontuação CRB-65 3–4 (HR 5,25 [IC 95% 2,05, 13,43]) e FBG ≥7,0 mmol/l (HR 2,30 [IC 95% 1,49, 3,55]) foram preditores independentes para 28 dias mortalidade. A OR para complicações hospitalares em 28 dias naqueles com GJ ≥7,0 mmol/le 6,1–6,9 mmol/l vs <6,1 mmol/l foi de 3,99 (IC 95% 2,71, 5,88) ou 2,61 (IC 95% 1,64, 4.41), respectivamente.	Glicemia de jejum ≥7,0 mmol/l na admissão é um preditor independente de mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19 sem diagnóstico prévio de diabetes. O teste e o controle glicêmico são importantes para todos os pacientes com COVID-19, mesmo quando não têm diabetes pré-existente, uma vez que a maioria dos pacientes com COVID-19 são propensos a distúrbios metabólicos da glicose. .

E5	Does the Hyperglycemia Impact on COVID-19 Outcomes Depend Upon the Presence of Diabetes?-An Observational Study.	Avaliar o impacto da HA, independentemente do diabetes mellitus pré-existente e do diagnóstico de diabetes recente, na gravidade clínica de pacientes internados com COVID-19 nos primeiros meses da pandemia.	Dos 374 pacientes internados com COVID-19, 360 tiveram a glicemia avaliada no ato da admissão. A hiperglicemia ocorreu em 119 pacientes (33,1%). Neste subgrupo, 30,3% dos pacientes (n=36) não tinham histórico de diabetes. 57,1% (n = 68) tinham diabetes mellitus previamente diagnosticado e 12,6% (n = 15) tinham diabetes de início recente, sendo que dois deles apresentavam cetoacidose diabética.	A hiperglicemia no curso da infecção pelo Sars-Cov-2 tem impacto no aumento da gravidade clínica e consequentemente no prognóstico de pacientes internados com COVID-19, independentemente da presença de diabetes pré-existente ou diabetes recente.
E6	Hyperglycaemia increases mortality risk in non-diabetic patients with COVID-19 even more than in diabetic patients.	Avaliar como a hiperglicemia afeta os resultados em pacientes com COVID-19, com e sem diagnóstico prévio de diabetes.	Entre os pacientes com e sem diagnóstico de diabetes pré-existente na admissão, a mortalidade foi substancialmente maior na presença de medições de glicose elevadas versus todas as medições na faixa normal (70-180 mg/dl) em ambos os grupos (não diabéticos: 21,7%). 3,3%; diabéticos 14,4% vs. 4,3%). Ao ajustar a idade do paciente, o IMC, a gravidade na admissão e a saturação de oxigênio na admissão, esse risco aumentado de mortalidade persistiu e variou de acordo com o diagnóstico de diabetes. Entre os pacientes com diagnóstico de diabetes pré-existente, qualquer valor hiperglicêmico durante o episódio foi associado a um aumento substancial nas chances de mortalidade (OR: 1,77, IC 95%: 1,52–2,07); entre pacientes sem diagnóstico pré-existente de diabetes, esse risco quase dobrou (OR: 3,07, IC 95%: 2,79–3,37).	Esta análise retrospectiva identificou a hiperglicemia em pacientes com COVID-19 como um fator de risco independente para mortalidade após ajuste para a presença de diabetes e outros fatores de risco conhecidos. Isto indica que a extensão do controle da glicose poderia servir como um mecanismo para modificar o risco de moralidade da COVID-19 no ambiente de internação.
E7	Severe COVID-19 associated hyperglycemia is caused by beta cell dysfunction: a	Avaliar se a hiperglicemia está relacionada à resistência à insulina e/ou disfunção das células beta de pacientes com Covid-19.	26 pacientes sem histórico de diabetes e com dados de desfecho completos foram incluídos na análise (idade ~59,0 anos; IMC ~30,4, 35% mulheres). Os pacientes eram hipermetabólicos em T0 (30,3 ± 4,0 kcal/kg de massa magra/dia, ~120% do previsto), mas a hiperglicemia diminuiu ao longo de 6 meses (ΔT6-T0 média dif. T6-T0 (IC 95%): -5,4 (-6,8, −4,1) kcal/kg MLG/dia, p < 0,0001). 17 pacientes em T0 e 13 pacientes em T6 apresentaram	A hiperglicemia é prevalente em pacientes com COVID-19 grave e está relacionada à resposta inadequada das células beta para corresponder à resistência à insulina na doença aguda. A melhora na resistência à insulina leva à melhora na tolerância à glicose ao longo de seis meses. O hipermetabolismo está provavelmente associado ao estado crítico da COVID-19 grave. A

