



## CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Associação da Diabetes Mellitus com a gravidade da COVID-19 e seus potenciais fatores mediadores: uma revisão sistemática***Association between Diabetes Mellitus and the severity of COVID-19 and its potential mediating factors: a systematic review*Veronica Perius de Brito<sup>1</sup>, Alice Mirane Malta Carrijo<sup>2</sup>,  
Stefan Vilges de Oliveira<sup>3</sup>**RESUMO**

Sabe-se que a gravidade da doença pelo novo coronavírus (COVID-19) é influenciada por comorbidades, como a Diabetes Mellitus (DM). Assim, esta revisão objetivou apresentar as evidências sobre a associação entre essa doença e a gravidade da COVID-19, bem como seus potenciais fatores mediadores. A busca de dados se deu no dia 21 de maio de 2020, utilizando as bases Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO e PubMed, com os descritores: "Diabetes Mellitus" e "COVID-19". Após aplicação dos critérios de exclusão, incluiu-se 13 estudos. Pela análise, os pacientes que evoluíram para maus prognósticos eram mais velhos (40-77 anos) e do sexo masculino (53,6% a 80,8%). Esse padrão foi reproduzido entre os infectados diabéticos, dentre os quais também se observou maior frequência de casos graves (31,8 a 61,9%) e maior letalidade (7,8 a 81,3%). Pela análise laboratorial, observou-se que há maior tendência à neutrofilia, leucocitose e linfopenia entre os diabéticos. Além disso, esses apresentaram maiores taxas de citocinas e marcadores inflamatórios, sugerindo o desenvolvimento de uma resposta imune desregulada e de um quadro inflamatório grave. Concluiu-se que a Diabetes Mellitus está associada com a maior gravidade da COVID-19, além de estar associada à suscetibilidade de seus portadores à doenças infecciosas.

**Palavras-chave:** Revisão sistemática; *diabetes mellitus*; infecções por Coronavírus; inflamação.

**ABSTRACT**

*It is known that the severity of the disease by the new coronavirus (COVID-19) is influenced by comorbidities, such as Diabetes Mellitus (DM). Thus, this review aimed to present evidence on the association between this disease and the severity of COVID-19, as well as its potential mediating factors.*

<sup>1</sup> Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Uberlândia/MG – Brasil. E-mail: [veronicaperiusbrito@gmail.com](mailto:veronicaperiusbrito@gmail.com)

<sup>2</sup> Idem. E-mail: [alicemirane@gmail.com](mailto:alicemirane@gmail.com)

<sup>3</sup> Idem; E-mail: [stefanbio@yahoo.com.br](mailto:stefanbio@yahoo.com.br)



*The search for data took place on May 21, 2020, using the Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO and PubMed databases, with the descriptors: "Diabetes Mellitus" and "COVID-19". After applying the exclusion criteria, 13 studies were included. According to the analysis, the patients who evolved to poor prognosis were older (40-77 years) and male (53.6% to 80.8%). This pattern was reproduced among infected diabetics, among whom there was also a higher frequency of severe cases (31.8 to 61.9%) and greater lethality (7.8 to 81.3%). Through laboratory analysis, it was observed that there is a greater tendency to neutrophilia, leukocytosis and lymphopenia among diabetics. In addition, they showed higher rates of cytokines and inflammatory markers, suggesting the development of an unregulated immune response and a severe inflammatory condition. It was concluded that Diabetes Mellitus is associated with greater severity of COVID-19, in addition to being associated with the susceptibility of its patients to infectious diseases.*

**Keywords:** *systematic review; diabetes mellitus; Coronavirus infections; inflammation.*

## 1. INTRODUÇÃO

No mês de dezembro de 2019 foram registrados os primeiros casos de pneumonia de origem desconhecida em Wuhan, China. (HUANG *et al.*, 2020). O patógeno é, atualmente, denominado como Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). (ZHU *et al.*, 2020b). Devido ao grande potencial de contágio, à grande morbimortalidade e sua disseminação em escala mundial, a Organização Mundial da Saúde, em 11 de março de 2020, declarou a doença pelo novo coronavírus (COVID-19) como pandemia. (OMS, 2020).

A gravidade da COVID-19 aumenta com a presença de comorbidades, sendo que índices particularmente altos são verificados em pacientes com Diabetes Mellitus (DM). (CHEN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b). Segundo a Organização Mundial da Saúde (2019, p.8), essa patologia crônica descreve "um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados e identificados pela presença de hiperglicemia na ausência de tratamento". Essa alteração metabólica, por sua vez, pode se comportar como fator de risco para doenças infecciosas (OMS, 2019), uma vez que altos índices glicêmicos provocam alterações na coagulação sanguínea e no sistema imunológico, além da superprodução de citocinas inflamatórias. (SARDU *et al.*, 2020).

