



Diabetes e COVID-19: Uma Interseção Bidirecional entre Comorbidades e Desafios

Leticia Meneses dos Santos¹, Lenilson Mendes Lesqueves Júnior², Ana Carolina Arréco Deoclecio³, Eduarda Bonicenha Destefani⁴, Lia Nicoli Barbieri⁵, Henrique Grillo Vicentini⁶, Artur Vieira Teixeira⁷, Wesley Cararo Colodete⁸, Sabrina Dias Campos⁹, Verônica Sobreiro Pereira¹⁰, Ighor Scalla¹¹, Izabella Costa Almeida Mariuzzo¹²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n1p1799-1809>

Artigo recebido em 02 de Dezembro e publicado em 22 de Janeiro de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A revisão aborda a complexa relação entre o diabetes mellitus (DM) e a COVID-19, destacando o aumento do risco de complicações e mortalidade em pacientes diabéticos infectados pelo SARS-CoV-2. A pesquisa explora os mecanismos biológicos que subjazem essa associação, incluindo a disfunção imunológica, a inflamação crônica e a hiperglicemia. **Objetivo:** analisar a literatura científica para compreender a interação entre o diabetes mellitus e a COVID-19, identificando os fatores de risco, as complicações e as possíveis estratégias de manejo para esses pacientes. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), entre agosto e dezembro de 2024, selecionando artigos publicados nos últimos 10 anos que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. **Resultados:** Pacientes com diabetes apresentam um risco significativamente maior de desenvolver formas graves de COVID-19, com maior probabilidade de hospitalização, intubação e morte. Mecanismos como hiperglicemia, disfunção endotelial, inflamação crônica e disfunção imunológica contribuem para tornar os pacientes diabéticos mais vulneráveis à infecção. A presença de comorbidades, como hipertensão e doenças cardiovasculares, agrava ainda mais o prognóstico desses pacientes. Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 pode não apenas desencadear o desenvolvimento de diabetes em indivíduos previamente saudáveis, mas também exacerbar o controle glicêmico em pacientes já diagnosticados. A vacinação contra a COVID-19 é fundamental para proteger os pacientes diabéticos e reduzir o risco de complicações graves associadas à infecção. **Conclusão:** A revisão evidencia a importância de um manejo rigoroso do diabetes em pacientes com COVID-19, com foco no controle glicêmico, na prevenção de complicações e na vacinação. A compreensão dos mecanismos biológicos que subjazem a essa relação é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e para melhorar o prognóstico desses pacientes.

Palavras-chave: Covid-19, Diabetes mellitus, Comorbidades, Vacinação.

Diabetes and COVID-19: A Bidirectional Intersection between Comorbidities and Challenges

ABSTRACT

Introduction: The review addresses the complex relationship between diabetes mellitus (DM) and COVID-19, highlighting the increased risk of complications and mortality in diabetic patients infected with SARS-CoV-2. The research explores the biological mechanisms underlying this association, including immune dysfunction, chronic inflammation and hyperglycemia. **Objective:** to analyze the scientific literature to understand the interaction between diabetes mellitus and COVID-19, identifying risk factors, complications and possible management strategies for these patients. **Methodology:** A bibliographic review was carried out at the Virtual Health Library (VHL), between August and December and 2024, selecting articles published in the last 10 years that addressed the themes proposed for this research. **Results:** Patients with diabetes have a significantly higher risk of developing severe forms of COVID-19, with a higher probability of hospitalization, intubation and death. Mechanisms such as hyperglycemia, endothelial dysfunction, chronic inflammation and immune dysfunction contribute to making diabetic patients more vulnerable to infection. The presence of comorbidities, such as hypertension and cardiovascular diseases, further aggravates the prognosis of these patients. In addition, SARS-CoV-2 infection can not only trigger the development of diabetes in previously healthy individuals, but also exacerbate glycemic control in already diagnosed patients. Vaccination against COVID-19 is essential to protect diabetic patients and reduce the risk of serious complications associated with infection. **Conclusion:** The review highlights the importance of rigorous diabetes management in patients with COVID-19, focusing on glycemic control, prevention of complications and vaccination. Understanding the biological mechanisms underlying this relationship is essential for the development of new therapeutic strategies and to improve the prognosis of these patients.

