



**Escola Superior  
de Tecnologia  
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

POTENCIALIZAÇÃO DOS RISCOS EM  
PACIENTES DIABÉTICOS INFECTADOS  
PELO SARS-COV-2.

YARA BARROS DOS REIS



YARA BARROS DOS REIS

# POTENCIALIZAÇÃO DOS RISCOS EM PACIENTES DIABÉTICOS INFECTADOS PELO SARS-COV-2.

Mestrado em Farmácia – Especialização em Farmacoterapia Aplicada.

Departamento de Farmácia



Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em [designação do curso de mestrado], realizada sob a orientação científica de [título académico, nome do orientador].

Constituição do Júri:

Presidente \_\_\_\_\_ [nome]

Vogal \_\_\_\_\_ [nome]

Vogal \_\_\_\_\_ [nome]

Coimbra, [dia] de [mês] de [ano]

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente e especialmente a Deus, por me iluminar e encorajar a seguir meus sonhos. Sem a sua força, eu jamais teria conseguido chegar até o fim. Obrigada por me mostrar o melhor caminho a seguir.

A minha família, por acreditar em mim todos os dias da minha vida e especialmente por me ajudar de todas as formas possíveis. Obrigada por tudo, por embarcarem comigo em todos os meus sonhos, pelo apoio mais que incondicional e principalmente por sempre me falarem “nós vamos dar um jeito”.

Ao meu namorado por me apoiar em todas as minhas decisões e especialmente por me auxiliar durante todo o tempo em que estive dedicada a realizar esse trabalho.

Aos meus colegas de mestrado, pela ajuda e troca de conhecimento que tivemos durante todas as aulas. Aos meus amigos, por entenderem minha ausência nos finais de semana e por me apoiarem incondicionalmente.

Ao meu orientador por toda ajuda, paciência e tempo destinados ao meu trabalho.

## Resumo

A Diabetes Mellitus é uma patologia que atinge milhões de pessoas em todo o mundo e desencadeia alterações nos processos inflamatórios e de coagulação sanguínea, especialmente em quem não trata a doença. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) na infecção pelo Sars-CoV-2 (coronavírus), pacientes diabéticos pertencem ao grupo que apresenta maior probabilidade de desenvolver complicações graves. A COVID-19 tornou-se uma pandemia mundial e problemas decorrentes da infecção tem sido atribuídos como uma das principais causas de mortalidade. O objetivo desse trabalho é avaliar o perfil de risco de doentes com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2, face à COVID-19. Trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectivo. A Diabetes Mellitus é um potencial fator de risco para o agravamento da infecção pelo Sars-CoV-2. A proteína ACE2 está expressa nas células beta-pancreáticas, facilitando a entrada do coronavírus e desse modo alterando o metabolismo da glicose. A tempestade inflamatória de ambas doenças com consequente coagulação descontrolada, disfunção endotelial e desequilíbrio entre processos podem ser fator fundamental para elucidar as características dessa perigosa interação. O paciente diabético infectado pelo Sars-CoV-2 deve ser assistido de uma forma diferenciada, de modo que a equipe multidisciplinar leve em consideração que a maior conexão entre as doenças e possivelmente os maiores riscos são os processos inflamatórios, hipercoagulabilidade e problemas na função pulmonar.

Palavras-chave: Sars-CoV-2; Diabetes Mellitus; ACE2; COVID-19.

## Abstract

Diabetes Mellitus is a disease that affects millions of people around the world and triggers changes in inflammatory processes and blood clotting, especially in those who do not treat the disease. According to the World Health Organization (WHO) in Sars-CoV-2 (coronavirus) infection, diabetic patients belong to the group that is most likely to develop serious complications. Covid-19 has become a worldwide pandemic and problems arising from the infection have been attributed as one of the main causes of mortality. To evaluate the risk profile of patients with Diabetes Mellitus type 1 and type 2, in view of COVID-19. This is a retrospective observational cohort study. Diabetes Mellitus is a potential risk factor for the worsening of Sars-CoV-2 infection. The ACE2 protein is expressed in pancreatic beta cells, facilitating the entry of the coronavirus and thus altering glucose metabolism. The inflammatory storm of both diseases with consequent uncontrolled coagulation, endothelial dysfunction and imbalance between processes may be a fundamental factor in elucidating the characteristics of this dangerous interaction. The diabetic patient infected with Sars-CoV-2 must be treated in a different way, so that the multidisciplinary team takes into account that the greatest connection between the diseases and possibly the greatest risks are inflammatory processes, hypercoagulability and problems with pulmonary function.

Keywords: SARS-CoV-2; Diabetes Mellitus; ACE2; COVID-19.

