

doi.org/10.51891/rease.v9i9.11510

## ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS EM INDIVÍDUOS COM COVID-19 INTERNADOS EM UTI EM HOSPITAL PARTICULAR DO OESTE DO PARANÁ

### ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS IN INDIVIDUALS WITH COVID-19 HOSPITALIZED IN ICU IN A PRIVATE HOSPITAL IN THE WEST OF PARANÁ

Tailise Piaia Morandi<sup>1</sup>

Rafaela Berlatto<sup>2</sup>

Heloisa Fiorin Fulaneto

Thomas Kehrwald Fruet

**RESUMO:** O surgimento de casos de infecção pelo genoma viral SARS-CoV-2 e sua exponencial transmissibilidade foram os determinantes para ser decretado o início de uma nova pandemia no início de 2020. As múltiplas manifestações da nova doença e suas nuances ainda intrigam. O que, de fato, se sabe é que a concomitância de comorbidades como, obesidade, hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares com a infecção é responsável por agravar o prognóstico clínico e por aumentar as taxas de mortalidade. A diabetes mellitus foi escalonada em segundo lugar, em diversos estudos, no ranking de fator de severidade e mortalidade da doença. Portanto, o objetivo deste artigo foi de avaliar o desfecho clínico de pacientes diabéticos que testaram positivo para COVID-19 e foram hospitalizados em UTI de um hospital particular no Oeste do Paraná. Trata-se de um estudo retrospectivo de análise qualitativa e quantitativa que analisou prontuários eletrônicos de 360 pacientes com hiperglicemia atendidos entre março de 2020 até fevereiro de 2021. Entre os registros incluídos no estudo, obteve-se que os pacientes que foram à óbito possuíam outras comorbidades associadas à Diabetes *mellitus*, como obesidade, dislipidemia, insuficiência cardíaca, entre outras, destacando-se a Hipertensão arterial sistêmica (HAS) como a principal delas. O estudo demonstrou que a comorbidade com maior frequência nos casos de óbito, além da Diabetes *mellitus* foi a HAS. Observou-se, também, que tal associação foi equivalente entre pacientes do sexo masculino e feminino.

4729

**Palavras-chave:** Diabetes. Pandemia. UTI. Comorbidades. Prognóstico.

**ABSTRACT:** The emergence of cases of infection by the SARS-CoV-2 viral genome and its exponential transmissibility were the determinants for the start of a new pandemic in the beginning of 2020. The multiple manifestations of the new disease and its nuances are still intriguing. What is, in fact, known is that the concurrence of comorbidities such as obesity, hypertension, diabetes and cardiovascular diseases with the infection is responsible for worsening the clinical prognosis and for increasing mortality rates. Diabetes mellitus was ranked second, in several studies, in the ranking of disease severity and mortality factors. Therefore, the objective of this article is to evaluate the clinical outcome of diabetic patients who tested positive for COVID-19 and were hospitalized in the ICU of a private hospital in Western Paraná. This is a retrospective study of qualitative and quantitative analysis carried out between March 2020 and February 2021. Among the records included in the study, we found that patients who died had other comorbidities associated with Diabetes *mellitus*, such as obesity, dyslipidemia, heart failure, among others, with systemic arterial hypertension (SAH) being the main ones. The study demonstrated that the most common comorbidity in cases of death, in addition to Diabetes *mellitus*, was SAH. It should also be noted that this association was equivalent between male and female patients.

**Keyword:** Diabetes. Pandemic. ICU. Comorbidities. Prognosis.

<sup>1</sup> Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

## 1-INTRODUÇÃO

De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde), pandemia é o termo empregado para definir uma situação de disseminação mundial de uma nova doença. Por esse motivo, na data de 11 de março de 2020, foi declarada pandemia devido a doença COVID-19, como é conhecida pela população em geral, provocada pela contaminação pelo vírus SARS-CoV-2. Com uma taxa de transmissão, morbidade e mortalidade assustadora, causou extrema preocupação e continua intrigando a ciência e a comunidade (CUSCHIERI et al, 2020).

Vários estudos, com Cushieri et al (2020), Kumar et al (2020) e Shah e colaboradores (2021) têm-se moldado, desde então, com o objetivo de analisar fatores contribuintes para um melhor ou pior desenredo da doença. Entre os fatores de piores complicações e aumento no índice de óbitos, encontram-se: idade avançada, doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes *mellitus*, obesidade, entre outras (KUMAR et al, 2020).

Além do mais, a diabetes *mellitus* ganha destaque ao ser considerada como fator preditor de pior prognóstico de forma isolada, ou seja, independente da presença de outras comorbidades. Apenas o fato de o paciente ser diabético, já é suficiente para se acender o alerta para possíveis quadros mais delicados (GUO, et al, 2020).

4730

Portanto, os altos índices glicêmicos têm sido associados a ineficiência do sistema imunológico inato, o que aumenta a suscetibilidade e impede a proteção adequada contra infecções. Desse modo, é evidenciado o maior risco para pior prognóstico em pacientes diabéticos em exposição à COVID-19 (SARKAR, 2021).

