

COVID-19 e Diabetes Mellitus: Uma revisão sistemática acerca de complicações, marcadores inflamatórios e mortalidade

Gabriel Sarkis Benacon, Deborah Laredo Jezini

Benacon, GS; Jezini, DL. COVID-19 e Diabetes Mellitus: Uma revisão sistemática acerca de complicações, marcadores inflamatórios e mortalidade. Rev HUGV (Manaus). 2021 dez-jan; v20(1): 03-09.

RESUMO

A forma grave da COVID-19 acomete principalmente indivíduos que apresentam comorbidades pré-existentes, incluindo o Diabetes Mellitus (DM). Essa revisão sistemática rápida objetivou levantar a relação entre o DM, COVID-19, inflamação, complicações e desfecho mortalidade. As bases de dados utilizadas foram a MEDLINE e SCOPUS, com publicações datadas até 05/05/2021. Dentre os artigos, foram selecionados 35 estudos observacionais que incluíam pacientes adultos de ambos os sexos com diagnóstico de COVID-19 associado ao DM e marcadores inflamatórios. Os participantes com DM apresentaram títulos mais elevados dos marcadores inflamatórios, maior prevalência de comorbidades cardiometabólicas e tendência a idade mais avançada quando comparados àqueles sem DM; portanto, o DM pode ter contribuído com o significativo aumento das complicações da COVID-19, maior admissão em UTI, duração da internação hospitalar e mortalidade. Em conclusão, os marcadores inflamatórios podem estar implicados como fator preditivo de agravamento e de pior prognóstico em pacientes diabéticos com COVID-19 e que, possivelmente, a sobreposição dos mecanismos fisiopatológicos das duas patologias podem ter contribuído com os desfechos desfavoráveis.

Palavras-chave: COVID-19; Diabetes; Inflamação; Complicações.

INTRODUÇÃO

Dentre os pacientes com COVID-19, as comorbidades cardiometabólicas são comuns e elevam o risco de desfechos negativos, como necessidade de cuidados intensivos e óbito (BANSAL; GUBBI; MUNIYAPPA, 2020). O DM é uma doença altamente prevalente, sendo uma das principais comorbidades associadas à gravidade da COVID-19, que aumenta em até duas vezes o risco de evoluir para a forma grave da doença e da necessidade de terapia

intensiva (LI; YANG; ZHAO; ZHI *et al.*, 2020).

DM e COVID-19 têm em comum a presença de um estado inflamatório sistêmico. Na COVID-19, a infecção das células pelo SARS-CoV-2 desencadeia a liberação sistêmica de citocinas inflamatórias (JIN; YANG; JI; WU *et al.*, 2020). No DM, o tecido adiposo expandido e a geração de moléculas pró-oxidativas relacionadas à hiperglicemia também estimulam a liberação sustentada de citocinas inflamatórias. Em longo prazo, a exposição a estas citocinas causa dano endotelial e disfunção imune, comprometendo a vascularização tecidual e o combate ao patógeno (DRUCKER, 2020).

É possível que as complicações da COVID-19 estejam relacionadas ao grau da resposta inflamatória desenvolvida pelo doente. A Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) é uma das mais temidas complicações da COVID-19 (MOGHADDAM; RASMI; HOSSEINZADEH; REZAEI; *et al.*, 2021). Esta forma de apresentação exsudativa de edema pulmonar bilateral de provável causa inflamatória é grave e compromete a ventilação; os indivíduos com COVID-19 que desenvolvem SARA requerem tipicamente da ventilação mecânica e suporte em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), podendo durar longos períodos (FAN; BRODIE; SLUTSKY, 2018).

Por outro lado, não são todos os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 que desenvolvem COVID-19 grave e suas complicações (LI; YANG; ZHAO; ZHI *et al.*, 2020). Existem subgrupos de pacientes com maior propensão à gravidade (HUSSAIN; BHOWMIK; DO VALE MOREIRA, 2020). Os mecanismos pelos quais isso se dá são parcialmente compreendidos, mas entende-se que doenças cardiometabólicas, como hipertensão arterial sistêmica, doença cardiocerebrovascular e DM estejam associados, por predispor à liberação desregulada de citocinas inflamatórias. Uma resposta conhecida como tempestade de citocinas (YE; WANG; MAO, 2020). Além disso, os indivíduos com essas comorbidades frequentemente apresentam outros fatores prognósticos negativos, como idade avançada, tabagismo, dislipidemia, obesidade e lesões crônicas de órgãos-alvo (TADIC; CUSPIDI; SALA, 2020).