Keywords: Covid-19, Diabetes mellitus, Comorbidities, Vaccination.

Instituição afiliada – ^{1,2,3,4,6}FACULDADE MULTIVIX CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM, ^{7,9,10}UNIVERSIDADE UNIGRANRIO, ^{5,8,11,12}CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMINAS MURIAÉ.

Autor correspondente: *Leticia Meneses Dos Santos* leticiameneseds@gmail.com

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





INTRODUÇÃO

Parece haver uma interação bidirecional entre Diabetes mellitus (DM) e doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Por um lado, as pessoas com diabetes estão em maior risco de COVID-19 fatal ou tratado por unidade de cuidados intensivos, bem como complicações de saúde relacionadas à COVID-19, em comparação com indivíduos sem diabetes. Por outro lado, os dados clínicos até agora sugerem que a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pode resultar em desregulação metabólica e homeostase da glicose prejudicada. Além disso, dados emergentes sobre o novo início da DM em pacientes previamente infectados com SARS-CoV-2 reforçam a hipótese de um efeito direto do SARS-CoV-2 no metabolismo da glicose (Kazakou *et al.*, 2022).

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave), é uma doença que impactou profundamente o mundo, resultando em milhões de infecções e mortes desde o seu surgimento em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China. A gravidade da COVID-19 é especialmente acentuada em pessoas com condições pré-existentes, como câncer, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Entre as comorbidades mais comuns em pacientes críticos acometidos pela COVID-19, o diabetes mellitus se destaca como uma das mais prevalentes, associada a desfechos mais graves e fatais. Essa correlação ressalta a necessidade de atenção especial a pacientes com diabetes no manejo da doença, dado seu risco aumentado de complicações severas (Prakash Gangadaran *et al.*, 2022).

Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica multifatorial caracterizada pela desregulação da glicose, resultante de uma deficiência absoluta ou relativa de insulina. Os dois subtipos mais prevalentes são o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O DM1 é causado pela destruição autoimune das células β pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Já o DM2 resulta de uma combinação de resistência à insulina e comprometimento na secreção de insulina pelas células β . A prevalência global do diabetes é significativa, afetando 9,3% da população, o que equivale a cerca de 463 milhões de pessoas em todo o mundo. Essa condição está



frequentemente associada a comorbidades e complicações de longo prazo, como obesidade, hipertensão arterial, vasculopatias, estado pró-inflamatório, hipercoagulabilidade e doenças cardiovasculares (Landstra; De Koning, 2021).

Os pacientes com DM1 e DM2 apresentam risco aumentado de desfechos graves quando infectados pelo SARS-CoV-2. Embora o risco para pessoas com DM2 já seja amplamente reconhecido, estudos recentes indicam que indivíduos com DM1 possuem um risco ajustado ainda maior de complicações graves associadas à COVID-19. O diabetes, por si só, é um fator de risco independente para maior gravidade da doença. No entanto, a presença de comorbidades e fatores associados, comuns entre os diabéticos, pode contribuir ainda mais para a evolução desfavorável da COVID-19 (Landstra; De Koning, 2021). A infecção pelo SARS-CoV-2 tem um impacto significativo no controle glicêmico em pacientes com diabetes, exacerbando a inflamação e modificando a resposta do sistema imunológico. Além disso, o coronavírus aumenta o risco de complicações graves nesses pacientes, como tromboembolismo, insuficiência cardiovascular e insuficiência respiratória. Esses fatores tornam os diabéticos especialmente vulneráveis aos desfechos adversos associados à COVID-19 (Geça *et al.*, 2022).

Pesquisas adicionais são essenciais para estabelecer estratégias de manejo ideais para pacientes com diabetes durante a infecção por COVID-19, considerando a interação entre a hiperglicemia, a resposta imunológica desregulada e o aumento do estado pró-inflamatório. Neste contexto, a vacinação contra a COVID-19 emerge como uma intervenção prioritária para reduzir os riscos e proteger esse grupo de pacientes. Evidências sugerem que as vacinas são eficazes contra a COVID-19, portanto, indivíduos com diabetes devem ser vacinados assim que estiverem disponíveis. Uma diretriz rigorosa melhorada para o manejo de indivíduos com diabetes é indispensável. Além disso, é também necessário aderir a rigorosos protocolos de distanciamento social para bloquear a cadeia de infecção (Prakash Gangadaran *et al.*, 2022).

