

Ana Dária Cassoli da Silva¹
Stela Steiner Cibien¹
Lorena Carnielli-Queiroz¹
Dyego Carlos Souza Anacleto de Araújo¹
Lorena Rocha Ayres¹
Barbara Juliana Pinheiro Borges¹
Daniela Amorim Melgaço Guimarães do Bem¹

Impacts of diabetes mellitus on COVID-19: a literature review

Impactos da diabetes mellitus na COVID-19: uma revisão da literatura

ABSTRACT| Introduction:

Since the beginning of the pandemic, the correlation between diabetes mellitus and the worsening of COVID-19 cases has been evaluated, since patients with diabetes mellitus infected with SARS-CoV-2 have high hospitalization rate, severe pneumonia and higher mortality.

Objectives: *The study sought to understand and verify the correlation of diabetes mellitus with the aggravating outcomes of COVID-19. **Methods:** A narrative literature review was carried out through exploratory and selective reading of articles and, finally, the recording of relevant information. The PUBMED and Google Scholar databases were used as research source, between 2000 and 2022, with the keywords: diabetes mellitus, COVID-19, COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 infection, SARS-CoV-2, COVID-19 viral infection, middle east respiratory syndrome coronavirus, human SRDA.*

Results and discussion: *The articles showed that the association between diabetes mellitus and COVID-19 leads to a twofold increased risk in both mortality and severity of COVID-19. In addition, in diabetes mellitus there is a development in complications such as: endothelial and alveolar dysfunction, hypercoagulation, as well as a dysregulated immune response that contribute to serious outcomes. **Conclusion:** Diabetes mellitus contributes to a poor prognosis and aggravating outcomes of COVID-19 cases, however studies are needed to elucidate the mechanisms associated with these diseases.*

Keywords| *Pandemic; COVID-19; SARS-CoV-2; Diabetes complication; Respiratory distress syndrome.*

RESUMO| Introdução: Desde o início da pandemia avalia-se a correlação entre a diabetes mellitus e o agravamento dos casos de COVID-19, uma vez que pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 possuem taxa de hospitalização, pneumonia grave e mortalidade mais elevada. **Objetivo:** O estudo buscou compreender e verificar a correlação da diabetes mellitus com os desfechos agravantes da COVID-19. **Métodos:** Foi realizada revisão bibliográfica narrativa por meio de leitura exploratória e seletiva de artigos e, por fim, registro das informações relevantes. Utilizou-se como fonte de pesquisa a base de dados PUBMED e Google Scholar, entre 2000 a 2022, com as palavras-chave: Diabetes Mellitus, COVID-19, pandemia por COVID-19, infecção por SARS-CoV-2, SARS-CoV-2, infecção viral COVID-19, coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio, SRDA humana. **Resultados e discussão:** Os artigos mostraram que a associação entre diabetes mellitus e COVID-19 leva a um aumento do risco de duas vezes na mortalidade e na gravidade do COVID-19. Além disso, há o desenvolvimento de complicações como disfunção endotelial e alveolar, hipercoagulação, bem como resposta imune desregulada que colaboram para desfechos graves. **Conclusão:** A diabetes mellitus contribui para um mau prognóstico e desfechos agravantes dos casos de COVID-19, entretanto estudos são necessários para elucidar os mecanismos associados a essas doenças.

Palavras-chave| Pandemia; COVID-19; SARS-CoV-2; Complicações diabéticas; SRDA humano.

¹Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou um novo coronavírus denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que seria responsável pela epidemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) na China e que, em pouco tempo, se disseminou por todo o mundo¹.

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo, envelopado, pertencente à família *Coronaviridae*, com alto potencial de transmissão^{2,3}. Como outros coronavírus foram responsáveis pelas epidemias da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), nos anos de 2002 e 2012, o SARS-CoV-2 se tornou objeto de grande preocupação na saúde pública, levando governos a tomarem atitudes para controlar a disseminação da doença e buscar estudos para esclarecimento sobre sua patogenicidade^{1,2,4}.

A COVID-19 é uma doença infecciosa que tem como os principais sintomas febre, cansaço, tosse e falta de ar, além de congestão nasal, cefaleia, dor de garganta, diarreia, vômito, perda de paladar e olfato. Em alguns casos, o quadro pode se agravar, levando à morte, ou ser assintomático durante todo o curso da infecção⁴. A transmissão da doença se dá por meio gotículas e aerossóis que são liberadas no ar por meio da fala, espirro, tosse e até mesmo respiração dos pacientes infectados que carregam as partículas virais. O indivíduo também pode infectar-se por meio de fômites e por via fecal-oral^{5,6}.

A infecção pelo SARS-CoV-2 se dá pela ligação da proteína *spike* (proteína S) presente no envelope do vírus na enzima conversora de angiotensina (ECA) 2⁷. A ECA2 é amplamente expressa em vários tecidos, incluindo as células epiteliais que recobrem o nariz, boca e pulmões, sendo uma importante porta de entrada para o vírus³. Devido à alta afinidade, a proteína S se liga ao domínio extracelular da ECA2 promovendo a internalização do vírus por endocitose. A internalização da ECA2 junto do vírus faz com que ocorra a perda da enzima da superfície celular, diminuindo a conversão de angiotensina (Ang) II em Ang 1-7, que pode contribuir para os danos pulmonares uma vez que a Ang 1-7 produz efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos⁷.

O SARS-CoV-2 infecta indivíduos de todas as faixas etárias, porém, pacientes idosos, pacientes com diabetes, doenças

cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas dentre outras comorbidades têm risco aumentado de agravamento⁸. Segundo a International Diabetes Federation (IDF), a diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina ou quando o corpo não consegue fazer bom uso da insulina produzida. Com a não produção ou má utilização da insulina no corpo será gerado um quadro de hiperglicemia, que a longo prazo está associado a danos no corpo e falência de órgão e tecidos⁹.