No entanto, não encontramos estudos realizados na cidade de Cascavel relacionando o desfecho de pacientes diabéticos e infectados pelo SARS-CoV-2. E, então, a partir dessa lacuna, objetivamos realizar este estudo, analisando a correlação entre as duas doenças comentadas e o desenrolar da história clínica desses pacientes.

Este artigo traz os resultados obtidos em pesquisa para analisar a prevalência de óbitos e a frequência das outras principais comorbidades em pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 e, concomitantemente, diabéticos. A questão principal que comanda esta pesquisa é se existe ou não a prevalência de um pior prognóstico, desfecho e óbito em pacientes com COVID-19 que sejam diabéticos e que foram internados na UTI em hospital particular na cidade de Cascavel – Paraná.

## 2-REVISÃO DE LITERATURA

A pandemia iniciada em 2019, pelo agente SARS-CoV-2, o novo coronavírus, trouxe à tona também uma outra epidemia que já existia no mundo muito antes, as quais se relacionam entre si: a da diabetes, que afetou 463 milhões de adultos (entre 20 a 79 anos) só no ano de 2019, ou seja, 9,3% da população mundial dentro dessa faixa etária. (CUSCHIERI et al, 2020).

Muitos são os sinais e sintomas observados e constatados em pacientes infectados com a nova variante de coronavírus. O trato respiratório é o alvo de ataque principal do vírus e a doença se apresenta em níveis de gravidade que variam de assintomáticos ou leve, a estado grave ou crítico. Ao passo que a atual estimativa da taxa de letalidade da doença é de < 5%, estima-se que entre 15-18% dos contaminados tendem a desenvolver quadros graves ou críticos e haver a necessidade de cuidados intensivos (UTI) e ventilação mecânica. (KUMAR et al, 2020).

Ademais, foi constatado desde o início dos casos que, pacientes com outros problemas de saúde, em conjunto com a infecção, acabaram desenvolvendo um pior e exacerbado desfecho clínico. Entre tais doenças destacam-se a obesidade, diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares, câncer e doenças respiratórias. Estudos demonstraram que a associação da COVID-19 com essas outras doenças crônicas ou infecciosas resultou em um agravamento no quadro dos pacientes e contribuiu para um tempo de internação mais prolongado e, até mesmo em óbito (CUSCHIERI et al, 2020; ALBITAR et al, 2020). 4731

É interessante ressaltar que, em um artigo do tipo meta-análise, que teve como objetivo analisar a relação de COVID-19 e Diabetes, contando com 33 estudos feitos em hospitais de várias cidades da China, demonstrou que a presença de diabetes em pacientes positivos para o vírus, foi significativamente contribuinte para o desenrolar de gravidade e mortalidade. Em conclusão, o artigo afirmou que “o diabetes em pacientes com COVID-19 está associado a um aumento de duas vezes na mortalidade e na gravidade do COVID-19, em comparação com não diabéticos” (KUMAR et al, 2020).

Pacientes diabéticos infectados pelo novo vírus foram classificados em um grupo vulnerável por apresentarem piores prognósticos durante a infecção e maior prevalência de não sobrevivida (entre 22 e 31%) quando em comparação com pacientes não diabéticos. Assim como, estudos na China chamaram a atenção por comprovar um maior número de internações hospitalares, desenvolvimento de pneumonia grave e, também, maiores taxas de mortalidade em pacientes acometidos por diabetes e COVID-19. (ALBITAR et al, 2020).

Foram analisados 174 pacientes internados no Wuhan Union Hospital entre 10 de fevereiro de 2020 a 29 de fevereiro de 2020. Foram consideradas informações, exames laboratoriais, tomografia computadorizada de tórax e coletadas as medidas de tratamento aplicadas. Assim, descobriu-se ser a diabetes (21,2%) a segunda comorbidade adjacente mais comum em associação de pior prognóstico em pacientes diabéticos do estudo (ALBITAR et al, 2020).

No entanto, é importante notar que pesquisas relataram que os níveis de glicose plasmática e diabetes são fatores independentes de morbidade e mortalidade em pacientes portadores de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), condição essa resultante da complicação por infecção do coronavírus. Em um estudo retrospectivo realizado na cidade de Wuhan, na China, verificou-se que de 41 pacientes com COVID-19, 32% deles tinham doenças subjacentes, entre os quais 20% era diabetes (GUO et al, 2020).

Então, surge a pergunta: por que a diabetes influencia tanto no prognóstico da infecção pelo SARS-CoV-2? Também se estabelece a dúvida e o temor em pacientes diabéticos, que questionam qual seria seu destino se fossem infectados pelo vírus. Todos esses questionamentos podem ser úteis quando empregados no objetivo de gerar uma atenção especial e maiores cuidados em relação ao controle glicêmico e a evitar a exposição ao vírus (ALBITAR et al, 2020; GUO et al, 2020).

