



## **RELAÇÃO ENTRE INTENSIDADE DO QUADRO CLÍNICO DA COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS**

Ianca Alves Sobrinho <sup>1</sup>, Maria Nayara Ferreira Sampaio <sup>1</sup>, Pedro Augusto Chalup Simão Perez<sup>1</sup>, Gabriela Romano de Oliveira<sup>2</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p2787-2804>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 19 de Outubro de 2024

### ARTIGO DE REVISÃO

#### **RESUMO**

O Diabetes Mellitus está entre as condições clínicas de risco para desenvolvimento de doenças com devido as consequências relacionadas a ação da insulina. A afecção por COVID-19 caracteriza-se pelo alto grau de infecciosidade, cujos sintomas incluem febre, fadiga, tosse, dispneia e sufocamento. Já o diabetes mellitus é uma condição crônica grave que ocorre quando o corpo não consegue produzir insulina suficiente ou não pode efetivamente usar a insulina que produz. Estando classificado em diabetes mellitus tipo 1, que ocorre a deficiência na produção de insulina, e, diabetes mellitus tipo 2 que ocorre a ação da insulina. A fisiopatologia do diabetes tipo 2 envolve uma combinação variável de resistência de insulina (principalmente no fígado e nos músculos) e uma diminuição da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. O objetivo deste artigo é apontar a relação de risco de quadro clínico desfavorável pela COVID-19 em pacientes diabéticos. O trabalho foi desenvolvido por meio de pesquisa bibliográfica qualitativa descritiva. A amostra foi composta por livros e artigos científicos que tratavam do tema. A busca dos materiais foi realizada em bibliotecas físicas e bibliotecas virtuais, principalmente em banco de dados da internet como Pubmed, SciELO e Google Acadêmico. Os resultados apontaram uma associação em que pessoa diabética tem maior risco desenvolver consequências desfavoráveis quando acometidas por COVID infecções devido às múltiplas complicações e imunidade comprometida. A infecção por SARS-COV-2 em pacientes diabéticos sem controle da hiperglicemia possuem maior associação de risco de evoluir para o quadro grave do COVID-19. Concluindo mostrou-se uma associação diabetes mellitus como um fator de risco para o prognóstico desfavorável da COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19, Diabetes Mellitus, Risco, Complicações.



# RELATION BETWEEN THE INTENSITY OF THE CLINICAL CONDITION OF COVID-19 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

## ABSTRACT

Diabetes Mellitus is among the clinical conditions at risk for the development of diseases due to consequences related to the action of insulin. COVID-19 infection is characterized by a high degree of infectiousness, whose symptoms include fever, fatigue, cough, dyspnea and suffocation. Diabetes mellitus is a serious chronic condition that occurs when the body cannot produce enough insulin or cannot effectively use the insulin it produces. It is classified as type 1 diabetes mellitus, which causes a deficiency in insulin production, and type 2 diabetes mellitus, which causes insulin action. The pathophysiology of type 2 diabetes involves a variable combination of insulin resistance (primarily in the liver and muscles) and decreased insulin deficiency by pancreatic beta cells. The objective of this article is to point out the risk relationship of unfavorable clinical conditions caused by COVID-19 in diabetic patients. The work was developed through descriptive qualitative bibliographical research. The sample was made up of books and scientific articles that dealt with the topic. The search for materials was carried out in physical and virtual libraries, mainly in internet databases such as Pubmed, SciELO and Google Scholar. The results showed an association in which diabetic people are at greater risk of developing unfavorable consequences when affected by COVID infections due to multiple complications and compromised immunity. SARS-COV-2 infection in diabetic patients without hyperglycemia control has a higher risk of progression to severe COVID-19. In conclusion, an association of diabetes mellitus was shown to be a risk factor for the unfavorable prognosis of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, Diabetes Mellitus, Risk, Prognosis.

Instituição afiliada – Universidade do Oeste paulista

Autor correspondente: *Ianca Alves Sobrinho*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus da família dos coronavírus que, ao infectar humanos, provoca a doença denominada de Covid-19, que passou a ser chamada assim devido a situação problemática de saúde que provocou em todo o mundo a partir de dezembro de 2019. Mundialmente o COVID-19 registrou de 647 560 719 casos, com 6 647 095 mortes (Gazeta do Povo, 2023). No Brasil, até 19 de julho de 2023 foi registrado 37.704.598 de casos do coronavírus, com 17.942 novos casos e 704.488 óbitos (Brasil, 2023).

O Relatório da Organização Mundial de Saúde de 2020 apontou o Diabetes Mellitus entre as 10 doenças que mais causam morte e incapacidade em todo o mundo. E dados da Federação Internacional de Diabetes (FID, 2021) mostrou que o Diabetes Mellitus provocou 4,2 milhões de mortes em todo o mundo durante a pandemia do COVID 19. Levando em consideração que o paciente diabético têm alto risco de contrariar várias infecções, devido a carga geral de complicações provocadas pela doença, o problema deste estudo partiu da seguinte indagação: Qual a relação de intensidade do quadro clínico da COVID-19 em pacientes diabéticos?

O Diabetes Mellitus está entre as condições clínicas de risco para doença com resistência à insulina. Segundo Giacaglia (2020, p. 1)

A hiperglicemia compromete tanto a resposta imune inata como a imunidade celular adaptativa linfo-monocitária, cruciais no combate não somente a COVID-19, como também a outros agentes oportunistas. A hiperglicemia aumenta o risco trombótico, pelo aumento da osmolaridade sanguínea, pela fragilidade crônica do território endotelial, e por disfunção direta das células plaquetárias, que adquirem maior poder de agregação.

Nesse sentido, levantou-se a hipótese de que os pacientes diabéticos estão mais suscetíveis a gravidade e riscos da COVID-19.

O paciente diabético possui a resposta imune prejudicada devido as suas condições metabólicas alteradas, correndo o risco de maior gravidade ao ser infectado por SARS-CoV-2 (Bruno, 2020). As convergências patogênicas entre o Diabetes Mellitus e COVID-19, segundo Sen *et al.* (2021) incluem homeostase alterada da glicose, aumento da liberação de citocinina que leva à intempéries de citocinas e aumento do estresse oxidativo. A alteração do sistema imunológico, o aumento da expressão da enzima



conversora da angiotensina II (ECA-2) e outras enzimas como a furina também são cruciais nos diabéticos, aumentando o risco de infecção.

Nesse sentido as vias patológicas preexistentes em indivíduos hiperglicêmicos elevam o risco de infectividade e são responsáveis pelo aumento da lesão tecidual e da mortalidade. A expressão de ECA-2 induzida por drogas antidiabéticas pode aumentar a taxa de entrada viral (Sen *et al.*, 2021).