	prospective cohort study.		hiperglicemia. Nenhum dos pacientes apresentou autoanticorpos de ilhotas positivos. A sensibilidade à insulina em T0 foi igualmente baixa em pacientes hiperglicêmicos (H) e normoglicêmicos (N) (T0 ISI_H = 3,12 ± 1,23, ISI_N = 3,47 ± 1,78, p = 0,44), enquanto a resposta à insulina foi menor no grupo H (DI_H = 3,05 ± 1,79 vs DI_N = 8,40 ± 5,42, p = 0,003). Ao longo de 6 meses, o ISI (ΔT6-T0 média dif. T6-T0 para ISI (IC 95%): 1,84 (0,45; 3,24), p = 0,01)) aumentou apenas no grupo H.	Covid-19 pode induzir o diabetes em pacientes com função prejudicada das células beta.
E8	Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2.	Avaliar o mecanismo fisiopatológico da hiperglicemia na COVID-19 aguda e grave com comprometimento das células beta.	Foram avaliadas as características de 3.854 pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 e uma associação clara entre hiperglicemia (glicose > 170 mg/dL) e desfechos adversos foi constatado. No geral, 49,7% de todos os pacientes com COVID-19 tinham hiperglicemia, subindo para 91,1% e 72,8% entre pacientes intubados e falecidos, respectivamente. A hiperglicemia foi, portanto, associada a um risco aumentado de intubação em mais de 15 vezes (OR 15,6, teste exato de Fisher, p < 0,0001) e de morte em 3,6 vezes (OR 3,6, p < 0,0001) em comparação com pacientes sem hiperglicemia. Da mesma forma, o tempo médio de internação hospitalar foi mais de 2 vezes maior para pacientes com hiperglicemia em 10 dias, em comparação com 5 dias para aqueles sem hiperglicemia (teste de soma de postos de Wilcoxon, p < 0,0001).	Pacientes com COVID-19 que desenvolveram Síndrome Respiratória Aguda Grave, apresentam resistência à insulina. O que é a causa prevalente da hiperglicemia. Pacientes com SDRA, mas sem COVID-19, onde predomina a insuficiência das células beta pancreáticas.

8. DISCUSSÃO

A pandemia desencadeada pelo Sars-Cov-2 é bem conhecida por elevadas taxas de morbidade e mortalidade observadas em certas populações vulneráveis, incluindo indivíduos com diabetes mellitus, obesidade, doenças cardiovasculares e idade avançada. Logo de início, estas eram as patologias que mais preocuparam as autoridades de saúde em todo o mundo, principalmente as chamadas doenças cardiometabólicas e crônicas, incluindo as pulmonares.

Com a expansão rápida da Covid-19, os hospitais ficaram superlotados a ponto de faltar materiais e equipamentos básicos de assistência à saúde, tais como máscaras, luvas e ventiladores mecânicos. O excesso de pessoas infectadas mostrou aos poucos que os distúrbios pulmonares, incluindo a Síndrome Respiratória Aguda Grave, não eram os únicos motivos para se preocupar. Logo surgiram as complicações renais, neurológicas e mais recentemente as endócrinas. O Sars-CoV-2 desencadeia uma resposta inflamatória multissistêmica de rápida progressão e também grande diversidade de apresentações clínicas, variando de formas leves a formas fatais, com predileção, de forma geral, os pulmões, que pode persistir com alterações mesmo após a recuperação, repercutindo na qualidade de vida dessas pessoas (Xu *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2021). Mediante o exposto, foram selecionados estudos sobre o tema, que serão discutidos a partir da estruturação de categorias, sendo elas: 1. Alterações metabólicas, 2. Alterações funcionais.

A **categoria 1** é constituída pelos artigos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, que discorrem sobre as sequelas associadas à infecção pelo SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, sendo constituído por pacientes com hiperglicemia secundária à infecção.