A correlação entre DM e agravamento dos casos de COVID-19 tem sido avaliada desde o início da pandemia, uma vez que os pacientes com DM infectados pelo SARS-CoV-2 possuem taxa de hospitalização, pneumonia grave e mortalidade mais elevada em relação aqueles indivíduos que não possuem a comorbidade, constituindo assim um fator de mau prognóstico no COVID-19⁷. Pesquisadores observaram que pacientes com DM infectados por COVID-19 têm duas vezes mais chances de desenvolver doença grave e duas vezes mais chances de vir a óbito. Dessa maneira, pacientes que possuem quadros clínicos concomitantes de COVID-19 e DM são mais propensos a desenvolver a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), necessitando de ventilação invasiva, bem como de cuidados na unidade de terapia intensiva (UTI)¹⁰.

Um estudo conduzido em um hospital chinês, coletou e analisou informações básicas, exames laboratoriais, tomografia computadorizada de tórax, bem como as medidas de tratamento. A análise dos exames laboratoriais demonstrou que os pacientes com DM tinham marcadores séricos inflamatórios mais elevados, incluindo lactato desidrogenase (LDH), proteína C reativa (PCR), ferritina, dímero D, além de contagens de linfócitos inferiores. Ademais, os resultados dos exames de tomografia computadorizada evidenciaram patologias mais graves e, particularmente, comprometimento dos pulmões¹¹.

Os resultados demonstrados colaboram para a compreensão do quadro de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), caracterizada por uma resposta inflamatória exacerbada com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, sendo uma das principais causas de morte por COVID-19^{7,12,13}. Essa resposta hiperinflamatória é chamada de “tempestade de citocinas”, e frequentemente encontrada no estágio grave da COVID-19, onde observam-se níveis elevados de vários biomarcadores inflamatórios, como a interleucina (IL) 6, fator de necrose tumoral (TNF) α ,

PCR, LDH, dímero D, ferritina, entre outros. Os altos níveis de PCR podem refletir a gravidade da doença¹⁴.

É importante ressaltar que o quadro de hiperglicemia crônica, presente no paciente com DM juntamente de outras alterações metabólicas frequentes nessa patologia, contribuem para alterações imunológicas, que favorecem vias metabólicas responsáveis pela formação de produtos finais de glicação avançada (PFGA), liberação de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, tornando assim o paciente mais propenso às infecções graves¹⁵. Diante do cenário apresentando, o estudo buscou compreender e verificar a correlação da DM com os desfechos agravantes da COVID-19.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa desenvolvida através de artigos científicos relacionados à DM e COVID-19, realizado em três etapas principais: 1ª) seleção da base de dados e os descritores; 2ª) coleta de dados; 3ª) análise e interpretação dos resultados.

Foi utilizado como fonte as bases de dados PubMed e Google Scholar, de onde foram retirados artigos científicos originais e de revisão publicados no período entre 2000 a 2022. O uso de fontes secundárias foi realizado de forma complementar. A busca de artigos contendo conceitos clássicos, a partir de

2000, foi fundamental para se caracterizar a DM, bem como sua fisiopatologia e bioquímica. Os artigos mais recentes, de 2019 até 2022, se concentraram em estudos voltados para a COVID-19, desde seu aparecimento mundial, mecanismos de infecção e progressão no organismo humano, e artigos sobre DM e COVID-19.

Foram utilizadas como descritores em saúde, as palavras-chave: diabetes mellitus, COVID-19, pandemia por COVID-19, infecção por SARS-CoV-2, SARS-CoV-2, infecção viral COVID-19, coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio, SRDA humana. Em inglês, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: diabetes mellitus, COVID-19, ARDS Human, SARS-CoV-2 Infection, SARS-CoV-2 Virus, Middle East respiratory syndrome coronavirus. Todas foram utilizadas individualmente e em combinação.

A coleta de dados seguiu a seguinte premissa: a) leitura exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetiva verificar se a obra consultada é de interesse para o trabalho); b) leitura seletiva (leitura mais aprofundada das partes que realmente interessam); c) registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano, método, resultados e conclusões). Por fim, foi realizada uma leitura analítica com objetivo de ordenar e sumarizar o conteúdo presente nas fontes para possibilitar a obtenção das informações relevantes aos tópicos do estudo. O compilado da coleta de dados está descrito no Quadro 1.

Quadro 1 - Número de publicações encontradas, segundo base de dados e artigos utilizados

Descritores*	Número de publicações encontradas por base de dados		Número de artigos científicos utilizados
	PUBMED	Google Scholar	
Diabetes mellitus	570618	3060	4
COVID-19	284412	4770	5
Pandemia por COVID-19	750	133000	0
Infecção por SARS-CoV-2	11	1980000	0
SARS-CoV-2	172469	1900000	5
Infecção viral COVID-19	187849	19030	5
Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio	4040	7037	2
SRDA humana	17	2135	0
"COVID-19" e "diabetes mellitus"	4672	459000	8
"SARS-CoV-2" e "COVID-19"	173182	1710000	2
"SARS-CoV-2" e "COVID-19" e "diabetes mellitus"	3170	115000	5
"COVID-19" e "diabetes mellitus" e "SRDA humana"	229	1020	8
"SRDA humana" e "COVID-19"	9	1370	1

Fonte: Autoria própria. As buscas foram realizadas em português e inglês.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

Reconhecida pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, a doença causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) foi nomeada de “COVID-19” pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Após esse início, o vírus se espalhou para mais de 200 países e territórios e levou a OMS declarar emergência de saúde pública de interesse internacional, caracterizada como uma pandemia¹⁶.