Diante de tais argumentos, o trabalho justifica-se uma vez que apresenta-se uma compilação de informações destacadas pela literatura sobre o assunto, formando assim uma coletânea de informações sobre o tema. Nesse sentido o objetivo deste artigo foi apontar a relação de risco do quadro clínico da COVID-19 em pacientes diabéticos.

O trabalho foi desenvolvido por meio de pesquisa bibliográfica qualitativa descritiva. Desenvolvendo uma revisão de literatura, a partir da seleção de livros e artigos científicos que tratavam do tema, limitando a trabalhos publicados nos últimos cinco anos. A busca dos materiais foi realizado em bibliotecas físicas e bibliotecas virtuais, em especial banco de dados da internet como Pubmed, SciELO e Google Acadêmico. A organização está fundamentada em cinco tópicos, partindo desta introdução, dispõe sobre caracterização do COVID-19, a definição do diabetes mellitus, destacando as complicações decorrentes do diabetes mellitus, evidenciando infecção por SARS-Cov-2 em pacientes diabéticos, descrevendo a relação existente entre o diabetes mellitus e COVID -19, para finalizar apresentando as considerações finais conclusivas.

## **METODOLOGIA**

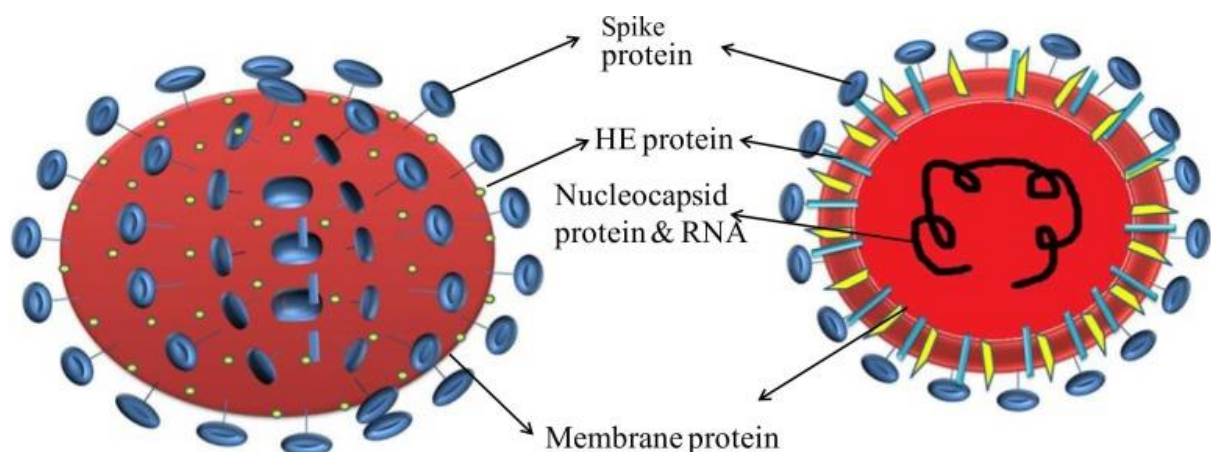
O trabalho será desenvolvido por meio de pesquisa bibliográfica qualitativa e descritiva. Usando a técnica de revisão de literatura a partir da seleção de livros e artigos científicos que tratem do tema, limitando a trabalhos publicados nos últimos cinco anos. A busca dos materiais será realizada em biblioteca físicas e bibliotecas virtuais, em especial banco de dados da internet como Pubmed, SciELO e Google Acadêmico. Os descritores de busca serão os seguintes: COVID-19. Diabetes Mellitus. Risco. Infeciosidade.

## SARS-CoV-2 / COVID-19

SARS-CoV-2 “é o nome científico dado ao vírus cujo material genético é composto por RNA de fita simples e um envelope com genoma compacto de 30 kb que codifica ORFs (open reading frame)” (SANAR, 2021, p.1), o SARS-CoV-2 pertence à família Coronaviridae e ao gênero Beta-coronavirus. Em recente sequenciação constatou-se que possui 78% de homologia biológica (sequência) com o SARS-CoV (Naqvi *et al.*, 2020). O RNA genômico SARS-CoV-2, ORF1a e ORF1b inclui 66% do genoma total e é representado em duas proteínas diferentes, nomeadamente pp1a e pp1b. Uma protease semelhante à papaína (PLpro), comumente referida como nsp3 (proteína não estrutural 3), e uma protease semelhante a 3C (3CLpro), também conhecida como nsp5, são ambas codificadas no genoma viral. Ambas as proteases cortaram os polipeptídeos pp1a e pp1b e geraram dezesseis proteínas não estruturais (nsp) (Peng *et al.*, 2020; Gordon *et al.*, 2020).

Entre as diversas proteínas encontradas dentro do SARS-CoV-2, inclui-se a proteína spike, a proteína hemaglutinina esterase (HE), a proteína do nucleocapsídeo e a proteína da membrana (Sharma *et al.*, 2022), conforme pode ser visto na imagem da Figura 1 a seguir.

Figura 1 – Imagem ilustrativa do SARS-CoV-2



Fonte: Sharma *et al.* (2022)

Segundo Sharma *et al.* (2022) a incubação do vírus para tornar-se a doença COVID-19 é de 4 ou 5 dias, sendo que os sintomas do COVID-19 apareçam 2 a 14 dias



após a infecção.

No final de dezembro de 2019, várias unidades de saúde chinesas relataram grupos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida que estavam epidemiologicamente ligados a um mercado atacadista de frutos do mar em Wuhan, província de Hubei, China. Investigações epidemiológicas e etiológicas do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças identificaram a origem dos clusters de pneumonia e descreveram como sendo um novo coronavírus que denominaram de CoV (2019-nCoV). A análise filogenética revelou que no 2019-nCoV se enquadravam os coronavírus SARS-CoV, assim o COVID-19 espalhou-se pelo mundo e, em abril de 2020 já haviam mais de 1,6 milhão de casos confirmados da doença do novo coronavírus de 2019 (COVID-19) em todo o mundo, representando 95.559 mortes, que se tornaram o foco da atenção global (Zhu *et al.*, 2020b).

