

INFLUÊNCIA DA DIABETES NA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Francisco José Ferreira Filho

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande
CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4251816544604327>
E-mail: franciscojoseferreirafilho43@gmail.com

Igor de Sousa Oliveira

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande
CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6103780680721423>
E-mail: igordesousao1@gmail.com

Pedro Lucas de Oliveira Pinheiro

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande
CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8338264180764626>
E-mail: pedroolivjbe@gmail.com

Sávio Benvindo Ferreira

Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande
Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da
Paraíba
CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7550299929100383>
E-mail: savio.benvindo@professor.ufcg.edu.br

Artigo de Revisão

Recebido em: 23 de Fevereiro de 2023

Aceito em: 15 de Maio de 2023

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em 2020 a OMS declarou a pandemia de COVID-19. Várias doenças parecem interferir no curso clínico dessa virose. **METODOLOGIA:** Consiste em uma revisão bibliográfica do tipo integrativa realizada em duas bases de dados: Medline/PubMed e Web of Science, entre dezembro de 2019 a julho de 2020. Foram criadas estratégias de buscas específicas e, além disso, aplicaram-se os filtros de idiomas, tempo e textos completos. O resultado foi analisado por dois pesquisadores independentes. Os artigos que não abordassem diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo2 ou que fossem realizados fora do ambiente hospitalar foram excluídos. Este artigo buscou seguir algumas orientações do protocolo PRISMA. **RESULTADOS:** Depois da aplicação dos critérios de elegibilidade, 26 foram analisados. Quatro estudos apontaram que diabéticos precisaram mais de ventilação invasiva quando comparados a outros grupos com outras comorbidades. Um estudo apontou que mais de 90% dos pacientes que evoluíram para óbito eram hiperglicêmicos e/ou tinham diabetes. **DISCUSSÃO:** Os estudos indicam que pacientes com diabetes *mellitus* acabam necessitando de mais internação em UTI, sobretudo indivíduos do sexo masculino e com idade mais avançada. Pacientes que não sabiam que eram diabéticos tiveram uma pior evolução clínica. Isso ocorre devido a não estabilização prévia dos níveis de glicose no sangue, o que colabora com o processo inflamatório. **CONCLUSÃO:** Os pacientes diabéticos

tiveram maiores chances de terem casos graves de COVID-19. Como a diabetes normalmente é acompanhada de outras comorbidades, isso impactou no curso clínico da virose.

Palavras-chave: COVID-19. Diabetes mellitus. Evolução clínica.

DIABETES INFLUENCE ON COVID-19: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

INTRODUCTION: In 2020 the WHO declared the COVID-19 pandemic. Several diseases seem to interfere with the clinical course of this virus. **METHODOLOGY:** It consists of an integrative literature review carried out in two databases: Medline/PubMed and Web of Science, between December 2019 and July 2020. Specific search strategies were created and, in addition, filters were applied to languages, time, and full texts. The result was analyzed by two independent researchers. Articles that did not address type 1 or type 2 diabetes mellitus or carried out outside the hospital environment were excluded. This article sought to follow some guidelines of the PRISMA protocol. **RESULTS:** After applying the eligibility criteria, 26 were analyzed. Four studies pointed out that diabetics needed more invasive ventilation when compared to other groups with other comorbidities. One study pointed out that more than 90% of patients who died were hyperglycemic and/or had diabetes. **DISCUSSION:** Studies indicate that patients with diabetes mellitus end up requiring more ICU admissions, especially males and older individuals. Patients who did not know they were diabetic had a worse clinical outcome. This occurs due to non-previous stabilization of blood glucose levels, which collaborates with the inflammatory process. **CONCLUSION:** Diabetic patients were more likely to have severe cases of COVID-19. As diabetes is usually accompanied by other comorbidities, this impacts the clinical course of the virus.

Keywords: COVID-19. Diabetes mellitus. Clinical evolution.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a enfermidade intitulada Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) teve como epicentro Wuhan, na China, e tornou-se destaque diante da sua alta taxa de disseminação. Tal doença, por sua vez, está relacionada com o agente causador nomeado como Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), o qual se tornou um desafio latente para a comunidade científica no ano de 2020. A partir de então, a COVID-19 mudou a rotina e impôs diversos desafios para as mais diferentes regiões do mundo. De fato, epidemias causadas por outros tipos de coronavírus já ocorreram, a exemplo Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), em 2002, e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), em 2012, no entanto, o SARS-CoV-2 adquiriu destaque diante da sua patogenicidade e virulência (BINSFELD; COLONELLO, 2020). Além disso, os sintomas causados pela infecção por esse vírus são, em sua maioria, inespecíficos, a exemplo de febre, tosse, cefaleia, fadiga e dispneia, havendo, entretanto,

a possibilidade de as pessoas portarem tal vírus e não apresentarem nenhuma sintomatologia, o que agrava ainda mais o controle dessa doença. (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020; GAO et al., 2020).

Segundo o Boletim Epidemiológico divulgado no dia 3 de dezembro pelo Ministério da Saúde do Brasil, os três países que mais contêm casos de COVID-19 são os Estados Unidos da América (EUA), Índia e Brasil, sendo que tais países também lideram os números absolutos de mortes. No Brasil, de 26 de fevereiro até o dia 28 de novembro foram registrados 6.290.272 casos e 172.561 óbitos, com o pico de novos casos e óbitos tendo ocorrido no dia 29 de julho (BRASIL, 2020).

Entretanto, a COVID-19 não chama atenção apenas devido ao alto número de casos, mas também pelo fato de afetar vários órgãos e, a depender de condições pré-existentes, causar sérios danos ao organismo (LESTER et al., 2020). No tocante às condições que podem agravar o curso da COVID-19, ressaltam-se as comorbidades subjacentes. Dentre as doenças que os estudos mais relacionaram ao agravamento dessa doença, destaca-se a hipertensão arterial sistêmica, diabetes e as doenças cardiovasculares (TIAN et al., 2020). De fato, estudos sugerem que indivíduos com Diabetes Mellitus (DM) que contraíram COVID-19 possuem um pior prognóstico, pois tinham maior facilidade de contrair pneumonia grave e respostas inflamatórias exacerbadas (GUO et al., 2020). Esse agravamento está diretamente ligado a um prognóstico ruim do paciente, bem como com a saturação dos sistemas de saúde nacionais e internacionais, demandando, muitas vezes, a necessidade de cuidados nas Unidades de Enfermagem e Unidades de Terapia Intensiva (UTI), principalmente no que concerne ao uso de suporte ventilatório (NANDY et al., 2020).