O SARS-CoV-2 possui semelhanças genéticas com o genoma dos vírus da MERS-CoV, SARS-CoV e coronavírus de morcego³. É classificado como um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo e contém quatro principais estruturas na sua composição: proteína S, proteína de membrana, proteína de envelope e nucleocapsídeo^{2,3}. A proteína S, glicoproteína transmembrana, está situada na superfície viral e é responsável pela entrada do vírus na célula do hospedeiro³.

A superfície viral é composta por três segmentos: ectodomínio grande, domínio transmembranar e cauda intracelular. As subunidades de ligação ao receptor S (S1 e S2) são colocadas na região do ectodomínio. Durante a infecção, o S1 realiza a ligação ao receptor do hospedeiro enquanto o S2 funde as membranas virais, liberando assim o genoma viral na célula¹⁷. Foram identificados diversos receptores celulares reconhecidos especificamente pelos domínios S1, o SARS-CoV utiliza a enzima conversora de angiotensina humana (ECA) 2 para mediar a entrada celular¹⁸.

A ECA2 é caracterizada como uma carboxipeptidase que tem por função clivar polipeptídeos do sistema angiotensina-renal, sendo expressa em diversos órgãos e tecidos¹⁹. Dados demonstram que as principais células-alvo do SARS-CoV são as pulmonares, correlacionando com a permissividade à infecção pela ligação da proteína S. Assim, é possível sugerir que a ECA2 desempenha importante papel na replicação do vírus¹⁹. Ao infectar as células pulmonares, o vírus recruta linfócitos T e B e células que liberam citocinas inflamatórias.

Na COVID-19, o SARS-CoV-2 é capaz de retardar e até mesmo evitar o desdobramento de respostas imunes inatas associadas a interferons (IFN) tipo I e tipo III. Sem essas respostas, a replicação ocorre sem intercorrências e as respostas imunes adaptativas não são iniciadas. Com isso, a

disseminação no organismo se torna mais letal e acelerada, sendo o patógeno liberado após a análise das mesmas, promovendo a deterioração do epitélio aumentando a permeabilidade do tecido^{20,21}.

A maquinaria celular apresenta peptídeos virais no complexo principal de histocompatibilidade (MHC) I para células T CD8+, promovendo o desenvolvimento de células de memória específicas para SARS-CoV-2. As células T CD8+ contribuem efetivamente para a eliminação de células infectadas por meio da indução de apoptose celular²². Além disso, é importante a resposta imune efetuada por macrófagos inflamatórios, monócitos, neutrófilos e linfócitos no combate ao vírus²⁰.

Simultaneamente, são liberadas citocinas pró-inflamatórias em altos níveis, tais como a IFN γ , IFN α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF α , fator de crescimento transformador beta (TGF β), quimiocinas como CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 além de outros, o que contribui para a formação da chamada “tempestade de citocinas”, entendida como uma produção massiva de citocinas^{20,23}. Uma metanálise realizada determinou que níveis elevados de IL-6 estão presentes nos casos graves de COVID-19 e que estão associados ao curso mais grave da doença, incluindo necessidade de internação em UTI, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e morte. Ao comparar os pacientes com COVID-19 complicada e pacientes com a doença não complicada, o primeiro grupo apresentou níveis de IL-6 2, 90 vezes maiores²⁴.

Um estudo retrospectivo de Chen et al., analisou as características de 21 pacientes, sendo 11 casos classificados como graves e 10 casos moderados. Obteve-se como resultado maior frequência de leucocitose e linfopenia nos casos graves. Os níveis de alanina aminotransferase (ALT), LDH, dímero D, PCR e ferritina se apresentaram mais altos em casos graves da COVID-19 e, as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias como IL-2R, IL-6, TNF e IL-10 apresentaram taxas significativamente mais altas nos casos graves em relação aos casos moderados, o que propõe que a tempestade de citocinas é um fator que leva à gravidade da doença²⁵.

O estudo de Mudatsir et al., que incluiu 19 artigos (n=3.578) associou os resultados laboratoriais de alguns exames ao risco de desenvolvimento de casos graves da COVID-19²⁶. Esses resultados estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1 - Associação de resultados de marcadores laboratoriais com o risco de desenvolvimento de COVID-19 grave

MARCADORES	Odds ratio (OR) Índice de Confiança (IC) 95%	RISCO DE COVID-19 GRAVE
↑ Neutrófilos	OR: 5,45; IC 95% 2,04 - 14,54	Risco aumentado
Linfocitopenia	OR: 3,19; IC 95%: 1,14 - 7,07	Risco aumentado
↓ Hemoglobina	OR: 0,76; IC 95%: 0,58 - 1,00	Risco aumentado
↑ Aspartato aminotransferase	OR: 4,91	Risco aumentado
↑ ALT	OR: 3,23	Risco aumentado
↑ Creatinina sérica	OR: 2,14	Risco aumentado
↑ ureia sérica	OR: 6,15; IC 95%: 3,05 - 12,37	Risco aumentado
↑ Troponina I	OR: 9,25; IC 95%: 3,51 - 24,37	Risco aumentado
↑ Creatina quinase	OR: 2,44; IC 95%: 1,65 - 3,62	Risco aumentado
↑ Hs-PCR	OR: 14,27; IC 95%: 5,13 - 39,71	Risco aumentado
↑ IL-6	OR: 6,68; IC 95%: 3,20 - 13,94	Risco aumentado
↑ Dímero-D	OR: 6,19; IC 95%: 4,22 - 9,08	Risco aumentado
↑ Ferritina	OR: 1,96; IC 95%: 1,06 - 3,62	Risco aumentado
↑ LDH	OR: 8,28; IC 95%: 4,75 - 14,46	Risco aumentado
↑ procalcitonina	OR: 6,62; IC 95%: 3,32 - 13,21	Risco aumentado
PCR >8	OR: 8,34; IC 95%: 1,85 - 37,62	Risco aumentado
↑ Linfócitos	OR: 0,34; IC 95%: 0,23 - 0,50	Baixo risco
↓ Leucócitos	OR: 0,59; IC 95%: 0,41 - 0,87	Baixo risco

Fonte: Adaptado pelos autores de Mudatsir et al., 2020.