## Índice

Agradecimentos.....	6
Resumo .....	7
Abstract .....	8
Lista de figuras.....	11
Lista de símbolos .....	12
Lista de tabelas .....	13
Introdução .....	14
Coronavírus .....	14
1.1 Epidemiologia.....	14
1.2 Fisiopatologia & Diagnóstico da COVID-19 .....	14
1.3 Terapêutica .....	19
Diabetes Mellitus .....	21
2.1 Epidemiologia.....	21
2.2 Fisiopatologia, Classificação & Diagnóstico da Diabetes (1 e 2) .....	21
2.3 Terapêutica .....	26
Diabetes e COVID-19.....	29
3.1 Fatores de risco para o doente diabético: diabetes tipo 1 e tipo 2 .....	29
3.2 Impacto da infeção por Sars-CoV-2 no doente diabético .....	32
3.3 Prevenção das complicações causadas pela COVID-19 .....	33
Materiais e métodos .....	34
4.1 Metodologia geral , desenho do estudo e instrumento de recolha de dados.....	34
4.2 Análise Estatística .....	35
4.3 Considerações Éticas .....	35

Resultados e Discussão .....	36
5.1 Caracterização Sociodemográfica da Amostra .....	36
5.2 Perfil Clínico .....	37
5.3 Riscos associados ao COVID-19 .....	41
Conclusão .....	43
Limitações e Perspetivas Futuras.....	43
Referências bibliográficas.....	44

## Lista de figuras

Figura 1 – Estrutura viral do COVID-19.

Figura 2 – Diagnóstico de Diabetes Mellitus.

Figura 3 – Condições e fatores presentes em pacientes com DM2 que podem levar à gravidade no COVID-19.

Figura 4 – Doenças que os indivíduos da amostra declararam ser portadores.

Figura 5 - Sintomas na infecção por COVID-19

## Lista de símbolos

OMS – Organização Mundial da Saúde

2019 n-CoV - Novo Coronavírus

ICTV – Comitê Internacional de Taxonomia do Vírus

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory (Síndrome Respiratória Aguda do Coronavírus-2)

COVID-19 – Doença do Coronavírus 2019

MERS- Síndrome Respiratória do Médio Oriente

SARS- Síndrome Respiratória Aguda Grave

RNA - Ácido Ribonucleico

ACE2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

RT-PCR - Reação em Cadeia da Transcriptase Reversa da Polimerase

EUA – Autorização de Uso de Emergência

DM - Diabetes Mellitus

DCNT - Doença Crônica Não Transmissível

ADA - Associação Americana de Diabetes

IMC – Índice de Massa Corporal

## Lista de tabelas

Tabela 1 – Caracterização da população do estudo

Tabela 2 – Perfil clínico da população do estudo

Tabela 3 – Medicamentos que os elementos da amostra utilizam no dia - a - dia

Tabela 4 – Riscos associados ao COVID-19

## Introdução

### *Coronavírus*

#### 1.1 Epidemiologia

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan localizada na província de Hubei, China começaram os primeiros casos de uma pneumonia insólita, que em pouco tempo eclodiria em uma pandemia mundial sem precedentes. Os primeiros relatos, estavam associados a um mercado de frutos do mar, onde eram comercializados também animais de caça selvagens. Apesar do vírus ter sido detectado em 33 das 585 amostras provenientes desse mercado, 45% dos casos da doença antes do início de 2020, não tinham relação aparente com essa localização<sup>[1]</sup>.

No dia 31 de dezembro, o surto dessa doença viral foi relatado a Organização Mundial da Saúde (OMS), que nominou o vírus como novo coronavírus (2019 n-CoV)<sup>[2]</sup>, e posteriormente em 11 de fevereiro de 2020, o Comitê Internacional de Taxonomia do vírus (ICTV), denominou como Severe Acute Respiratory (SARS-CoV-2)<sup>[3]</sup>, em função da semelhança com o SARS-CoV antecedente<sup>[2]</sup>.

A OMS designou terminantemente a doença como Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19)<sup>[3]</sup>. Em abril de 2020, inúmeros países entravam em lockdown total ou parcial, e o número de casos de COVID-19 nessa época já havia superado um milhão em todo o mundo<sup>[1]</sup>.

#### 1.2 Fisiopatologia & Diagnóstico da COVID-19

Os coronavírus são uma família de vírus, capazes de provocar doenças em animais ou em humanos<sup>[4]</sup>. Apesar de residirem em reservatórios animais como morcegos, camundongos, galinhas, cães, gatos e camelos, o vírus desenvolveu a capacidade de adaptar-se aos seres humanos através da transmissão zoonótica<sup>[5]</sup>.

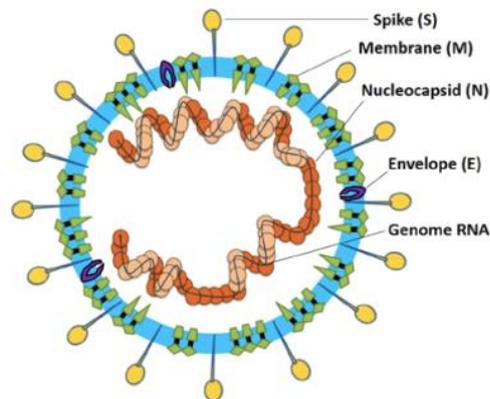
Os morcegos são descritos como principais transportadores de múltiplos vírus, incluindo o SARS-CoV-2, especialmente por viajarem longas distâncias<sup>[5]</sup>. Os coronavírus humanos foram descobertos em 1960 <sup>[5]</sup>, e sete deles podem manifestar infecções, mas normalmente os humanos são contaminados com 229E, NL63, OC43 e HKU1 <sup>[4]</sup>.