Sabe-se que a desregulação metabólica associada a essa doença acarreta alterações fisiopatológicas secundárias em muitos sistemas orgânicos, fato que impõe uma enorme sobrecarga aos indivíduos afetados, assim como ao sistema de assistência de saúde. (KASPER *et al.*, 2020). Ademais, sua alta prevalência também evidencia sua importância, uma vez que é encontrada em todas as regiões do globo, com a estimativa de que em 2014 existiam 422 milhões de adultos no mundo com diabetes e que, sem intervenções, esse número poderá chegar em pelo menos 629 milhões até 2045. (OMS, 2019).

Frente à alta prevalência da DM (OMS, 2019) juntamente com o alto grau de contágio da COVID-19, a qual tem sido objeto central de estudo de diversas entidades, surgem lacunas do conhecimento acerca da associação entre as duas patologias e da relação entre risco e prognóstico, as quais justificam a elaboração desta revisão.



Diante desse cenário, a presente revisão sistemática tem como objetivo descrever o perfil, a evolução clínica e o prognóstico dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, com destaque para pacientes com DM, com o intuito de apresentar as evidências sobre a associação entre essa comorbidade e a gravidade da COVID-19, bem como seus potenciais fatores mediadores.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. MÉTODO

No presente estudo foram seguidas as principais diretrizes e procedimentos dos itens para relatar revisões sistemáticas. (Galvão *et al.*, 2015). Não foi utilizado nenhum protocolo para avaliar a qualidade das publicações incluídas.

Como critério de inclusão, considerou-se as publicações que relatavam pacientes com DM e a associação dessa comorbidade com a gravidade da COVID-19, onde o levantamento bibliográfico para esta revisão foi realizado no dia 21 de maio de 2020 utilizando as bases de dados Scopus, Web of Science, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed.

Conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram utilizados os termos "Diabetes mellitus" e "COVID-19" associados pela expressão "AND" em todas as bases de dados supracitadas. Essa busca inicial encontrou 307 artigos.

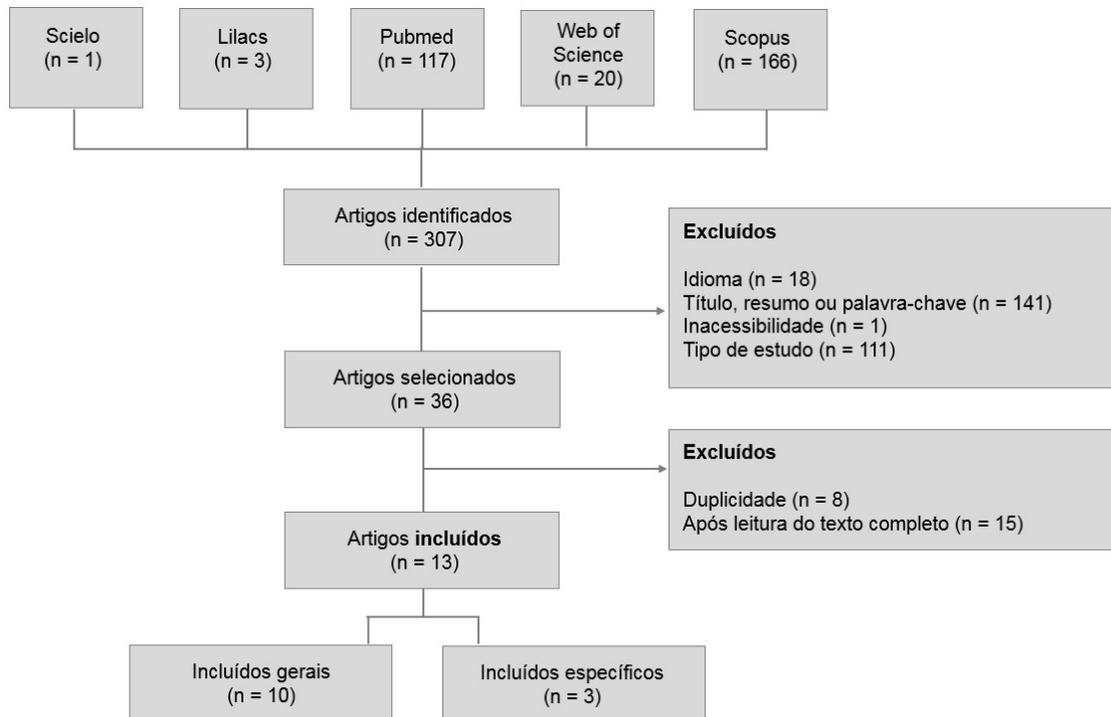
Em um segundo momento, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: artigos em outro idioma que não o inglês e o português; estudos que não sugerissem no título, resumo ou palavras-chave informações pertinentes ao foco de discussão desta revisão; inacessibilidade dos textos completos em bibliotecas públicas e trabalhos classificados dentre os seguintes tipos de estudo: revisões, meta-análises, editoriais, cartas ao editor, *guidelines*, protocolos, artigos de opinião, comentários e relatos de casos. Esse processo permitiu a seleção de 36 artigos.