A transmissão do COVID-19 ocorre de forma direta, de pessoa para pessoa por meio da tosse ou espirro, ainda transmissão por contato e transmissão por inalação de gotículas. O COVID-19 caracteriza-se pelo alto grau de infecciosidade, cujos sintomas incluem febre, fadiga, tosse, dispneia e sufocamento. Na maioria dos casos, os sintomas são menores, mas para alguns pacientes a infecção viral pode levar à pneumonia e falência de múltiplos órgãos (Huang *et al.*, 2020).

## **DIABETES MELLITUS**

O diabetes mellitus é uma condição crônica grave que ocorre quando o corpo não consegue produzir insulina suficiente ou não pode efetivamente usar a insulina que produz. A insulina é um hormônio produzido pelas células beta pancreáticas, cuja síntese é ativada quando há aumento dos níveis plasmáticos de glicose e aminoácidos, tendo efeito em diversos tecidos, principalmente nos músculos, fígado e tecido adiposo (Regufe *et al.*, 2020).

O diabetes está classificado em tipo 1 que é o tipo de diabetes que pode ocorrer em qualquer idade e não pode ser evitado. E as pessoas com diabetes tipo 1 precisam de insulina para sobreviver. O diabetes tipo 2 pode ser prevenido ou retardado, e há evidências crescentes de que a remissão do diabetes tipo 2 pode às vezes ser possível. Pré-diabetes é um termo usado para descrever pessoas com deficiência tolerância à glicose e/ou glicemia de jejum alterada. Indica um risco maior de desenvolver diabetes



tipo 2 e complicações relacionadas com a diabetes (FID, 2021).

Estima-se que até 2030, 578 milhões de pessoas terão diabetes e 700 milhões até 2045. Mais de 4 milhões de pessoas, entre 20 e 79 anos, morreram de causas relacionadas ao diabetes em 2019. O número de crianças e adolescentes (ou seja, até os 19 anos) vivendo com diabetes aumenta anualmente. Outro motivo de alarme é a elevada percentagem de diabetes não diagnosticada, atualmente superior a 50% e predominantemente casos de diabetes tipo 2 (FID, 2019). No Brasil, dados da Sociedade Brasileira de Diabetes, destacam que atualmente mais de 13 milhões de brasileiros vivem com a doença, representando 6,9% da população nacional (Brasil, 2023).

A fisiopatologia do diabetes Mellitus é distinta entre o tipo 1 e tipo 2. No tipo 1 ocorre a deficiência na produção de insulina, enquanto no tipo 2 ocorre a ação da insulina. Pessoas com diabetes tipo 2 apresentam níveis identificáveis de insulina circulante. O teste oral de tolerância à glicose permite uma separação completa das diferentes características metabólicas (Regufe *et al.*, 2020). Algumas pessoas apresentam tolerância normal à glicose, enquanto outros apresentam tolerância diminuída à glicose, e podem ser estratificados como um grupo de diabéticos químicos. Aqueles indivíduos cuja hiperglicemia apresenta valores inferiores a 140 mg/dl são diabéticos com hiperglicemia de jejum leve, enquanto aqueles que possuem valores acima de 140 mg/dl são classificados como diabetes associada à hiperglicemia de jejum (Baynes, 2015).

A fisiopatologia do diabetes tipo 2 envolve uma combinação variável de resistência de insulina (principalmente no fígado e nos músculos) e uma diminuição da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Tanto o tipo 1 como tipo 2 podem ser influenciados por fatores genéticos e ambientais. No diabetes tipo 2, outras alterações podem estar relacionadas à fisiopatologia, tais como a desregulação da secreção hormonal nos eixos entero-hipotalâmico e entero-insular, refletindo, neste caso, o caráter multifatorial da doença (Banday *et al.*, 2020).

Em pessoas com intolerância à glicose, é observado durante a evolução progressiva da resistência à insulina, a incapacidade das células beta em responder à demanda crescente de insulina periférica, sendo esse um fenômeno característico do desenvolvimento do diabetes. Diante disso, todos os pacientes com diabetes tipo 2



apresentam disfunção mensurável das células beta, pois a magnitude da resistência à insulina após seu início aumenta ligeiramente com o tempo, porém, por outro lado, a deterioração da função das células beta é progressiva, levando a uma perda progressiva da resposta terapêutica das células beta (CNOP *et al.*, 2005).

No processo evolutivo da resistência à insulina ocorre um aumento progressivo das concentrações basais de insulina no sangue, principalmente em indivíduos obesos. Esse aumento é mantido por alguns indivíduos, enquanto outros o perdem. Assim, aqueles que mantêm permanecerão normoglicêmicos e resistentes à insulina, enquanto os que perdem ficam incapacitados manter a homeostase da glicose (Regufe *et al.*, 2020).

## **COMPLICAÇÕES DECORRENTES DO DIABETES MELLITUS**

Doença cardiovascular aterosclerótica ocorre de forma comum em pessoas diabéticas, e, constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade associadas ao diabetes.

A hiperglicemia que não tem um controle adequado pode levar a diversas complicações, mormente vasculares, afetando tanto os menores como maiores vasos sanguíneos, microvasculares/macrovasculares ou ambos. Segundo Brutsaert (2022, p. 2):

Os mecanismos pelos quais a doença vascular se desenvolve incluem: glicosilação de proteínas séricas e teciduais com formação de produtos finais de glicação avançada, produção de superóxido, ativação da proteína quinase C, uma molécula sinalizadora que aumenta a permeabilidade vascular e causa disfunção endotelial, vias biossintéticas e poliol aceleradas de hexosamina levando ao acúmulo de sorbitol nos tecidos, hipertensão e dislipidemias que comumente acompanham o diabetes mellitus, microtromboses arteriais, efeitos pró-inflamatórios e pró-trombóticos da hiperglicemia e hiperinsulinemia que prejudicam a autorregulação vascular.

A ocorrência de doença microvascular em pacientes com diabetes mellitus se manifestam em três condições: retinopatia, nefropatia e neuropatia. Retinopatia, caracteriza-se por microaneurismas nos capilares da retina (retinopatia de fundo) e, mais tarde, por neovascularização (retinopatia proliferativa) e edema macular. Não há sinais ou sintomas iniciais, mas finalmente se desenvolvem turvação focal, descolamento de retina e vítreo e perda parcial ou total da visão; a velocidade de





progressão é altamente variável (Bosco *et al.*, 2005).

A nefropatia diabética é a condutora da doença renal crônica, caracterizando-se em estágios: “microalbuminúria (EAU >20 microg/min e < ou =199 microg/min) e macroalbuminúria (EAU > ou =200 microg/min)” (GROSS *et al.*, 2005, 166).

