

COMPLICAÇÕES DA COVID-19 EM PACIENTES DIABÉTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

COMPLICATIONS OF COVID-19 IN DIABETIC PATIENTS: A LITERATURE REVIEW

Igor Jun Shigaki Okamoto¹
Juliana Caroline Mendonça Justino²
José Antonio Santos Souza³

RESUMO: Em um curto período de tempo, o SARS-CoV-2 causou inúmeras mortes e, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou oficialmente o surto de COVID-19 uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional. Esta doença prenuncia um mau prognóstico, especialmente em pacientes com Diabetes Mellitus (DM). O objetivo do presente estudo foi identificar as possíveis complicações do COVID-19 em pacientes diabéticos, através de uma revisão de literatura de caráter descritivo. Para inclusão de estudos para esta revisão foram considerados artigos publicados a partir de 2020, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde: “Diabetes Mellitus”, “Complicações” e “COVID-19”. As pesquisas foram realizadas nas seguintes Bases de Dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online e Biblioteca Virtual em Saúde. O DM está associado a várias doenças relacionadas ao vírus, como diminuição da saturação de oxigênio no sangue, diminuição da pressão arterial e duração prolongada da doença; pode-se observar também que, pacientes diabéticos apresentam elevada quantidade da molécula leucotrieno B₄, que está ligada à inflamação e demora da cicatrização nesses pacientes. Portanto, o diabetes é um fator de risco independente da gravidade do COVID-19; dessa forma, as pessoas com DM devem reduzir a sua exposição a uma possível infecção por COVID-19.

1730

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. COVID-19. Complicações.

ABSTRACT: In a short period of time, SARS-CoV-2 has caused countless deaths, and on January 30, 2020, the World Health Organization officially declared the COVID-19 outbreak a Public Health Emergency of International Concern. This disease portends a poor prognosis, especially in patients with Diabetes Mellitus (DM). The objective of the present study was to identify the possible complications of COVID-19 in diabetic patients, through a descriptive literature review. For inclusion of studies for this review, articles published from 2020 onwards were considered, using the Health Sciences Descriptors: “Diabetes Mellitus”, “Complications” and “COVID-19”. The searches were carried out in the following Databases: PubMed, Scientific Electronic Library Online and Virtual Health Library. DM is associated with several diseases

¹ Graduando em Medicina- Instituição: Universidade Brasil – Campus Fernandópolis, Brasil. E-mail:

² Graduanda em Medicina- Instituição: Universidade Brasil – Campus Fernandópolis, Brasil.

³ Docente dos cursos de Odontologia e Medicina- Instituição: Universidade Brasil – Campus Fernandópolis, Brasil.

related to the virus, such as decreased blood oxygen saturation, decreased blood pressure and prolonged disease duration; it can also be observed that diabetic patients have a high amount of the leukotriene B₄ molecule, which is linked to inflammation and delayed healing in these patients. Therefore, diabetes is a risk factor independent of the severity of COVID-19; therefore, people with DM should reduce their exposure to a possible COVID-19 infection.

Keywords: Diabetes Mellitus. COVID-19. Complications.

RESUMEN: En un corto período de tiempo, el SARS-CoV-2 ha causado innumerables muertes y el 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente el brote de COVID-19 como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. Esta enfermedad es de mal pronóstico, especialmente en pacientes con Diabetes Mellitus (DM). El presente estudio tuvo como objetivo identificar las posibles complicaciones del COVID-19 en pacientes diabéticos, a través de una revisión descriptiva de la literatura. Para la inclusión de estudios para esta revisión, se consideraron artículos publicados a partir de 2020, utilizando los Descriptores de Ciencias de la Salud: “Diabetes Mellitus”, “Complicaciones” y “COVID-19”. Las búsquedas se realizaron en las siguientes Bases de Datos: PubMed, Scientific Electronic Library Online y Virtual Health Library. La DM está asociada con varias enfermedades relacionadas con el virus, como disminución de la saturación de oxígeno en sangre, disminución de la presión arterial y duración prolongada de la enfermedad; también se puede observar que los pacientes diabéticos tienen una cantidad elevada de la molécula de leucotrieno B₄, que se relaciona con la inflamación y el retraso en la cicatrización de estos pacientes. Por tanto, la diabetes es un factor de riesgo independiente de la gravedad de la COVID-19; por lo tanto, las personas con DM deben reducir su exposición a una posible infección por COVID-19.

1731

Palabras clave: Diabetes Mellitus. COVID-19. Complicaciones.