Os artigos 1, 2, 3 e 4 avaliaram a hiperglicemia na admissão hospitalar. O primeiro avaliou 1.945 pacientes sem diabetes na admissão. Dos quais, 651 (33,5%) apresentavam hiperglicemia leve, 196 (10,1%) apresentavam hiperglicemia intermitente e 20 (1,0%) apresentavam hipoglicemia. O segundo estudo avaliou 11.312 pacientes, todos tiveram a glicemia de admissão avaliada. Apenas 2.128 (18,9%) tinham diabetes e 2.289 (20,4%) morreram durante a internação. Estes dados apontaram a hiperglicemia na admissão como um fator de risco mais forte e independente para mortalidade na COVID-19. Por isso, não deve ser negligenciada em todos os pacientes, independentemente da história prévia de diabetes (Carrasco-Sánchez *et al.*, 2021) .

O terceiro estudo 403 pacientes com COVID-19 e os dados mostraram que a hiperglicemia ocorreu em 228 (56,6%) pacientes; 83 destes doentes hiperglicêmicos (36,4%) não tinham antecedentes de diabetes. 51 (12,7%) faleceram (Mamtani *et al.*, 2021). Em comparação com o grupo de referência de pacientes sem diabetes/sem hiperglicemia, os pacientes sem diabetes/hiperglicemia apresentaram maior mortalidade. O quarto estudo segundo avaliou a glicemia de jejum em 605 pacientes com glicemia elevada e sem diagnóstico prévio de diabetes. Os dois estudos apontaram que a hiperglicemia no curso da infecção pelo Sars-Cov-2 pode ser um indicador de aumento da gravidade clínica. (Vedantam *et al.*, 2022; Zabuliene *et al.*, 2023). Neste caso a hiperglicemia na admissão em pacientes com COVID-19 sem diabetes está associada a um risco aumentado de ventilação mecânica invasiva e mortalidade hospitalar. Esta descoberta destaca a importância de se considerar cuidadosamente e selecionar estratégias ideais de suporte e tratamento para esses pacientes.

O quinto estudo avaliou 374 pacientes internados com COVID-19, 360 tiveram a glicemia avaliada no ato da admissão. A hiperglicemia ocorreu em 119 pacientes (33,1%). Neste subgrupo, 30,3% dos pacientes (n=36) não tinham histórico de diabetes (Manique *et al.*, 2022). Estes resultados mostram que a hiperglicemia no curso da infecção pelo Sars-Cov-2 tem impacto no aumento da gravidade clínica e consequentemente no prognóstico de pacientes internados com COVID-19, independentemente do histórico de diabetes, seja diagnóstico de longa data ou mesmo recente. O sexto artigo fez uma análise retrospectiva dos dados de 74.148 pacientes internados com COVID-19. A glicemia foi mensurada ao menos uma vez na admissão hospitalar e o grupo de não diabéticos representou 21,7% da amostra (Morse *et al.*, 2021). Esta análise apontou a hiperglicemia como um fator de risco independente para mortalidade após ajuste para a presença de diabetes e outros fatores de risco conhecidos. O que indica que o controle da glicose pode servir como um mecanismo para modificar o risco de mortalidade da COVID-19 no ambiente de internação.

A **categoria 2** é constituída pelos artigos 7 e 8 que envolve as alterações funcionais e discorre sobre a fisiopatologia no curso da infecção pelo SARS-CoV-2 com aumento da glicemia, devido a disfunção das células beta do pâncreas. O que desencadeia a hiperglicemia relacionada à resistência à insulina.

O estudo 7 avaliou 26 pacientes sem histórico de diabetes ao longo de seis meses. 17 pacientes em T0 e 13 pacientes em T6 apresentaram hiperglicemia. A sensibilidade à insulina em

T0 foi igualmente baixa em pacientes hiperglicêmicos e normoglicêmicos (Gojda *et al.*, 2023). Estes dados mostram que a hiperglicemia é prevalente em pacientes com COVID-19 grave e está relacionada à resposta inadequada das células beta para corresponder à resistência à insulina na doença aguda.