Comumente causam problemas respiratórios que podem se apresentar em na forma de um resfriado comum ou doenças mais graves como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), além do mais recente que é o COVID-19<sup>[4]</sup>.

O genoma desse vírus apresenta um RNA (ácido ribonucleico) de sentido positivo de fita simples, encapsulado em um envelope de membrana com diâmetro médio de 75 a 150 nm. Esse envelope é coberto com glicoproteínas, resultando uma aparência de coroa ao vírus.<sup>[2]</sup> São identificadas em torno de 29 proteínas virais, sendo as principais a glicoproteína de pico ou glicoproteína spike, reconhecida como proteína S, a do nucleocapsídeo viral, identificada como proteína N<sup>[6]</sup>, a de membrana que é a proteína M e a de envelope, proteína E<sup>[7]</sup>.

A glicoproteína de pico possibilita a entrada do vírus na célula hospedeira pela ligação ao receptor celular e a fusão da membrana. A proteína do nucleocapsídeo, regula o processo de replicação viral <sup>[6]</sup>. A proteína de membrana é a mais abundante no envelope, e atua na montagem das partículas virais, estabelece o sítio de brotamento do vírus e a forma do envelope viral. A proteína de envelope, além de ser a menor está presente em quantidade inferior que as demais, ainda que seja abundantemente expressa na célula hospedeira no decorrer da replicação<sup>[7]</sup>.

Figura 1. Estrutura viral do COVID-19



Fonte: Li G et. Al Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol 2020,92 (4):424 - 432

A replicação do SARS-CoV-2 tem início quando a proteína spike na superfície do vírus se liga a um receptor complementar da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) presente na célula hospedeira. Esse receptor tem expressão em diversas células epiteliais dentro de vários órgãos abrangendo pulmões, rins e vasos sanguíneos. Depois dessa associação entre proteína spike e o ACE2, acontece uma fusão de membrana entre o vírus e a célula hospedeira, e uma protease da célula hospedeira cliva e ativa a proteína ligada ao receptor, dessa forma permitindo a entrada do vírus por endocitose<sup>[8]</sup>.

Após essa etapa, o genoma viral é liberado no citoplasma da célula<sup>[9]</sup>. O RNA do genoma viral chega ao citoplasma, e sucede a tradução de proteínas acessórias e estruturais. As proteínas que foram geradas do envelope e do nucleocapsídeo, assim como o RNA genômico formam partículas virais seguidas pelo desenvolvimento de vesículas que possuem virions, e ao se fundir com a membrana celular, liberam os vírus em microambiente local. <sup>[10]</sup>

Denominado como a “calamidade de saúde global mais crucial do século e o maior desafio que a humanidade enfrentou desde a 2ª Guerra Mundial”, <sup>[11]</sup> a propagação dessa doença, acontece através de rotas comuns com transmissão direta e por contato, transmissões aéreas e procedimentos médicos<sup>[12]</sup>.

Os primeiros indícios de uma transmissão do SARS-CoV-2 de humano para humano, aconteceu entre um grupo de familiares que visitaram Wuhan, mas não tiveram contato com animais, nem com os mercados de frutos do mar ou com carne proveniente de caça, ou seja, não houve um contato zoonótico direto <sup>[11]</sup>.

A rápida propagação do SARS-CoV-2, tem como um dos princípios, os mecanismos de transmissão do agente viral. É imprescindível entender a dinâmica da transmissão infecciosa, assim como a disseminação epidemiológica, e quais seriam as medidas de controles do surto <sup>[11]</sup>. A transmissão ocorre especialmente através de tosse, espirro, inalação de gotículas e o contato com mucosas oral, nasal e ocular<sup>[12]</sup>.

Assim, a COVID-19 é uma infecção viral com um alto nível de transmissibilidade e patogenicidade, onde o contágio ocorre principalmente pelo contato com gotículas respiratórias e não pelo ar <sup>[4]</sup>. Em uma tosse, cerca de até 3000 gotículas podem ser expelidas, e além de alcançar outros indivíduos, podem espalhar-se em superfícies próximas, ocasionando uma contaminação indireta. É reconhecido, que o principal modo de transmissão de humano para humano é a partir dessas gotículas expelidas por um portador do SARS-CoV-2<sup>[4]</sup>.

As unidades de saúde, como hospitais, são consideradas desde o começo da pandemia, a fonte secundária de transmissão do vírus. Além de receber diariamente um grande número de pessoas infectadas, as unidades de terapia intensiva (UTI) com os internados também é um dos determinantes modos de propagação<sup>[4]</sup>.