1. Graduando de Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas, e-mail: sarkisbiel@gmail.com

2. Professora. Médica Endocrinologista. Doutora em Biotecnologia com ênfase em Saúde. Docente na Universidade Federal do Amazonas, Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), e-mail: deborahjezini.hugv@ebserh.gov.br

Endereço para correspondência: Rua Tomas de Vila Nova, nº 4, 4º andar, Prédio do HUGV, Centro, CEP: 69020-545- Manaus - Amazonas

A presença de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, em associação com idade e presença de comorbidades nos pacientes diabéticos com COVID-19, pode inferir que a inflamação é um dos fatores responsáveis pelos desfechos de gravidade (WANG; DU; ZHU; *et al.*, 2020). Se essa premissa for verdadeira, o emprego de testes laboratoriais de baixo custo, poderá auxiliar na tomada de decisões clínicas e prognósticas. Um excelente exemplo disso é a tradicional ferramenta CURB-65, que une fatores clínicos e laboratoriais para ajudar o clínico a decidir pelo tratamento ambulatorial ou hospitalar da pneumonia adquirida na comunidade (CORRÊA; COSTA; LUNDGREN; MICHELIN *et al.*, 2018).

Nesta revisão sistemática rápida, onde foram incluídos estudos observacionais, o objetivo foi analisar se havia associação do DM, inflamação e desfecho mortalidade na COVID-19. Além disso, demonstrar a relação da forma grave da COVID-19 com a idade, sexo, admissão em UTI, duração da hospitalização, mortalidade, níveis de marcadores inflamatórios, comorbidades e complicações em indivíduos adultos diabéticos e não diabéticos.

METODOLOGIA

Na presente revisão, as buscas compreenderam as publicações a partir de 08/12/2019, data da identificação do vírus, até o dia 05/05/2021, sendo utilizadas as bases de dados MEDLINE (acessado via PubMed) e SCOPUS. Os seguintes termos de busca foram combinados: “COVID-2019”, “Diabetes Mellitus”, “complicação”, “inflamação”, obtendo textos nas línguas inglesa, espanhol e português, e limitados aos seres humanos. Todos os títulos e resumos de estudos foram revisados, sendo que os artigos com potenciais critérios de inclusão tiveram seus textos completos analisados.

Os critérios de inclusão empregados na busca foram: estudos delineados como ensaios clínicos ou estudos observacionais com pacientes de ambos os sexos, que tivessem o diagnóstico de DM associado à COVID-19, confirmado por detecção de ácido nucleico de SARS-CoV-2 em RT-PCR e descrição de provas inflamatórias. Os estudos que cumpriam os critérios de inclusão em totalidade foram incluídos e tiveram seus dados extraídos para planilha com campos de dados predefinidos. Os critérios de exclusão dos artigos foram: publicações classificadas como editoriais, documentos de consenso, comentários e relatos de caso.

As planilhas com os dados dos artigos incluídos foram geradas e salvas em *Microsoft® Excel* versão 2016, contendo as seguintes informações: o primeiro autor, ano de publicação, país do estudo, delineamento do estudo, DOI, número de participantes com e sem DM, sexo masculino/feminino, idade, mortalidade, admissão em UTI, dias de internação, forma grave da COVID-19, dosagem de marcadores inflamatórios, complicações clínicas [SARA, Lesão Cardíaca Aguda (LCA), Lesão Renal Aguda (LRA), Lesão Hepática Aguda, Insuficiência Cardíaca Aguda, infecções secundárias, choque, complicações tromboembólicas, CIVD], as comorbidades (HAS, DCV, Doença Pulmonar Crônica, Malignidade, Dislipidemia, Obesidade, DRC, Doença Hepática Crônica), significância estatística das correlações, limitações do estudo e outros dados considerados de relevância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados MEDLINE e SCOPUS resultou em 1421 citações, removidas as duplicidades. Destas, 1386 foram descartadas após a revisão de títulos e resumos ou de textos completos por não cumprirem os critérios de inclusão. Ao todo, foram incluídos 35 estudos com delineamento observacional, publicados em inglês, que resultou em 3927 participantes com DM e COVID-19, e em 7919 participantes com COVID-19 sem DM, ambos hospitalizados (tabela 1).