Nessa perspectiva, um estudo realizado no Brasil, em 2020, constatou que a disponibilização de leitos de cuidados intensivos, de acordo com dados coletados em dezembro de 2019 e em abril de 2020, teve um aumento absoluto de 46.045 leitos de cuidado intensivo para 60.265. Com isso, conclui-se que houve um aumento de 30,8% dos leitos de UTI no país. Apesar desse crescimento, é válido ressaltar que apenas 21,82% desses novos leitos pertencem ao Sistema Único de Saúde (SUS), responsável por 77,59% da população brasileira que depende exclusivamente das UTIs desse sistema (COTRIM JÚNIOR; CABRAL, 2020). Nesse cenário, evidenciando a alta transmissibilidade do vírus e, conseqüentemente, a alta demanda por cuidados intensivos, especialmente para

pacientes que têm doenças de base como a diabetes, conclui-se que o número de UTIs do sistema de saúde predominante não possibilita um atendimento adequado dos usuários, agravando a crise sanitária ocasionada pelo novo coronavírus.

Nesse sentido, tendo em vista a crise sanitária instalada, com conhecimento prévio das relações das comorbidades subjacentes, destacando-se a diabetes, com a COVID-19, torna-se fundamental para conduzir um prognóstico benéfico aos infectados, justificando-se a realização deste estudo. Diante disso, levanta-se a seguinte questão: “Com o agravamento das comorbidades, é possível inferir que indivíduos portadores de diabetes e que contraem a COVID-19 tendem a desenvolver casos mais graves dessa doença?”.

Por esse motivo, o artigo tem como objetivo compreender qual a influência que a diabetes tem no curso clínico da COVID-19. Além disso, elencou-se como objetivos específicos analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e a caracterização do internamento de pacientes diabéticos infectados pelo coronavírus; elucidar a prevalência da diabetes como comorbidade subjacente à doença causada pelo novo coronavírus; e verificar o desfecho clínico dos pacientes diabéticos com COVID-19.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa de caráter retrospectivo, com intuito descritivo de estudos nacionais e internacionais. Além disso, a natureza desta pesquisa enquadra-se como aplicada, tendo em vista que busca compreender um fator que agrava a doença por coronavírus 2019 (COVID-19) e assim contribuir para o entendimento da gravidade dessa doença.

A análise de dados ocorreu de forma descritiva, por meio de tabelas. As variáveis categóricas analisadas foram: presença diabetes, tipo de diabetes, sexo, necessidade de ventilação, tipo de internamento e desfecho. Por outro lado, as variáveis quantitativas foram: média de idade e média de dias internado. As porcentagens e frequências foram relatadas nas variáveis qualitativas, para as quantitativas usou-se o desvio padrão.

De acordo com o proposto, realizou-se uma sumarização, análise e conclusão do conhecimento científico que envolve o tema. A pesquisa seguiu as diretrizes dos principais itens para relato de revisões sistemáticas e meta-análise do protocolo PRISMA,

que consiste em um checklist de 27 itens e um fluxograma de quatro etapas cujo objetivo principal é auxiliar a produção desse tipo de estudo. Nesse contexto, vale ressaltar, que a questão de pesquisa buscou estruturar-se a partir do acrônimo PECO, de modo a definir o grupo de pacientes, a exposição, o grupo comparativo e o desfecho investigado. Tal formatação tem como finalidade orientar a formulação da pesquisa, onde cada letra do acrônimo representa um componente da questão (BRASIL, 2012).

O acesso às bases de dados Medline e Web of Science ocorreu em julho de 2020, por meio dos periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa do Nível Superior - CAPES, nos quais a Comunidade Acadêmica Federada (CAFe) atua facilitando o acesso às diferentes bases de dados. A estratégia de busca foi formulada a partir dos descritores disponíveis nos Descritores em Saúde (DeSC), sendo usados nessa ordem: “diabetes *mellitus*”, “COVID-19”, “unidade hospitalar” e seus sinônimos pertinentes. Para formatação da fórmula de busca, fez-se uso dos operadores booleanos necessários (AND, OR e parênteses). Na base MEDLINE/Pubmed, usou-se o termo de campo (*all fields*) e, por sua vez, na base Web Of Science, a pesquisa deu-se com a mudança do termo de campo (*abstract*).

Nessa perspectiva, foram traçados critérios de elegibilidade para a escolha das bibliografias que fomentaram o estudo. Em um primeiro momento, nessa sequência, foram utilizados filtros que contemplassem os idiomas em espanhol, inglês e português. Em seguida, aplicou-se o filtro de recorte temporal de dezembro de 2019 a julho de 2020, tendo em vista que o surgimento do novo coronavírus tornou-se público em dezembro de 2019 (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

Posteriormente, foram traçados critérios de inclusão para a seleção de artigos que abordassem pacientes, crianças ou adultos, que estivessem com o diagnóstico laboratorial positivo para COVID-19, em acompanhamento hospitalar, e, também, fossem diabéticos. Tais estudos foram incluídos independentemente do sexo ou etnia do paciente. Mantendo a perspectiva dos critérios de elegibilidade, os artigos que abordassem pacientes em tratamento fora da unidade hospitalar e/ou que não tivessem o diagnóstico confirmado de diabetes *mellitus*, tipo 1 ou tipo 2, foram excluídos da seleção. Além disso, excluíram-se artigos de opinião, estudos duplicados, revisões bibliográficas, resumos de conferências e relato de caso.

Quanto à seleção das referências, dois pesquisadores, ISO e PLOP, realizaram, independentemente, a leitura dos resumos (*abstract*) resultantes da busca nas bases de dados. Em caso de divergências no processo final da seleção, o terceiro pesquisador FJFF foi consultado.

É válido frisar que não foi necessária a submissão e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), por não se tratar de pesquisa de ordem prática. Contudo, para obedecer às recomendações éticas contidas na lei número 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, todos os autores consultados foram adequadamente citados e referenciados, de forma a respeitar os direitos autorais, entendendo-se sob esta denominação os direitos de autor e os que lhes são conexos (BRASIL, 1998).