Dentre as complicações advindas da COVID-19 é importante ressaltar o risco de desenvolvimento de fibrose pulmonar em função da relação com o sistema renina angiotensina (SRA), uma cascata de peptídeos vasoativos de grande importância fisiológica para o corpo humano. O angiotensinogênio hepático é clivado em angiotensina (Ang) I pela renina. A Ang I posteriormente é convertida em Ang II por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), a Ang II pode se ligar no receptor de Ang tipo I (AT1-R) promovendo vasoconstrição, efeitos oxidativos e inflamatórios e em nível pulmonar leva à contração do músculo liso brônquico, proliferação de fibroblastos, apoptose de células epiteliais alveolares e aumento da permeabilidade vascular, promovendo efeito de indução de fibrose. Em contrapartida, a ECA2 permite a conversão de Ang II em Ang 1-7, que ao ligar-se ao receptor Mas (MAS-R) promove vasodilatação, efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antifibróticos. Dessa forma, o SRA trabalha de forma a manter um equilíbrio entre ECA e ECA2²⁷.

Além das complicações inerentes à própria inflamação do coronavírus no organismo, tem-se estudado condições crônicas que podem assumir papéis de fatores agravantes para a COVID-19. Comorbidades como DM, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças cardiovasculares (DCV), asma, doenças hepáticas e renais, vírus da imunodeficiência humana (HIV), obesidade,

imunossupressão e malignidade podem aumentar o risco de infecção com pior progressão e óbito^{8,28}.

Segundo a International Diabetes Federation (IDF), a DM é uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina ou quando o corpo não consegue fazer bom uso da insulina produzida. A insulina é um hormônio hipoglicemiante produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans e tem como função manter a homeostase da glicose ao estimular sua captação nos tecidos-alvo e inibir sua produção pelo fígado²⁹.

A deficiência na secreção e/ou utilização da insulina desencadeará quadros de hiperglicemia e sintomas comuns da DM, como poliúria, polidipsia, polifagia, fadiga, perda de peso. Em casos graves, distúrbios visuais, suscetibilidade a infecções por cetoacidose ou síndrome hiperosmolar não cetoacidótica com risco de coma^{9,29}. As principais formas de DM são a diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que é caracterizada pela destruição das células β pancreáticas, levando à deficiência de insulina e à diabetes mellitus tipo 2 (DM2), em que há resistência à insulina e/ou deficiência de insulina desencadeando a hiperglicemia³⁰.

O quadro contínuo de hiperglicemia propicia a resistência a insulina em tecidos periféricos. Com objetivo de se adaptar às demandas de insulina no quadro de resistência, ocorre

uma hiperplasia compensatória das células β , levando a um estado hiperinsulinêmico para manter normais os níveis de glicose. Entretanto, essa compensação se torna inadequada, desencadeando o quadro da DM³¹. Além da resistência à insulina, outros quadros negativos advindos da DM que são acréscimo da produção de glicose pelo fígado, aumento de lipólise e consequente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática.

As complicações da DM são consequências de transtornos metabólicos, principalmente, da hiperglicemia. Algumas vias metabólicas diferentes parecem estar envolvidas com as complicações da DM, são elas: via da glicosilação não enzimática, ativação da proteína quinase C, distúrbios nas vias dos polióis e via das hexosaminas³¹.

Além da hiperglicemia crônica do paciente com DM, que pode prejudicar a imunidade inata e humoral, a DM também está associada a um estado inflamatório crônico, podendo assim favorecer à tempestade de citocinas que acompanha a SDRA nos pacientes com COVID-19⁷. A lesão tecidual causada pelo SARS-CoV-2 leva à secreção de citocinas e atrai células pró-inflamatórias como granulócitos e macrófagos. Com altas taxas de liberação de citocinas e recrutamento de leucócitos dá-se a “tempestade de citocinas” que geralmente progride para SDRA²³.

Guo et al.¹¹ compararam exames laboratoriais de pacientes com COVID-19 separando em grupos com e sem DM¹¹. Os níveis foram significativamente maiores no grupo com DM, em comparação com o grupo sem DM (Tabela 2), permitindo inferir que pacientes com DM com COVID-19 têm pior prognóstico devido ao maior risco de respostas

inflamatórias descontroladas e estado de coagulação exacerbada.

De acordo com estudos realizados, pode haver um aumento de expressão de ECA2 em pacientes diabéticos levando a um maior risco de infecção pelo vírus da COVID-19 uma vez que a ECA2 é o receptor do SARS-CoV-2. Além disso, a furina protease, mediadora da pré-clivagem do domínio S1/S2 do vírus, é expressa em altos níveis em pacientes diabéticos^{8,32-34}. O conjunto que engloba a deficiência da resposta imune, alta de expressão de ECA2 e alta da expressão de furina protease pode levar a uma maior taxa de inflamação e complicações nesses pacientes.

Tem sido descrito que pacientes com DM possuem alterações no sistema imunológico inato, onde os eventos iniciais de reconhecimento e eliminação de patógenos, como quimiotaxia e fagocitose estão prejudicados, a atividades das células natural killers (NK) é diminuída e mais macrófagos M1 pró-inflamatórios estão presentes na DM2. As atividades das células T estão distorcidas e os pacientes com DM possuem um estado pró-inflamatório crônico de baixo nível com desequilíbrio de Th1/Th2³².

Os pacientes com DM também enfrentam quadros de hiperglicemia. Pesquisadores observaram níveis aumentados de glicose levando à secreção de outras citocinas pró-inflamatórias. Assim, a DM2 pode promover mudanças no processo do sistema de imunidade inata a partir dos altos níveis de glicose na corrente sanguínea, causando comprometimento do mecanismo de defesa do hospedeiro contra a doença viral³⁵. Somado a isso, o atraso inicial na liberação de interferon gama associado à resposta hiperinflamatória pode aumentar ainda mais a “tempestade de citocinas” e a gravidade da COVID-19³².