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo novo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), causou inúmeras mortes nos últimos anos. Esse novo coronavírus foi identificado pela primeira vez na China em 31 de dezembro de 2019 (Wang et al. 2020), onde a cidade de Wuhan, na província de Hubei, apresentou um surto de insuficiência respiratória aguda. A partir desse momento, houve uma disseminação mundial significativa. Por essa razão, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), pois afetou mais de 1 milhão de pessoas e causou mais de 2 milhões de mortes em todo o mundo, e pandemia em 11 de março de 2020 (RAI et al. 2021).

Segundo Feitoza et al. (2020), uma particularidade associada à infecção pelo SARS-CoV-2 é a sua alta transmissibilidade e associação significativa com múltiplas doenças crônicas pré-existentes (chamadas comorbidades) em pacientes infectados que foram hospitalizados com COVID-19 de mau prognóstico.

Esta doença prenuncia um mau prognóstico, especialmente em pacientes com Diabetes Mellitus (DM). Sabe-se que a DM é uma doença inflamatória crônica que apresenta inúmeras alterações metabólicas e vasculares. A DM não apenas reduz a qualidade e a expectativa de vida do indivíduo, mas, também, é uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal, infarto do miocárdio, Acidente Vascular Cerebral e várias complicações microvasculares e macro vasculares que, em alguns casos, requerem amputação (TORRES-TAMAYO et al. 2020).

Para Wu et al. (2014), o DM é caracterizado por hiperglicemia crônica e metabolismo prejudicado de carboidratos, lipídios e proteínas, causado pela insuficiência completa ou parcial da secreção e/ou ação da insulina. Existem duas formas principais de diabetes, Diabetes Mellitus insulino dependente (Diabetes Mellitus tipo 1, DM1) e Diabetes Mellitus não insulino dependente (Diabetes Mellitus tipo 2, DM2). O DM2 é a forma mais comum de diabetes, representando 90% a 95% de todos os pacientes diabéticos e, de acordo com alguns estudos, aumentará para 439 milhões em 2030 (PAL et al. 2022).

O DM está associado ao aumento de doenças graves, internações em Unidades de Terapia Intensiva e mortalidade em pacientes com COVID-19 (PAL et al. 2022). Alguns estudos epidemiológicos afirmam que pacientes diabéticos são considerados grupos de alto risco para doenças infecciosas e que indivíduos com resistência à insulina têm de 50 a 60% maior risco de desenvolver infecção pulmonar. Portanto, os diabéticos podem desenvolver COVID-19 na sua forma grave (WANG et al. 2020). Vários estudos recentes mostraram que o diabetes tipo 1 (DM1) e diabetes tipo 2 (DM2) têm maior suscetibilidade a doenças graves advindas do SARS-CoV-2 em comparação com pessoas sem DM (ANDRADE et al. 2021). O DM, um distúrbio endócrino caracterizado pela falha no metabolismo da glicose, tem sido associado a alta mortalidade em pacientes acometidos por SARS-CoV-2 devido à sua maior capacidade inflamatória metabólica e liberação de múltiplas citocinas (CAVALCANTE; BRITO, 2021).

As manifestações clínicas da COVID-19 podem variar de estado assintomático a infecções respiratórias graves que exigem alto gasto público com internação. Diante disso, deve-se realizar investigação adicional de comorbidades que possam agravar o quadro clínico e prognóstico de pacientes hospitalizados devido à patogênese do novo Coronavírus (ROCHA et al. 2021).

Devido ao vírus SARS-CoV-2 ser uma realidade pandêmica e a diabetes ser uma doença de elevada prevalência, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura integrativa com o intuito de destacar as possíveis complicações do SARS-CoV-2 em pacientes diabéticos.

2. METODOLOGIA

Para tanto, optou-se por uma revisão abrangente da literatura, que se define como um método de síntese de achados de pesquisa que pode classificar, analisar e avaliar o conhecimento científico organizado sobre o tema. A síntese por meio desse método de pesquisa possibilita aos pesquisadores contextualizar o tema, além de identificar lacunas de conhecimento que devem ser preenchidas para novos estudos, facilitando a discussão dos métodos e resultados de pesquisas anteriores (SILVA et al. 2017).

Trata-se de uma revisão integrativa de caráter descritivo sobre o Diabetes Mellitus e o impacto do SARS-CoV-2. Para inclusão de estudos para esta revisão foram considerados artigos publicados a partir de 2020, propiciando análises mais atuais e que retratassem a discussão sobre as complicações da COVID-19 em pacientes diabéticos.