Segundo Nascimento *et al.* (2016) a neuropatia diabética ocorre devido a isquemia neural diante da doença microvascular decorrente da hiperglicemia sobre os neurônios e alterações metabólicas intracelulares que alteram a função dos nervos. A neuropatia diabética pode ser classificada em polineuropatias simétricas e neuropatias assimétricas/focais e multifocais.

Nas polineuropatias simétricas em condições relativamente estáveis ocorrem polineuropatia sensitiva distal simétrica (PNSD), com variantes: aguda, grave PNSD no início do diabetes, neuropatia pseudossiringomiélica, neuropatia pseudotabética. Nas neuropatias autonômicas, os sintomas episódicos (transitórios) são: neuropatia da caquexia diabética, neuropatia hiperglicêmica, neuropatia diabética tratamento-induzida ou neurite insulínica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP-plus), neuropatia hipoglicêmica, polineuropatia sensitiva distal simétrica (PNSD) com variantes: aguda, grave PNSD no início do diabetes neuropatia pseudossiringomiélica, neuropatia pseudodiabética, ainda neuropatias autonômicas. O segundo tipo compreende as neuropatias assimétricas/focais e multifocais, que são: radiculoplexopatia lombossacral diabética (RPLSD, Síndrome de Bruns-Garland, amiotrofia diabética, neuropatia proximal diabética); radiculoplexoneuropatia cervicobraquial; neuropatias truncais (radiculopatia torácica/abdominal); neuropatias cranianas e mononeuropatias (mediano, ulnar, fibular) (Nascimento *et al.*, 2016, p. 47).

Além das doenças microvasculares que dependem do controle intensivo da glicose plasmática para que se possa controlar, existem também as doenças macrovasculares que envolve a aterosclerose de grandes vasos, que pode levar a angina de peito e infarto agudo do miocárdio, episódios isquêmicos transitórios, acidentes vasculares cerebrais e doenças arteriais periféricas (Brutsaert, 2022).

Portanto, as comorbidades decorrentes do Diabetes Mellitus, tais como as que afetam o sistema nervoso, as renais crônicas, hipertensão, hiperlipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares entre outras, aumentam o risco do COVID-19 (Anghebem *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 pode causar danos diretamente às células  $\beta$ , e a resistência à insulina acompanhada de hipocalcemia, os níveis de citocinas e fetuína-A também podem piorar em pacientes diabéticos com COVID-19 (Marinho *et al.*, 2021). Nesse sentido a doença cardiovascular, comorbidade coletiva em relação à doença endócrina que



compreende diabetes mellitus, contribui a morbidade da COVID-19 (Rossi Neto *et al.*, 2020).

## **INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES DIABÉTICOS**

Hartmann-Boyce *et al.* (2020) destacaram estudo retrospectivo de 451 indivíduos diabéticos ou hiperglicêmico com COVID-19, nos Estados Unidos da América, constataram que os pacientes diabéticos sem controle da hiperglicemia ficaram mais tempo internados e maior mortalidade em comparação com pacientes sem Diabetes ou hiperglicemia controlada. Mencionaram outro estudo retrospectivo com pacientes com Diabetes Tipo 2, na China, que tinham glicemia controlada apresentaram melhores resultados na recuperação do COVID-19. No entanto, esse mesmo estudo apontou que infecção grave do coronavírus predispõe a dificuldade no controle da glicemia, diante disso os autores destacaram que o mecanismo causal por trás das correlações entre o controle da glicemia e os piores resultados da COVID19 não tem resultados claro.

Rego *et al.* (2021) explicam que são poucos os dados que demonstram que o metabolismo da glicose provoca complicações agudas do diabetes, como por exemplo, cetoacidose, em pacientes com COVID-19. Wang *et al.* (2020) mencionam que infecção por SARS-CoV-2 em pessoas com diabetes provoca estresse aumentando a liberação de hormônios hiperglicêmicos, tais como: glicocorticoides e catecolaminas, levando ao aumento da glicose plasmática e variabilidade anormal da glicemia.

De acordo com Rego *et al.* (2021, p. 10897):

Os potenciais mecanismos que podem aumentar a suscetibilidade para COVID-19 em pessoas com DM incluem: 1) maior afinidade de ligação celular e eficiente entrada do vírus, 2) eliminação viral diminuída, 3) diminuição da função das células T, 4) aumento da suscetibilidade à hiperinflamação e síndrome da tempestade de citocinas, e 5) presença de doença cardiovascular.

O indivíduo diabético ao absorver o coronavírus por aerossol, o SARS-CoV-2 invade o epitélio respiratório e outras células-alvo que envolve sua ligação à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) da superfície celular. Com o aumento da expressão de ACE2 favorece a ligação celular mais eficiente e entrada nas células. Assim, as funções dos neutrófilos e dos macrófagos ficam prejudicadas no Diabetes Mellitus (Rego *et al.*, 2021).



A pessoa diabética tem maior risco de contrair infecções devido às múltiplas complicações e imunidade comprometida. No estudo de Booth *et al.* (2002) já mostrava que o paciente diabético apresentava alto risco de morte ou complicações graves após infecção por coronavírus, a partir desse estudo, outros estudos mostraram que o diabetes é um fator de risco para mortalidade e morbidade em pacientes com SARS (Umpierrez *et al.*, 2002; Shah; Hux, 2003).

Li *et al.* (2020a) realizaram um estudo com 1.527 pacientes diabéticos internados em hospitais chineses, e, verificaram que esses pacientes apresentavam maior risco para evoluírem para o quadro grave do COVID-19. No estudo de Zhou *et al.* (2020) coletaram informações de 80 paciente, internados com COVID-19, ficando confirmado que no grupo dos diabéticos, a proporção de casos graves foi de 57,14%, significativamente maior do que nos outros dois grupos, e 32% dos pacientes diagnosticados com COVID-19 em condições graves eram diabéticos.

De acordo com Silva (2022, p.1):

Há uma grande relação entre a diabete e o maior risco de infecção e comprometimento mais grave da covid. E isso ocorre devido a diminuição da circulação dos glóbulos brancos e leucócitos nos locais de infecção, o que reduz a capacidade de defesa dos pacientes diabéticos. Conforme avaliações feitas no HC, indivíduos com diabete necessitaram de maior suporte terapêutico e maior frequência de diálise, intubação, traqueostomia e uso de antibióticos e antifúngicos durante a pandemia.