Posteriormente, esses estudos foram lidos por completo por dois pesquisadores. Aqueles cujas informações, após a leitura, ainda não se enquadravam aos objetivos deste trabalho foram excluídos. Em caso de discordância entre os autores, era realizada uma leitura em conjunto e discussão a respeito possibilidade de inclusão. Ademais, casos de duplicidade também foram desconsiderados nessa etapa. Por fim, foram incluídos 13 artigos (Figura 1).

As etapas de busca e seleção dos artigos componentes da presente revisão estão ilustradas na Figura 1. Dentre os oito estudos excluídos por idioma, três estão em francês, cinco em chinês, cinco em espanhol, dois em alemão, um em tcheco e um em turco. Já dentre os 111 desconsiderados pelo tipo de estudo, foram encontradas 38 revisões ou meta-análises, nove editoriais, 17 cartas ao editor, quatro *guidelines* ou protocolos, quatro artigos de opinião, 30 comentários e nove relatos de casos.



**Figura 1** – Fluxograma do processo de busca e de seleção dos dados.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Em seguida, os estudos foram divididos em dois grupos: gerais (10) e específicos (3). Sendo o primeiro composto por artigos que realizaram uma abordagem geral quanto aos fatores de risco e comorbidades associadas à COVID-19 a fim de entender o perfil, a evolução clínica e o prognóstico dos pacientes infectados pela SARS-CoV-2 (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b) e o segundo grupo com estudos que desenvolveram uma discussão específica sobre a associação entre a fisiopatologia da DM e sua interferência na evolução clínica de pacientes infectados. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a).

A variável de desfecho utilizada para analisar a associação entre DM e COVID-19 foi a gravidade, por isso, os pacientes foram divididos em casos graves e não graves. Os critérios utilizados para essa classificação de gravidade, em 6 dos 10 estudos, foram homogêneos, quais sejam: estresse respiratório com frequência respiratória maior ou igual a 30/minuto; saturação menor que 93% e índice de oxigenação (pressão parcial de oxigênio da artéria/ fração inspirada de oxigênio,  $64 \text{ PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ). (CHEN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020b; ZHANG *et al.*, 2020c). Os outros 4 trabalhos não especificaram os parâmetros por eles utilizados. (HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020).



As informações dos 10 artigos pertencentes ao primeiro grupo foram organizadas de acordo com os critérios de local, tempo e população de estudo (Tabela 1). Já os três trabalhos do segundo grupo detalham informações comparativas entre pacientes diabéticos e não diabéticos, tais como os exames laboratoriais com marcadores de hemograma, citocinas e demais dados que foram tabulados na Tabela 2, como: sexo, idade média, comorbidades associadas além da DM, frequência de alguns sintomas e letalidade. Nesses artigos o diagnóstico de DM era prévio à internação pela infecção pelo SARS-CoV-2, sendo que dois deles ainda especificam os critérios de: histórico de DM, níveis de glicemia de jejum maior ou igual a 7 mmol/L, hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% e o uso de antidiabéticos. Por fim, todos os dados foram analisados e descritos conforme o objetivo desta revisão.

### 3. RESULTADOS

Ao analisar os estudos, observou-se que 66,7% (10) apresentaram uma abordagem mais ampla quanto os fatores de risco e comorbidades associados a pacientes com a COVID-19. Seus dados quanto ao tipo, local e população de estudo estão apresentados na Tabela 1. Dentre esses artigos, todos se classificam como estudos observacionais retrospectivos do tipo coorte. (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b).