Ainda hoje, dois anos após os primeiros casos da doença, as manifestações clínicas completas não foram totalmente elucidadas <sup>[13]</sup>. Os sintomas mais relatados são febre com calafrios, dor de cabeça, dores musculares, tosse seca, fadiga, pneumonia e dispneia. Apesar de existentes, os menos relatados são diarreia, coriza, náuseas, vômitos, danos nos fígados e rins. Alteração no paladar e olfato também foram referidos no curso inicial da doença<sup>[14]</sup>.

As complicações provenientes compreendem a síndrome respiratória aguda, lesão cardíaca aguda e infecção bacteriana secundária<sup>[15]</sup>. A maioria dos eventos tromboembólicos associados a doença, foram embolias pulmonares<sup>[14]</sup>. A princípio, o COVID-19 era dividido em casos leves, moderados, graves e críticos. Entretanto com a disseminação global da doença, constatou-se que muitas infecções são assintomáticas, e mesmo assim são capazes de transmitir o vírus para outras pessoas. Os casos assintomáticos são de indivíduos que mesmo sem apresentarem manifestação clínica da doença, tem detecção positiva de ácido nucleico de SARS-CoV-2 em amostras por reação em cadeia da transcriptase reversa da polimerase (RT-PCR)<sup>[16]</sup>.

Devido a falta de sinais clínicos, as infecções assintomáticas não tem período de incubação determinado. Período de incubação é o tempo desde o primeiro contato com o vírus até o início dos sintomas, onde também existe a possibilidade de transmissão do vírus.<sup>[16]</sup> No COVID-19, em casos sintomáticos, geralmente esse período ocorre do 1º ao 4º dia.

Encerrar a pandemia depende de múltiplos fatores, sendo os testes diagnósticos em grandes volumes e a utilização dos resultados para impedir disseminação, um dos aspectos mais importantes <sup>[16]</sup>. O COVID-19 interfere na saúde pública global, educação, economia e outras vertentes. Os testes rápidos e assertivos apresentam respostas eficazes <sup>[17]</sup>, que permitem o retorno as atividades gradualmente.

A reação em cadeia da transcriptase reversa da polimerase (RT-qPCR) é a escolha padrão ouro para o diagnóstico da doença, levando em consideração a sua rapidez e precisão em detectar a infecção<sup>[18]</sup>. Além disso, testes rápidos de detecção de antígeno também são utilizados para detectar a infecção ativa, porém em comparação com o rtPCR, carecem de sensibilidade, e possuem um risco maior de resultados falso-positivos<sup>[17]</sup>.

Os testes moleculares são amplamente utilizados e bastante específicos na detecção precoce de COVID-19, porém não possuem um largo alcance devido ao seu custo e viabilidade. Os ensaios imunológicos podem ajudar nesse sentido. Porém para esse tipo de teste é necessário conhecimento da proteína e da resposta de anticorpos gerada contra ela. <sup>[19]</sup>

### 1.3 Terapêutica

Precedentemente a disseminação do SARS-CoV-2, não existiam tratamentos clínicos ou estratégias de prevenção para nenhum dos coronavírus humanos existentes. Com a aceleração da pandemia, muitos debates e estudos à cerca de reaproveitamento de medicamentos foram apresentados<sup>[20]</sup>.

O reaproveitamento de medicamentos consiste em utilizar o medicamento de amplo espectro para uma doença nova em situações emergenciais, visto que já são conhecidas suas características metabólicas, doses, eficácia e efeitos adversos <sup>[20]</sup>.

As discussões em torno desse tópico, se davam especialmente porque os tratamentos farmacológicos para tratar a infecção eram centralizados principalmente para evitar complicações graves da doença. Em dezembro de 2020, teve início uma campanha intensa de vacinação contra o SARS-CoV-2 ao redor do mundo <sup>[21]</sup>, depois de meses de estudos e testes.

Desde 1796, quando foi criada a primeira vacina para uso contra a varíola, é exaltada a conquista expressiva para a saúde pública no combate e diminuição da prevalência de doenças infecciosas<sup>[22]</sup>. Devido a falta de terapia específica e a disseminação acelerada<sup>[23]</sup>, as vacinas se tornaram a principal ferramenta a ser utilizada no combate à pandemia de COVID-19, além do distanciamento social e quarentena.

No dia 2 de dezembro de 2020, o Reino Unido tornou-se o primeiro país a liberar a aprovação para a vacina COVID-19, BNT162, desenvolvida pela Pfizer e BioNTech via Emergency Use Authorization (EUA). A OMS aprovou o BNT162 para uso emergencial em 31 de dezembro de 2020 facilitando a fabricação e distribuição global<sup>[24]</sup>.

Para frear a disseminação do vírus, atualmente diversas vacinas estão licenciadas, possuindo diferentes modos de ação. Os dados epidemiológicos também expõem diferentes eficácias, o que pode influenciar indiretamente na relação da diminuição da transmissão do vírus<sup>[21]</sup>.