Tabela 2 - Resultados de exames laboratoriais de pacientes com COVID-19 com ou sem DM

	Pacientes com DM	Pacientes sem DM	P
ALT	24,5 (IQR: 20,25 - 38,75)	18,5 (IQR: 13 - 24)	0,02
LDH	250,5 (IQR: 189,6 - 292,5)	186,5 (IQR: 177 - 204,5)	0,01
Gama glutamil transferase	20 (IQR: 15,75 - 33)	13 (IQR: 11 - 15,25)	<0,01
Neutrófilo	4 (IQR: 2,3 - 6,52)	2,54 (IQR: 2,05 - 3,22)	0,02
PCR	76,4 (IQR: 12,4 - 93)	7,43 (IQR: 3,14 - 13,48)	<0,01
Ferritina sérica	764,8 (IQR: 168 - 1496)	128,9 (IQR: 57,25 - 193,15)	<0,01
VHS	76 (IQR: 59 - 85)	8 (IQR: 7 - 26)	<0,01
IL-6	13,73 (IQR: 7,28 - 28,31)	4,13 (IQR: 3,14 - 10,61)	<0,01
Dímero-D	1,16 (IQR: 0,74 - 1,89)	0,25 (IQR: 0,22 - 0,31)	<0,01
Fibrinogênio	5,01 (IQR: 4,48 - 6,25)	3,75 (IQR: 3,04 - 4,75)	<0,01

Legenda: IQR = variação interquartil. Fonte: adaptado pelos autores de Guo et al., 2020.

É também atribuída à DM complicações em nível endotelial, em que há um desbalanço entre os mediadores da homeostase desse órgão, chamado endotélio. O endotélio é constituído por uma camada única de células endoteliais vasculares, que têm funções específicas e que são fundamentais para a saúde vascular³⁶. A partir de determinados estímulos, o endotélio é capaz de liberar fatores vasodilatadores, tais como óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂), e estimular a hiperpolarização dependente do endotélio (EDH), ou fatores vasoconstritores, tais como tromboxano A₂ (TXA₂) e endotelina-1 (ET-1) que participam da modulação do tônus vascular³⁷.

A ECA2 é expressa em vasos sanguíneos, estudos demonstraram a presença de elementos virais e grandes quantidades de células inflamatórias dentro das células endoteliais de pacientes com COVID-19, sugerindo a possibilidade do SARS-CoV-2 iniciar um quadro de inflamação endotelial e que a piroptose possa contribuir com a lesão celular endotelial e resposta inflamatória do hospedeiro. Dessa forma, somando o aumento da lesão vascular, a inflamação do endotélio e a vasoconstrição advinda da disfunção endotelial os riscos de complicações para o paciente com DM são aumentados³².

Distúrbios de coagulopatia também se evidenciam em casos de DM. A justificativa para isso tange a ativação da coagulação sistêmica a partir do aumento de concentrações de fragmentos de protrombina, complexos trombina-antitrombina e fibrinopeptídeo A na corrente sanguínea. Muitos fatores de coagulação estão presentes em concentrações aumentadas no sangue em pessoas que têm DM, dentre eles o fibrinogênio e fatores de coagulação VII, VIII, XI e XII³⁸.

O sistema de coagulação é ativado frente à exposição a diversos patógenos, inclusive bactérias e vírus, essa resposta é uma tentativa de conter a disseminação do micro-organismo invasor³⁹. Estudos indicam que um número significativo de pacientes com COVID-19 internados em UTI apresenta hipercoagulação em diversos órgãos, elevados níveis de dímero D e produtos de degradação de fibrina/fibrinogênio. Além disso, quadros graves de COVID-19 estão associados a risco aumentado de desenvolvimento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Dessa forma, associando o risco de coagulação exacerbada do paciente com DM ao risco predisposto pela COVID-19, esses pacientes podem ser mais vulneráveis a eventos trombóticos³².

Richardson *et al.*⁴⁰, avaliaram 5.700 pacientes e constataram que, dos pacientes que vieram a óbito, os diabéticos eram mais propensos a receber ventilação mecânica na UTI do que aqueles pacientes não diabéticos. Outros estudos sugerem que indivíduos com DM2 podem apresentar comprometimento da função alveolar, com capacidade vital forçada, capacidade pulmonar total, permeabilidade da membrana alveolar e troca gasosa alveolar diminuída nesses pacientes⁴⁰. Constatou-se também que pacientes com DM1 têm capacidade vital forçada mais baixa⁴⁰.

A entidade Caixa de Previdência e Assistência aos Servidores da Fundação Nacional de Saúde (Capesesp) desenvolveu uma pesquisa no período de março a dezembro de 2020 utilizando como base pacientes internados com COVID-19, com idade média de 64 anos. Os resultados advindos demonstraram que, das 650 internações por COVID-19, 12% correspondiam a pacientes com DM, sendo que esses apresentaram uma taxa de mortalidade 57% maior em relação aos que não tinham DM⁴¹.

Um estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico, avaliou pacientes adultos internados com COVID-19 (n=191) que receberam alta ou morreram até 31 de janeiro de 2020. Entre os participantes, 54 (28,27%) pacientes morreram durante a internação e 137 (71,73%) receberam alta. As comorbidades estavam presentes em quase metade dos pacientes, sendo a hipertensão (30%) a mais comum, seguida de DM (19%) e doença coronariana (8%). Na análise univariada, a chance de óbito intra-hospitalar foi maior em pacientes com DM (OR=2,85, IC=1,35 - 6,05, p= 0,0062) ou doença coronariana (OR= 21,40, IC= 4,64 - 98,76, p< 0,0001)⁴².