**Tabela 1** – Caracterização dos 10 estudos de abordagem geral.

Referência	Local de estudo	Tempo de análise	População de estudo			
			Total de casos	Casos COVID-19 e DM	Casos COVID-19 e DM com evolução para gravidade	Casos COVID-19 não diabéticos com evolução para gravidade
Zhang <i>et al.</i> , <sup>4</sup>	Wuhan, China	16/01 a 03/02/2020	140	17 (12,1%)	8 (47,1%)	50 (40,7%)
Xiong <i>et al.</i> , <sup>12</sup>	Wuhan, China	01/01 a 10/03/2020	131	30 (22,9%)	5 (16,6%)	25 (24,8%)
Toussie <i>et al.</i> , <sup>7</sup>	New York City, EUA	10/03 a 26/03/2020	338	39 (12,0%)	19 (48,7%)	117 (39,1%)
Itelman <i>et al.</i> , <sup>13</sup>	Israel	01/02 a 10/04/2020	162	30 (18,5%)	8 (26,6%)	18 (13,6)
Chen <i>et al.</i> , <sup>8</sup>	Zhejiang, China	01/01 a 11/03/2020	145	15 (9,6)	7 (50,0%)	36 (27,9%)
Hong <i>et al.</i> , <sup>14</sup>	Daegu, Coréia do Sul	03/2020	98	9 (9,1%)	3 (33,3%)	10 (11,2%)



Yang <i>et al.</i> , <sup>5</sup>	Hangzhou/ Nanchang, China	02/2020	93	21 (22,5%)	13 (61,9%)	11 (15,3%)
He <i>et al.</i> , <sup>15</sup>	Wuhan, China	10/01 a 13/02/2020	204	16 (7,8%)	8 (50,0%)	61 (32,5%)
Lui <i>et al.</i> , <sup>9</sup>	Wuhan, China	18/01 a 12/03/2020	140	34 (24,2%)	12 (35,2%)	21 (19,8%)
Zhang <i>et al.</i> , <sup>6</sup>	Wuhan, China	02/01 a 10/02/2020	221	22 (9,9%)	7 (31,8%)	48 (24,1%)

Fonte: Elaborada pelos autores, com base nas referências mencionadas.

Após leitura minuciosa, levantamento e análise dos dados dos 10 artigos supracitados, observou-se que os pacientes infectados pela COVID-19 foram divididos em casos graves e não graves em todos os estudos. A gravidade da doença é observada em um intervalo de 16,0%-41,4% dos indivíduos, sendo a maioria classificados como casos mais brandos. (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b).

Na totalidade desses 10 estudos, a faixa etária média dos pacientes em estágio de gravidade está no intervalo entre 40 e 77 anos de idade, enquanto casos mais brandos da doença é documentada em um intervalo de 37 a 63 anos. Em sete desses artigos, o sexo masculino é apresentado como predominante dentre os casos graves, sendo a frequência representada pelo intervalo de 53,6% a 80,8%. (CHEN *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b). Ademais, cinco desses trabalhos apontam que, dentre os infectados severos, a significativa maioria (65,0 a 90,0%) possui pelo menos uma comorbidade associada. (CHEN *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b).

Nesse contexto, a DM é citada em todos os artigos gerais como uma das principais comorbidades associadas à COVID-19. A frequência de indivíduos diabéticos infectados sobre o total de infectados varia no intervalo de 7,8 a 24,3%. (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b). Dentre esses, em 80,0% (n=8) dos estudos, o percentual com evolução clínica severa varia de 31,8 a 61,9%. (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b). Já entre pacientes não diabéticos, o percentual de evolução para gravidade varia entre 11,2 a 40,7%. (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b).



Após avaliação dos três artigos específicos (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a), observou-se que o foco de discussão de todos foi a análise comparativa entre pacientes diabéticos e não diabéticos com a COVID-19, associando esses dados à evolução e aos desfechos clínicos desses indivíduos com o objetivo de estabelecer uma relação entre a presença dessa comorbidade e a gravidade da infecção pela SARS-CoV-2. Os dados desses trabalhos foram tabulados de acordo com os critérios de: sexo, idade média, comorbidades associadas além da DM, frequência de alguns sintomas e letalidade (Tabela 2).

Quanto ao tipo de estudo, todos os três enquadram-se como observacionais retrospectivos, sendo que dois deles (YAN *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020a) são do tipo coorte, enquanto outro (ZHANG *et al.*, 2020c) classifica-se como caso-controle.

**Tabela 2** - Comparação entre pacientes diabéticos e não diabéticos infectados pela COVID-19 após análise dos três estudos específicos.

COVID-19	Diabéticos	Não diabéticos
Sexo* (% de homens)	53,6 a 68,8%	46,5 a 55,9%
Idade média*	62,0 a 70,0%	53,0 a 60,0%
<b>Comorbidades (%)*</b>	50,0 a 57,4%	19,7 a 35,7%
Hipertensão Arterial Sistêmica	13,7 a 27,1%	3,7 a 12,4%
Doença cardiovascular		
Doença cerebrovascular	5,6 a 10,4%	1,5 a 3,6%
<b>Sintomas*</b>	70,5 a 86,9%	72,0 a 89,7%
Febre	20,5 a 72,1%	15,4 a 65,5%
Dispnéia		
Tosse	64,2 a 82,0%	63,4 a 84,5%
Fadiga	38,0 a 58,3%	31,4 a 58,3%
<b>Letalidade*</b>	7,8 a 81,3%	2,7 a 47,6%

\* Identificados tendo por base a delimitação do intervalo percentual dos dados dos três estudos específicos. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020).