Nacionalidade: 48,6% dos estudos foram conduzidos na China, 11,4% na Itália e 8,6% na Índia. Os restantes, em outros 10 países. O grande número de estudos chineses se justifica pelo país ter concentrado um grande número inicial de casos da COVID-19 (WANG; HU; HU; ZHU; *et al.*, 2020).

Complicações: 31,4% dos artigos relataram a ocorrência de complicações nas amostras. Destes, em 63,64% houve maior ocorrência de SARA, em 27,27% de LCA, em 18,18% de choque séptico, em 18,18% de infecção secundária, em 9,09% de LRA, em 9,09% de IC, em 9,09% de complicações tromboembólicas e em 9,09% de sepse nos grupos com DM quando comparados aos grupos sem DM. Não houve diferença entre os grupos em 27,27%. Em nenhum dos trabalhos, houve maior incidência das complicações estudadas no grupo sem DM. Sendo os pacientes com DM mais susceptíveis a desenvolver insuficiência respiratória com necessidade de VM ou admissão em UTI e a apresentarem maiores níveis de PCR, D-dímero e leucócitos (YAN; YANG; WANG; REN; *et al.*, 2020).

Marcadores inflamatórios: em 85,71% dos estudos, aqueles com DM apresentaram resposta inflamatória mais intensa do que os sem DM, com a PCR estando mais alterada em 73,33% destes trabalhos. Não houve diferença entre os grupos em 11,43% e em 2,85% (um estudo) o grupo sem DM teve um marcador inflamatório (PCR) com maior alteração. Neste estudo, a amostra de pacientes sem DM possuía estado mais crítico do que os sem DM, havendo viés de comparação (GONÇALVES; GONÇALVES; GUARNIERI; RISEGATO *et al.*, 2021). A inflamação em pacientes com DM é uma mediadora importante da gravidade da COVID-19, com análises demonstrando que a PCR medeia 32,7% da associação total de DM com COVID-19 grave em modelo de covariáveis ajustadas e parte significativa da associação de DM com admissão em UTI (27,2%) e duração da estadia (18,2%) (KOH; MOH; YEOH; LIN *et al.*, 2021).

Comorbidades: 80% disponibilizaram a frequência de comorbidades. Destes, DCV em 64,29%, HAS em 60,71%, DRC em 39,28% e doença cerebrovascular em 17,85% foram mais comuns nos pacientes com DM do que naqueles sem DM. Apenas 14,3% tinham amostras sem diferenças nas proporções de comorbidades. Em nenhum estudo, os pacientes sem DM tiveram alguma condição comórbida em maior proporção que nos sem DM. Após ajustes para confundidores, foi identificada que DM se associa a gravidade e risco de mortalidade na COVID-19 (ZHANG; CUI; SHEN; ZHANG; *et al.*, 2020). Comorbidades em pacientes diabéticos, como HAS, se associam a forma grave da COVID-19, a necessidade de suporte ventilatório e/ou UTI e a mortalidade (MITHAL; JEVALIKAR; SHARMA; SINGH; *et al.*; 2021)

Idade: em 60%, os pacientes com DM eram mais velhos, em 28,6% não havia diferença de idade entre os grupos e em 11,4% a idade era indisponível.