Existem diferentes tipos de vacinas, entre elas com o vírus vivo atenuado, inativado, baseado em proteínas, ácido nucleico e baseado em vetor viral. Cada tipo de vacina tem sua estrutura e apresenta vantagens e desvantagens relacionadas à imunogenicidade, segurança, facilidade de uso e eficácia<sup>[24]</sup>.

A vacina do método de mRNA BioNTech/Pfizer BNT162b2 gerou 95% de proteção contra a doença, em pessoas com 16 anos de idade ou mais (Polack et al.2020). A vacina de vetor viral AstraZeneca demonstrou 70,4% de eficácia na prevenção da COVID-19 grave (Knoll e Wonodi2021). A vacina J&J/Janssen apresentou 66,3% de eficácia na prevenção da infecção em pessoas que receberam a vacina e não tinham evidências de terem sido infectadas anteriormente (Sadoff et al.2021) <sup>[21]</sup>.

O desenvolvimento de vacinas é um processo que leva em média 12 anos para ser concluído. Entretanto com a aceleração da pandemia provocada pelo Sars-CoV-2, empenho, acesso a tecnologia, ensaios, padrões calibrados e harmonizados e

envolvimento ativo de agências reguladoras, permitiram a aprovação de vacinas contra o COVID-19 em um período sem precedentes de 9 meses após a identificação do vírus SARS-CoV-2 [25].

## *Diabetes Mellitus*

### 2.1 Epidemiologia

Caracterizado como um dos mais relevantes problemas de saúde pública do século 21, a Diabetes Mellitus (DM) afeta mais de 400 milhões de adultos em todo o mundo<sup>[26]</sup>. É uma patologia crônica que possui como característica fundamental a hiperglicemia e representa uma das principais causas de morbidade a nível mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a maior incidência acontece em países de baixa renda. Anualmente ocorrem 1,6 milhões de mortes em decorrência da doença<sup>[27]</sup>.

O número de pessoas diabéticas no mundo passou de 108 milhões (1980) para 422 milhões (2014) <sup>[28]</sup>, atingindo 537 milhões no ano de 2021. Entre 2000 e 2019, as taxas de mortalidade por diabetes padronizadas por idade, aumentaram 3%. Em 2019, a diabetes junto com a nefropatia diabética causaram 2 milhões de mortes<sup>[28]</sup>.

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), 50% dos indivíduos diabéticos não sabem que são portadores da doença. Estudos realizados indicam uma projeção de 700 milhões de pessoas com essa patologia em 2045, o que fortalece a afirmação de que a DM é um grave problema de saúde pública <sup>[29]</sup>.

### 2.2 Fisiopatologia, Classificação & Diagnóstico da Diabetes (1 e 2)

A Diabetes Mellitus é uma patologia causada por altos níveis de glicose no sangue, como consequência da incapacidade da célula  $\beta$  (beta) localizada no pâncreas, de produzir quantidade adequada de insulina ou da utilização ineficiente da mesma pelas células corporais. Devido a condição crônica, essa doença pode propiciar o risco aumentado de

outras enfermidades causadas por danos macro e microvasculares, causando impacto em órgãos como coração, rins e olhos<sup>[30]</sup>.

Geralmente a patologia também está associada a outros fatores de risco como obesidade, doenças cardiovasculares e metabólicas. Comumente pacientes diabéticos apresentam uma resposta imune e adaptativa desregulada e são mais suscetíveis a processos inflamatórios<sup>[31]</sup>.

Segundo a American Diabetes Association, a DM pode ser classificada em 4 categorias: A diabetes tipo 1 (incluindo diabetes autoimune latente na idade adulta), diabetes tipo 2, tipos específicos de diabetes devido à determinadas causas (monogênicas, neonatal; induzida por produtos químicos) e diabetes mellitus gestacional<sup>[32]</sup>.

Em relação a classificação do tipo 1, as células beta-pancreáticas sofrem destruição através do sistema imunológico, e no tipo 2 a resistência à insulina leva ao aumento dos níveis de glicose no sangue, ou seja, provoca a hiperglicemia. Ambas as condições apresentam diversas complicações para o portador, justamente pela quantidade de processos fisiológicos que envolvem a glicose <sup>[33]</sup> <sup>[34]</sup>.

De acordo com a OMS, a DM é uma doença crônica não transmissível (DCNT), sendo considerada a que possui maior predominância em nível global. A Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), é uma DCNT expressa pelo aparecimento de hiperglicemia em indivíduos onde a secreção de insulina está sendo prejudicada de modo direto.<sup>[29]</sup>

Ou seja a DM1 é considerada de origem autoimune, em virtude de produção equivocada de anticorpos que atacam células beta pancreáticas, ocasionando destruição parcial ou total delas. Portanto, determinados tecidos se tornam incapazes de captar glicose de maneira efetiva, e dessa forma acumula-se na circulação sanguínea, gerando a chamada hiperglicemia crônica<sup>[29]</sup>.