Fonte: Elaborada pelos autores, com base nas referências mencionadas.

Observa-se que entre os pacientes diabéticos, predomina-se o sexo masculino, com uma frequência de 53,6 a 68,8%. A idade média desses indivíduos varia entre 62 a 70 anos de idade. Além disso, nota-se a presença de Hipertensão Arterial Sistêmica na maioria deles, representada pelo intervalo de 50,0 a 57,4%.



Doenças cardio e cerebrovasculares também são encontradas com maior frequência, 13,7-27,1% e 5,6-10,4%, respectivamente, em pacientes com DM quando comparados aqueles sem DM. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a). Ademais, visualizou-se que a letalidade é significativamente maior entre aqueles com DM (7,8 a 81,3%), quando comparados àqueles sem DM (2,7 a 47,6%). (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a).

Quanto à análise dos principais sintomas associados à infecção, a partir dos dados apresentados na tabela, os autores observaram que a frequência de ocorrência de dispneia, febre, tosse e fadiga não variou significativamente entre aqueles com e sem diabetes. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a).

Após avaliação dos resultados dos testes laboratoriais, observa-se que há discrepância entre as contagens de células de pacientes infectados por SARS-CoV-2 diabéticos e não diabéticos. Nesse sentido, observou-se que dois dos estudos. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c) apontam que a contagem de leucócitos no hemograma está dentro dos padrões de referência ( $3,5$  a  $9,5 \times 10^9$  /L) tanto para os diabéticos ( $6,5 - 7,99 \times 10^9$  /L) como para os não diabéticos ( $5,1 - 5,55 \times 10^9$  /L), porém, destacam que esse valor é de 27,4 a 43,9% superior dentre os portadores de DM. Ainda, um estudo (ZHU *et al.*, 2020a) destaca que 11,3% dos diabéticos possuem leucocitose, enquanto, dentre os não diabéticos, esse percentual é de 6,6%.

Em relação à contagem de neutrófilos, um dos trabalhos (ZHANG *et al.*, 2020c) expõe que o valor tanto para os diabéticos ( $4,6 \times 10^9$ /L), como para os não diabéticos ( $3,3 \times 10^9$ /L) está dentro do parâmetro de referência ( $1,8 - 6,3 \times 10^9$ /L), enquanto um outro (YAN *et al.*, 2020) aponta que aquele observado entre os diabéticos ( $7,25 \times 10^9$ /L) está elevado, configurando um quadro de neutrofilia. Ambos concordam que os valores são de 39,3 a 84,0% superiores entre aqueles com DM. Outro trabalho ainda admite que 17,2% dos diabéticos apresentavam neutrofilia, enquanto esse mesmo percentual entre os não diabéticos era de apenas 9,9%. (ZHU *et al.*, 2020a).

Quanto aos níveis de linfócitos, dois trabalhos (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c) afirmam que os pacientes diabéticos apresentam quadro de linfopenia (diminuição na contagem dessas células), pois seus valores ( $0,54 - 0,9 \times 10^9$ /L) mostram-se inferiores ao de referência ( $1,1$  a  $3,2 \times 10^9$ /L). Em ambos os trabalhos, os valores entre os diabéticos são de 50 a 22,2% inferiores em relação aos portadores dessa comorbidade. Outro estudo (ZHU *et al.*, 2020a) ainda apresenta que 44,2% dos diabéticos apresentam linfopenia, enquanto entre os não diabéticos esse percentual cai para 32,6%.

Segundo Liu *et al.* (2020), a resposta inflamatória desempenha papel importante na COVID-19. No que tange à análise dos níveis de citocinas, a interleucina-6 (IL-6) extrapola os valores de referência em pacientes diabéticos e não diabéticos nos três estudos. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a). Entretanto, dois trabalhos (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c) destacam que esse valor é de 23,0 a 120,0% maior para diabéticos.

Outro marcador inflamatório sérico analisado foi a proteína C reativa, que em dois estudos (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c) foi apresentada com valores muito discrepantes ao valor de referência ( $< 1$  mg/L), sendo, respectivamente, 36,1 e 75,5 mg/L para os pacientes diabéticos e 26,2 e 43,3 mg/L para os não diabéticos. Ainda, um dos estudos (ZHU *et al.*, 2020a) destaca que



57,0% dos pacientes com DM apresentava esse marcador elevado, enquanto entre os não diabéticos essa porcentagem cai para 42,4%. Assim, os marcadores séricos de inflamação também são discrepantes entre os pacientes diabéticos infectados.