Batista Filho *et al.* (2022) dizem que a justificativa para incluir os indivíduos com Diabetes Mellitus no grupo de risco para desenvolverem casos graves de COVID-19 é que o vírus provoca aumento de intensidade dos distúrbios metabólicos, provocando perturbações do sistema imune que não se manifestam claramente, provocando piora no controle glicêmico e intensificando o quadro infeccioso, diante do coronavírus. As alterações metabólicas, com presença de altos níveis de glicose dentro dos monócitos provocam aumento da replicação viral, o que prevê a morbimortalidade nos pacientes com COVID-19.

Segundo o estudo de Anghebem *et al.* (2020, p.4):

O SARS-CoV afeta a parte endócrina do pâncreas com consequente hiperglicemia, possivelmente pela super-expressão de ACE-2 pelas células das ilhotas pancreáticas, estas responsáveis por hormônios como a insulina, que controla a glicemia. O mesmo ocorre nas infecções pelo SARS-CoV-2, que entra na célula humana utilizando o mesmo receptor ACE-2. Pacientes com



Diabetes Mellitus têm aumento na expressão de ACE-2, o que pode ser um fator predisponente à infecção pelo SARS-CoV-2.

Quando os pacientes diabéticos não tem um controle da glicose, aumenta a chance de o SARS-CoV-2 se ligar aos receptores ACE-2 e se espalhar por diferentes órgãos, afetando diretamente a função e a sobrevivência das células beta pancreáticas, agravando a síndrome metabólica (Rayman *et al.*, 2020).

Sen *et al.* (2021) explicam que o metabolismo alterado da glicose em pessoas diabéticos é um fator de risco independente no efeito precoce da COVID-19. O nível elevado de glicose associado a problemas pancreáticos graves pode levar ao agravamento da condição pancreática. Li *et al.* (2021) explicam que diferentes investigações mostraram que ocorria uma diferença substancial entre a infecção causada por SARS-CoV-2 em indivíduos diabéticos e não diabéticos.

Yang *et al.* (2020) analisaram 69 pacientes com COVID-19, verificaram que 53% dos pacientes que foram a óbito possuíam diabetes mellitus. Guo *et al.* (2020) avaliaram 174 pacientes confirmados com COVID-19 e identificaram que aqueles que tinham diabetes tiveram uma rápida progressão e mau prognóstico da COVID-19. Esse fato levou os autores a alertarem para que se tenha maior atenção aos pacientes com diabetes, em caso de rápida evolução da COVID-19.

No estudo retrospectivo e multicêntrico de 7.337 casos de COVID-19 realizados na província de Hubei, China, por Zhu *et al.* (2020a) identificaram que 952 dos pacientes com COVID-19, tinham Diabetes Mellitus tipo 2, sendo que esses indivíduos tiveram maior intervenções médicas e corresponderam ao maior número de óbito, apresentando lesão de múltiplos órgãos. Os achados desses pesquisadores também mostrou que as flutuações nos parâmetros bioquímicos foram relatados em um paciente diabético e foram considerados importantes fatores associados ao alto nível de glicose no sangue.

Outros estudos apontaram que a glicemia não controlada em pacientes diabéticos aumenta o risco de COVID-19 e morte. O estudo retrospectivo realizado de 22 de janeiro a 17 de março de 2020, por Li *et al.* (2020b), com 453 pacientes internados no Union Hospital em Wuhan, China, com infecção por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave, confirmada em laboratório. A análise dos autores mostrou que



os pacientes com COVID-19 e com diabetes recém-diagnosticado tiveram o maior risco de mortalidade, devido ao descontrole glicêmico em comparação com pacientes com COVID-19 com diabetes conhecido, hiperglicemia e glicose normal. E concluíram que pacientes com COVID-19 precisam ser mantidos sob vigilância para triagem de glicose no sangue.

Rayman *et al.* (2020) explicam que a cetoacidose diabética ou hiperglicemia tem um impacto muito grande em pacientes com COVID-19 grave, que pode rapidamente provocar a morte. Pacientes que estão sem o controle da glicose tem maior chance de o SARS-CoV-2 se ligar aos receptores enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2, do inglês angiotensin converting enzyme 2) e se espalhar por diferentes órgãos, afetando diretamente a função e a sobrevivência das células  $\beta$  e provocando a síndrome metabólica.

O estudo de Lin *et al.* (2020) mostrou que o aumento da glicose no sangue provoca a replicação do SARS-CoV-2, e a glicólise sustenta a replicação do SARS-CoV-2 por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês Reactive Oxygen Species) nas mitocôndrias e ativando o fator  $1\alpha$  induzível por hipóxia. Em pessoas com intolerância à glicose, a atividade das células exterminadoras naturais (NK) é reduzida, nesse sentido o paciente diabético torna-se mais suscetíveis ao COVID-19.

Lin *et al.* (2020) explicam que o diabetes mellitus provoca desregulação dos moduladores imunológicos, e, essa desregulação imunológica em pacientes diabéticos é fator de risco para infecção por SARS-CoV-2, e também é responsável pela gravidade da doença.

De acordo com Sen *et al.* (2021) já ficou comprovado que a pessoa diabética está mais propensa à infecção por SARS-CoV-2, sendo que as ligações patogênicas entre diabetes mellitus e COVID-19 incluem homeostase alterada da glicose, aumento da liberação de citocinina que amplia o estresse oxidativo. Além disso, os diabéticos tem o sistema imunológico alterado o que provoca risco de infecção.

Sharma *et al.* (2022) apontaram as principais complicações do COVID-19 em pessoas diabéticas, como pode ser visto na tabela 1.

Tabela 1 Complicações em pessoas diabéticas pré-existentes, bem como dados retrospectivos de pesquisas, sugerem que o COVID-19 é responsável pela gênese do novo diabetes.



