

# CAPÍTULO 10

## O IMPACTO DA DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE GRAVIDADE NA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

*Palavras-chave: Pandemia; Coronavírus; Diabetes*

JÚLIA GUIMARÃES LIMA<sup>1</sup>  
IGOR DE HOLANDA ARGOLLO CERQUEIRA<sup>1</sup>  
ALINE VITAL CAVALCANTE<sup>1</sup>  
BRENA LETICIA RAMOS DE MELO<sup>1</sup>  
EDUARDO LUCAS DAS NEVES LIMA<sup>1</sup>  
FABIANA TORRES VALADARES<sup>1</sup>  
LIZIANNY NADIR TENÓRIO DE ARAÚJO TOLEDO<sup>1</sup>  
MARIA AUGUSTA OLIVEIRA DE AMANDO<sup>1</sup>  
MARYLÂNIA BEZERRA DE BARROS<sup>1</sup>  
NICOLAS APRATTO DE ALMEIDA<sup>2</sup>  
RAFAEL ALVES DE MENDONÇA<sup>2</sup>  
EDOARDA V. DE A. ALBQUERQUE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Discente – Medicina do Centro Universitário Tiradentes (UNIT-AL).

<sup>2</sup>Discente – Medicina da Universidade Federal de Alagoas

<sup>3</sup>Docente – Centro Universitário Tiradentes (20201)

## INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, caracterizado como vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), ocasionou mais de 4 milhões de mortes em todo o mundo desde a primeira notificação em novembro de 2019, na cidade de Wuhan, na província de Hubei, China. Esse patógeno tem causado grandes problemas econômicos e de saúde pública. (ABDI, *et al.*, 2020).

Entre os acometidos, os mais gravemente afetados são os portadores de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). Uma delas são os portadores de Diabetes *Mellitus* (DM), doença que possui uma alta prevalência na população brasileira, o prognóstico é pior devido evidências epidemiológicas apontarem que estes são um grupo de risco para doenças infecciosas e, por serem indivíduos que possuem resistência insulínica e, por isso apresentarem um risco maior de 50-60% para infecções pulmonares (MARINHO, *et al.*, 2021).

Ademais, a hiperglicemia e a resistência à insulina, que são condições clínicas características do Diabetes *Mellitus* (DM), promovem maior síntese de produtos finais de glicação avançada, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo e, estimulam a produção de moléculas de adesão que medeiam a inflamação, o que pode significar maior suscetibilidade à infecção (MARINHO, *et al.*, 2021). Assim, o DM é um dos fatores de risco mais comuns e importantes para desfechos graves de saúde relacionados à doença por COVID-19 (ANGHEBEM, *et al.*, 2020).

Muitos estudos de caso-controle mostraram que os portadores de diabetes que contraíram SARS-CoV-2 tiveram um curso clínico mais grave e com maior mortalidade. No entanto, a maioria desses estudos tem amostras pequenas e os dados neles contidos são heterogêneos e conflitantes (HAYEK, *et al.*, 2021). Assim, o objetivo deste estudo foi ava-

liar o impacto do DM no prognóstico da infecção pelo SARS-CoV-2.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, realizada no período de junho a agosto de 2021, por meio de pesquisas em livros disponíveis em bibliotecas virtuais e nas bases de dados: Lilacs, PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores “Diabetes” AND “COVID-19” e “COVID-19” AND “*diabetics*”. Desta busca foram encontrados 6463 artigos que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol publicados em 2020 e 2021 para a temática diabetes e COVID-19. Estudos do tipo revisão bibliográfica, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 12 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e através de tabelas, divididos em categorias temáticas abordando: relação epidemiológica entre diabetes e COVID-19, vias patogênicas compartilhadas e Diabetes, sistema imune e SARS-CoV-2.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O espectro clínico da COVID-19 é variável, podendo se manifestar desde leves sintomas gripais à Síndrome Respiratória Aguda Grave, potencializada pela presença de DCNTs e com possível evolução para óbito (ABDI, *et al.*, 2020). Além disso, ao comparar pacientes diabéticos que tiveram quadros leves de COVID-19 com aqueles que