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma Revisão Bibliográfica realizada no período de Agosto a Dezembro de 2024. Para as buscas da literatura foi acessada a Biblioteca Virtual

em Saúde (BVS), na base de dados USA National Library of Medicine (PubMed). Por meio da busca avançada, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (Diabetes Melittus) AND (COVID 19). Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, Inglês, Espanhol e Francês; publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, principalmente estudos do tipo (revisão, meta-análise, ensaios clínicos randomizados e controlados), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados um total de 7 estudos para compor a coletânea.

RESULTADOS

Pacientes com diabetes apresentam diversos mecanismos moleculares que os tornam mais vulneráveis à COVID-19. Primeiramente, o diabetes está associado à diminuição da atividade fagocítica, quimiotaxia de neutrófilos e função das células T, além de uma imunidade inata e adaptativa reduzida. Além disso, esses pacientes possuem níveis mais elevados de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), receptor de entrada para o SARS-CoV-2, altamente expresso em células alveolares pulmonares, cardiomiócitos e endotélio vascular. Essa alta afinidade do vírus pelo ACE2 facilita sua entrada celular e reduz a depuração viral. Outro fator é a hiperglicemia, que aumenta a replicação do SARS-CoV-2 e contribui para desregulação imunológica e inflamatória. Em monócitos humanos, altos níveis de glicose e glicólise intensificam a produção de espécies reativas de oxigênio e ativam o fator 1α induzível por hipóxia, promovendo maior replicação viral. Além disso, o controle glicêmico prejudicado pode afetar diretamente a atividade de células natural killer (NK), comprometendo a resposta imunológica (Pranata *et al.*, 2021).

O controle glicêmico desempenha um papel essencial em pacientes diabéticos durante a infecção por COVID-19. Embora não pareça influenciar diretamente a eficácia do tratamento da infecção, ele reduz a proliferação viral nas células. Além disso, outro fator que pode aumentar a suscetibilidade à COVID-19 em pacientes diabéticos é o aumento nos níveis de furina, uma protease tipo 1 ligada à membrana celular. Estudos



mostram que níveis elevados de furina em diabéticos facilitam a entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas. Essa enzima cliva e ativa as proteínas virais S1 e S2 do SARS-CoV-2, promovendo a fusão do vírus com a membrana celular e sua posterior internalização. Isso destaca a importância de estratégias que busquem controlar não apenas a glicemia, mas também os fatores moleculares associados à maior vulnerabilidade nesses pacientes (Geça *et al.*, 2022).

Estudos epidemiológicos associam a gravidade da COVID-19 a complicações e comorbidades do diabetes mellitus (DM). Complicações microvasculares e macrovasculares, como doença cardiovascular, insuficiência cardíaca, retinopatia e insuficiência renal, aumentam o risco de desfechos graves e mortalidade. A obesidade, comum em diabéticos, contribui para a inflamação sistêmica e vasculopatia, ao estimular citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão no tecido adiposo, fígado e células β estressadas. Também está associada a assinaturas imunes de células T específicas de casos graves de COVID-19. Mecanismos diretamente ligados ao diabetes, como disfunção endotelial e inflamação crônica, agravam a suscetibilidade e os maus resultados clínicos na COVID-19 (Kazakou *et al.*, 2022).