Tabela 1 – artigos inclusos em relação autor/ano e presença ou não de maiores alterações no grupo de pacientes com DM em relação ao grupo sem DM

Autor e ano?	Nº com DM	Nº sem DM	Diferença entre idade?	Maior alteração de marcador inflamatório no grupo DM	Maior taxa de complicações no grupo DM	Comorbidades
Alguwaihes, A. 2020	300	139	Indisponível	Ferritina	Indisponível	Indisponível
Alshukry, A. 2021	144	273	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, WBC, NNEUT	ARDS, ACI, AKI, IC, Sepse	HAS, DCV, DRC
Bhandari, S. 2021	11	17	Não, sem diferença	Sem diferença significativa entre os grupos	Indisponível	Sem diferença
Cheng, Y. 2021	103	133	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, VHS, D-dímero, WBC, NEUT, IL-6, TNF-a, LINFO	Indisponível	Sem diferença
Chung, S.M. 2020	29	81	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, WBC, NEUT	ARDS, ACI, Choque séptico	HAS
Ciardullo, S. 2021	68	304	Não, sem diferença	Sem diferença significativa entre os grupos	Indisponível	HAS, DRC
Elamari, S. 2020	25	108	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, Ferritina, DD, PCT	CTE	HAS, DCV, Obesidade
Fadini, G.P. 2020	107	306	Sim, pacientes DM mais velhos	Sem diferença significativa entre os grupos	Indisponível	HAS, DCV, Dislipidemia, DRC
Gonçalves, S. 2020	114	156	Indisponível	Sem marcador maior no grupo DM. PCR maior no grupo sem DM.	Indisponível	Indisponível
Guo, W. 2020	37	137	Não, sem diferença	VHS, DD, NEUT, LINFO	Indisponível	DCV
Han, M. 2021	129	306	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, Ferritina, DD, PCT, WBC, NEUT, IL-6, IL-10, IL-2, IL-8, TNF-a, L	Indisponível	Indisponível
Huang, J. 2020	256	1187	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, DD, WBC, NEUT, Fibrinogênio, LINFO	ARDS, Choque séptico	HAS, DCV, DCeV, DPC, DRC
Khalili, S. 2020	127	127	Não, sem diferença	WBC	Sem diferença significativa entre os grupos	HAS, DCV, Cerebrovascular, DRC
Koh, H. 2021	140	809	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, WBC	Indisponível	HAS, DCV, DPC, Dislipidemia, DRC
Lampasona, V. 2020	139	370	Não, sem diferença	PCR, DD, WBC, NEUT, NLR	Indisponível	HAS, DCV, DRC
Lei, M. 2020	24	264	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR	Sem diferença significativa entre os grupos	HAS, DCV
Liu, G. 2020	134	134	Não, sem diferença	NLR	Indisponível	Mesma proporção de HAS
Liu, L. 2020	28	44	Não, sem diferença	PCR, Ferritina, WBC, NEUT, LINFO	ARDS, IS	Sem diferença
Maddaloni, E. 2020	81	273	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, WBC, NEUT, Fibrinogênio	Indisponível	HAS, DCV, DPC, Dislipidemia
Mishra, Y. 2020	45	53	Não, sem diferença	DD	Indisponível	Mesma proporção de HAS
Mithal, A. 2021	189	212	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, Ferritina, IL-6	Indisponível	HAS, DCV, DRC
Mostaghim, A. 2020	188	312	Indisponível	PCR, Ferritina, LINFO	Indisponível	Indisponível
Soliman, A. 2020	56	243	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, NEUT, LINFO	ARDS	HAS, DCV, DCeV, DRC
Sun, Y. 2020	40	40	Não, sem diferença	PCR, WBC, NEUT	Infec secund.	Sem diferença
Tabrizi, F.M. 2021	127	141	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, VHS, WBC, NEUT, LINFO, NLR	Indisponível	HAS, DCV, Obesidade, DRC
Vargas-Vázquez, A. 2021	109	33	Sim, pacientes DM mais velhos	Sem diferença significativa entre os grupos	Indisponível	Sem diferença
Wang, W. 2020	47	85	Indisponível	PCR, VHS, Ferritina, Fibrinogênio, IL-6	Indisponível	Indisponível
Wang, X. 2020	596	67	Sim, pacientes DM mais velhos	NEUT	Indisponível	DCV
Xu, Z. 2020	114	250	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, DD, WBC, IL-6	Indisponível	Indisponível
Yan, Y. 2020	48	145	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, Ferritina, DD, PCT, WBC, NEUT, IL-6, IL-2, IL-8, TNF-a, LINFO	Indisponível	HAS, DCV, DCeV
Yan, Y. 2020	64	64	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, VHS, DD, WBC, NEUT	ARDS	HAS, DCV, Malignidade
Yuan, S. 2020	182	553	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, VHS, DD, WBC, NEUT, TNF-a	Indisponível	DCV, DCeV
Yuchen, C. 2020	49	292	Sim, pacientes DM mais velhos	DD, WBC, NEUT, LINFO	Indisponível	HAS
Zhang, Y. 2020	63	195	Não, sem diferença	DD, WBC, NEUT, NLR	ARDS, ACI	DCV, DRC
Zhou, W. 2020	14	66	Sim, pacientes DM mais velhos	PCR, IL-6	Indisponível	Indisponível