desenvolveram sua forma mais grave, foi notado um perfil epidemiológico em que os últimos apresentavam maior valor de hemoglobina glicada (Hb1Ac), eram mais velhos, mais propensos a serem homens e com maior presença de complicações macrovasculares e microvasculares do diabetes, que acarretam uma maior morbimortalidade. Dentre os possíveis mecanismos fisiopatológicos que influenciam os pacientes com DM 1 e 2 estão o potencial dano pancreático direto pelo SARS-CoV-2, o comprometimento da resposta imune e o aumento do potencial trombótico, aumentado em quase 03 vezes a mortalidade desses pacientes em comparação aos não diabéticos (SINGH, *et al.*, 2020).

Por mais, conforme o banco de dados de registro eletrônico de saúde (EHR), objeto de

**Tabela 10.1** Relação de estudos com origem dos dados e características dos participantes.

Estudo	Local	Com DM	Sem DM	Total de participantes
<i>Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences</i>	China	515	4.296	4.811
<i>Preinfection glycaemic control and disease severity among patients with type 2 diabetes and COVID-19: A retrospective, cohort study</i>	Israel	5.869	0	5.869
<i>Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in england: a population-based cohort study</i>	Inglaterra	6.774	0	6.774
<i>Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis</i>	China, EUA, França	1.724	14.279	16.003
<i>Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations</i>	EUA	788	6.374	7162
<i>Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection</i>	China	232	2.223	2.455

**Fonte:** ABDI, *et al* (2020); HAYEK, *et al* (2021); HOLMAN, *et al* (2020); KUMAR, *et al* (2020); SINGH, *et al* (2020); WU, *et al* (2020).

Ademais, é importante salientar que a meta da Hb1Ac preconizada pela Sociedade Brasileira de Diabetes e pela *American Diabetes Association* é <7%, portanto, mesmo os pacientes inseridos dentro da meta têm maior

estudo israelense, os pacientes que tiveram HbA1c no percentual de 6,0% apresentaram uma redução de 29,0% no risco de desenvolver COVID-19 grave comparado com aqueles cuja HbA1c foi de 8.0% (HAYEK, *et al.*, 2021). Em reforço, outro estudo realizado com a população da Inglaterra, obteve um resultado semelhante, demonstrando um aumento da mortalidade entre os pacientes com DM2 apresentando HbA1c >6,5-7% e aumentando a mortalidade conforme a elevação da HbA1c (HOLMAN, *et al.*, 2020).

Com isso, inferiu-se a importância do controle da DM por meio dos resultados. Entretanto, é importante salientar que tais pesquisas foram realizadas com população restrita de um único país, conforme **Tabela 10.1**.

risco de desenvolver forma grave de COVID-19 (SBD, 2020; ADA, 2021).

Os referidos estudos israelense e inglês analisaram pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 portadores de diabetes *mellitus* com dados de hemoglobina glicada anterior à

infecção, demonstrando um fator de risco prévio. Entretanto, tais estudos não fizeram uma comparação com pacientes sem diabetes, realizando apenas uma comparação entre os portadores com valores diferentes de HbA1c.

Outro trabalho científico promoveu uma metanálise com 12 estudos realizados na China e comparou a gravidade de COVID-19 em pacientes com e sem diabetes. Em um total de 565 pacientes com a forma grave da infecção, 94 apresentavam DM e 471 não apresentavam. Os pacientes infectados por SARS-CoV-2 diabéticos tiveram taxa de gravidade de 31,82% e os sem a taxa de gravidade de 9,09%, concluindo que há maior chance de desenvolvimento de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) entre aqueles com o distúrbio metabólico (WU, *et al.*, 2020).

### **Diabetes, sistema imune e SARS-CoV-2**

A hiperglicemia é conhecida por prejudicar as defesas do hospedeiro, incluindo a função dos granulócitos e macrófagos, correlacionando-se com o maior número de hospitalização. A desregulação imunológica, em pacientes diabéticos, induz uma resposta insuficiente ao interferon (IFN) tipo I, secreção aberrante de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos alveolares, e uma subsequente disfunção das células T CD4+ e células T CD8+ (MARINHO, *et al.*, 2021).