Os artigos coletados na busca foram, em um primeiro momento, numerados e configurados em uma tabela, as quais foram organizadas por ano crescente de publicação, contendo as principais informações dos artigos que foram revisados na pesquisa, sendo essas: título, autores, tipo de estudo, ano de publicação e país. Em segundo momento, os artigos coletados foram organizados em outra tabela, as quais mantiveram a numeração e a ordem da primeira tabela. Nesse caso, foram elucidados os principais resultados e o tempo de seguimento dos pacientes.

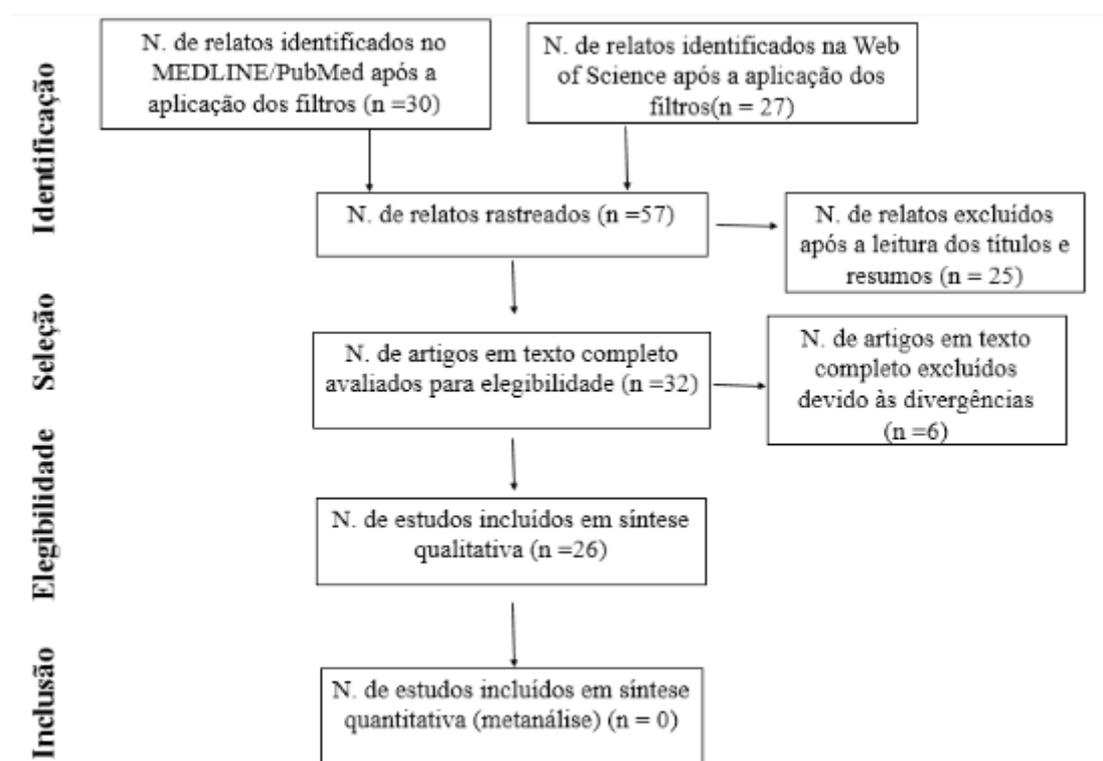
RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante a busca de nas bases de dados, empregando somente os descritores e dos operadores booleanos, foram identificados 37 artigos na base de dados MEDLINE/PubMed. Posteriormente, com o uso dos filtros de idiomas, bem como com a execução do filtro de recorte temporal, encontrou-se 34 artigos. Por fim, utilizando o filtro de texto completo gratuito reduziu essa quantidade a 30 artigos disponíveis para realização do estudo. Nessa perspectiva, na base de dados Web Of Science encontrou-se 31 artigos disponíveis. Após a seleção dos filtros de idiomas, esse quantitativo reduziu-se a 30 artigos. Nessa sequência, utilizou-se o filtro de recorte temporal, o qual condicionou a disponibilidade de 29 artigos. Desse modo, o filtro de texto completo gratuito possibilitou a restrição desse quantitativo para 27 artigos disponíveis.

Após a aplicação dos filtros, foram identificados 30 artigos na MEDLINE/PubMed e 27 artigos Web Of Science, representando um quantitativo de 57

referenciais bibliográficos para realização da pesquisa. Em seguida, após a leitura e análise do título e do resumo de cada artigo pelos dois pesquisadores, ISO e PLOP, selecionaram 32 artigos que, devido à ocorrência de divergências, foram repassados para um terceiro pesquisador, FJFF. Este, por sua vez, ao analisar as divergências, optou pela exclusão de 6 estudos, elencando-se, por fim, 26 artigos para execução da revisão bibliográfica. Tal processo de seleção dos estudos está representado na figura a seguir.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA de elegibilidade e seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria (2020).

Nesse sentido, por se tratar de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, apresentou-se a existência de estudos dos mais variados tipos metodológicos, tais como: caso-controle, coorte e série de casos. Desse modo, a tipologia metodológica predominante foi série de casos (50%), seguido de coorte (46,15%), caso-controle (3,85%).

No que se refere à presença de comorbidades associadas à doença do coronavírus (COVID-19), a hipertensão, diabetes e outras doenças cardiovasculares foram as mais

presentes nos estudos que as quantificaram (n= 23). Em relação à diabetes, notou-se que 21 trabalhos relataram a diabetes como uma das doenças mais frequentes. Todavia, em apenas três estudos é que ela foi classificada como a comorbidade mais prevalente (BHATRAJU *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; KHAMMIS *et al.* 2020). Outrossim, a doença que mais foi notificada nos pacientes com COVID-19 foi a hipertensão, estando presente em 87% (n=20) dos estudos como comorbidade mais frequente. Por outro lado, percebeu-se que a porcentagem de pacientes com diabetes variou bastante nos estudos; de 8 a 58%, assim como o número de pacientes incluídos, como pode ser visto na tabela 1 abaixo (BHATRAJU, 2020; LIAN, 2020). Nessa análise, a diabetes *mellitus* do tipo 2 foi referida em, aproximadamente, 42% (n=10) dos estudos disponíveis como o tipo predominante nas repercussões apresentadas pelo paciente portador de diabetes mellitus e de COVID-19 (CICERI *et al.*, 2020; DOCHERTY *et al.*, 2020; GRASSELLI *et al.*, 2020; KHAMMIS, *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; SARDU, *et al.*, 2020; SHI *et al.*, 2020; SULEYMAN *et al.*, 2020; YAN, *et al.*, 2020; ZHANG, *et al.*, 2020).