Estudos mostraram claramente que o risco de progressão da doença e mortalidade é significativamente maior em pacientes com COVID-19 e DM do que naqueles sem DM. Kumar *et al.*¹⁰ realizaram uma metanálise com o objetivo de investigar a mortalidade e/ou gravidade da COVID-19 entre pacientes com e sem DM. Também foi determinada a prevalência combinada de DM em pacientes com COVID-19. Foram incluídos 33 estudos, com 16.003 pacientes. Nessa revisão foi demonstrado que a DM está significativamente associada à mortalidade por COVID-19, com OR=1,90 (IC 95%: 1,37 - 2,64; p<0,01). A DM também foi associada à COVID-19 grave com OR=2,75 (IC 95%: 2,09 - 3,62; p<0,01). A razão de chances combinada corrigida combinada de mortalidade ou gravidade foi de 2,16 (IC 95%: 1,74 - 2,68; p< 0,01).

A prevalência combinada de DM em pacientes com COVID-19 foi de 9,8% (IC 95%: 8,7% - 10,9%) (após ajuste para heterogeneidade)¹⁰.

Em outra metanálise realizada por Varikasuvu et al.⁴³, um total de 47 estudos relevantes foram incluídos, com 13.268 pacientes com COVID-19, as proporções de pacientes com DM foram: 1009/3773 em grupos graves/mortais, e 1360/9495 em não graves/sobrevivência de casos de COVID-19. O resultado combinado para o risco de progressão da doença indicou um impacto significativo da DM em casos de COVID-19 (OR=2,32, IC 95%= 1,90 - 2,83, p<0,00001, I²= 55%, p<0,0001). Nesse estudo as populações participantes foram separadas em outros subgrupos, as proporções de pacientes com DM foram: 750/2894 no grupo de casos graves, 931/6203 no grupo de casos não graves, 259/879 no grupo de mortalidade, e 429/3292 no grupo de sobrevivência em relação ao COVID-19. A análise desses subgrupos mostrou que a DM se relacionou significativamente com a gravidade da doença COVID-19, com OR= 2,20 (IC 95% = 1,69 - 2,86, p<0,00001, I² = 58%, p<0,0001) e mortalidade com OR=2,52 (IC 95% = 1,93 - 3,30, p<0,00001, I² = 31%, p = 0,08)⁴³.

Embora nenhuma heterogeneidade significativa tenha sido observada para a associação de DM com desfechos de mortalidade, os resultados gerais devem ser vistos com cautela para as comorbidades heterogêneas coexistentes nos estudos incluídos.

Em um estudo que comparou indivíduos com tolerância normal à glicose com indivíduos com intolerância à glicose ou DM, observou-se que os intolerantes à glicose e pacientes com DM apresentaram maior risco de infecção pulmonar (OR=1,56, IC=95% 1,02 - 2,37) e OR=1,63, IC=95% 1,01 - 2,61] respectivamente)⁴⁴. Geralmente, pacientes com DM, independentemente do tipo, têm maior risco de infecção devido aos defeitos na imunidade inata que influenciam na fagocitose, quimiotaxia de neutrófilos e imunidade mediada por células⁴⁵. Uma metanálise avaliou DM e os desfechos ruins na pneumonia por COVID-19, incluindo

mortalidade, COVID-19 grave, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), necessidade de cuidados em UTI e progressão da doença. Foram incluídos, nessa metanálise, 30 estudos, com um total de 6.452 pacientes. A DM foi associada a um desfecho ruim composto [Risco relativo (RR) 2,38 IC 95% = 1,88 - 3,03, p<0,001; I²: 62%, p<0,001]. Os resultados expostos na Tabela 3 demonstraram que a DM está associada à mortalidade, COVID-19 grave, SDRA e progressão da doença, porém não foi associada ao aumento da necessidade de cuidados na UTI.

Foi realizada uma meta-regressão demonstrando que a associação entre DM e mau resultado composto foi afetada pela idade (p=0,003) e hipertensão (p<0,001). A meta-regressão multivariável ao incluir duas covariáveis em análise única mostrou que o efeito da idade (p=0,334) e da hipertensão (p=0,107) é provavelmente dependente um do outro. No entanto, a associação entre DM e mau resultado composto não foi afetada pelo sexo do paciente (p=0,895), doenças cardiovasculares (p=0,5) e DPOC (p=0,47). Dessa forma, esse estudo mostrou que a DM foi associada a um desfecho ruim que inclui mortalidade, COVID-19 grave, SDRA e progressão da doença em pacientes com COVID-19. Essa associação foi influenciada pela idade e hipertensão⁴⁶.

Na metanálise de Aggarwal et al.⁴⁷ foram utilizados 16 estudos. Os pacientes com COVID-19 que também eram pacientes com DM foram associados a um risco aumentado de pior infecção por COVID-19 com OR=2,60 (IC 95%: 1,96 a 3,45, I² = 56%). Na análise dos 4 estudos que relataram dados de mortalidade, encontrou-se associação significativa com aumento do risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 e DM (OR=2,03 [IC 95%: 1,29 - 3,20] I² = 0%). A análise de meta-regressão não estabeleceu efeito da idade ou sexo na associação da DM com gravidade ou mortalidade da COVID-19. Com isso, esse estudo demonstra que a DM pode piorar o curso clínico da infecção viral aumentando aproximadamente em 2 vezes a chance de gravidade e mortalidade em comparação a pacientes sem comorbidade⁴⁷.