Somente artigos disponíveis na íntegra foram escolhidos. Como critérios de exclusão foram considerados: I) ausência de menção das complicações nos estudos triados; II) artigos publicados anteriormente a 2020; III) teses, dissertações, monografias e artigos não disponíveis na íntegra; IV) pesquisas que não citavam sobre os impactos do COVID-19 em pacientes diabéticos.

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada no período de 2020 a 2022 nas seguintes Bases de Dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se as seguintes palavras-chave: “Diabetes Mellitus”, “Complicações” e “COVID-19”, com o operador booleano “AND”. Foram selecionados 9 estudos.

3. RESULTADOS

Com relação à Mortalidade, Khalili et al. (2020) realizaram um estudo com 127 pacientes com DM2 e 127 sem DM2 com diagnóstico de COVID-19; eles observaram que a mortalidade foi maior no grupo de pessoas com DM2. Verificou-se também, nesse periódico, tempo de internação prolongado e envolvimento pulmonar de forma mais grave, necessitando-se de ventilação mecânica invasiva.

Alves et al. (2022) realizaram uma Revisão Sistemática incluindo estudos de Coorte. Eles concluíram que a gravidade da associação fisiopatológica está relacionada ao estado mais avançado dos fatores bioquímicos e inflamatórios ligados aos dois patógenos e que esses indivíduos são mais propensos ao atendimento hospitalar especializado.

Khalili et al. (2020) verificaram que pacientes com DM e COVID-19 possuem uma chance maior de desenvolver um quadro de pneumonia grave, com tempo de internação mais prolongado e maior necessidade de ventilação mecânica. Além disso, os pacientes também apresentavam maior frequência respiratória e menor saturação de oxigênio, quando comparado ao grupo controle. As tomografias computadorizadas de pacientes com diabetes mostraram também um maior comprometimento pulmonar.

Aquino et al. (2020) e Guo et al. (2020) relataram que pacientes com DM2 e COVID-19 tinham uma chance maior de desenvolver pneumonia grave; este fato pode ser explicado pela presença do estado inflamatório, do descontrole glicêmico, da descompensação respiratória e da liberação de enzimas que causam dano tecidual.

Fleming et al. (2021) afirmam que deve-se considerar o aumento do monitoramento da glicemia, substituição de insulina por medicamentos anti-hiperglicêmicos orais e monitoramento das complicações da diabetes.

Kaminska et al. (2021) mostraram, através de uma Revisão Sistemática, que o diabetes é um fator de risco independente da gravidade do ambiente hospitalar de COVID-19; portanto, os pacientes com diabetes devem ter como objetivo reduzir a exposição à potencial infecção por COVID-19.

Em um outro estudo desenvolvido por Karatas et al. (2021), os autores mostraram que a pandemia de COVID-19 piorou a regulação da glicemia e aumentou o nível de triglicérides em pacientes com DM.

O International COVID-19 and Diabetes Summit ilustrou como a pandemia do COVID-19 resultou em novas atitudes e práticas para prestação de cuidados de saúde para pessoas com diabetes.

4. DISCUSSÃO

A infecção por SARS-CoV-2 associado ao Diabetes tem maior probabilidade de ter um diagnóstico/prognóstico mais positivo do que qualquer doença em si (AZAR et al. 2020). Devido à idade avançada e outras anormalidades relacionadas ao sistema cardiovascular, os pacientes com DM2 são propensos a uma resposta inflamatória amplificada antes da exposição e infecção por SARS-CoV-2. A inflamação e o estresse oxidativo também são os principais reguladores das manifestações do Diabetes, especialmente em indivíduos com índice de massa corporal aumentado. A inflamação e o estresse oxidativo prejudicam a atividade da insulina, levando à resistência à insulina, uma causa direta de hiperglicemia e diabetes secundária. O aumento da inflamação também exacerba a patologia do SARS-CoV-2, levando a resultados mais graves e fatais (VIKRAM et al. 2014; ALVES et al. 2022).

O DM está associado a várias doenças relacionadas ao vírus, como diminuição da saturação de oxigênio no sangue, diminuição da pressão arterial e duração prolongada da doença, observada em pacientes diabéticos a elevada quantidade da molécula leucotrieno B₄, que está ligada à inflamação e demora da cicatrização nesses pacientes. Devido à lesão pulmonar suscitada pela resposta inflamatória ao vírus SARS-CoV-2, os pacientes explorados com esse aumento precisaram de cuidados intensivos com maior frequência do que os demais.