## RELAÇÃO ENTRE INTENSIDADE DO QUADRO CLÍNICO DA COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS

Sobrinho *et al.*

COMPLICAÇÕES NO PACIENTE DIABÉTICO					
Idade	Sintomas (infecção por COVID-19)	História de Doenças	Histórico de medicamentos	Manejo de doenças comorbidades	Complicações graves observadas
53	Cansaço, mialgia, ageusia, hiposmia e um episódio de vômito	Diabetes e hipertensão	Nenhum	Dieta, exercício e modificação do estilo de vida	CAD, glicemia plasmática 1.543 mg/dL, hemoglobina glicada 13,0%, uréia sanguínea 32,10–136,9 mg/dL, Na: 139–164, mEq/L, K: 4,1–5,3 mEq/L
78	Febre leve e tosse seca	Diabetes mellitus, hipertensão e AVC isquêmico recorrente	Estatinas, BRAs (losartana) e hipoglicemiantes orais	N/D	No 9º dia de internação: Estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH), pulso 124b/min, PA 180/100, glicemia 626 mg/dL, uréia sanguínea 64 mg/dL, Na sérico: 167 mEq/L, K sérico 4,2 mEq/L, osmolalidade sérica 378 mOsm/kg
46	Fraqueza, mialgia, hiposmia, vômitos, polidipsia, poliúria	Diabetes e hipertensão	Nenhum	Dieta, exercício e modificação do estilo de vida	Cetoacidose diabética (CAD) e lesão renal aguda (LRA), trombocitopenia, pneumonia, PCR 4,03–19,8 mg/ml, Na: 139–164mEq/L, soro K: 4,1–5,3 mEq/L
NOVO APARECIMENTO DE DIABETES APÓS COVID-19					
Tipo de estudo	Idade média	População de estudo	Contexto	Prevalência de diabetes	
Retrospectivo	64	258	West Court of Union Hospital em Wuhan, China	24	
Retrospectivo	-	5.279	Centro médico acadêmico, New York City	23	
Retrospectivo	61	453	Hospital da União de Wuhan	12	
Retrospectivo	47	80	Hospital Provincial de Anhui	27	
Retrospectivo	56	191	Hospital Jinyintan e Hospital Pulmonar de Wuhan	19	
Retrospectivo	62 e 53	7337	Estudo multicêntrico, Província de Hubei, Chin	13	
Retrospectivo	66 e 58	59	Universidade Vanvitelli e Hospital San Sebastiano Caserta	44	

Fonte: Sharma *et al.* (2022)

Os estudos evidenciados na tabela 1 mostram que os indivíduos com COVID-19 que foram inseridos em estudo de coorte retrospectivo em diferentes hospitais, com excesso de peso e glicose alterada, mostrando que o paciente com diabéticos tem prognóstico ruim para COVID-19, além disso alguns pacientes tiveram novo aparecimentos de diabetes após COVID-19 (Sharma *et al.*, 2022).



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura estudada mostrou que as pessoas diabéticas enfrentam complicações metabólicas que aumentam com a infecção do vírus SARS-CoV-2, elevando os riscos de complicações graves do COVID-19. No entanto, a gravidade do COVID-19 está relacionada ao controle da glicose, se o paciente mantiver a glicose controlada tem chance de não agravar o COVID-19. Dessa forma é possível concluir que o diabetes mellitus é um tem uma associação positiva para desenvolvimento de pior prognóstico da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

ANGHEBEM, M. I.; REGO, F. G. M.; PICHETH, G. *COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas*. Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR. **Revista Brasileira de Análise Clínica**, v.54, n.3, p.1-8, agosto de 2020. ISSN (online): 2448-3877.DOI: 10.21877/2448-3877.20200001

BANDAY, M.Z.; SAMEER, A.S.; NISSAR, S. Pathophysiology of diabetes: An overview. **Avicenna J Med**, v.10, n.4, p.174-188, 2020. Doi: 10.4103/ajm.ajm\_53\_20. PMID: 33437689; PMCID: PMC7791288.

BATISTA FILHO, A. R. S.; FARIA, A. L. C.; BATISTA, M. E.V. S.; BAKIR, L. O. S.; MENDONÇA, J. R. S.; FRANÇA, D. S. Infecção por COVID-19 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão de literatura. **BSBM Brasília Médica**, v.59, n. 10, 2022. DOI: 10.5935/2236-5117.2022v59a272

BAYNES, H.W. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. **J Diabetes Metab**, v. 6, n. 541, p. 1-9, 2015. doi:10.4172/2155-6156.1000541

BOOTH, C.M.; MATUKAS, L.M.; TOMLINSON, G.A.; RACHLIS, A.R.; ROSE, D.B.; DWOSH, H.A.; WALMSLEY, S.L.; MAZZULLI, T.; AVENDANO, M.; DERKACH, P.; EPHTIMIOS, I.E.; KITAI, I.; MEDERSKI, B.D.; SHADOWITZ, S.B.; GOLD, W.L.; HAWRYLUK, L.A.; REA, E.; CHENKIN, J.S.; CESCONE, D.W.; POUTANEN, S.M.; DETSKY, A.S. Características clínicas e resultados de curto prazo de 144 pacientes com SARS na área metropolitana de Toronto. **JAMA**, v. 289, n 21, p. 2801–2809, 2003. Doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885.

BOSCO, A.; LERÁRIO, A. C.; SORIANO, D.; DOS SANTOS, R. F.; MASSOTE, P.; GALVÃO, D.; FRANCO, A. C. H. M ; PURISCH S.; FERREIRA A. R. Retinopatia Diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 49, n. 2, p.217-227, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diabetes (diabetes mellitus)**. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Sociedade,%2C9%25%20da%20popula%C3%A7%C3%A3o%20nacional>. Acesso em agosto de 2023.



BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel coronavírus**. 19 de julho de 2023. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

BRUNO, C. H. Diabetes e COVID-19: Uma Abordagem Acadêmica. **InformaSUS – UFSCAR**, 6 maio de 2020. Disponível em: <https://informasus.ufscar.br/diabetes-e-covid-19-uma-abordagem-academica/>. Acesso em 10 jul. 2023.

BRUTSAERT, E. F. **Diabetes Mellitus (DM)**. Manual MSD, setembro de 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-e-dist%C3%BArbios-do-metabolismo-de-carboidratos/diabetes-melito-dm>

CNOP, M.; WELSH, N.; JONAS, J.C.; JÖRNS, A.; LENZEN, S.; EIZIRIK, D.L. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. **Diabetes**, v. 54, Suppl 2, p. S97-107, 2005. doi: 10.2337/diabetes.54.suppl\_2.s97. PMID: 16306347.

FID. Federação Internacional de Diabetes. **FID Diabetes Atlas**. 10. ed. 2021. Disponível em: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_ID\\_FATLAS9e-final-web.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_ID_FATLAS9e-final-web.pdf) . Acesso em 10 jul. 2023.

FID. Federação Internacional de Diabetes. **FID Diabetes Atlas**. 9. ed. 2019. Disponível em: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_ID\\_FATLAS9e-final-web.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_ID_FATLAS9e-final-web.pdf) . Acesso em 10 jul. 2023.

GAZETA DO POVO. **Casos de coronavírus pelo mundo**. Disponível em: [https://especiais.gazetadopovo.com.br/coronavirus/casos-no-mundo/?utm\\_source=gazeta-do-povo&utm\\_medium=infografia-box-promo&utm\\_campaign=coronavirus](https://especiais.gazetadopovo.com.br/coronavirus/casos-no-mundo/?utm_source=gazeta-do-povo&utm_medium=infografia-box-promo&utm_campaign=coronavirus). Acesso em: 20 jul. 2023.