A tabela 1 abaixo contém a prevalência da diabetes em cada um dos estudos. Ao somar a quantidade de pacientes de cada estudo, obteve-se o total 38.782, sendo que 22% desses possuíam diabetes.

Tabela 1 - Quantidade relativa de pacientes diabéticos por estudo

| AUTORIA | N. DE PACIENTES | % DE PACIENTES DIABÉTICOS |
|---------------------------------|-----------------|---------------------------|
| Huang <i>et al.</i> (2020) | 41 | 20% |
| Bhatraju <i>et al.</i> (2020) | 24 | 58% |
| Argenziano <i>et al.</i> (2020) | 1000 | 37% |
| Docherty <i>et al.</i> (2020) | 20133 | 21% |
| Grasselli <i>et al.</i> (2020) | 3988 | 13% |
| Ciceri <i>et al.</i> (2020) | 410 | 17% |
| Guan <i>et al.</i> (2020) | 1590 | 8% |
| Richardson <i>et al.</i> (2020) | 5700 | 34% |
| Chung <i>et al.</i> (2020) | 110 | 26% |
| Khammis <i>et al.</i> (2020) | 63 | 32% |
| Masetti <i>et al.</i> (2020) | 229 | 19% |

| | | |
|----------------------------------|------|-----|
| Shi <i>et al.</i> (2020) | 161 | 16% |
| Yan <i>et al.</i> (2020) | 193 | 25% |
| Zhang <i>et al.</i> (2020) | 312 | 27% |
| Xiong <i>et al.</i> (2020) | 472 | 8% |
| Shabrawishi <i>et al.</i> (2020) | 150 | 26% |
| Chilimuri <i>et al.</i> (2020) | 375 | 47% |
| Lian <i>et al.</i> (2020) | 788 | 7% |
| Suleyman <i>et al.</i> (2020) | 463 | 38% |
| Huang <i>et al.</i> (2020) | 202 | 9% |
| Sardu <i>et al.</i> (2020) | 59 | 44% |
| Lee <i>et al.</i> (2020) | 98 | 28% |
| Hong <i>et al.</i> (2020) | 98 | 9% |
| JANG <i>et al.</i> (2020) | 110 | 26% |
| Shi <i>et al.</i> (2020) | 1561 | 10% |
| Li <i>et al.</i> (2020) | 452 | 42% |

Fonte: Autoria própria (2021). **Legenda:** %=porcentagem.

No que se refere à média de idade dos pacientes diagnosticados com COVID-19 e internados em hospitais, 92,5% dos estudos trouxeram essa informação, onde a idade média variou entre 43 anos (XIONG *et al.*, 2020) e 73 anos (DOCHERTY *et al.*, 2020). Nessa perspectiva, considerando a idade média de 60 anos como referência para faixa etária de idoso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) e suas complicações adjacentes, 52% dos estudos apontaram para uma prevalência de indivíduos com idade média acima de 60 anos, sendo os demais compostos por grupos com idades médias inferiores ao referencial do Ministério da Saúde. Tal aspecto está intimamente relacionado com as complicações apresentadas pelos pacientes idosos e, conseqüentemente, aumento da letalidade nessa faixa etária. De fato, de acordo com os dados analisados, constatou-se a predominância da idade média dos pacientes incluídos no estudo na faixa etária entre 60 e 69 anos, correspondendo a cerca de 39% dos estudos com esse parâmetro, seguida da faixa etária entre 40 e 49 anos (27%), 50 e 59 (23%) e acima de 70 (11%).

Outra análise que se faz necessária diz respeito ao gênero predominante dos pacientes hospitalizados com COVID-19. Nesse sentido, constata-se uma prevalência dos homens em 73,1% (n=19) dos estudos analisados. Ademais, o estudo de Hong *et al.* (2020) trouxe a menor prevalência de pacientes desse sexo, sendo apenas 38,8 % da coorte composta por esses indivíduos, ao passo que Khammis *et al.* (2020) apontaram para a maior prevalência, uma vez que 84% dos pacientes desse estudo eram homens. Desse modo, somente nove estudos (34,6%) correlacionaram uma maior gravidade dos casos ao sexo dos pacientes, dos quais sete apresentaram um predomínio do sexo masculino. Nesse sentido, merece destaque a abordagem de Jang *et al.* (2020) que, apesar de evidenciar uma ligeira predominância feminina, 56,4% (n=62), em se tratando da totalidade de pacientes hospitalizados com COVID-19, seja na forma leve, moderada ou grave da doença, mostrou que os homens representavam a maioria dos pacientes hospitalizados com a forma grave da doença, correspondendo a 60,9% (n=14) dos indivíduos nessa situação.

No que tange aos diabéticos infectados pelo SARS-CoV-2, Li *et al.* (2020) categorizaram a coorte em 4 grupos: normoglicêmicos, hiperglicêmicos, diabéticos recém diagnosticados e diabéticos com diagnóstico antigo. Desse modo, também se constatou, nessas três últimas classes, uma predominância do sexo masculino, com 52,7% (n=68), 61,7% (n=58) e 57,1% (n=56), respectivamente.

No que diz respeito ao tempo médio de internação dos pacientes com COVID-19, apenas 69,2% (n=18) dos estudos disponíveis traziam valores médios compreendidos, os quais estavam entre 2 e 44 dias, estando contabilizados e relacionados desde o período da admissão no âmbito hospitalar até o desfecho do quadro do paciente. No que tange à análise restrita de pacientes portadores de diabetes e COVID-19 de forma concomitante, é válido ressaltar que um estudo realizado em Wuhan, na China, demonstrou que o tempo médio de internação de pacientes com diabetes recém diagnosticada é o maior quantitativo (26,5 dias) quando correlacionados com diabetes diagnosticada anteriormente (23,6 dias), bem como casos particulares de hiperglicemia que não caracterizam diabetes (21,9 dias) e pacientes sem quaisquer alterações nos níveis de glicose sanguínea (22,5 dias) (LI *et al.*, 2020). Outrossim, o tempo médio de internação, quando correlacionado também com os pacientes portadores de diabetes e COVID-19, em apenas um estudo entre os quatros estudos disponíveis, realizado em Whuan, na

China, não demonstrou nenhuma influência da diabetes no tempo médio de internação, sendo pacientes com essa patologia ou não condicionados a um desfecho em até 15 dias (SHI, *et al.*, 2020).