Indivíduos com diabetes apresentam inflamação crônica, o que pode levar a um recrutamento exagerado de macrófagos, monócitos e células T, promovendo um processo inflamatório em um ciclo de feedback. A superprodução de citocinas pró-inflamatórias pode eventualmente danificar a infraestrutura pulmonar. Além disso, a tempestade de citocinas resultante pode iniciar múltiplas coagulações sistêmicas

(MARINHO, *et al.*, 2021). Logo, a inflamação metabólica, presente na DM, irá minimizar o rastreio e o combate da infecção, dificultando o processo de cura e prolongando a recuperação, além de induzir a replicação viral (MARINHO, *et al.*, 2021).

Bem como, é importante ressaltar que os pacientes com DM 2 sem a presença de estímulo, no caso a ausência de infecção, têm um valor elevado de interleucinas (IL) 6 e 8, já aqueles com DM 1 possuem valores elevados de IL 8 comparados a não diabéticos. Entretanto, após a estimulação, os portadores de DM 1 ou 2 obtiveram uma secreção reduzida de IL 1 e uma redução da secreção de IL 6 nos DM 1 em relação ao grupo controle (GEERLINGS, *et al.*, 1999). Portanto, aferiu-se que as células diabéticas apresentam uma tolerância ao estímulo devido ao aumento basal da secreção de citocinas causado pelo estado hiperglicêmico e pelo produto final da glicação avançada (AGEs), característico do estado glicêmico não controlado (GEERLINGS, *et al.*, 1999).

Segundo Kumar *et al.*, pacientes diabéticos com COVID-19 têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver doença COVID-19 grave e duas vezes mais probabilidade de morrer devido a ela, visto que a diabetes *mellitus* tipo 2 e a infecção por SARS-CoV-2 têm vias patogênicas compartilhadas. Diante do exposto, dois dos receptores do coronavírus, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) e a dipeptidil peptidase-4 (DPP4) também são transdutores de vias metabólicas que regulam a homeostase da glicose, das funções renais, da fisiologia cardiovascular e da inflamação (KUMAR *et al.*, 2020).

Anote-se que, na infecção por COVID-19, uma das portas de entrada para o vírus SARS-CoV-2 na célula humana é o receptor ECA-2, o qual está presente na porção endócrina do pâncreas. Tendo em vista que tais receptores estão expressos em maior



quantidade nos portadores de diabetes *mellitus*, tais pacientes estão suscetíveis ao estado de hiperglicemia nas infecções por COVID-19, podendo-se inferir também que esta super expressão do ECA-2 os tornam mais propensos ao SARS-CoV-2 (ANGHEBEM, *et al.*, 2020).

Ademais, vale ressaltar que esse receptor também está presente no tecido pulmonar e promove uma redução da angiotensina II por meio de dois mecanismos distintos: o primeiro através da transformação da angiotensina I em angiotensina 1-9 e o segundo por meio da degradação da angiotensina II em angiotensina 1-7, a qual é um potente vasodilatador que resulta na queda da pressão arterial sistêmica. Portanto, a ECA-2 tem uma ação antagonista à ECA, já que esta converte angiotensina I em angiotensina II, que é um potente vasoconstritor o qual eleva a pressão arterial (ANGHEBEM, *et al.*, 2020). Com isso, a lesão pulmonar aguda subregula a ECA-2 alveolar, bem como diminui o metabolismo da angiotensina II, que resulta em um “*Up-regulation*” elevando as concentrações locais dessa proteína, o que promove o aumento da permeabilidade alveolar e, consequentemente, deixa o tecido pulmonar mais propenso à lesão.

Além disso, a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) foi identificada como um receptor funcional localizada no trato respiratório inferior, principalmente nas células alveolares tipo 2 (MARINHO, *et al.*, 2021). Tal enzima atua, principalmente, no sistema imune e no metabolismo de glicose e insulina. Em relação à imunidade, ela é capaz de ativar células T e regular a expressão de CD86 e a via NF-kB, além de aumentar a inflamação em casos de DM2 e poder alterar a funcionalidade de citocinas e quimiocinas. Já no âmbito metabólico, ela reduz a secreção de insulina e do metabolismo anormal do tecido adiposo visceral, também regulando a glicose pós-prandial (MARINHO, *et al.*, 2021).