Imagem 1 – desfechos dos pacientes internados com COVID nos grupos com DM e sem DM



CONCLUSÃO

Nesta revisão, os portadores de DM estavam com a idade mais avançada, tinham maior número de comorbidades cardiometabólicas e apresentavam resposta inflamatória mais intensa que os pacientes sem DM; sendo os diabéticos mais susceptíveis às formas graves da COVID-19, os que mais requereram admissão em UTI e que tiveram maior duração na hospitalização. O diagnóstico precoce do DM e o controle glicêmico são importantes medidas que reduzem as lesões teciduais e o estado pró-inflamatório associados à hiperglicemia nos pacientes diabéticos; sendo relevantes na melhora dos desfechos naqueles que contraem a COVID-19. Alguns exames laboratoriais de baixo custo, como hemograma, PCR e dímero-D se mostraram úteis na avaliação prognóstica do paciente com DM em serviços de pronto-atendimento, podendo ser empregados no auxílio da tomada de decisão clínica. Portanto, os estudos dão suporte à idéia de que marcadores inflamatórios em pacientes diabéticos com COVID-19 podem ter valor preditor negativo de prognóstico, e que possivelmente se devem à sobreposição de mecanismos fisiopatológicos encontrados nas duas patologias.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Dra. Deborah Laredo Jezini, a qual me proveu suporte técnico para a realização desta pesquisa. Ao HUGV, pelo aceite do meu trabalho.

REFERENCIAS

1. ALGUWAIHES, A. M.; AL-SOFIANI, M. E.; MEGDAD, M.; ALBADER, S. S. et al. Diabetes and Covid-19 among hospitalized patients in Saudi Arabia: a single-centre retrospective study. *Cardiovascular Diabetology*, 19, n. 1, 2020. doi.org/10.1186/s12933-020-01184-4
2. ALSHUKRY, A.; BU ABBAS, M.; ALI, Y.; ALAHMAD, B. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kuwait. *Heliyon*, 7, n. 4, p. e06706, Apr 2021. doi.org/10.1371/journal.pone.0242768
3. BANSAL, R.; GUBBI, S.; MUNIYAPPA, R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology*, Jun 30 2020. doi.org/10.1210/endocr/bqaa112
4. BHANDARI, S.; SHAKTAWAT, A. S.; TAK, A.; SHUKLA, J. et al. Evaluating interactions between hyperglycemia and clotting factors in patients suffering with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Diabetology*, 10, n.1, p. 114-122, 2021. doi.org/10.5603/DK.A2021.0022
5. CHEN, Y.; YANG, D.; CHENG, B.; CHEN, J. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes and COVID-19 in Association with Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*, 43, n. 7, 2020. doi.org/10.2337/dc20-0660
6. CHENG, Y.; YUE, L.; WANG, Z.; ZHANG, J. et al. Hyperglycemia associated with lymphopenia and disease severity of COVID-19 in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 35, n. 2, 2021. doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107809
7. CHUNG, S. M.; LEE, Y. Y.; HA, E.; YOON, J. S. et al. The Risk of Diabetes on Clinical Outcomes in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Metab J*, 44, n. 3, p. 405-413, Jun 2020. doi.org/10.4093/dmj.2020.0105
8. CIARDULLO, S.; ZERBINI, F.; PERRA, S.; MURACA, E. et al. Impact of diabetes on COVID-19-related in-hospital mortality: a retrospective study from Northern Italy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44, n.4, p. 843-850, 2021. doi.org/10.1007/s40618-020-01382-7