A natureza autoimune da diabetes tipo 1, pode ser caracterizada pela presença de células autoreativas e autoanticorpos e acredita-se que as células imunes presentes nas ilhotas dos pacientes, sejam majoritariamente linfócitos TCD8, TCD4, células B e macrófagos e

dessa forma ocorre a ativação da resposta imune inata e adaptativa, ocasionando a destruição das células beta pancreáticas. <sup>[29]</sup>

Uma reduzida percentagem de pacientes afetados (<10%) é classificada como tipo 1B, sem evidência de autoimunidade, e a patogênese nesses casos é considerada idiopática<sup>[35]</sup>. Esses pacientes tem uma deficiência permanente de insulina, com tendência a ter episódios de cetoacidose em repetição e não tem a classificação etiopatogênica de DM1 autoimune. Não há associação com risco HLA alelos e a doença é herdada com alta penetrância, é rara e predominante em pacientes com origem asiática ou africana<sup>[36]</sup>.

A literatura descreve a DM1 como uma doença de essência multifatorial, visto que os fatores genéticos não elucidam completamente o desenvolvimento da doença. Causas infecciosas, dietéticas e humorais estão associadas a composição da enfermidade<sup>[37]</sup>.

Em relação a predisposição genética, a DM1 tem componente largamente hereditário, apoiado por uma taxa de concordância em irmãos gêmeos de até 70% e de 8 a 10% no caso de irmãos dizigóticos. A maior parte do risco é explicada pela diferença em vários loci, mas fortemente associados, envolvendo a região HLA<sup>[38]</sup>.

É estabelecido pela existência de combinações de alelos particulares, que no locus de suscetibilidade principal (a região HLA) afetam o reconhecimento das células T e a tolerância a moléculas estranhas e autólogas. Diversos outros loci também tem a capacidade de regular e afetar características de respostas imunes características de respostas imunes específicas e modificam a vulnerabilidade das células  $\beta$  aos mediadores inflamatórios<sup>[39]</sup>.

Em relação a dieta como fator de risco apesar de os resultados não serem totalmente esclarecidos, as proteínas do leite de vaca são indicadas como desencadeantes de uma resposta autoimune em hospedeiros com risco genético, levando à destruição das células beta pancreáticas<sup>[37]</sup>.

Em camundongos diabéticos não obesos, a dieta sem glúten atrasou o diabetes e a exposição precoce às proteínas do leite de vaca acelerou a doença, o que pode ser

explicado devido ao fato de que a albumina no leite de vaca é um imitador molecular do ICA-1, uma proteína de superfície das células  $\beta$ .

Além disso, acredita-se que a vitamina D seja um fator protetor contra DM1, e a deficiência de vitamina da mesma pode aumentar chances de desenvolver a doença<sup>[40]</sup>. O papel das infecções virais na patogênese do DM1 é apoiado por estudos epidemiológicos, sorológicos e histológicos<sup>[37]</sup>.

Nas ilhotas de crianças diabéticas recém-diagnosticadas, uma abundância de IFN- $\gamma$  e HLA pode ser encontrada, indicando que a infecção viral pode estar envolvida no aparecimento da enfermidade<sup>[40]</sup>. Estudos posteriores demonstraram que os vírus, especialmente o enterovírus e o vírus Coxsackie B, podem acelerar a progressão do DM1, ativando o sistema imunológico por meio de mimetismo molecular de autoantígenos das ilhotas<sup>[40]</sup>.

Na patologia, aproximadamente 90% dos casos da doença são de classificação 2, ou seja, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), tanto pela resistência à insulina, quanto pela falta de produção da mesma pelas células  $\beta$  das ilhotas do pâncreas, o que ocasiona o aumento dos níveis de glicose no sangue<sup>[30]</sup>.

As ilhotas pancreáticas aumentam sua massa celular para produzir mais insulina e assim compensar a resistência. A enfermidade é desenvolvida quando esse esforço não consegue realizar a compensação<sup>[30]</sup>.

Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA), existem diversas causas para a DM2. Embora as etiologias específicas não sejam conhecidas, a destruição autoimune das células  $\beta$  não acontece e os pacientes não têm nenhuma das outras causas conhecidas de diabetes<sup>[41]</sup>.

A maioria (apesar de não todos os pacientes) desse tipo de diabetes, têm sobrepeso ou obesidade. O próprio excesso de peso causa um grau de resistência à insulina, e

geralmente os portadores da patologia podem apresentar um percentual aumentado de gordura corporal localizado predominantemente na região abdominal<sup>[41]</sup>.

A maior parte dos pacientes com DM2 são adultos de 20 a 79 anos, apesar de nos últimos anos a incidência ter aumentado em jovens, pontuando-se especialmente a correlação da doença com a obesidade infantil<sup>[42]</sup>. O aumento da DM2 é atribuída ao declínio da qualidade nutricional e alargamento do sedentarismo<sup>[43]</sup> o que leva a elevação do Índice de Massa Corporal (IMC) e glicemia de jejum<sup>[44]</sup>.