4732

Ao se fazer uma análise fisiopatológica dos casos de diabetes, percebe-se que o sistema imunológico inato e a imunidade humoral são comprometidos em diabéticos, e o comprometimento é maior em situação de estado glicêmico descontrolado. Dessa forma, a defesa de primeira linha contra infecções, inclusive contra o SARS-CoV-2, fica comprometida e sem a eficiência esperada. De igual modo, a resposta exagerada de citocinas inflamatórias (agentes inflamatórios), pelo estado pró-inflamatório causado pela diabetes, é relatado como fator de agravamento. Constatou-se, também a presença de níveis consideravelmente elevados de interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR) em diabéticos infectados por COVID 19 (ALBITAR et al, 2020).

Conforme definição do Ministério da Saúde (MS), “Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome metabólica de origem múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos”, sendo que a falta do hormônio insulina causa um déficit na metabolização da glicose, o que acaba resultando na doença chamada de diabetes. A diabetes é caracterizada pela permanência de altas taxas de açúcar (glicose) no sangue,

quantificadas pelo exame sanguíneo de índice de glicemia e pelo maior risco de contaminação por doenças infecciosas (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019-2020; SARKAR et al, 2021).

O SARS-CoV-2, genoma da COVID-19 é especulado por cientistas por suspeitarem ter entrada nas células humanas usando como receptor uma proteína transmembrana chamada de ACE-2 (em inglês, angiotensin-converting enzyme 2, ou seja, enzima conversora de angiotensina 2). Essa entrada é mediada pela glicoproteína spike (proteína S) do envelope viral, também identificada como domínio de ligação ao receptor (RBD). Existe uma forte afinidade entre a ACE-2 e o RBD do SARS-CoV-2, e isso faz com que a expansão do vírus seja tão rápida. A proteína S é clivada após se ligar ao receptor e é facilitada a entrada do vírus ao serem liberados peptídeos de fusão. Essa clivagem permite aos novos vírus formados usarem a serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2) para que o vírion consiga finalmente adentrar a célula alvo (LI et al, 2003; XU et al, 2020).

As células epiteliais dos alvéolos pulmonares apresentam elevada expressão de ACE-2 e de TMPRSS2, sendo a principal porta de entrada do SARS-CoV-2 no órgão preferido de seu ataque: o pulmão. Entretanto, há expressão de ACE-2 em células epiteliais intestinais, hepáticas e renais e uma expressão muito importante nas células B pancreáticas, que são as produtoras de insulina. Portanto, é sugerido que a infecção pelo novo coronavírus possa prejudicar a produção da insulina e, conseqüentemente, afetar o metabolismo da glicose no organismo, elevando os índices glicêmicos e acabar complicando o quadro de pacientes diabéticos ou, até mesmo, ser o fator desencadeante de um novo quadro de diabetes *mellitus* não existente previamente à infecção (WRAPP et al, 2020; HOFFMANN, 2020; HAMMING et al, 2004; YANG et al, 2010).

4733

A hiperglicemia desencadeia o aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias e agentes oxidantes. No entanto, a instalação desse quadro inflamatório dominante, predispõe infecções e piores resoluções em pacientes diabéticos. É consenso científico também, que pacientes diabéticos têm expressão aumentada de ACE-2, o que pode ser um fator predisponente à infecção pelo SARS-CoV-2 (YANG et al, 2010; SINGH et al, 2020).

Nesse sentido, pesquisas não chegaram a uma conclusão concreta até o momento sobre como a diabetes *mellitus* influencia nos desfechos desfavoráveis nos casos de COVID-19. Porém, o que se sabe e se especula até então, além da diminuição da resposta imune, é a possibilidade de hipoatividade da ACE-2 durante a lesão pulmonar, que diminuiria o metabolismo da angiotensina 2, aumentando sua taxa de concentração no local, que aumentaria a permeabilidade

alveolar e, como consequência, causaria a lesão pulmonar (BORNSTEIN et al, 2020; MA et al, 2020).

Em adendo, um outro estudo realizado em 2020, em 88 hospitais nos EUA, contou com a participação de 1.122 pacientes, dos quais 451 eram diabéticos e/ou tinham hiperglicemia não controlada (hemoglobina glicada > 6,5% ou duas ou mais glicemias > 180 mg/dL em um período de 24 horas tendo a hemoglobina glicada < 6,5%) e foram comparados com outros 671 pacientes não diabéticos. Notou-se que os pacientes com hiperglicemia não controlada transitória ficaram hospitalizados por um período mais prolongado e tiveram maiores taxas de mortalidade do que os pacientes com diabetes *mellitus*. O fato encontrado sugere que a hiperglicemia aguda seja um fator independente de predisposição para piores prognósticos clínicos e para mortalidade, pois afeta o sistema imunológico de forma mais agressiva (BODE et al, 2020).