9. CORRÊA, R. A.; COSTA, A. N.; LUNDGREN, F.; MICHELIN, L. et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*, 44, n. 5, p. 405-423, 2018 Sep-Oct 2018. doi.org/10.1590/S1806-37562018000000130
10. DRUCKER, D. J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*, 41, n. 3, Jun 1 2020. doi.org/10.1210/edrv/bnaa011
11. ELAMARI, S.; MOTAIB, I.; ZBIRI, S.; ELAIDAOU, K. et al. Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2. In: *Pan Afr Med J*: Copyright: Saloua Elamari et al., 2020. v. 37, p. 32. doi.org/10.11604/pamj.2020.37.32.25192
12. FADINI, G. P.; MORIERI, M. L.; BOSCARI, F.; FIORETTO, P. et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020. doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374
13. FAN, E.; BRODIE, D.; SLUTSKY, A. S. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 319, n. 7, p. 698-710, 02 2018. doi.org/10.1001/jama.2017.21907
14. GONÇALVES, S. E. A. B.; GONÇALVES, T. J. M.; GUARNIERI, A.; RISEGATO, R. C. et al. Association between thiamine deficiency and hyperlactatemia among critically ill patients with diabetes infected by SARS-CoV-2. *Journal of Diabetes*, 13, n. 5, p. 413-419, 2021. doi.org/10.1111/1753-0407.13156
15. GUO, W.; LI, M.; DONG, Y.; ZHOU, H. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*, p. e3319, Mar 31 2020. doi.org/10.1002/dmrr.3319
16. HAN, M.; MA, K.; WANG, X.; YAN, W. et al. Immunological Characteristics in Type 2 Diabetes Mellitus Among COVID-19 Patients. *Frontiers in Endocrinology*, Mar 2021. doi.org/10.3389/fendo.2021.596518
17. HUANG, J.; ZHU, L.; BAI, X.; JIA, X. et al. Multidimensional Analysis of Risk Factors for the Severity and Mortality of Patients with COVID-19 and Diabetes. *Infectious Diseases and Therapy*, 9, n.4, p. 981-1002, Dec 2020. doi.org/10.1007/s40121-020-00359-6
18. HUSSAIN, A.; BHOWMIK, B.; DO VALE MOREIRA, N. C. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*, 162, p. 108142, Apr 2020. doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142
19. JIN, Y.; YANG, H.; JI, W.; WU, W. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12, n. 4, 03 2020. doi.org/10.3390/v12040372
20. KHALILI, S.; MORADI, O.; KHARAZMI, A. B.; RAOUFI, M. et al. Comparison of Mortality Rate and Severity of Pulmonary Involvement in Coronavirus Disease-2019 Adults Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Canadian Journal of Diabetes*, 45, n. 6, p. 524-530, Aug 2021. doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.10.014
21. KOH, H.; MOH, A. M. C.; YEOH, E.; LIN, Y. et al. Diabetes predicts severity of COVID-19 infection in a retrospective cohort: A mediatory role of the inflammatory biomarker C-reactive protein. *J Med Virol*, 93, n. 5, p. 3023-3032, May 2021. doi.org/10.1002/jmv.26837
22. LAMPASONA, V.; SECCHI, M.; SCAVINI, M.; BAZZIGALUPPI, E. et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*, 63, n. 12, Dec 2020. doi.org/10.1007/s00125-020-05284-4
23. LEI, M.; LIN, K.; PI, Y.; HUANG, X. et al. Clinical Features and Risk Factors of ICU Admission for COVID-19 Patients with Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2020. doi.org/10.1155/2020/5237840
24. LI, B.; YANG, J.; ZHAO, F.; ZHI, L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*, 109, n. 5, p. 531-538, May 2020. doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9
25. LIU, G.; ZHANG, S.; HU, H.; LIU, T. et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19. *Scott Med J*, 65, n. 4, p. 154-160, Nov 2020. doi.org/10.1177/0036933020953516
26. LIU, L.; WEI, W.; YANG, K.; LI, S. et al. Glycemic control before admission is an important determinant of prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *J Diabetes Investig*, Oct 9 2020. doi.org/10.1111/jdi.13431
27. MADDALONI, E.; D'ONOFRIO, L.; ALESSANDRI, F.; MIGNOGNA, C. et al. Cardiometabolic multimorbidity is associated with a worse Covid-19 prognosis than individual cardiometabolic risk factors: A multicentre retrospective study (CoViDiab II). *Cardiovascular Diabetology*, 2020. doi.org/10.1186/s12933-020-01140-2
28. MISHRA, Y.; PATHAK, B. K.; MOHAKUDA, S. S.; TILAK, T. V. S. V. G. K. et al. Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14, n. 6, pg. 1927-1930, Nov 2020. doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.035
29. MITHAL, A.; JEVALIKAR, G.; SHARMA, R.; SINGH, A. et al. High prevalence of diabetes and other comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 in Delhi, India, and their association with outcomes. *Diabetes Metab Syndr*, 15, n. 1, p. 169-175, Jan-Feb 2021. doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.029
30. MOGHADDAM TABRIZI, F.; RASMI, Y.; HOSSEINZADEH, E.; REZAEI, S. et al. Diabetes is associated with higher mortality and severity in hospitalized patients with COVID-19. *Excli J*, 20, p. 444-453, 2021. doi.org/10.17179/excli2021-3403
31. MOSTAGHIM, A.; SINHA, P.; BIELICK, C.; KNUDSEN, S. et al. Clinical outcomes and inflammatory marker levels in patients with Covid-19 and obesity at an inner-city safety net hospital. *PLoS One*, 15, n. 12, p. e0243888, 2020. doi.org/10.1371/journal.pone.0243888
32. SOLIMAN, A.; NAIR, A. P.; AL MASALAMANI, M. S.; DE SANCTIS, V. et al. Prevalence, clinical manifestations, and biochemical data of type 2 diabetes mellitus versus nondiabetic symptomatic patients with COVID-19: A comparative study. *Acta Biomedica*, 14, n. 3, p. 1-9, Sep 2020. doi.org/10.23750/abm.v9i1i3.10214
33. SUN, Y.; ZHAO, R.; HU, Z.; WANG, W. et al. Differences in the Clinical and Hematological Characteristics of COVID-19 Patients with and without Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*, 2020, p. 1038585, 2020. doi.org/10.1155/2020/1038585
34. TADIC, M.; CUSPIDI, C.; SALA, C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*, May 2020. doi.org/10.1111/jch.13912
35. VARGAS-VÁZQUEZ, A.; BELLO-CHAVOLLA, O. Y.; ORTIZ-BRIZUELA, E.; CAMPOS-MUÑOZ, A. et al. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, vol 9, issue 1, Feb 2021. Article number e002026. doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002026
36. WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, Feb 2020. doi.org/10.1001/jama.2020.1585
37. WANG, X.; LIU, Z.; LI, J.; ZHANG, J. et al. Impacts of Type 2 diabetes on disease severity, therapeutic effect, and mortality of patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*, Dec 2020. doi.org/10.1210/clinem/dgaa535
38. WANG, Z.; DU, Z.; ZHU, F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 164, p. 108214, Jun 2020. doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214