Destaca-se ainda o nível do Dímero-D, índice de coagulação, que em dois estudos (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c) mostrou-se muito elevado em relação ao valor de referência (< 0,5 µg/ml) tanto entre os diabéticos (1,8 - 2,6 µg/ml), como entre os não diabéticos (1,2 µg/ml), sendo significativamente superior no primeiro grupo. Ademais, um dos estudos (ZHU *et al.*, 2020a) destaca que, dentre os pacientes com DM, 50,5% apresentavam o valor de Dímero-D superior ao de referência, enquanto, para aqueles sem diabetes, esse número era inferior a 33,3%.

Quanto à natureza dos desfechos desses três estudos (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a), 100,0% associam a DM com piores prognósticos e maior gravidade e letalidade da infecção pela COVID-19. Um deles ainda afirma que um bom controle glicêmico pode ser relacionado com melhores desfechos clínicos entre esses mesmos pacientes.

### 3.1. DISCUSSÃO

A avaliação dos estudos incluídos na presente revisão corrobora para a associação entre DM e a gravidade da COVID-19, entretanto revelam um cenário ainda em debate quanto aos mecanismos e fatores mediadores dessa associação. Após a análise dos 10 estudos gerais, foi observada, em 80,0% deles, uma alta frequência (31,8 a 61,9%) de casos graves entre os pacientes com DM, fato que contrapõe com os pacientes não diabéticos, os quais possuíam uma frequência mais baixa de evolução para gravidade (11,2 a 40,7%). (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b).

Apesar da maioria dos casos da COVID-19 serem classificados como mais brandos (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b), a evolução para a gravidade é justificada pelo status imunológicos dos pacientes, seja pela proporção entre neutrófilos e linfócitos (YANG *et al.*, 2020), seja pelo baixo nível de linfócitos T (HE *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a) ou de neutrófilos (ZHANG *et al.*, 2020a) e, até mesmo, pelos níveis séricos de IL-6, PCR (LIU *et al.*, 2020) e dímero D (ZHANG *et al.*, 2020a). Além disso, a idade avançada (YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a) e a presença de comorbidades (HE *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a) também foram observadas, concomitantemente, aos piores prognósticos clínicos.

Em 80,0% dos artigos gerais analisados, o sexo masculino é apresentado como predominante dentre os casos graves da COVID-19. (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b). Considerando que o vírus SARS-CoV-2 utiliza como mecanismo de entrada na célula humana a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) (ZHU *et al.*, 2020a), essa suscetibilidade à infecção nos homens pode ser explicada por sua expressão quase três vezes maior nesses indivíduos quando comparados às mulheres. (YAN *et al.*, 2020). Por outro lado, acrescenta He *et*



*al.* (2020), que as diferenças imunológicas baseadas no sexo, também, contribuem para variações na suscetibilidade à doenças infecciosas e a resposta ao vírus.

Além disso, todos os estudos gerais analisados apontam que os pacientes em estágio de gravidade eram, também, os mais velhos (40 a 77 anos). (CHEN *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; HONG *et al.*, 2020; ITELMAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b). Isso reafirma que a idade é considerada um importante biomarcador de maus prognósticos clínicos. (YANG *et al.*, 2020).

Metade dos trabalhos gerais apontaram que o número de comorbidades era significativamente maior em pacientes do grupo grave (65 a 90%). (CHEN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; TOUSSIE *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a; ZHANG *et al.*, 2020b). Isso reafirma a ideia de que comorbidades crônicas são consideradas um dos principais fatores associados à gravidade e ao risco de morte em pacientes com a COVID-19. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c). Nesse sentido, destaque é dado à DM tipo 2, que é considerada a segunda comorbidade mais comum dentre os infectados, fato resultante da associação fisiopatológica e moleculares entre DM e COVID-19, além colisão entre duas pandemias globais que potencializa a situação de vulnerabilidade e risco de morte dos pacientes. (ZHU *et al.*, 2020a).

Após avaliação apenas dos pacientes diabéticos, observou-se também um predomínio do sexo masculino. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a). Nesse contexto, a ECA2, que possui maior expressão nos homens (YAN *et al.*, 2020), foi encontrada em uma variedade de tecidos humanos, inclusive no pâncreas. (ZHANG *et al.*, 2020c). A SARS-CoV-2, ao infectar células beta pancreáticas, pode ocasionar dano agudo e, conseqüentemente, afetar a produção de insulina. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c). Esse achado pode ser exemplificado, de acordo com Zhang *et al.* (2020c), com autópsias de pacientes com a COVID-19 que apresentaram degeneração das referidas células.