GIACAGLIA, L.R. **Síndrome Metabólica e COVID-19: onde as vias se cruzam**. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. 15 de maio de 2020. Disponível em: <https://diabetes.org.br/covid-19/sindrome-metabolica-e-covid-19-onde-as-vias-se-cruzam/>. Acesso em 10 jul. 2023.

GORDON, D.E.; JANG, G.M.; BOUHADDOU, M.; XU, J.; OBERNIER, K.; WHITE, K.M.; O'MEARA, M.J.; REZELJ, V.V.; GUO, J.Z.; SWANEY, D.L.; TUMMINO, T.A.; HÜTTENHAIN, R.; KAAKE, R. M.; RICHARDS, A.L.; TUTUNCUOGLU, B.; FOUSSARD, H.; BATRA, J.; HAAS, K.; MODAK, M.; KIM, M.; HAAS, P.; POLACCO, B.J.; BRABERG, H.; FABIUS, J.M.; ECKHARDT, M.; SOUCHERAY, M.; BENNETT, M.J.; CAKIR, M.; MCGREGOR, M.J.; LI, Q.; MEYER, B.; ROESCH, F.; VALLET, T.; KAIN, A.M.; MIORIN, L.; MORENO, E.; NAING, Z.Z.C.; ZHOU, Y.; PENG, S.; SHI, Y.; ZHANG, Z.; SHEN, W.; KIRBY, I.T.; MELNYK, J.E.; CHORBA, J.S.; LOU, K.; DAI, S.A.; BARRIO-HERNANDEZ, I.; MEMON, D.; HERNANDEZ-ARMENTA, C.; LYU, J.; MATHY, C.J.P.; PERICA, T.; BHARATH PILLA, K.; GANESAN, S. J.; SALTZBERG, D.J.; RAKESH, R.; LIU, X.; ROSENTHAL, S.B.; CALVIELLO, L.; VENKATARAMANAN, S.; LIBOY-LUGO, J.; LIN, Y.; HUANG, X.-P.; LIU, Y.F.; WANKOWICZ, S.A.; BOHN, M.; SAFARI, M.; UGUR, F.S.; KOH, C.; SAVAR, N.S.; TRAN, Q.D.; SHENGJULER, D.; FLETCHER, S.J.; O'NEAL, M.C.; CAI, Y.; CHANG, J.C.J.; BROADHURST, D.J.; KLIPPSTEN, S.; SHARP, P.P.; WENZELL, N.A.; KUZUOGLU-OZTURK, D.; WANG, H.-Y.; TRENKER, R.; YOUNG, J.M.;





CAVERO, D.A.; HIATT, J.; ROTH, T.L.; RATHORE, U.; SUBRAMANIAN, A.; NOACK, J.; HUBERT, M.; STROUD, R.M.; FRANKEL, A.D.; ROSENBERG, O.S.; VERBA, K.A.; AGARD, D.A.; OTT, M.; EMERMAN, M.; JURA, N.; ZASTROW, M.; VERDIN, E.; ASHWORTH, A.; SCHWARTZ, O.; D'ENFERT, C.; MUKHERJEE, S.; JACOBSON, M.; MALIK, H.S.; FUJIMORI, D.G.; IDEKER, T.; CRAIK, C.S.; FLOOR, S.N.; FRASER, J.S.; GROSS, J.D.; SALI, A.; ROTH, B.L.; RUGGERO, D.; TAUNTON, J.; KORTEMME, T.; BELTRAO, P.; VIGNUZZI, M.; GARCÍA-SASTRE, A.; SHOKAT, K.M.; SHOICHET, B.K.; KROGAN, N.J. Um mapa de interação da proteína SARS-CoV-2 revela alvos para reaproveitamento de medicamentos. **Natureza**, v.583, p. 459-468, 2020. Doi: 10.1038/s41586-020-2286-9

GROSS, J. L.; AZEVEDO, M. J.; SILVEIRO, S. P.; CANANI, L. H.; CARAMORI, M. L. ZELMANOVITZ, T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care.**, v.28, n. 1, p. 164-776, 2005. doi: 10.2337/diacare.28.1.164. PMID: 15616252.

GUO, W.; LI, M.; DONG, Y.; ZHOU, H.; ZHANG, Z.; TIAN, C.; QIN, R.; WANG, H.; SHEN, Y.; DU, K.; ZHAO, L.; FAN, H.; LUO, S.; HU, D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes Metab Res Rev.** 2020:e3319

HARTMANN-BOYCE, J.; MORRIS, E.; GOYDER, C.; KINTON, J.; PERRING, J.; NUNAN, D.; MAHTANI, K.; BUSE, J. B.; DEL PRATO, S.; JI I.; ROUSSEL R.; e KHUNT K. Diabetes e COVID-19: Riscos, Gestão e Aprendizados de Outros Desastres Nacionais. **Diabetes Clínica**, v. 1, n. 2, p. 67-143, 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, M.-G.; XU, J.; CHENG, Z.; YU, T.; XIAUM, J.; YUAN, J.; WU, W.; XIE, X.; YINO, W.; LIU, M.; XIAO, Y.; GAO, H.; GUO, L.; XIE, J.; WANG, G.; JIANG, R.; GAO, Z.; JIN, Q.; WANG, J.; CAO, B. Clinical characteristics of patients infected with the 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n.10223, p. 497-506, 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

LI, B.; YANG, J.; ZHAO, F.; ZHI, L.; WANG, X.; LIU, L.; BI Z.; ZHAO, Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical Research in Cardiology**, v. 109, n.5, p. 531-538, 2020a. Doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.

LI, G.; CHEN, Z.; LV, Z.; LI, H.; CHANG, D.; LU, J. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. **International Journal of Endocrinology**, Article ID 7394378, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/7394378>

LI, H.; TIAN, S.; CHEN, T.; CUI, Z.; SHI, N.; ZHONG, X.; QIU, K.; ZHANG, J.; ZENG, T.; CHEN, L.; ZHENG, J. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. **Diabetes Obes Metab.**, v.22, n.10, p. 1897-1906, 2020b.

LIN, X.; XU, Y.; PAN, X.; XU, J.; DING, Y.; SUN, X.; SONG, X.; REN, Y.; SHAN, PF. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. **Sci Rep.**, v. 10, p.14790, 2020.