Verificou-se, de maneira geral, a evolução negativa de uma parte significativa dos pacientes investigados nos estudos, os quais necessitaram de cuidados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) com o agravamento dos seus quadros de saúde. Argenziano *et al.* (2020) investigaram um grupo de 1.000 indivíduos com diagnóstico de COVID-19 confirmado laboratorialmente, em que, dos 236 pacientes que necessitaram de cuidados intensivos, 101 (42,8%) apresentavam, entre outras comorbidades, a diabetes. Dados expressivos também foram trazidos por Chung *et al.* (2020) que analisaram uma coorte de 110 pacientes, sendo 29 (26,4%) diabéticos e 81(73,6%) normoglicêmicos, dos quais, no primeiro grupo, 27,6% (n=8) necessitavam de cuidados intensivos, ao passo que somente 6,2% (n=5) dos pacientes do segundo grupo foram submetidos a essa categoria de cuidados. É válido ressaltar, entretanto, a presença de outras comorbidades nos pacientes diabéticos, a saber: hipertensão (55,2%), doença pulmonar crônica (6,9%), malignidade (6,9%), doença cardiovascular (17,2%) e doença cerebrovascular (10,3%).

Ademais, vale salientar a abordagem realizada por Grasselli *et al.* (2020), que avaliou uma coorte de 3.988 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, todos sob cuidados intensivos, apontando quantitativos semelhantes de pacientes diabéticos (12,9%) em relação aos indivíduos com alguma dislipidemia (13,7%) e aos cardiopatas (13,4%). Paralelamente a isso, quatro estudos relacionaram o uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) mais expressivo em pacientes diabéticos quando comparados com pacientes não diabéticos ou com glicemia em jejum normalizada, como pode ser visto na tabela 2 abaixo. Outro ponto interessante é que o estudo no qual notou-se o maior percentual de pacientes que precisaram de VMI foi aquele no qual também houve o maior percentual de diabéticos (BHATRAJU *et al.*, 2020).

Tabela 2: Uso de VMI em pacientes com COVID-19.

| ESTUDOS | NECESSIDADE DE VMI |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chung <i>et al.</i> (2020) | 27,6% dos pacientes com diabetes precisaram de VMI, em comparação com os 3,7% dos não diabéticos (p=0,001). |
| Li <i>et al.</i> (2020) | Pacientes com diagnóstico recente de diabetes necessitaram mais de VMI (11,7%) ao ser comparados com normoglicêmicos (2,3%) |
| Richardson <i>et al.</i> (2020) | Ao analisar os que chegaram ao óbito, notou-se que 55,8% dos diabéticos fizeram uso de VMI, por outro lado os não diabéticos fizeram menos uso, 47,7%. |
| Zhang <i>et al.</i> (2020) | 7 pacientes necessitaram de VMI, sendo a maioria diabéticos (42,85%) ou portador de glicemia em jejum alterada (28,57%). |

Fonte: Autoria própria (2021). Legenda: VMI=Ventilação Mecânica Invasiva.

No que tange ao desfecho clínico dos pacientes investigados, 69,23% (n=18) dos estudos não acompanharam, na integralidade, o andamento clínico desses indivíduos, apontando suas recuperações ou óbitos. Entretanto, constatou-se, como taxas de óbito mínima e máxima, dentre 24 estudos investigados, respectivamente, 2,66% (SHABRAWISHI *et al.*, 2020) e 56% (YAN *et al.*, 2020), com média aritmética de óbitos de 20,01%, uma vez que nas pesquisas de Lian *et al.* (2020) e Huang *et al.* (2020) nenhum integrante da coorte teve como desfecho a morte. Ademais, a análise retrospectiva realizada por LI *et al.* (2020) apontou para um dado importante: dos 39 pacientes que vieram a óbitos, 36 (94,87%) eram hiperglicêmicos e/ou diabéticos, segundo exames laboratoriais. Verificou-se, entretanto, no grupo geral de pacientes com diabetes diagnosticado previamente à internação hospitalar (n=98), independente do desfecho, a presença de outras comorbidades, como a hipertensão, presente em 54,1% dos indivíduos, seguido por doença coronariana (16,3%). Apesar disso, análises univariadas e multivariadas foram categóricas ao apontar o diabetes mellitus como fator preditivo para uma alta taxa de mortalidade dentre os pacientes hospitalizados com COVID-19 (DOCHERTY *et al.*, 2020; GRASSELLI *et al.*, 2020).

Diante desses resultados, percebe-se que a hipertensão seguida de diabetes e doenças cardiovasculares foram as comorbidades mais comuns nos indivíduos com COVID-19. Igualmente, as revisões sistemáticas com meta-análise de Giri *et al.* (2021) e

Yin *et al.* (2021), as quais englobam, respectivamente, 16.495 e 12.526 pacientes de diferentes continentes, também relataram essas três doenças como as mais presentes. Assim, percebe-se que há uma tendência de indivíduos com essas comorbidades citadas acima serem hospitalizados ao adquirirem a COVID-19.

Especificamente à diabetes, dos 26 estudos incluídos, apenas três relataram a diabetes como sendo a principal doença associada a COVID-19. Entretanto, em 21 dos 26 estudos essa comorbidade foi relatada entre as mais frequentes nos indivíduos infectados. Além disso, a porcentagem de pacientes diabéticos variou bastante no nosso estudo: 8% a 58% (Tabela 1), como pode ser visto nos resultados. Isso se deve, sobretudo, aos diferentes tamanhos amostrais dos estudos incluídos, por exemplo: a amostra de pacientes de Bhatraju *et al.* (2020) foi apenas 24, enquanto que a de Docherty *et al.* (2020) foi mais de 20.000 pacientes, como pode ser visto na tabela 1. Vale ressaltar também que dos 38.782 pacientes dos 26 estudos, 22% (n=8.453) tinham diabetes, seja do tipo 1 ou do tipo 2. Desses dois tipos de diabetes, a que predominou no nosso estudo foi a diabetes *mellitus* tipo 2. Esse achado também foi corroborado pelo estudo de Cariou *et al.* (2020), no qual a maioria dos indivíduos (88,5%) infectados por COVID-19, quando tinham diabetes, eram portadores da diabetes *mellitus* tipo 2.