Pacientes diabéticos com COVID-19 apresentam menor taxa de sobrevivência e maior mortalidade em comparação com não diabéticos, segundo vários estudos. Dey *et al.* relataram dois casos significativos: um homem de 53 anos com diabetes e hipertensão, controlados por dieta de baixo índice glicêmico, desenvolveu complicações graves, incluindo cetoacidose diabética, hiperglicemia e desequilíbrios eletrolíticos, no 10º dia da infecção. Outro paciente, de 78 anos, apresentou pneumonia bilateral e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (HHS) no nono dia, apesar do uso regular de medicamentos para diabetes e hipertensão, com piora progressiva em ambos os casos. Maddaloni *et al.* analisaram 79 pacientes diabéticos hospitalizados por COVID-19 e os compararam com 158 diabéticos sem a infecção. Os resultados indicaram maior prevalência de DPOC e doença renal crônica (DRC) nos pacientes com COVID-19. Em uma meta-análise de 128 estudos, Shrestha *et al.* constataram que 44,93% dos participantes apresentavam diabetes ou hiperglicemia, com uma taxa de mortalidade aproximadamente triplicada: 26,62% nos diabéticos e hiperglicêmicos versus 9,26% nos não diabéticos. Esses achados destacam a necessidade de monitoramento rigoroso e controle glicêmico em pacientes diabéticos infectados com SARS-CoV-2 (Sharma *et al.*,

2022).

Uma revisão sistemática com nove estudos e quase 40 milhões de participantes mostrou que a infecção por COVID-19 aumenta significativamente o risco de desenvolver diabetes. A incidência geral de diabetes após a infecção foi de 15,53 por 1000 pessoas-ano, com um risco relativo (RR) de diabetes de 1,62 (1,45–1,80). O risco de diabetes tipo 1 foi de RR=1,48 (1,26–1,75) e de diabetes tipo 2, de RR=1,70 (1,32–2,19). A associação foi positiva em todas as faixas etárias: <18 anos (RR=1,72), ≥18 anos (RR=1,63) e >65 anos (RR=1,68). Homens apresentaram maior risco (RR=2,08) em comparação com mulheres (RR=1,99). Além disso, pacientes com COVID-19 grave tiveram um risco aumentado de diabetes (RR=1,67), com o maior risco observado nos primeiros 3 meses após a infecção (RR=1,95). Esses resultados permanecem consistentes mesmo após ajustes para fatores de confusão, destacando a importância do monitoramento glicêmico em pacientes pós-COVID-19, especialmente os com formas graves da doença (Zhang *et al.*, 2022).

Estudos retrospectivos realizados na China com pacientes hospitalizados por COVID-19 mostraram que a gravidade da doença estava associada a marcadores inflamatórios elevados, como IL-6 e lactato desidrogenase. Pacientes com diabetes mellitus (DM) apresentaram uma resposta inflamatória mais intensa, com níveis elevados de IL-6, PCR, ESR, neutrofilia relativa e linfopenia, além de uma maior incidência de coagulopatia, evidenciada por níveis elevados de D-dímero e tempos de protrombina prolongados. A DM também contribuiu para hiperglicemia e aumento da glicólise, o que favoreceu a replicação do SARS-CoV-2 e a carga viral. A replicação viral aumentada ocorreu por uma via dependente do fator-1α induzível por ROS/hipóxia mitocondrial, levando à disfunção das células T e morte de células epiteliais. Em um estudo retrospectivo, foi observado que a hiperglicemia interferiu nos efeitos benéficos do Tocilizumab, medicamento que atua no receptor de IL-6 e visa reduzir a tempestade de citocinas (Kazakou *et al.*, 2022).

Inicialmente, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) indicaram que pacientes com diabetes tipo 2 (T2DM) estavam em maior risco de resultados graves da COVID-19 em comparação com os pacientes com diabetes tipo 1 (T1DM). No entanto, várias sociedades médicas pediram que ambos os grupos fossem priorizados igualmente



para a vacinação. Além disso, alguns especialistas sugeriram que os pacientes mais jovens com diabetes deveriam ser priorizados, pois esse grupo sofre um impacto desproporcional em termos de anos de vida perdidos e está em idade ativa, o que aumenta o risco de exposição, além de apresentarem um risco relativo de mortalidade por COVID-19 significativamente maior. Em resposta, o CDC passou a priorizar tanto os pacientes com T1DM quanto os com T2DM para a vacinação. Com base nas evidências disponíveis, a vacinação contra a COVID-19 deve ser priorizada de forma precoce para pacientes com diabetes, independentemente da idade ou tipo de diabetes (Pranata *et al.*, 2021).