A obesidade tem como característica, uma resistência à insulina nos tecidos periféricos, levando a um aumento na demanda da mesma, desencadeando a adaptação das células beta pancreáticas. A resposta compensatória é ativada, resultando em uma hipersecreção de insulina, onde ela circula em níveis acima do normal, precedendo o desenvolvimento de hiperglicemia<sup>[42]</sup>.

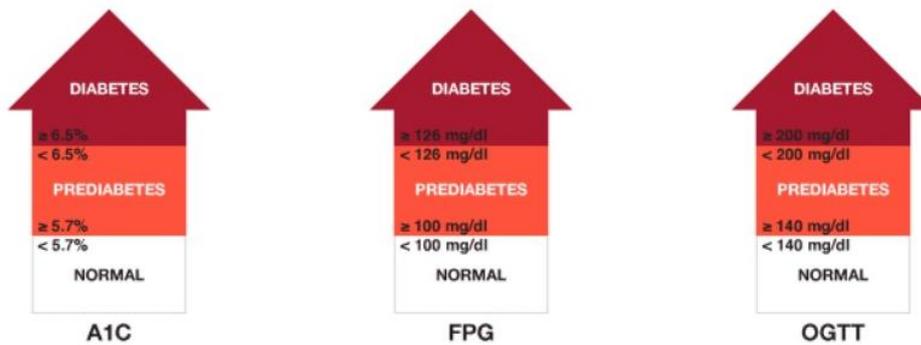
A hiperglicemia se desenvolve quando as células  $\beta$  falham em compensar a resistência periférica à insulina. Dessa maneira, fatores como citocinas, ácidos graxos livres e a própria hiperglicemia, são sugeridos como mediadores da descompensação das células  $\beta$  durante o desenvolvimento do DM2<sup>[42]</sup>. Todavia a DM2 apresenta uma patogênese muito diversa, porque apesar de a resistência periférica à insulina e a secreção deficiente de insulina serem características marcantes da doença, não são todos os indivíduos que apresentam as mesmas particularidades<sup>[45]</sup>.

Em pacientes brancos com DM tipo 2, por exemplo, a resistência a insulina está relacionada com alto índice de IMC, o que não ocorre em pacientes japoneses. Alguns estudos demonstraram que em vez de resistência, a deficiência de secreção de insulina estava mais intimamente associada ao desenvolvimento de diabetes em indivíduos japoneses<sup>[45]</sup>.

Como descrito pela ADA, existem diversas maneiras de diagnosticar a Diabetes Mellitus. Geralmente são solicitados pelo médico, ao determinar que o nível de glicose no sangue

do paciente está muito alto. Os testes devem ser realizados em um ambiente de saúde (consultório médico ou laboratório)<sup>[46]</sup>.

Figura 2. Diagnóstico de Diabetes Mellitus



Fonte: Diagnosis [Internet]. Diabetes.org. [citado 19 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://diabetes.org/diabetes/a1c/diagnosis>

- A1C: O teste A1C mede a glicemia média nos últimos dois a três meses. O diabetes é diagnosticado em um A1C maior ou igual a 6,5%;

- Glicose Plasmática em Jejum (FPG): Este teste verifica os níveis de glicose no sangue em jejum. O diabetes é diagnosticado com glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL;

- Teste oral de tolerância à glicose (OGTT) : O OGTT é um teste de duas horas que verifica os níveis de glicose no sangue antes e duas horas depois de beber uma bebida doce especial. Ele informa ao médico como o corpo processa o açúcar. O diabetes é diagnosticado com glicemia de duas horas maior ou igual a 200 mg/dL <sup>[46]</sup>.

## 2.3 Terapêutica

Em relação a terapêutica da doença, ela pode ser dividida em farmacológica e não farmacológica. A Associação Americana de Diabetes junto com a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD), declaram que o objetivo do tratamento e

gerenciamento do DM1 é fornecer apoio para que esses pacientes tenham uma vida longa e saudável.

Na Diabetes tipo 1, deve ocorrer uma administração eficaz de insulina exógena para manter a glicemia na faixa fisiológica normal, tanto quanto possível, permitindo flexibilidade em termos de horários de refeições e níveis de atividade. Regimes típicos de reposição de insulina incorporam vários componentes: insulina basal para conter a gliconeogênese e a cetogênese no estado pré-prandial; insulina nas refeições para cobrir a ingestão de carboidratos e outros macronutrientes; e insulina de correção para tratar a hiperglicemia<sup>[47]</sup>.

Apesar disso, embora a terapia com insulina seja essencial para esses pacientes, a obtenção de metas glicêmicas apenas com esse tipo de medicamento é difícil, devido ao risco de hipoglicemia, além de não abordar outras anormalidades fisiopatológicas e não proteger os indivíduos de doenças cardiovasculares.

Existem alguns medicamentos que foram licenciados como terapias adjuvantes, porém não é possível fazer recomendações gerais sobre o uso<sup>[47]</sup>. Os portadores de DM1, também devem receber uma gestão eficaz dos fatores de risco de DCV além de tratamentos e dispositivos que diminuam a carga psicossocial de viver com a doença, além de promoção do bem estar psicológico<sup>[47]</sup>.