Pacientes com diabetes apresentam maiores níveis de leucócitos do que os não diabéticos (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a), independente se as taxas estão dentro dos parâmetros de referência (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c) ou não (ZHU *et al.*, 2020a). Quanto aos níveis de neutrófilos, observou-se que eles são superiores nos diabéticos, de modo que a neutrofilia foi observada em maior proporção nesses indivíduos. (YAN *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020a). Quanto à contagem de linfócitos, a linfopenia também esteve associada a DM. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a). Alta contagem de leucócitos e de neutrófilos, bem como a linfopenia se enquadraram nos parâmetros de alerta para pacientes graves da COVID-19. (ZHANG *et al.*, 2020c).

Na mesma perspectiva, uma alta proporção entre neutrófilos/linfócitos foi considerada um biomarcador independente para maus resultados clínicos em pacientes com a COVID-19. (YANG *et al.*, 2020). O aumento dos níveis de neutrófilos contribuem na produção citocinas, ao interagirem com outras populações de células, e de espécies reativas de oxigênio, o que induz a danos no DNA celular e expõe o vírus (YANG *et al.*, 2020). Por outro lado, apesar da resposta imune desencadeada por infecção viral depender, principalmente, de linfócitos, a inflamação desencadeada pela SARS-CoV-2 diminui significativamente os linfócitos T CD4+ e aumenta o



linfócito T supressor de CD8 +, contribuindo para uma fraca resposta imunológica adaptativa. (YANG *et al.*, 2020).

Ademais, a SARS-CoV-2, ao ativar as vias apoptóticas intrínsecas e extrínsecas, pode ter a capacidade de promover a morte celular programada dos linfócitos T. (HE *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a). Assim, baixa contagem de dessas células foi observada em pacientes com a COVID-19, principalmente entre os casos mais graves. (HE *et al.*, 2020).

Na mesma perspectiva, a DM tipo 2 ocasiona uma resposta imune desregulada (ZHU *et al.*, 2020a) e reduz as funções de neutrófilos, macrófagos e linfócitos, o que resulta em dano no sistema imunológico humoral, além de aumento da suscetibilidade de diabéticos à doenças infecciosas. (ZHANG *et al.*, 2020c). Essas alterações imunológicas, também, foram responsáveis pelo aumento da gravidade da COVID-19 nesses indivíduos. (ZHU *et al.*, 2020a).

A DM, como um tipo de inflamação crônica subclínica, possui características comuns com doenças infecciosas, como status pró-inflamatório e atenuação da resposta imune inata. (ZHANG *et al.*, 2020c). Na mesma perspectiva, na COVID-19, o vírus induz a secreção de citocinas inflamatórias e quimiocinas (ZHANG *et al.*, 2020c). Segundo Liu *et al.* (2020), a interleucina-6 (IL-6), por exemplo, se caracteriza como uma citocina multifuncional que transmite a sinalização celular, regula as células imunes, tem forte efeito pró-inflamatório, além de ser o principal gatilho para a “tempestade de citocinas”.

Nesse aspecto, o aumento da IL-6 foi observado em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com e sem diabetes, contudo o incremento foi maior em pacientes portadores dessa comorbidade. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c). Os níveis séricos de IL-6 tiveram correlação significativa com a gravidade da COVID-19, bem como a “tempestade de citocinas”, que contribuiu para a evolução de complicações e morte. (LIU *et al.*, 2020).

A proteína C reativa (PCR), induzida pela IL-6 no fígado, é um biomarcador sensível de inflamação, infecção e dano tecidual. (LIU *et al.*, 2020). Por ser uma proteína de fase aguda, seu nível de expressão geralmente é baixo e aumenta rapidamente durante respostas inflamatórias. Esse fato foi observado nos estudos analisados, uma vez que resultados exorbitantes dessa proteína foi demonstrado em pacientes diabéticos e não diabéticos. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a). Pacientes com PCR acima de 41,8 mg/L são mais propensos a desenvolver casos graves da COVID-19 (LIU *et al.*, 2020), isso reforça a relação entre diabetes e a gravidade da doença, uma vez que os níveis de PCR dos pacientes diabéticos eram superiores quando comparados aos não diabéticos. (YAN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a).

Ademais, níveis mais altos de marcadores inflamatórios associados à DM podem ser explicados, também, pela ativação da diferenciação das células T CD4+ que ela ocasiona, a qual afeta o equilíbrio entre pró-inflamação e anti-inflamação, além de induzir a secreção de citocinas inflamatórias. (YAN *et al.*, 2020).