Como resultado, pode ser afirmado que o DM é uma doença muito complexa a qual não envolve apenas o valor de glicemia do paciente, mas as alterações macro e micro-vasculares com ou sem lesão de órgão alvo, além da variação de tratamento existente e comorbidades associadas. Portanto, um estudo completo deve considerar todas as variáveis, entretanto as publicações analisadas não conseguiram separar esses grupos devido à heterogeneidade da DM.

Não obstante, todos os estudos analisados concluíram que os portadores de DM têm maior risco de desenvolver a forma grave da infecção pelo SARS-CoV-2.

## CONCLUSÃO

O diabetes *mellitus* e a COVID-19 são doenças que estão presentes na população mundial. Neste estudo foi demonstrado que o diabetes *mellitus* interfere no prognóstico do paciente infectado pelo SARS-CoV-2, sendo uma comorbidade com importante fator de risco, o qual influencia tanto na maior possibilidade de desenvolvimento da forma severa da doença quanto no maior risco de mortalidade.

Ademais, a partir dos estudos já realizados e do cenário visto durante a pandemia, evidenciou-se que pacientes com diabetes estão mais susceptíveis ao agravamento do quadro devido os mecanismos fisiopatológicos da doença, sendo necessário o acompanhamento e controle adequado dos níveis glicêmicos pré-infecção em pacientes diabéticos, já que nos estudos pôde se observar que pacientes com maiores níveis de HbA1c tem maiores chances de desenvolver a forma grave da doença. Já em casos de uma hospitalização de pacientes com diabetes, é necessário que se mantenha o acompanhamento glicêmico para que se evite a evolução mais grave da doença e é importante, também, apostar no tratamento baseado nas evidências

que já se tem sobre o tratamento da COVID-19, a fim de minimizar a severidade do quadro infeccioso e a mortalidade.

Portanto, diante da gravidade que o SARS-CoV-2 pode causar em pacientes com diabetes *mellitus*, é necessário que além da avaliação dos níveis glicêmicos e de um tratamento

eficaz e seguro em pacientes infectados, seja feito também a prevenção contra a COVID-19, sendo esta mais uma forma de evitar o contágio e, conseqüentemente, uma possível evolução grave do quadro e mortalidade pela doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, A. *et al.* Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes research and clinical practice*, ago/2020.

ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. [Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021](https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S73). Disponível em: [https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement\\_1/S73](https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S73). Acesso em: 28 de agosto de 2021.

ANGHEBEM, M. *et al.* COVID-19 and Diabetes: two distinct pandemics and their relationship. *Revista Brasileira de Análises Clínicas [RBAC]*, ago/2020.

GEERLINGS, S. *et al.* Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, V 26, Issue 3-4, December 1999, p. 259.

HAYEK, S. *et al.* Pre-infection glycaemic control and disease severity among patients with type 2 diabetes and COVID-19: A retrospective, cohort study. *Diabetes obesity and metabolism: A journal of pharmacology and therapeutics*, abr./2021.

HOLMAN, N. *et al.* Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in

England: a population-based cohort study. *The lancet: Diabetes & endocrinology*, v. 8, n. 10, p. 823, out./2020.

SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretriz 2021. Versão Preliminar. SBD. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/>. Acesso em: 28 de agosto de 2021.

KUMAR, A. *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & metabolic syndrome*, v. 14, n. 4, p. 535, jul./2020.

MARINHO, F. *et al.* Inter-relação entre COVID-19 e diabetes mellitus: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v 10, n. 2, fev/2021.

SINGH, A. *et al.* Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & metabolic syndrome*, v. 14, n. 4, p. 303, jul./2020.

WU, J. *et al.* Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Diabetes obesity and metabolism: A journal of pharmacology and therapeutics*, p. 1907, out./2020.