Tabela 3 - Associação dos desfechos ruins na pneumonia por COVID-19 em pacientes com DM

DESFECHO RUIM	RISCO RELATIVO (RR)
Mortalidade	RR: 2,12, IC 95%: 1,44 - 3,11, p<0,001; I ² : 72%, p<0,001
COVID-19 grave	RR: 2,45, IC 95% = 1,79 - 3,35, p<0,001; I ² : 45%, p=0,04
SDRA	RR: 4,64, IC 95% =1,86 - 11,58, p=0,001; I ² : 9%, p=0,29
Progressão da doença	RR: 3,31, IC 95% = 1,08 - 10,14, p=0,04; I ² : 0%, p=0,75
Necessidade de cuidados na UTI	RR: 1,47, IC 95% = 0,38 - 5,67, p= 0,57; I ² : 63%, p=0,07

Fonte: Autoria própria.

Em um estudo de metanálise recente cujo objetivo era avaliar a severidade dos casos de COVID-19 em pacientes com DM e hipertensão, foi evidenciado que tal distúrbio metabólico leva o paciente a ter um aumento de 2,3 vezes no risco de gravidade e um aumento de 2,5 vezes na mortalidade associada ao COVID-19⁴⁸.

Estudos conduzidos por Guo et al.¹¹, em que visava comparar os efeitos da COVID-19 em pacientes com e sem DM, retrataram que a contagem total de linfócitos e glóbulos vermelhos, bem como o nível de hemoglobina demonstraram ser menores no grupo com DM em comparação com o grupo sem esse distúrbio metabólico. Tais resultados evidenciaram que os pacientes com COVID-19 concomitantemente à DM são mais suscetíveis a respostas

inflamatórias excessivas e estado de coagulação exacerbada, sugestivamente contribuindo para um prognóstico mais grave do COVID-19¹¹.

Em contraponto, pesquisas conduzidas por Wu et al.⁴⁹ se propuseram a comparar pacientes infectados por COVID-19 na presença e ausência de SDRA, e foi evidenciado que a DM foi um fator importante para a predisposição à SDRA, mas não de mortalidade⁴⁹. Dessa forma, certas controvérsias no que tange à mortalidade de pacientes com DM em virtude da infecção concomitante com COVID-19. O Quadro 2 reuniu os estudos que correlacionaram a COVID-19 e DM e expressou junto deles os resultados obtidos.

Quadro 2 - Correlação entre estudos que envolveram a COVID-19 e DM e seus respectivos resultados

Estudo	Tipo de estudo	Resultados
(41)	Pesquisa	Prevalência de DM em pacientes com COVID-19 de 12%; Taxa de mortalidade 57% maior em pacientes com DM.
(42)	Coorte retrospectivo	Aumento de chance de óbito intra-hospitalar de pacientes com COVID-19 com DM (OR: 2,85, IC 95%: 1,35 - 6,05, p: 0,0062).
(10)	Metanálise	DM associada à mortalidade por COVID-19 OR: 1,9 (IC 95%: 1,37 - 2,64, p<0,01).
		DM associada à COVID-19 grave OR: 2,75 (IC 95%: 2,09 - 3,62, p<0,01).
		Razão de chance combinada de mortalidade ou gravidade de 2,16 (IC 95%: 1,74 - 2,68, p<0,01).
		Prevalência de DM em pacientes com COVID-19 de 9,8%.
(43)	Metanálise	Aumento do risco de progressão da COVID-19 em pacientes com DM OR: 2,32, IC 95%: 1,90 - 2,83, p<0,00001, I ² : 55%, p<0,0001.
		DM associada à COVID-19 grave OR: 2,20 (IC 95%: 1,69-2,86, p<0,00001, I ² :58%, p<0,0001.
		DM associada à mortalidade OR: 2,52 (IC 95%: 1,93-3,30, p<0,00001, I ² :31%, p=0,08.
(44)		Os pacientes intolerantes a glicose e com DM apresentam maior risco de infecção pulmonar.
		OR=1,56, IC=95% 1,02 - 2,37] e OR=1,63, IC=95% 1,01 - 2,61].
(46)	Metanálise	Nesta metanálise a DM foi associada a um desfecho ruim composto (RR 2,38 IC 95% = 1,88 - 3,03, p<0,001; I ² : 62%, p<0,001).
		A análise de subgrupo mostrou que a DM estava associada à mortalidade (RR 2,12, IC 95% = 1,44 - 3,11, p<0,001; I ² : 72%, p<0,001), COVID-19 grave (RR 2,45, IC 95% = 1,79 - 3,35, p<0,001; I ² : 45%, p=0,04), SDRA (RR 4,64, IC 95% = 1,86 - 11,58, p=0,001; I ² : 9%, p=0,29) e progressão da doença (RR 3,31, IC 95% = 1,08 - 10,14, p=0,04; I ² : 0%, p=0,75).
		DM não foi associada ao aumento da necessidade de cuidados na UTI (RR 1,47, IC 95% = 0,38 - 5,67, p=0,57; I ² : 63%, p=0,07).
(47)	Metanálise	Pacientes com COVID-19 e DM foram associados a um risco aumentado de pior infecção por COVID-19 com OR: 2,60 - IC 95%: 1,96 a 3,45, I ² = 56%.
		Evidenciou a associação significativa com aumento do risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 e DM (OR: 2,03 [IC 95%: 1,29 - 3,20] I ² = 0%).
(48)	Metanálise	Foi evidenciado que a DM leva o paciente a ter um aumento de 2,3 vezes no risco de gravidade e um aumento de 2,5 vezes na mortalidade associada ao COVID-19.
(49)	Pesquisa	Foi evidenciado que a DM é um fator importante para a predisposição à SDRA, mas não de mortalidade.
(11)	Pesquisa	Os resultados evidenciaram que os pacientes com COVID-19 concomitantemente à DM são mais suscetíveis a respostas inflamatórias excessivas e estado de coagulação exacerbada, sugestivamente contribuindo para um prognóstico mais grave da COVID-19.

Legenda: OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; IC: Índice de Confiança. Fonte: Autoria própria.