Ainda, o perfil de coagulação, representado pelos níveis do dímero-D, também se configura como um critério de alerta para pacientes graves infectados pela SARS-CoV-2. (ZHANG *et al.*, 2020c). Esse indicador apresentou-se significativamente superior nos pacientes diabéticos (YAN *et al.*,



2020; ZHANG *et al.*, 2020c; ZHU *et al.*, 2020a), fato que, também, corroborou com a relação entre a gravidade da COVID-19 e a presença de DM.

No que tange às limitações dos 13 artigos analisados, 61,5% apontaram que o desenho retrospectivo da análise direcionou à uma importante perda de dados, afinal, muitos prontuários médicos mostraram-se incompletos. Além disso, alguns outros entraves observados foram: o pequeno número da amostra, citado em 5/13 (38,5%) dos artigos e a realização da pesquisa em um único hospital ou província, fato que expõe um cenário duvidoso frente ao padrão dos resultados caso a análise tivesse sido realizada em um população étnica e demograficamente diferente. Por fim, dois dos estudos ainda apontaram que o fato de o hospital sede da pesquisa ser especializado apenas em casos graves, as taxas de mortalidade encontradas podem estar enviesadas.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática avaliou o perfil dos pacientes infectados pela SARS-CoV-2 que evoluíram para a gravidade, os quais mostraram-se mais velhos, predominantemente do sexo masculino e com, ao menos, uma comorbidade associada. Destaque foi dado à DM, uma das principais doenças crônicas pré-existentes nesses pacientes e que se apresentou como um importante fator de risco para evoluções clínicas desfavoráveis, maus prognósticos ou mesmo a morte.

Foi observado que pacientes com DM desenvolveram um quadro inflamatório mais grave, marcado pelas elevadas taxas de citocinas e proteínas de fase aguda, bem como alta contagem de células do sistema imune. Dessa forma, os estudos avaliados concordaram entre si quanto à presença dessa doença e o grau de gravidade e da infecção pela COVID-19.

Por fim, destaca-se que, frente à pequena quantidade de estudos disponíveis e as limitações apresentadas pelos trabalhos nesta revisão, é necessário que haja o seguimento das pesquisas da área, a fim de melhor elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre DM e a COVID-19.

#### 5. REFERÊNCIAS

CHEN, Qingqing *et al.* Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. **Infection**, v.48, n.4, p.543-551, ago. 2020.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. S. A.; HARRAD, D. (Trad.). Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação Prisma. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.24, n.2, p.335-342, abr./jun. 2015.

HE, Ruyuan *et al.* The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. **Journal of Clinical Virology**, v.127, p.104361(1-7), 2020.



HONG, Kyung Soo *et al.* Clinical features and outcomes of 98 patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection in Daegu, South Korea: a brief descriptive study. **Yonsei Medical Journal**, v.61, n.5, p.431-437, 2020.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v.395, n.10223, p.497-506, 2020.

ITELMAN, Edward *et al.* Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. **The Israel Medical Association Journal: IMAJ**, v.22, n.5, p.271-274, 2020.

KASPER, Dennis *et al.* Medicina interna de Harrison. 20. ed. New York: McGraw Hill, 2020.

LIU, Fang *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v.127, n.104370(1-5), 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classification of diabetes mellitus**. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 29 mai. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19**. mar. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 29 mai. 2020.

SARDU, Celestino *et al.* Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? **Diabetes Care**, v.43, n.7, p.1408-1415, 2020.

TOUSSIE, Danielle *et al.* Clinical and chest radiography features determine patient outcomes in young and middle age adults with COVID-19. **Radiology**, p.201754(1-124), mai. 2020.

XIONG, Fei *et al.* Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.31, n.7, p.1387-1397, 2020.

YAN, Yongli *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v.8, n.1, p.e001343(1-9), 2020.

YANG, Ai-Ping *et al.* The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. **International immunopharmacology**, v.84, p.106504(1-7), 2020.

ZHANG, Guqin *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Journal of Clinical Virology**, v.127, p.104364(1-7), 2020.

ZHANG, Jin-jin *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v.75, n.7, p.1730-1741, jul. 2020.

**Edição Especial Covid-19**

ZHANG, Yang *et al.* The clinical characteristics and outcomes of diabetes mellitus and secondary hyperglycaemia patients with Coronavirus disease 2019: a single-center, retrospective, observational study in Wuhan. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v.22, n.8, p.1443-1454, jun. 2020.

ZHU, Lihua *et al.* Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. **Cell metabolism**, v.31, n6, p.1068-1077, 2020.

ZHU, Na *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v.382, n.8, p.727-733, 2020.

Submetido em: **19/06/2020**

Aceito em: **05/08/2020**