Atualmente, 81% dos casos conhecidos da doença são leves, 14% graves e 5% críticos. Os riscos podem se elevar em indivíduos com mais de 70 anos, especialmente aqueles com cardiopatia, diabetes ou doenças respiratórias (DOWN S, 2020).

Pacientes com diabetes, além dos sintomas respiratórios advindos do SARS-CoV-2, também correm maior risco de descompensação metabólica durante o tempo que autogerenciam o diabetes em casa. Necessita-se de uma garantia de que os pacientes tenham suprimentos disponíveis para a medicação, garantindo também que os pacientes tenham um suprimento elevado de equipamentos de monitorização neste momento, sendo de grande importância para quem necessita de materiais para monitorar cetonas (KAMINSKA et al. 2021).

Para pacientes com diabetes e infectados com SARS-CoV-2 confirmado ou suspeito, isso envolve monitoramento próximo para identificar e prevenir rapidamente exacerbações, mantendo o controle glicêmico para prevenir complicações agudas, como cetoacidose diabética (CAD), estados hiperglicêmicos hiper osmolares (HHS) ou episódios de hipoglicemia (KARATAS et al. 2021). Isso pode exigir o ajuste da dose de medicação atual de um indivíduo, a descontinuação de certos medicamentos ou a transição para terapia alternativa em indivíduos afetados. Mais especificamente, o papel da hiperglicemia no aumento do risco de COVID-19 grave em pacientes com diabetes, bem como no gerenciamento de glicose intra-hospitalar e seu papel na mitigação de qualquer risco potencial, merece investigação adicional (FLEMING et al. 2021).

Pessoas com diabetes têm risco elevado para infecções severas concebidas por diferentes agentes, envolvendo o SARS-CoV-2. Os mecanismos propostos para explicar o vínculo entre DM e SARS-CoV-2 compõe-se de um processo inflamatório avivado, alterações na coagulação e na resposta imune, e agressão direta do SARS-CoV-2 às células das ilhotas pancreáticas, responsivos pela regulação glicêmica (HUSSAIN et al. 2020).

Destaca-se que o tipo do diabetes pode ser pertinente ao estudo desta doença com a SARS-CoV-2. Não obstante o diabetes tipo 1 (DM1) quanto o DM2 são caracterizados por hiperglicemia crônica, sendo duas entidades patológicas diferentes, de etiologia múltipla e poligênica. O DM1 é uma doença autoimune qualificada pela destruição das células beta pancreáticas permeado por anticorpos. No DM2, descrito pela resistência insulínica e forte associação com a obesidade, segue o aumento da secreção de fatores pró-inflamatórios e citocinas por meio da ativação crônica da resposta inata. Ambas as condições, DM1 e DM2, estão associadas a respostas imunes elevadas em pacientes com DM e COVID-19 (DONATH et al. 2019).

Os dados disponíveis até o momento não diferenciam os tipos de DM e SARS-CoV-2, tornando difícil contribuir e comparar a síndrome metabólica pré-existente no DM2 com a hiperglicemia sem outras doenças metabólicas associadas, como o DM1. Dados retrospectivos sobre a prevalência de infecção por diabetes sugerem que pacientes com DM1 têm um risco geral maior de infecção em comparação com DM2, embora as taxas de mortalidade sejam semelhantes (PERIC & STULNIG, 2020).

Hidratação adequada e monitoramento cuidadoso também devem ser garantidos na presença de diabetes e SARS-CoV-2, especialmente para pacientes com DM1 com

picos hiperglicêmicos e febre; a presença de cetonúria também deve ser analisada com frequência (GUPTA et al. 2020).

Pacientes com DM hospitalizados com COVID-19 grave requerem monitoramento frequente e contínuo da glicemia durante toda a internação. O controle glicêmico rigoroso pode ser um importante aliado na limitação da replicação viral e na duração da SARS-CoV-2 em pacientes diabéticos (PERIC & STULNIG, 2020). Estudos sugerem que a hiperglicemia é mais bem controlada com insulina e evitando metformina e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT₂), como canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina (DONATH et al. 2019).

Atualmente, a única maneira de realmente limitar a propagação da doença é o uso generalizado de vacinas (KHUROO et al. 2020). Por outro lado, a pandemia que o mundo enfrenta todos os anos é o diabetes, a única doença não transmissível declarada pandêmica pelas Nações Unidas (KAMINSKA et al. 2021). Diabetes leva à imunossupressão, tornando os pacientes mais propensos a complicações infecciosas. As duas epidemias caminham juntas, pois a literatura confirma que a maioria dos pacientes com SARS-CoV-2 também apresenta comorbidades, sendo as mais comuns diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão (ALVES et al. 2022).