De fato, indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) parecem ser mais suscetíveis a infecções, não somente por vírus, mas também por bactérias e fungos, tendo em vista que há uma redução da capacidade do sistema imune (GUPTA et al., 2007; VAN CREVEL; VAN DE VIJVER; MOORE, 2017). Quando os vírus invadem o organismo humano, os interferons (IFNs) atuam na linha de frente para combatê-lo. Em pessoas com DM2, estudos já mostraram haver uma redução da produção do IFN-alfa e diminuição da resposta antiviral (CHAKRABORTY, 2020). Philip et al. (2003) relataram, ainda, que a hiperglicemia aumenta a permeabilidade dos vasos pulmonares e contribui para o colapso alveolar, podendo causar hipoxemia.

Outro fator que torna os diabéticos um grupo de risco para a COVID-19, é a presença exacerbada da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2). Essa enzima é responsável por transformar a giotensina II em angiotensina 1-7, além de participar dos processos anti-inflamatórios e da antioxição. Porém, tanto o SARS-CoV quanto o SARS-CoV-2 usam essa enzima para adentrar nas células humanas. Em camundongos diabéticos essa enzima apresenta-se em maiores quantidades devido ao papel direto dela

no pâncreas, melhorando assim a sensibilidade à insulina (CHAKRABORTY, 2020). Portanto, a superexpressão da ECA 2 parece ser mais uma variável que contribui para o agravamento da COVID-19.

A idade também é um fator que parece favorecer o agravamento da COVID-19. Constatou-se que a maioria dos estudos apontaram para uma predominância de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos com diagnóstico laboratorial confirmado para o SARS-CoV-2, de modo que esses indivíduos complicaram com maior frequência, contribuindo, também, para uma maior taxa de letalidade nessa faixa etária. Ademais, viu-se que, em se tratando de idade média, os pacientes investigados estavam compreendidos entre uma faixa que vai de 43 a 72 anos. Tais dados estão em conformidade com outros estudos de grandes proporções, a exemplo de uma série de casos investigada por Wu e McGoogan (2020), que dentre 44.672 pacientes com a COVID-19 diagnosticada, constatou uma prevalência de 90% dos casos entre os indivíduos com idade superior 30 anos, ao passo que crianças e adolescentes corresponderam a, somente, 2% do total de confirmados. Além disso, esse estudo corrobora para a correlação entre a idade avançada e uma maior taxa de óbito, uma vez que nele não foram registrados nenhum óbito entre indivíduos com idade igual ou menor a 9 anos, de modo que idosos com mais de 80 anos corresponderam a 14,8% das mortes registradas.

Isso pode se dar, de fato, em razão de uma maior prevalência de comorbidades entre os indivíduos de faixa etária superior, uma vez que, somente no Brasil, 68% dos adultos com mais de 50 anos possuem, no mínimo, duas doenças crônicas, a exemplo do diabetes e de alguma dislipidemia (NUNES *et al.*, 2018). Tal fato também é verificado em outras porções do globo, a exemplo da Itália, em que 25% da população entre 70 e 85 anos apresenta 5 ou mais doenças concomitantemente (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015). Soma-se a isso o fato de pacientes idosos estarem mais suscetíveis às doenças infecciosas, quando comparados a pacientes mais jovens, em razão do comprometimento natural do sistema imunológico com o avançar da idade, o que explicaria uma progressão mais agressiva da COVID-19 neste grupo de pacientes (ISIK, 2020).

Quanto ao sexo, observou-se uma ampla predominância do sexo masculino no que tange ao acometimento pelo SarsCov-2, uma vez que aproximadamente 3 em cada 4

estudos apontaram para esse dado. Semelhante a esse achado, o estudo de Baloch (2021) e colaboradores também apontou para uma maior quantidade de indivíduos do sexo masculino infectados, correspondendo a 71% dos casos detectados. Igualmente, outra investigação, realizada com 783 pacientes italianos hospitalizados, além de corroborar este achado, também sinalizou para uma maior quantidade de casos com grave comprometimento pulmonar, constatado a partir de radiografias, nesse sexo, o que é um forte indicativo de desfechos desfavoráveis para esta patologia, como complicações ou óbito (Borghesi *et al.*, 2020). Esse fato pode se dar em razão de diferenças intrinsecamente biológica, como discrepâncias de natureza imunológica e celular entre os sexos, bem como no que tange aos aspectos comportamentais, dado um maior consumo de substâncias prejudiciais ao organismo, a exemplo do tabaco, entre os homens (WEI *et al.*, 2020; WENHAM; SMITH; MORGAN, 2020).

Em se tratando da diabetes, este trabalho indica uma discreta predominância masculina entre os pacientes portadores dessa condição associada à COVID-19, de acordo com as investigações que categorizam essas informações, como aquela realizada por Li (2020) e colaboradores, onde foi identificado que aproximadamente 6 em cada 10 pacientes diabéticos hospitalizados após confirmação da infecção pelo SarsCoV-2 eram homens. Um estudo realizado em um importante hospital de Wuhan, China, epicentro inicial da pandemia, corrobora essa associação notada nesta pesquisa, uma vez que investigou 584 pacientes diagnosticados laboratorialmente para COVID-19, dos quais 84 eram diabéticos, sendo metade destes do sexo masculino e a outra metade do sexo feminino (SHANG *et al.*, 2020).

Diante disso, salienta-se a predominância de um quadro clínico mais severo e delicado em paciente do sexo masculino com idade entre 40 a 59 anos e com, pelo menos, uma comorbidade citada anteriormente. Diante dessas comorbidades, cita-se a *diabetes mellitus*, doença cardiovascular, doença renal crônica e pneumopatias crônicas (NIQUINI *et al.*, 2020) (ZHANG *et al.*, 2020).

Nessa perspectiva, estudos apontam a presença de *diabetes mellitus* como fator preditivo desfavorável no que tange aos fatores de respostas inflamatórias mais exacerbadas e danos cardíacos mais decisivos no encaminhamento do prognóstico do paciente, elencando, principalmente, um maior quantitativo de admissões na UTI quando comparado com pacientes que não continham tal comorbidade (YAN *et al.*, 2020). De

fato, o estudo realizado por Grasselli *et al.* (2020) confirma tal perspectiva e acrescenta a relevância de diabetes mellitus tipo 2 no agravamento do paciente com COVID-19, a qual também é citada como predominante no estudo realizado por Ciceri *et al.* (2020).