O estudo 8 avaliou as características de 3.854 pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 e uma associação clara entre hiperglicemia. No geral, 49,7% de todos os pacientes com COVID-19 tinham hiperglicemia, subindo para 91,1% e 72,8% entre pacientes intubados que evoluíram para óbito. Sendo associada a um risco 15 vezes maior de necessidade de ventilação mecânica (Reiterer *et al.*, 2021). Estes dados apontaram que pacientes com COVID-19 que desenvolveram Síndrome Respiratória Aguda Grave, apresentaram resistência à insulina. O que é a causa prevalente da hiperglicemia. A insuficiência das células beta pancreáticas pode ocorrer pode ocorrer no curso da infecção pelo Sars-Cov-2.

9. CONCLUSÃO

O impacto da hiperglicemia no decorrer da infecção pelo Sars-Cov-2 envolve o risco para exacerbação do quadro infeccioso, conforme mostraram os estudos desta revisão integrativa. Existe relação entre o desenvolvimento de sequelas pulmonares e indivíduos níveis elevados de glicemia. A resposta inflamatória exacerbada pelo aumento de citocinas, especialmente a IL-6 em pacientes COVID-19 está presente em maior quantidade nos pacientes críticos, independente do quadro glicêmico antes da doença, e pode ser explicado pela possível infecção das ilhotas pancreáticas pelo vírus, que também expressam o receptor ECA2.

As alterações glico-metabólicas também podem ser causadas pela infecção dos adipócitos, que leva a redução da liberação de adiponectina, um hormônio glicor-regulador, e também pela resistência secundária à insulina, devido às respostas imunes disfuncionais, em que são liberadas citocinas pró-inflamatórias.

10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Existe imensa quantidade de estudos relacionados ao tema abordado nesta revisão integrativa. É necessário maior tempo para avaliar pesquisas mais recentes acerca do tema e que possam mostrar a correlação direta dos eventos de hiperglicemia no curso da infecção pelo Sars-Cov-2. Bem como, de estudos que abordem o diabetes mellitus como sequela da Covid-19.

11. REFERÊNCIAS

ANDERSEN, Kristian G. *et al.* **The proximal origin of SARS-CoV-2**. [*S. l.: s. n.*], 2020.

BARRETO, Ester A. *et al.* COVID-19-related hyperglycemia is associated with infection of hepatocytes and stimulation of gluconeogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [*s. l.*], v. 120, n. 21, 2023.

CALABRESE, Fiorella *et al.* Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. **Virchows Archiv**, [*s. l.*], v. 477, n. 3, p. 359–372, 2020.

CARRASCO-SÁNCHEZ, Francisco Javier *et al.* Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. **Annals of Medicine**, [*s. l.*], v. 53, n. 1, 2021.

GOJDA, Jan *et al.* Severe COVID-19 associated hyperglycemia is caused by beta cell dysfunction: a prospective cohort study. **Nutrition and Diabetes**, [*s. l.*], v. 13, n. 1, 2023.

GUPTA, Aakriti *et al.* **Extrapulmonary manifestations of COVID-19**. [*S. l.: s. n.*], 2020.

GUPTA, Shishir K. *et al.* Role of the Pangolin in Origin of SARS-CoV-2: An Evolutionary Perspective. **International Journal of Molecular Sciences**, [*s. l.*], v. 23, n. 16, 2022. Disponível em: /pmc/articles/PMC9408936/. Acesso em: 27 mar. 2024.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [*s. l.*], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Disponível em: https://isaric.tghn.org/protocols/. Acesso em: 27 maio 2021.

KUSMARTSEVA, Irina *et al.* Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. **Cell Metabolism**, [*s. l.*], v. 32, n. 6, 2020.

LU, Hongzhou; STRATTON, Charles W.; TANG, Yi Wei. **Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle**. [*S. l.*]: John Wiley and Sons Inc., 2020.

LUCA, Mihaela Cătălina *et al.* Liver Damage Associated with SARS-CoV-2 Infection—Myth or Reality?. **Journal of Personalized Medicine**, [*s. l.*], v. 13, n. 2, 2023.

MAMTANI, M. *et al.* Association of hyperglycaemia with hospital mortality in nondiabetic COVID-19 patients: A cohort study. **Diabetes and Metabolism**, [*s. l.*], v. 47, n. 3, 2021.