A hiperglicemia presente na diabetes *mellitus*, além do mais, favorece a uma resposta inadequada do sistema imune por vários fatores como, a resposta imune inata ser rebaixada; fagocitose de vasos por neutrófilos, monócitos e macrófagos ser comprometida; ineficiente quimiotaxia e atividade bactericida dos neutrófilos e a liberação exagerada de citocinas pró-inflamatórias como, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ). Como resultado dessas alterações, teremos pacientes diabéticos mais susceptíveis a infecções mais severas e importantes (BODE et al, 2020; GENTILE et al, 2020).

4734

Foi descoberto, também, que na diabetes *mellitus* tipo 2, o estresse celular, bem como o estresse oxidativo, o de retículo endoplasmático, a deposição errônea de lipídios no fígado, músculo e pâncreas, o acúmulo de amiloide e a toxicidade no pâncreas, podem provocar respostas inflamatórias agravadas. Nos casos de COVID-19, a infecção e a destruição das células epiteliais pulmonares estimulam reações imunológicas locais e o recrutamento de macrófagos e monócitos, que secretam citocinas, e atraem linfócitos dos tipos B e T para combater a infecção. Ao serem infectados com SARS-CoV-2, os pacientes com diabetes obtêm uma resposta imune indevida que leva a uma patogênese pulmonar grave e, até mesmo, pode culminar em morte (SARKAR et al, 2021).

Outra questão fisiopatológica levantada é o envolvimento da dipeptidil peptidase IV (DPP-4) em pacientes diabéticos com o novo coronavírus. A pesquisa foi feita afim de comparação com a infecção pelo SARS-CoV-2 e a MERS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio, que surgiu na Arábia Saudita em 2012). Experimentos com camundongos transgênicos diabéticos tipo 2, expressando o receptor DPP-4 em células

alveolares pulmonares, estudaram o efeito da diabetes *mellitus* tipo 2 na gravidade da infecção por MERS-coronavírus, que demonstrou estados clínicos mais duradouros e mais graves, além de encontrar uma associação significativa de diabetes com perda de peso e inflamação pulmonar, mais importantes, com infiltrados de macrófagos semelhantes aos observados na MERS-CoV. Contudo, mais pesquisas desse gênero são necessárias para, porventura, confirmar a utilidade da prescrição de inibidores da DPP-4 para evitar maiores danos em diabéticos com COVID-19 (GENTILE et al, 2020).

Uma pesquisa na Itália, aplicada pelo Istituto Superiore di Sanità, por Gentile et al (2020) também revelou haver um estreitamento entre a resolução da história clínica dos pacientes italianos diabéticos com COVID-19. A diabetes *mellitus* destacou-se em segunda posição (16,2% em comparação de 5,7% para pacientes não diabéticos) como comorbidade em indivíduos afetados pelo vírus, liderando um maior período de hospitalização e uma maior taxa de mortalidade entre os cidadãos italianos, seguindo, assim, um padrão similar ao relatado por pesquisas realizadas na população chinesa.

Portanto, pode-se considerar, de acordo com os fatos estabelecidos por diversas pesquisas científicas aqui relatadas, que a diabetes *mellitus* é um dos principais e, até mesmo, o único e isolado fator preditor de complicações e óbitos devido ao comprometimento imunológico e maior suscetibilidade a infecções respiratórias. E, com isso, são provocados quadros mais graves, de difícil manejo, hospitalização arrastada e inevitáveis óbitos (KUMAR et al, 2020; ALBITAR et al, 2020; SULEYMAN et al, 2020; SARKAR et al, 2021; GENTILE et al, 2020).

Porém, a hiperglicemia é evitável, a doença diabetes é evitável, por isso a importância da conscientização da população. Dessa forma, para que melhores resultados sejam alcançados, há uma extrema necessidade de que novos estudos sobre a interação da diabetes e COVID-19 continuem sendo elaborados, para que, a partir de novas e concretas informações sobre o assunto, por fim, seja mais segura e objetiva a elaboração de melhores planos de manejo e tratamento para esses pacientes e mais convincente a advertência para a prevenção (KUMAR et al, 2020; ALBITAR et al, 2020; SULEYMAN et al, 2020; SARKAR et al, 2021; GENTILE et al, 2020).

### 3-METODOLOGIA

Esse estudo é retrospectivo de análise qualitativa e quantitativa, realizado entre os meses de agosto de 2022 e setembro do ano de 2023, através da análise de prontuários eletrônicos de pacientes internados na UTI em hospital privado na cidade de Cascavel – Paraná, disponíveis



no Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico (SAME) da Fundação Hospitalar São Lucas (FHSL).

Para inclusão na pesquisa, foram selecionados apenas pacientes que testaram positivo para o teste de antígeno para COVID-19, internados na UTI da Fundação Hospitalar São Lucas (FHSL) entre março de 2020 a fevereiro de 2021, período anterior à vacinação. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos. Foram selecionados 360 pacientes portadores de *Diabetes mellitus* (todos os subtipos) e analisado idade, sexo, comorbidades associadas e seu prognóstico durante seu atendimento pela instituição após a confirmação da infecção, se houve alta hospitalar ou óbito.