CONCLUSÃO|

A COVID-19 é uma doença em progressão mundial desde o final de 2019, cujos mecanismos de infecção e desfechos seguem sendo estudados e avaliados. Não obstante, é possível concluir que pacientes com DM podem ser considerados grupo de risco e são capazes de apresentar desfechos agravantes em contaminação por COVID-19. Tal sugestão pode ser evidenciada pelos distúrbios alveolares e endoteliais, hipercoagulação e quadro inflamatório exacerbado que fazem com que o paciente com DM seja mais suscetível a quadros graves, tais como o desenvolvimento de tromboembolismo. Os estudos analisados neste trabalho mostraram que a DM em pacientes com COVID-19 está associada a um aumento de duas vezes na mortalidade e na gravidade da COVID-19, em comparação com pacientes sem DM. Entretanto, são necessários mais estudos para comprovar de forma definitiva tal correlação, já que em algumas pesquisas observou-se uma limitação no número de amostras analisadas, além de uma dificuldade na homogeneidade dos estudos. Ademais, futuras metanálises com revisão sistemática da literatura são necessárias para estabelecer as associações independentes de comorbidades individuais para o risco de progressão e mortalidade da doença por COVID-19.

REFERÊNCIAS|

- Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23(2):1-11.
- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-15.
- Ahirwar R, Gandhi S, Komal K, Dhaniya G, Tripathi PP, Shingatgeri VM, Kumar, K, Shama, JG, Kumar, S. Biochemical composition, transmission and diagnosis of SARS-CoV-2. *Biosci Rep.* 2021;41(8):1-18.
- Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1).
- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159:81-95.
- Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M et al. COVID-19: transmission, current treatment, and future therapeutic strategies. *Mol Pharm.* 2021;18(3):754-71.
- Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2021;33(3):151-7.
- Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K. COVID-19 and comorbidities: deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13:1833-9.
- Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131:6-15.
- Kumar A, Arora A, Sharma P, Anil S. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14:535-45.
- Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 (7):1-9.
- Landstra CP, de Koning EJ. COVID-19 and diabetes: understanding the interrelationship and risks for a severe course. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:1-18.
- Fleury MK. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. *Rev Bras Análises Clínicas.* 2020;52(2):131-7.
- Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis.* 2020;7(4):365-72.
- Anghebem MI, Rego FG, Picheth G. COVID-19 e diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. *Rev Bras Análises Clínicas.* 2020;52(2):28-33.

16. Khan M, Syed FA, Hamad ZA, Muhammad NT, Saif S, Khan ST. Epidemiology and progress so far. *Molecules*. 2021;26 (1):1-25.
17. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213.
18. Huang X, Dong W, Milewska A, Golda A, Qi Y, Zhu QK et al. Human Coronavirus HKU1 spike protein uses o-acetylated sialic acid as an attachment receptor determinant and employs hemagglutinin-esterase protein as a receptor-destroying enzyme. *J Virol*. 2015;89(14):7202-13.
19. Hofmann H, Pöhlmann S. Cellular entry of the SARS coronavirus. *Trends Microbiol*. 2004;12(10):466-72.
20. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: the status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;170:1-25.
21. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 Alessandro. *Cell*. 2021;184:861-80.
22. Grudzien M, Rapak A. Effect of natural compounds on NK cell activation. *J Immunol Res*. 2018.
23. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): an overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2020;93(4):1-12.
24. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1-9.
25. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
26. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000b Research*. 2021;9:1-26.
27. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Hear Circ*. 2020.
28. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-58.
29. Rachdaoui N. Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1-21.
30. Schmidt AM. Highlighting diabetes: the epidemic continues. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139-48.
31. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins patologia básica. 10ª. GEN; 2018. 952 p.
32. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Molec Metabolism*. 2020;39:1010-44.
33. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
34. Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: A mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1416-26.
35. Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Agoramorthy G, Lee SS. Diabetes and COVID-19: a major challenge in pandemic period? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(21):11409-20.
36. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-69.
37. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286 p.
38. Sobel BE, Schneider DJ. Platelet function, coagulopathy and impaired fibrinolysis in diabetes. *Cardiol Clin*. 2004;22:511-26.

39. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):549-57.
40. Anandhalakshmi S, Manikandan S, Ganeshkumar P, Ramachandran C. Alveolar gas exchange and pulmonary functions in patients with type II diabetes mellitus. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(9):1874-7.
41. EBC. Empresa brasileira de comunicação. Mortalidade pela COVID-19 é 57% maior em pacientes com diabetes. 2021. Disponível em: <https://radios.ebc.com.br/tarde-nacional/2021/04/mortalidade-por-covid-19-e-57-maior-em-pacientes-com-diabetes>. Acesso em: 6. fev. 2022.
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19. In: Wuhan, China: a retrospective cohort study. *J Med Study Res.* 2020;395(1):1054-62.
43. Varikasuvu SR, Dutt N, Thangappazham B, Varshney S. Diabetes and COVID-19: a pooled analysis related to disease severity and mortality. *Prim Care Diabetes.* 2020;15:24-7.
44. Wang W, Lu J, Gu W, Zhang Y, Liu J, Ning G. Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. *J Diabetes.* 2020;12(5):417-9.
45. Bornstein SR, Gallwitz B, Kellerer M, Ludwig B, Müller-Wieland D, Neu A et al. Practical recommendations of the German Diabetes Society for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):546-50.
46. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Ann Oncol.* 2020;19-22.
47. Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis. *J Diabetes.* 2020;12(11):851-5.
48. De Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, De Souza FD, Rodacki M et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:1-12.
49. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(7):934-43.

Correspondência para/Reprint request to:

Lorena Carnielli Queiroz
 Departamento de Ciências Farmacêuticas,
 Universidade Federal do Espírito Santo,
 Av. Marechal Campos, 1468,
 Maruípe, Vitória/ES, Brasil
 CEP: 29040-090
 E-mail: lcarnielliqueiroz@gmail.com

Recebido em: 15/06/2022

Aceito em: 26/08/2022