CONCLUSÃO

O SARS-CoV-2 e DM são duas epidemias muito diferentes. A primeira é nova, pouco conhecida, aguda e altamente contagiosa. O diabetes, uma das doenças mais antigas conhecidas, é uma síndrome crônica não infecciosa com predisposição genética que recentemente se tornou uma epidemia global. No entanto, ambos requerem cuidados especiais. Pessoas com diabetes têm um risco maior de desenvolver sintomas mais graves de SARS-CoV-2 e um risco maior de morte. De acordo com os resultados, o diabetes é um fator de risco independente da gravidade do SARS-CoV-2; portanto, pessoas com diabetes devem reduzir a sua exposição a uma possível infecção por SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES BLS, et al. *Impacto da Covid-19 em adultos diabéticos: revisão sistemática*. J. Health Biol. Sci. 2022;10(1):1-7.

ANDRADE LJO, et al. SARS-CoV-2/COVID e Diabetes Mellitus Tipo 1: uma abordagem com imuno-informática. Em SciELO Preprints. 2021.

AQUINO PAGQ, et al. Influência do DM2 e do controle glicêmico no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19. Braz. J. Health Rev. 2020;11120-11130.

AZAR WS, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2020;21(4):451-463.

CAVALCANTE LGS; BRITO ANM. Impacto do Diabetes Mellitus sobre o prognóstico da Covid-19. Research, Society and Development. 2021;10(5).

DONATH MY, et al. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. Nat Rev Immunol. 2019;19(12):734-746.

DOWN S. Diabetes nurse consultant: on behalf of the primary care diabetes society. Journal of Diabetes Nursing 24: JDN121. 2020.

FEITOZA TMO, et al. Comorbidades e COVID-19. Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia, 8(3), 711-723. 2020.

FLEMING N, et al. An overview of COVID-19 in people with diabetes: pathophysiology and considerations in the inpatient setting. Diabetes Med. 2021; 38(3).

GUO W, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab. Res. Rev. 2020;31:e3319.

GUPTA R, et al. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(3):211-212.

HUSSAIN A, et al. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. Diabetes Res Clin Pract. 2020; 162:108142.

KAMINSKA H, et al. Impact of diabetes mellitus on in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Acta Diabetol. 2021;58(8):1101-1110.

KHALILI S, et al. Comparison of Mortality Rate and Severity of Pulmonary Involvement in Coronavirus Disease-2019 Adults Patients With and Without Type 2 Diabetes. Can. J. Diabetes. 2021;45(6):524-530.

KARATAS S, et al. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. Diabetes Prim Care.2021;15(3):424-427.

KHUROO MS, et al. COVID-19 vaccines: a race against time in the middle of death and devastation. J Clin Exp Hepatol. 2020; 10 (6):610-621.

PAL R, et al. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: current concepts, uncertainties and challenges. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(2):505-508

- PERIC S; STULNIG TM. Diabetes and COVID-19: Disease-Management-People. Wien Klin Wochenschr. 2020;132(13-14):356-361.
- RAI P, et al. *Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection*. Appl Microbiol Biotechnol. 2021;105(2): 441-455.
- ROCHA GV, et al. *A influência da obesidade na mortalidade de adultos com COVID-19*. Brazilian Journal of Health Review. 2021;4(1):1405-1418.
- SILVA, LOL, et al. *Processos terapêuticos no tratamento do transtorno afetivo bipolar: revisão integrativa*. Rev. Psicol. Saúde. 2017;9(3):63-76.
- Torres-Tamayo M, et al. (2020). *Infecção por coronavírus em pacientes com diabetes*. Cardiovasc. Metab. Sci. 2020;31(3):235-246.
- VIKRAM A, et al. *Oxidative stress and inflammation in diabetic complications*. Int J Endocrinol.2014;2014:679754.
- WANG C, et al. *Um novo surto de coronavírus de preocupação global para a saúde*. Lanceta. 2020; 395 (10223): 470-473
- WU Y, et al. *Risk factors contributing to type 2 Diabetes and recent advances in the treatment and prevention*. Int J Med Sci. 2014; 11(11): 1185-1200.
- ZHANG J, et al. *How to best protect people with diabetes from the impact of SARS-CoV-2: report of the International COVID-19 and Diabetes Summit*. J Diabetes Sci Technol. 2021; 15(2): 478-514.