Foram excluídos do estudo pacientes não reagentes ao teste de infecção ao SARS-CoV-2, que fossem menores de 18 anos ou que estivessem internados fora do âmbito de UTI do local de pesquisa. Também não foram avaliados os desfechos de pacientes transferidos para outros serviços de atendimento, sendo os tais excluídos do estudo.

As variáveis categóricas foram submetidas ao teste de chi quadrado ( $p < 0,05$ ), a fim de verificar a significância entre suas frequências. As análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism, versão 6.0 para Windows (GraphPad Software®).

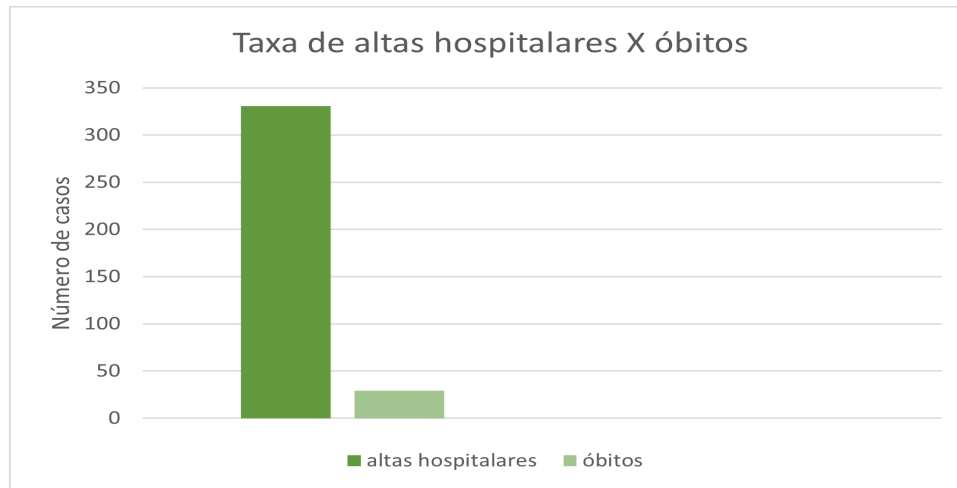
4736

#### 4-ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Dentro dos critérios elencados por esta pesquisa, foram analisados 360 prontuários de pacientes portadores de *Diabetes mellitus* (DM), diagnosticados previamente, hospitalizados em UTI dentro do período estipulado para pesquisa, temos que 29 indivíduos (8,05%) foram à óbito (gráfico 1), valendo salientar que, 100% dos casos se tratavam de DM tipo 2, ou seja, adquirida.



Gráfico 1 – Taxa de alta e óbito dos pacientes portadores de diabetes mellitus e COVID-19, internados na UTI da Fundação Hospitalar São Lucas (FHSL) entre março de 2020 a fevereiro de 2021.

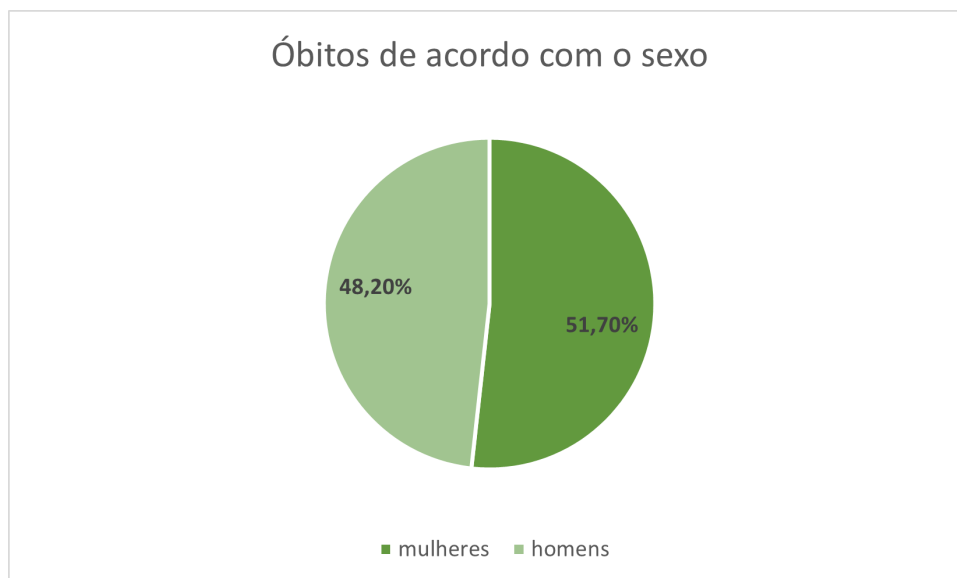


Fonte: Próprio autor (2023)

O estudo mostrou que, dos 29 pacientes em óbito, 15 (51,7%) eram do sexo feminino e 14 (48,2%) eram do sexo masculino. Foram contabilizadas as outras comorbidades além da DM que acometiam os pacientes que foram à óbito e foi analisada sua frequência, esta disposta no gráfico 2.