Outrossim, além desse quantitativo significativo de admissão, um maior agravamento no que se refere, principalmente, ao recém-diagnosticado com diabetes, uma vez que essa comorbidade normalmente ainda não está na sua fase estável, possibilitando um efeito inflamatório significativo quando associado à infecção por Sars-CoV-2. É válido salientar que esses fatores inflamatórios são proferidos por marcadores biomoleculares, a exemplo de IL-6 e D-Dímero em alta nesse período (SARDU *et al.*, 2020). Tal tese encontra embasamento no estudo realizado por Li *et al.* (2020), uma vez que demonstra que a admissão da UTI por parte desses pacientes, bem como a necessidade de ventilação invasiva, correspondia a um quantitativo de 11,7% dos casos admitidos.

No que se refere ao tempo de internação, proferiu-se que, em alguns casos, o tempo de internação estava vinculado principalmente a um tempo maior quando o paciente apresentava a diabetes mellitus como comorbidade, a exemplo do citado no estudo realizado por Zhang *et al.* (2020) que condiciona um dia a mais para os pacientes diagnosticados com diabetes *mellitus* e com COVID-19. Entretanto, em outros casos, percebeu-se uma redução nesse tempo de internação, a qual está condicionada ao aumento da mortalidade em curto prazo devido às complicações específicas de cada paciente, como foi direcionada no estudo de Yan *et al.* (2020) que embasou um diferença média de 3 dia a menos de internação para os pacientes com diagnóstico confirmado de diabetes mellitus quando comparado com os que não continham tal comorbidade, bem como uma maior mortalidade nos pacientes que continham tal comorbidade, correspondendo ao dobro da porcentagem de mortalidade dos pacientes que não continham tal comorbidade.

Notou-se que o avanço da infecção do Sars-CoV-2 diante da *diabetes mellitus* está embasada principalmente na susceptibilidade do indivíduo diante da sua capacidade homeostática. Dessa maneira, percebe-se que pacientes com diabetes apresentaram piora baseada no avanço no desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, de lesão cardíaca aguda, infecções secundárias e choque, sendo a lesão cardíaca aguda proferida como fator preditivo de um desfecho clínico desfavorável (SHI *et al.*, 2020).

Nessa percepção, constatou-se que a *diabetes mellitus* constitui um fator preditivo de desfecho desfavorável ao indivíduo infectado por Sars-CoV-2. Esse fato está sustentado em um estudo realizado por CHILIMURI *et al.* (2020), em Nova York, que acompanhou 375 pacientes com diagnóstico de COVID-19, sendo que cerca de 47% continham diagnóstico confirmado de *diabetes mellitus*, correspondendo mais da metade das mortes gerais registradas no estudo.

O presente estudo apresentou algumas limitações. A primeira e mais evidente é a desatualização dos estudos incluídos, uma vez que, por se tratar de uma revisão cuja temática é uma doença que desencadeou uma pandemia recente, apresenta uma dinâmica de constantes atualizações dos estudos que versam sobre essa problemática. Além dessa limitação, destaca-se, ainda, que a maioria dos estudos abordaram não somente a diabetes como comorbidade relacionada ao curso clínico da COVID-19, mas também várias outras patologias, relacionando-as aos desfechos. Isso pode enviesar qualquer conclusão que tenda a relacionar determinado desfecho somente a diabetes. No entanto, a realização deste estudo, o qual buscou relacionar COVID-19 com a diabetes, é de fundamental importância, tendo em vista a grande prevalência dessa comorbidade no mundo.

CONCLUSÃO

À luz dessas considerações, este estudo apontou para uma forte correlação entre a presença de comorbidades e o desenvolvimento de um pior quadro frente à infecção pelo Sars-CoV-2. Dentre essas patologias, a diabetes realmente figurou em destaque, uma vez esteve presente na ampla maioria dos pacientes acometidos pela COVID-19, conjuntamente a outros distúrbios, a exemplo de hipertensão arterial sistêmica. Além disso, no que diz respeito ao perfil epidemiológico dos pacientes investigados, fazem-se necessários estudos mais investigativos a esse respeito, uma vez que uma maior associação entre a desregulação glicêmica e a infecção viral apontaram para o sexo masculino como os indivíduos mais afetados, de modo que o avançar da idade esteve correlacionado a um pior prognóstico.

Ademais, em se tratando da totalidade de pacientes com COVID-19, a descompensação glicêmica também esteve relacionada a um pior quadro desses indivíduos, uma vez que esta pesquisa conseguiu apontar, ainda que de forma parcial,

tendo em vista a presença de outras condições médicas, para uma maior necessidade de tratamentos invasivos, que demandaram maior tempo e que, frequentemente, evoluíram ao óbito.

Os achados deste estudo podem contribuir para um maior entendimento das manifestações clínicas dessa doença, de modo a permitir um manejo clínico diferenciado para os pacientes diabéticos, tendo em vista as inúmeras variáveis associativas entre esse distúrbio metabólico e as trágicas taxas de letalidade da pandemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS

ARGENZIANO, M. G. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 369, p. m1996, 29 maio 2020.

ASADI-POOYA, A.L.; SIMANI, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. **J Neurol Sci.**, [s. l.], v. 413, p. 116832., 2020.

BADAWI, A. Ryoo, S.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. **Int J Infect Dis**, [s. l.], v. 49, p. 129-133, 2016.

BALOCH, S. et al. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 250, n. 4, p. 271–278, 2020.

BHATRAJU, P. K. et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, p. 2012–2022, 21 maio 2020.

BINSFELD, P. C.; COLONELLO, N. A. Coronavirus - SARS-CoV-2: Risk group and biosafety consensus for laboratory with infectious samples. **Health Sciences**, p. 1-18, 2020.

BORGHESI, A. et al. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients. **La Radiologia Medica**, p. 1–4, 1 maio 2020.

BRASIL. Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre a alteração, atualização e consolidação da legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm>. Acesso em: 16 de jun. de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL**: Doença pelo Coronavírus COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde, dez. 2020. 76 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS**: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília, DF, 2012. ISBN 978-85-334-2171-4.