MANIQUE, Inês *et al.* Does the Hyperglycemia Impact on COVID-19 Outcomes Depend upon the Presence of Diabetes?—An Observational Study. **Metabolites**, [*s. l.*], v. 12, n. 11, 2022.

MATIAS, Alexandra A. *et al.* Absolute Hyperglycemia versus Stress Hyperglycemia Ratio for the Prognosis of Hospitalized Patients with COVID-19 in the First Months of the Pandemic: A Retrospective Study. **Diabetes Therapy**, [*s. l.*], v. 14, n. 2, 2023.

MORSE, Jennifer *et al.* Hyperglycaemia increases mortality risk in non-diabetic patients with COVID-19 even more than in diabetic patients. **Endocrinology, Diabetes and Metabolism**, [*s. l.*], v. 4, n. 4, 2021.

MÜLLER, Janis A. *et al.* SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. **Nature Metabolism**, [*s. l.*], v. 3, n. 2, 2021.

POUDEL, Uddab *et al.* Animal coronaviruses and coronavirus disease 2019: Lesson for One Health approach. **Open Veterinary Journal**, [*s. l.*], v. 10, n. 3, p. 239, 2020. Disponível em: /pmc/articles/PMC7703617/. Acesso em: 27 mar. 2024.

REITERER, Moritz *et al.* Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. **Cell Metabolism**, [*s. l.*], v. 33, n. 11, 2021.

RESNICK, Barbara. **What Have We Learned About Nursing From the Coronavirus Pandemic?**. [*S. l.: s. n.*], 2020.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, [*s. l.*], v. 8, n. 1, 2010.

SPERATI, JC. **Coronavirus: Kidney Damage Caused by COVID-19. Johns Hopkins Medicine. May 2020**. [*S. l.*], 2020.

VEDANTAM, Deepanjali *et al.* Stress-Induced Hyperglycemia: Consequences and Management. **Cureus**, [*s. l.*], 2022.

WANG, Sufei *et al.* Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. **Diabetologia**, [*s. l.*], v. 63, n. 10, 2020.

XU, Zhe *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet. Respiratory Medicine**, [*s. l.*], v. 8, n. 4, p. 420, 2020. Disponível em: /pmc/articles/PMC7164771/. Acesso em: 27 mar. 2024.

YANG, Yan; CAI, Zixin; ZHANG, Jingjing. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. **Bioscience reports**, [*s. l.*], v. 41, n. 2, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480978/. Acesso em: 27 mar. 2024.

ZABULIENE, Lina *et al.* Hyperglycaemia and Its Prognostic Value in Patients with COVID-19 Admitted to the Hospital in Lithuania. **Biomedicines**, [*s. l.*], v. 12, n. 1, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38255162/. Acesso em: 30 mar. 2024.

ZHANG, Shuyuan *et al.* Bat and pangolin coronavirus spike glycoprotein structures provide insights into SARS-CoV-2 evolution. **Nature Communications**, [*s. l.*], v. 12, n. 1, 2021.

ZHENG, Kenneth I. *et al.* **Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease?**. [*S. l.: s. n.*], 2021.

APÊNDICE A - Instrumento de coleta de dados

Instrumento de coleta de dados	
A. **Identificação do artigo**	
Título do artigo	
Título do Periódico	
Autores	
País	
Idioma	
Ano de publicação	
Período da coleta	
B. **Características metodológicas do estudo**	
Tipo de Publicação	Delineamento do estudo ( ) Delineamento experimental ( ) Delineamento observacional Tipo de estudo ( ) Relato de caso ( ) Séries de caso ( ) Transversal ( ) Caso-controle ( ) Coorte ( ) Ecológico ( ) Ensaio clínico randomizado ( ) Ensaio de campo ( ) Ensaio comunitário ( ) Outros_____

Objetivo ou questão de investigação	
Amostra	Seleção ( ) Randômica ( ) Conveniência ( ) Outra _____ Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos
Síntese de resultados	
Síntese de conclusão	
Implicações	As conclusões são justificadas com base nos resultados? Quais são as recomendações dos autores?
C. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limites e vieses	
Nível de evidência (AHRK)	Nível de Evidência I ( ) Nível de Evidência II ( ) Nível de Evidência III ( ) Nível de Evidência IV ( ) Nível de Evidência V ( ) Nível de Evidência VI ( )