4737

Gráfico 2 – Relação entre o número de óbitos por sexo dos pacientes portadores de diabetes mellitus e COVID-19, internados na UTI da Fundação Hospitalar São Lucas (FHSL) entre março de 2020 a fevereiro de 2021.



Fonte: Próprio autor (2023)

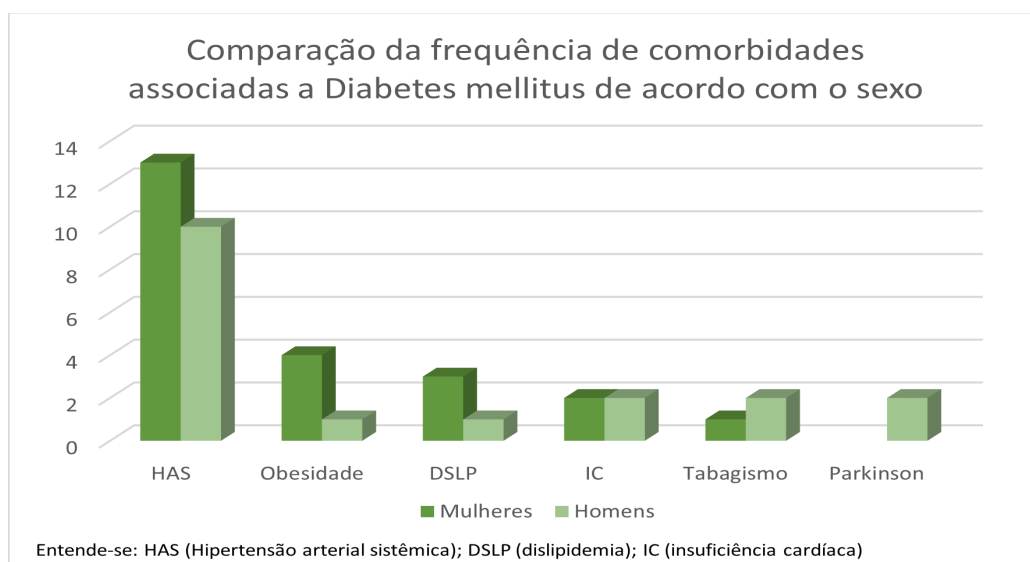
Foram contabilizadas as outras comorbidades além da DM que acometiam os pacientes que foram à óbito e foi analisada sua frequência, sendo que, entre o sexo feminino se destacaram

como as três mais importantes a Hipertensão arterial sistêmica (HAS) em primeiro lugar, seguida de obesidade e então, dislipidemia. Já nos pacientes de sexo masculino, a primeira associação mais frequente foi a HAS, seguida de Insuficiência cardíaca (IC) que teve empate com tabagismo, Doença de Parkinson e Doença arterial coronariana (DAC).

Constatou-se que, nos pacientes do sexo feminino a comorbidade associada a Diabetes Mellitus tipo 2 com maior frequência nos casos de óbito foi a HAS, sendo 13 (86,6%) das 15 pacientes portadoras. Nos pacientes do sexo masculino, 10 pacientes (71,4%) dos 14, eram portadores de HAS, resultando, de mesmo modo que no sexo feminino, na comorbidade associada a DM tipo 2 com maior frequência nos óbitos relatados (gráfico 3).

Assim, percebeu-se que a HAS se demonstrou ser um fator determinante na sobrevivência dos pacientes que age de maneira independente ( $p < 0,05$ ) quando confrontado com as outras 3 comorbidades (obesidade, DAC e DSLP) com maior frequência, associadas a DM tipo 2 em ambos os sexos. Quando comparadas entre si, a obesidade, DAC e DSLP a frequência entre homens e mulheres não diferiu estatisticamente entre si com  $p$ - valor de 0,18; 1 e 0,08 respectivamente.

Gráfico 3 – Frequência de comorbidades associadas a diabetes mellitus e COVID-19, por sexo, de pacientes internados na UTI da Fundação Hospitalar São Lucas (FHSL) entre março de 2020 a fevereiro de 2021.



Fonte: Próprio autor (2023)

Os dados encontrados corroboram com Kumar et al (2020) que analisaram dados através de uma revisão de 33 estudos (16.003 pacientes envolvidos) do PubMed, publicados entre 1º de

janeiro e 22 de abril de 2020 que relacionavam diabetes e COVID-19 e encontraram que tais pacientes tiveram um aumento de duas vezes na mortalidade e na e na gravidade dos seus casos.