39. XU, Z.; WANG, Z.; WANG, S.; YE, Y. et al. The impact of type 2 diabetes and its management on the prognosis of patients with severe COVID-19. *J Diabetes*, Jul 8 2020. doi.org/10.1111/1753-0407.13084
40. YAN, Y.; YANG, F.; ZHU, X.; WANG, M. et al. Analysis of clinical features and pulmonary CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*, 71, n. 5, p. 367-375, 2020. doi.org/10.5603/EP.a2020.0055
41. YAN, Y.; YANG, Y.; WANG, F.; REN, H. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 8, n. 1, Apr 2020. doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343
42. YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*, 80, n. 6, p. 607-613, 06 2020. doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037
43. YUAN, S.; LI, H.; CHEN, C.; WANG, F. et al. Association of glycosylated haemoglobin HbA1c levels with outcome in patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25, n. 7, p. 3484-3497, Apr 2021. doi.org/10.1111/jcmm.16431
44. ZHANG, Y.; CUI, Y.; SHEN, M.; ZHANG, J. et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Jul 2020. doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108227
45. ZHOU, W.; YE, S.; WANG, W.; LI, S. et al. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. *J Diabetes Res*, 2020, p. 3918723, 2020. doi.org/10.1155/2020/3918723

Submetido: 02.12.2021

Aceito: 02.03.2022