Diabetes e COVID-19 são doenças de impacto global, com aproximadamente 14,5% dos pacientes com COVID-19 apresentando diabetes, o que os coloca em maior risco de gravidade e letalidade. A prevenção é a principal estratégia, seguida pela aplicação de terapias baseadas em evidências. O uso moderado de medicamentos como os Gliptins, o controle rigoroso dos níveis de glicose, e o uso cuidadoso de inibidores da ECA são essenciais. Além disso, a redução de hospitalizações evitáveis, a consideração de aspectos nutricionais e a vacinação são recomendações importantes. Após a infecção, os pacientes devem ser monitorados quanto aos níveis de glicose, alertando-se para a síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA), além de receber orientação nutricional e encaminhamentos adequados. O diabetes impacta a entrada do vírus nas células e a resposta inflamatória, podendo o SARS-CoV-2 causar alterações na homeostase da glicose, exacerbando a fisiopatologia do diabetes ou resultando em novos processos patológicos. Pesquisas futuras são cruciais para entender melhor as predisposições genéticas em diferentes populações e os processos fisiopatológicos que correlacionam a COVID-19 com o diabetes, além de aprimorar os cuidados terapêuticos (Sharma *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a interação entre diabetes e COVID-19 é um tema de grande relevância, uma vez que pacientes diabéticos apresentam um risco significativamente maior de complicações graves e mortalidade em comparação aos não diabéticos.



Diversos mecanismos moleculares e fisiopatológicos explicam essa vulnerabilidade. Esses fatores não apenas facilitam a entrada do SARS-CoV-2 nas células, mas também exacerbam a replicação viral e comprometem a resposta imunológica, aumentando a gravidade da infecção. Além disso, comorbidades associadas ao diabetes, como doenças cardiovasculares, insuficiência renal e obesidade, aumentam ainda mais o risco de desfechos adversos, tornando o controle glicêmico e o manejo cuidadoso ainda mais essenciais.

A estratégia de prevenção, baseada na vacinação precoce, assume um papel crucial na proteção dos pacientes diabéticos contra a COVID-19. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) priorizaram ambos os tipos de diabetes, tipo 1 e tipo 2 de forma igualitária. Além disso, a adoção de terapias baseadas em evidências, o controle rigoroso dos níveis glicêmicos, a moderação no uso de medicamentos, e a atenção a fatores como nutrição adequada são estratégias que podem reduzir as complicações associadas à infecção. O monitoramento contínuo após a infecção é igualmente importante para detectar precocemente complicações como a síndrome da angústia respiratória aguda, garantindo um tratamento eficaz.

Além disso, a pandemia de COVID-19 destacou a necessidade urgente de mais pesquisas para entender melhor as complexas interações entre o vírus e o diabetes. Estudos futuros são fundamentais para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos dessa relação, especialmente em termos de predisposições genéticas que possam variar entre diferentes populações. Também será crucial investigar novos tratamentos e abordagens terapêuticas que visem não apenas o controle glicêmico, mas também os fatores moleculares que aumentam a vulnerabilidade dos pacientes diabéticos à infecção. O conhecimento aprofundado dessas interações permitirá um cuidado mais eficaz e personalizado para os pacientes diabéticos, com o objetivo de minimizar os riscos e melhorar os resultados clínicos durante a pandemia e além dela.

REFERÊNCIAS

GANGADARAN, Prakash et al. COVID-19 and diabetes: What do we know so far?. **Experimental Biology and Medicine**, v. 247, n. 15, p. 1330-1334, 2022.

GEÇA, Tomasz et al. Increased risk of COVID-19 in patients with diabetes mellitus—Current



challenges in pathophysiology, treatment and prevention. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 11, p. 6555, 2022.

KAZAKOU, Paraskevi et al. Diabetes and COVID-19; a bidirectional interplay. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, p. 780663, 2022.

LANDSTRA, Cyril P.; DE KONING, Eelco JP. COVID-19 and diabetes: understanding the interrelationship and risks for a severe course. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 649525, 2021.

PRANATA, Raymond et al. Diabetes and COVID-19: The past, the present, and the future. **Metabolism**, v. 121, p. 154814, 2021.

SHARMA, Prateek et al. COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 151, p. 113089, 2022.

ZHANG, Ting et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **BMC medicine**, v. 20, n. 1, p. 444, 2022.