Em outro estudo realizado por Suleyman et al (2020) na região metropolitana da cidade de Detroit, nos Estados Unidos da América, envolvendo 5 hospitais, foram observados 463 pacientes. Destes, 94% tinham pelo menos uma comorbidade, sendo que diabetes estava presente em 178 pacientes (38,4%). Do total de indivíduos avaliados, 76,7%, ou seja, 355, foram hospitalizados; 141 (39,7%) necessitaram de manejo em unidade de terapia intensiva e 114 (80,8%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva, sendo que 40,4% faleceram no período de 30 dias. Bem como o número médio de comorbidades de pacientes admitidos na unidade hospitalar foi de 3,2 em comparação com 1,9 em pacientes que receberam alta do pronto-socorro. Contatou-se, dessa maneira, que as comorbidades eram extremamente frequentes em pacientes que precisaram ser internados e que, durante a hospitalização, apresentaram uma maior incidência de infiltrados bilaterais em radiografias de tórax (54,7%), linfopenia acentuada e níveis elevados de enzimas hepáticas. Dos internados que necessitaram de UTI, 51,8% eram diabéticos.

Zhang et al (2020) analisou os prontuários eletrônicos de 140 pacientes diagnosticados com COVID-19 e que foram atendidos em um hospital específico de Wuhan, na China. Do total da amostra, 64,3% apresentavam pelo menos uma comorbidade de base, sendo as doenças crônicas as principais, como hipertensão (30%) e diabetes (12,1%). Caracterizando os casos graves com base no estado das funções respiratórias na admissão, identificou-se 79,3% de associação com comorbidades presentes, além de achados como, contagem elevada de leucócitos, D-dímero, PCR e menor porcentagem de linfócitos em comparação com casos não graves.

Seguindo a mesma perspectiva, um estudo de retrospectiva de coorte, realizado por Zhou e colaboradores (2020) juntou dados de dois hospitais de Wuhan, sendo eles Jinyintan Hospital e Wuhan Pulmonary Hospital (Wuhan, China), de pacientes > 18 anos e com exame laboratorial confirmativo de contaminação pelo SARS-CoV-2 para analisar os que tinham sido liberados e os que tinham falecido até a data de 31 de janeiro de 2020. O objetivo era identificar uma gama de fatores de risco para a mortalidade.

Todos os dados demográficos, clínicos e laboratoriais, bem como amostras seriadas do RNA viral detectado, foram selecionados dos prontuários eletrônicos. Foram avaliados 191 participantes, sendo 135 do Jinyintan Hospital e 56 do Wuhan Pulmonary Hospital, e desses, 137 foram liberados e 54 faleceram no hospital. As comorbidades estavam presentes em 91 pacientes do estudo, ou seja, em 48% deles, com maior domínio ficou a hipertensão (30%), em segundo

lugar a diabetes (19%) e doenças coronárias (8%) em terceira colocação. O tempo médio de hospitalização foi de 22 dias, e o tempo médio para a morte foi de 18,5 dias. Assim como, 32 pacientes necessitaram de ventilação mecânica, sendo que, desses, 31 morreram e sepse foi a complicação mais observada. (ZHOU et al, 2020).

Quando confrontamos as frequências de HAS entre os sexos, verificou-se que as frequências absolutas entre homens e mulheres com HAS são estatisticamente iguais ( $p = 0,53$ ). Assim, entende-se que a HAS como comorbidade em associação com a DM não está atrelada ao sexo, ou seja, o sexo do paciente não influenciou no seu desfecho neste caso. Ambos os sexos tiveram o mesmo risco de vida, achado esse que se diferenciou de outros estudos já realizados, por exemplo em uma meta-análise, por Pijls et al (2021) embasada em 59 estudos e contendo 36.470 indivíduos demonstrou que os pacientes do sexo masculino infectados com COVID-19 e comorbidades apresentavam maior risco de infecção pela doença, complicações e necessidade de cuidados em UTI.

Sabe-se que a DM é fator complicador em pacientes com COVID-19 e alguns dos mecanismos que explicam tal fenômeno é o de que com a glicose alta na corrente sanguínea são liberadas, de forma exagerada, citocinas pró-inflamatórias e agentes oxidantes e que geram inflamação predispondo infecções. Sabe-se também, que pacientes diabéticos têm expressão aumentada de ACE-2 (angiotensina II) o que pode ser um fator predisponente à infecção pelo SARS-CoV-2 (YANG et al, 2010; SINGH et al, 2020).

4740

É interessante notar que no caso da HAS, estudos demonstram que sua influência na piora nos casos de COVID-19 também esteja ligada à ACE-2, por se tratar de uma enzima essencial no processo de inflamação tecidual. Essa enzima encontra-se em nível elevado nos casos de hipertensão, pois ela auxilia na regulação da pressão arterial sistêmica através do sistema RAA (renina-angiotensina-aldosterona). Ela é responsável por recrutar células inflamatórias através do aumento da permeabilidade vascular. A infecção pelo vírus da COVID-19 provoca uma elevação na angiotensina II, ou seja, a ACE-2, levando a uma maior inflamação tissular, sendo assim, considerada indicativo de severidade em pacientes hipertensos e diabéticos contaminados com o SARS-CoV-2. (YANG et al, 2010; SINGH et al, 2020; SHAH et al, 2021).