CARIOU, B. *et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. **Diabetologia**, [s. l.], v. 63, n. 8, p. 1500–1515, 2020.

CHILIMURI, S. *et al.* Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. **The Western Journal of Emergency Medicine**, v. 21, n. 4, p. 779–784, 8 jul. 2020.

CHUNG, S. M. *et al.* The Risk of Diabetes on Clinical Outcomes in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 44, n. 3, p. 405–413, jun. 2020.

CICERI, F. *et al.* Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. **Clinical Immunology (Orlando, Fla.)**, v. 217, p. 108509, ago. 2020.

COTRIM JUNIOR, Dorival Fagundes; CABRAL, Lucas Manoel da Silva. Crescimento dos leitos de UTI no país durante a pandemia de Covid-19: desigualdades entre o público x privado e iniquidades regionais. **Physis**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, e300317, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312020000300316&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09 Dez. 2020. <https://doi.org/10.1590/s0103-73312020300317>.

CHAKRABORTY, C. Diabetes and COVID-19: a major challenge in pandemic period?. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [s. l.], v. 24, p. 11409-11420, 2020.

DOCHERTY, A. B. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 369, p. m1985, 22 maio 2020.

GAO, Z. *et al.* A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. **J Microbiol Immunol Infect.**, [s. l.], v. 53, 2020.

GIRI, M. *et al.* Comparison of clinical manifestations, pre-existing comorbidities, complications and treatment modalities in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. **Sci Prog**, [s. l.], v. 104, n. 1, p. 00368504211000906, 2021.

GRASSELLI, G. *et al.* Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 10, p. 1345–1355, 1 out. 2020.

GUAN, W.-J. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **The European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, maio 2020.

GUO, W. *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes Metab Res Rev.**, [s. l.], v. 36, n. 7, p. e3319., 2020.

GUPTA, S. *et al.* Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. **Infect Dis Clin North Am**, [s. l.], v. 21, p. 617-638, 2007.

HONG, K. S. 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, maio 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020a.

HUANG, R. et al. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14, n. 5, p. e0008280, maio 2020b.

ISIK, AT. Covid-19 Infection in Older Adults: A Geriatrician's Perspective. **Clin Interv Aging**, v. 15, p. 1067-1069, jul. 2020.

JANG, J. G. et al. Prognostic Factors for Severe Coronavirus Disease 2019 in Daegu, Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 23, 2 jun. 2020.

KHAMIS, F. et al. Clinical characteristics and outcomes of the first 63 adult patients hospitalized with COVID-19: An experience from Oman. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 7, p. 906–913, jul. 2020.

LEE, J. Y. et al. Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 23, 11 jun. 2020.

LESTER, J.C. *et al.* Absence of images of skin of colour in publications of COVID-19 skin manifestations. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 183, n. 3, p. 593-595, 2020.

LI, H. et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 22, n. 10, p. 1897–1906, out. 2020.

LIAN, J. et al. Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, 25 mar. 2020.

NANDY , K. *et al.* Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. **Diabetes Metab Syndr.**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 1017–1025., 2020.

MASETTI, C. *et al.* High mortality in COVID-19 patients with mild respiratory disease. **European Journal of Clinical Investigation**, 29 jun. 2020.

NUNES, B. P. *et al.* Multimorbidity: The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). **Revista de Saúde Pública**, v. 52, 25 out. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde. Genebra: OMS, 2015.

PHILIP, B.J. *et al.* Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. **Intensive Care Med**, [s. l.], v. 29, p. 2204-2210, 2003.

RICHARDSON, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 26 maio 2020.

ROTHAN , H.A.; BYRAREDDY , S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, [s. l.], v. 109, p. 102433, 26 fev. 2020. DOI 10.1016/j.jaut.2020.102433. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067/>. Acesso em: 14 jul. 2020.

SARDU, C. *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, jul. 2020.

SHABRAWISHI, M. *et al.* Clinical, radiological and therapeutic characteristics of patients with COVID-19 in Saudi Arabia. **PLoS ONE**, v. 15, n. 8, 6 ago. 2020.

SHANG, J. *et al.* The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. **The American Journal of Medicine**, v. 134, n. 1, p. e6–e14, 1 jan. 2021.

SHI, M. *et al.* Analysis of clinical features and outcomes of 161 patients with severe and critical COVID-19: A multicenter descriptive study. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 34, n. 9, 2 jun. 2020a.

SHI, Q. *et al.* Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. 1382–1391, jul. 2020b.

SULEYMAN, G. *et al.* Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. **JAMA network open**, v. 3, n. 6, p. e2012270, 1 jun. 2020.

TABATA, S. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. **Lancet Infect Dis**, [s. l.], v. 20, n. 9, p. 1043-1050, 2020.

TIAN, W. *et al.* Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **J Med Virol.**, [s. l.], v. 92, n. 10, p. 1875-1883, 2020.

UNA-SUS (Brasil). Universidade Aberta do Sistema Único. **Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>. Acesso em: 3 abr. 2021.

VAN CREVEL, R; VAN DE VIJVER, S.; MOORE, D.A. The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries?. **Lancet Diabetes Endocrino**, [s. l.], v. 5, p. 457-468, 2017.

WEI, X. *et al.* Sex Differences in Severity and Mortality Among Patients With COVID-19: Evidence from Pooled Literature Analysis and Insights from Integrated Bioinformatic Analysis. arXiv:2003.13547 [q-bio], 30 mar. 2020.

WENHAM, C.; SMITH, J.; MORGAN, R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 846–848, 14 mar. 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239, 7 abr. 2020.

XIONG, T.-Y. *et al.* Hypertension is a risk factor for adverse outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a cohort study. **Annals of Medicine**, v. 52, n. 7, p. 361–366, nov. 2020.

YAN, Y. *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 abr. 2020.

YIN, T. *et al.* Prevalence of comorbidity in Chinese patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of risk factors. **BMC Infect Dis**, [s. l.], v. 21, p. 200, 2021.

ZHANG, J. *et al.* Impaired Fasting Glucose and Diabetes Are Related to Higher Risks of Complications and Mortality Among Patients With Coronavirus Disease 2019. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 10 jul. 2020.

COMO CITAR

FERREIRA FILHO, Francisco José. *et al.* INFLUÊNCIA DA DIABETES NA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências – RIEC**, v.6, n.1, p. 84-105, 2023.