MARINHO, F.P.; LOYOLA, I.S.DE; MONTEIRO, I.O.F.; CASTRO, T.M.; CARVALHO, M.G.S.; GARCIA, J.A.D.; SILVÉRIO, A.C.P.; SANTOS, G.B. Inter-relação entre COVID-19 e diabetes mellitus: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2,



p.e4810212191, 2021 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI:  
<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12191>

NASCIMENTO, O. J. M.; PUPE, C. C. B.; CAVALCANTI, E. B. U. Neuropatia diabética. **Rev Dor.**, v.16, n. 17, p. 46-51, 2016.

NAQVI, A.A.T.; FATIMA, K.; MOHAMMADA, T.; FATIMA, U.; SINGHD, I.K.; SINGHE, A.; ATIFF, S.M.; HARIPRASAD, G.; HASAN, G.M.; HASSAN, I. Insights sobre o genoma, estrutura, evolução, patogênese e terapias do SARS-CoV-2: Abordagem genômica estrutural. **National Library of Medicine**, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293463/>. Acesso em: 05 mai. 2024.

PENG, Q.; PENG, R.; YUAN, B.; ZHAO, J.; WANG, M.; WANG, X.; WANG, Q.; SUN, Y.; FAN, Z.; QI, J.; GAO, G.F.; SHI, Y. Structural and Biochemical Characterization of the nsp12-nsp7-nsp8 Core Polymerase Complex from SARS-CoV-2. **Cell Rep**, v.16;31, n.11, p. 107774, 2020. Doi: 10.1016/j.celrep.2020.107774.

RAYMAN, G. LUMB, A.; KENNON, B.; COTTRELL, C.; NAGI, D.; PAGE, E.; VOIGT, D.; COURTNEY, H.; ATKINS, H.; PLATTS, J.; HIGGINS, K.; DHATARIYA, K.; PATEL, M.; NARENDRAN, P.; KAR, P.; NEWLAND-JONES, P.; STEWART, R.; BURR, O.; THOMAS, S. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. **Diabetes Med.**, v. 37, n.7, p.1214–1216, 2020.

REGO, F.G.M.; PICHETH, G. F.; WEISS, I. C. R. dos S.; SIGNORINI, L.; VOLANSKI, W.; DO PRADO, A. L.; PICHETH, G.; ANGHEBEM, M. I. A epidemia do Diabetes mellitus encontra a pandemia da SARS-CoV-2 (COVID-19). **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.3, p. 10886-10920 may./jun. 2021.

REGUFE, V.M.G.; PINTO, C.M.C.B.; PEREZ, P.M.V.H.C. Metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: a review of current evidence. **Porto Biomed J.**, v. 5, n.6, p. e101-121, 2020. doi: 10.1097/j.pbj.000000000000101. PMID: 33299950; PMCID: PMC7721212.

ROSSI NETO, J.M.; DRAGER, L.F.; MAIA, L.N. Fatores de risco cardiovascular e a COVID-19. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v. 30, n. 4, p. 444-452, 2020. Doi: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1223483/16577469921611149398pdfpt01\\_revistasocesv30\\_04-1.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1223483/16577469921611149398pdfpt01_revistasocesv30_04-1.pdf)

SANAR. Surgimento de uma variante SARS-CoV-2 com mutações na glicoproteína de pico. 28 de março de 2021. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/surgimento-de-uma-variante-sars-cov-2-com-mutacoes-na-glicoproteina-de-pico>

SEN, S.; CHAKRABORTY, R.; KALITA, P.; PATHAK, M. P. Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. **World Journal of Clinical Cases**, v.9, n. 28, p. ): 8327-8339. October 6, 2021. PMC8554438

SHAH, B.R.; HUX, J.E. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. **Diabetes Care**, v.26, n.2, p. 510-315, 2003. Doi: 10.2337/diacare.26.2.510

SHARMA, P.; BEHL, T.; SHARMA, N.; SINGH, S.; GREWAL, A.S.; ALBARRATI, A.; ALBRATTY,



M.; MERAYA, A.M.; BUNGAU, S. COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. **Biomed Pharmacother**, v.15, p. 1-11, 2022. Doi: 10.1016/j.biopha.2022.113089. PMID: 35569351; PMCID: PMC9080053.

SILVA, M.E.R. Pacientes com diabete correm maior risco de complicações por COVID-19. **Jornal da USP**, 29 de agosto de 2022. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/pacientes-com-diabetes-correm-maior-risco-de-complicacoes-por-covid-19/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

UMPIERREZ, G.E.; ISAACS, S.D.; BAZARGAN, N.; YOU, X.; THALER, L.M.; KITABCHI, A.E. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 3, p.978–982, 2002. Doi: 10.1210/jcem.87.3.8341

WANG, A.; ZHAO, W.; XU, Z.; GU, J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. **Diabetes research and clinical practice**, v. 162, p.108118, 2020.

YANG, J.K.; JIN, J.-M.; LIU, S.; BAI, P.; HE, W.; WU, F.; LIU, X.-F.; CHAI, Z.-L.; HAN, D.-M. Blood glucose is a representative of the clustered indicators of multi-organ injury for predicting mortality of COVID-19 in Wuhan, China. **SSRN**, v.28, p.1-5, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058040>

ZHOU, W.; YE, S.; WANG, W.; LI, S.; HU, Q. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. **J Diabetes Res.**, publicação 3918723, 24 de ago. 2020. Doi:10.1155/2020/3918723

ZHU L.; SHE, Z.G.; CHENG, X.; QIN, J.J.; ZHANG, X.J.; CAI, J.; LEI, F.; WANG, H.; XIE, J.; WANG, W.; LI, H.; ZHANG, P.; SONG, X.; CHEN, X.; XIANG, M.; ZHANG, C.; BAI, L.; XIANG, D.; CHEN, M.M.; LIU, Y.; YAN, Y.; LIU, M.; MAO, W.; ZOU, J.; LIU, L.; CHEN, G.; LUO, P.; XIAO, B.; ZHANG, C.; ZHANG, Z.; LU, Z.; WANG, J.; LU, H.; XIA, X.; WANG, D.; LIAO, X.; PENG, G.; YE, P.; YANG, J.; YUAN, Y.; HUANG, X.; GUO, J.; ZHANG, B.H.; LI, H. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. **Cell Metab.**, v. 31, n.6, p. 1068–1077.e3, 2020a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369736/>

ZHU, N.A.; ZHANG, D.; WANG, W., LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R.; NIU, P.; ZHAN, F.; MA, X.; WANG, D.; XU, W.; WU, G.; GAO, G.F.; TAN, W. A novel coronavirus from pneumonia patients in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p.727-733, 2020b. Doi: 10.1056/NEJMoa2001017.