No presente estudo, a Diabetes *mellitus* não se demonstrou ser uma variável que determinou a morte dos pacientes com os mesmos números relatados em estudos anteriores, contrariando o padrão observado nestes. Tivemos uma taxa de mortalidade moderadamente menor em comparação com os rankings mundiais. No entanto, não se anulam, de forma alguma,

os resultados encontrados em outros estudos e as explicações fisiopatológicas envolvidas. Aliás, nem se descarta a hipótese de contribuição para o óbito dos pacientes analisados neste estudo, apenas se confirma o fato de haver necessidade da continuidade de pesquisas abrangendo o tema.

Assim, nota-se a importância do seguimento de pesquisas envolvendo a Covid-19 e as comorbidades prévias correlacionadas como objeto de análise para serem adquiridos resultados mais robustos e congruentes no assunto, possibilitando futuras melhorias na abordagem do paciente, no tratamento e na prevenção de desfechos desfavoráveis.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao averiguar os dados encontrados, observou-se que a comorbidade mais associada à Diabetes mellitus nos casos de óbito foi a Hipertensão arterial sistêmica (HAS), diferindo-se das outras comorbidades presentes, de maneira a ser considerada com potencial de ação isolado e independente das outras. Concluiu-se, também, que a HAS não era atrelada ao sexo nos pacientes analisados, ou seja, ambos os sexos estavam submetidos ao mesmo risco de vida nesse quesito, e o mesmo se ateu as outras 3 comorbidades mais frequentes como: obesidade, doença arterial coronariana (DAC) e dislipidemia (DSLIP).

### REFERÊNCIAS

ALBITAR O, BALLOUZE R, OOI PJ, GHADZI SMS. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice, International Diabetes Federation*. 2020, July. Volume 166, 108293.

BODE B, GARRETT V, MESSLER J, MCFARLAND R, CROWE J, BOOTH R, KLONOFF DC. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jul.

BORNSTEIN SR, DALAN R, HOPKINS D, MINGRONE G, BOEHM BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun.

CUSCHIERI S and GRECH S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complications*. 2020 Sep; 34(9): 107637. Elsevier Public Health Emergency Collection. Published online 2020 May 22.

GENTILE S, STROLLO F, CERIELLO A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 April; Volume 162.

GUO W, LI M, DONG Y, ZHOU H, ZHANG Z, TIAN C, QIN R, WANG H, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Wiley Public Health Emergency Collection*. 2020 Apr.

HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS ML, LELY AT, NAVIS G, VAN GOOR H. Tissue distribution of ACE<sub>2</sub> protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun.

HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, PÖHLMANN S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell.* 2020 May 21.

KUMAR A, ARORA A, SHARMA P, ANIKHINDI AS, BANSAL N, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 July-August; 14(4): 535-545. Published online 2020 May 6.

LI L, HUANG T, WANG Y, WANG Z, LIANG Y, HUANG T, et al. Características clínicas dos pacientes com COVID-19, taxa de alta e taxa de letalidade da meta-análise. *J Med Virol* [Internet]. 23 de junho de 2020 [citado em 11 de julho de 2020].

LI W, MOORE MJ, VASILIEVA N, SUI J, WONG SK, BERNE MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov 27.

MA RCW, HOLT RIG. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med.* 2020 May.

PIJLS B, JOLANI S, ATHERLEY A, DERCKX R, DIJKSTRA J, FRANSSSEN G, HENDRIKS S, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*, 2021. Published online 2021 Jan 11.

4742

SARKAR S, DAS D, WANN BS, KALITA J, MANNA P. Is diabetes mellitus a wrongdoer to COVID-19 severity? *Diabetes Research and Clinical Practice, International Diabetes Federation*, 2021, July. Volume 178.

SHAH H, KHAN MSH, DHURANDHAR NV, HEGDE V.; The triumvirate: why hypertension, obesity and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19; *Acta Diabetol.* 2021 Jul; Epub 2021 Feb.

SINGH AK, GUPTA R, GHOSH A, MISRA A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 (2019). Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/diabetes/> Acesso em 24 de junho de 2022.

SULEYMAN G, MD, MLS, FADEL AR, DO, MALETTE MK, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA, Network Open* 2020.

WRAPP D, WANG N, CORBETT KS, GOLDSMITH JA, HSIEH CL, ABIONA O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar 13.

XU H, ZHONG L, DENG J, PENG J, DAN H, ZENG X, et al. High expression of ACE<sub>2</sub> receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24.

YANG JK, LIN SS, JI XJ, GUO LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010 Sep.

ZHANG JJ, DONG X, CAO YY, YUAN Y, YANG Y, YAN Y, AKDIS AC, GAO DY. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Jul.

ZHOU F, YU T, DU R, FAN G, LIU Y, LIU Z, XIANG J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054–62 Published Online March 9, 2020.