Na Diabetes Mellitus tipo 2, a maioria das diretrizes favorece uma abordagem individualizada do tratamento, baseada em medidas de alterações de estilo de vida, especialmente dieta, exercícios e controle do peso corporal. Caso essas mudanças sejam incapazes de alcançar ou manter o controle glicêmico desejado, terapias farmacológicas são introduzidas<sup>[48]</sup>.

A decisão clínica que envolve a terapia medicamentosa tem que considerar alguns pilares na DM2. Presença de doença cardiovascular, doença renal crônica, idosos em estado mais fragilizado, indivíduos que ao vivenciar a hipoglicemia apresentem situações mais graves e pacientes obesos. Os objetivos do tratamento desse tipo de Diabetes são prevenir e

atrasar as complicações da enfermidade, além de manter a qualidade de vida. Para isso, é necessário tratar a hiperglicemia e controlar os fatores de risco <sup>[49]</sup>.

Geralmente as terapias farmacológicas contam com dois ou mais agentes redutores de glicose (incluindo combinações orais de dose fixa e insulina) com diferentes modos de ação que podem ser necessários à medida que a doença progride <sup>[48]</sup>.

Na maioria dos casos, a metformina é a terapêutica aplicada desde o princípio. Apesar de muitos outros medicamentos demonstrarem eficácia, na maioria dos ensaios clínicos, a metformina está associada. Nas situações de intolerância ou contra-indicação a esse medicamento, é necessário analisar outras alternativas terapêuticas <sup>[49]</sup>.

Além disso, inicialmente um único fármaco anti-hiperglicêmico (monoterapia) é necessário, porém um segundo fármaco com mecanismo de ação diferente pode precisar ser adicionado posteriormente (terapia combinada). Sulfonilureias, glinidas, inibidores de DPP-4, miméticos de incretina e, é claro, a própria insulina diminuem a concentração de glicose no sangue ao elevar a concentração de insulina <sup>[50]</sup>.

O tratamento com sulfonilureia está bem ajustado há décadas, mas causa risco de hipoglicemia, especialmente em pacientes idosos e multimórbidos. Essas drogas promovem ganho de peso, e também parecem perder a eficácia mais rapidamente do que a metformina. A repaglinida, que apresenta um perfil de efeitos colaterais semelhante ao das sulfoniluréis com duração de ação mais curta, também pode ser usada em pacientes com insuficiência renal avançada <sup>[50]</sup>.

Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) bloqueiam a quebra de GLP-1 e GIP para aumentar os níveis dos hormônios ativos. Em ensaios clínicos, os inibidores da DPP-4 têm um impacto modesto no controle glicêmico. Eles são geralmente bem tolerados, peso neutro e não aumentam o risco de hipoglicemia <sup>[51]</sup>.

Ao aumentar a secreção de insulina e inibir a liberação de glucagon, os miméticos de incretina têm efeitos redutores de glicose no sangue que ajudam a reduzir os níveis de HbA1c <sup>[52]</sup>. Existem também os inibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina) que levam ao aumento da excreção urinária de glicose e

são agentes anti-hiperglicêmicos aprovados para DM2. Além disso, induzem perda de peso em muitas pessoas e reduzem o risco de eventos cardiovasculares importantes <sup>[53]</sup>.

O sucesso no tratamento, pode ser alcançado por medidas farmacológicas e não farmacológicas <sup>[54]</sup>. Referente ao tratamento não farmacológico desse tipo de diabetes, é relevante entender que a DM2 é mais comumente associada ao sobrepeso ou obesidade e resistência à insulina. Ou seja, reduzir o peso é uma parte essencial do manejo clínico<sup>[55]</sup>.

A diminuição de peso também reflete em melhorias na glicemia, pressão arterial e lipídios assim podendo diminuir ou prevenir complicações, especialmente eventos cardiovasculares. Para diminuir o peso, o controle de porções é uma estratégia para limitar a ingestão de energia juntamente com um padrão de alimentação saudável que se concentra em uma dieta composta de alimentos integrais ou não processados, combinada com atividade física e suporte contínuo <sup>[55]</sup>.

O uso de terapia não medicamentosa no tratamento de DM2 tem atraído muita atenção recentemente<sup>[56]</sup>. Apesar dos avanços na terapia medicamentosa e nas estratégias não farmacológicas alcançados nos últimos anos, cada vez mais os programas de autogestão da doença ganham notoriedade<sup>[57]</sup>.

Intervenções educacionais estruturadas parecem ser benéficas para as pessoas com diabetes a curto prazo, melhorando não apenas seu conhecimento, mas também marcadores como hemoglobina glicada pressão arterial e lipídios no sangue<sup>[58]</sup>.

## *Diabetes e COVID-19*

### 3.1 Fatores de risco para o doente diabético: diabetes tipo 1 e tipo 2

Diabetes e hiperglicemia sempre foram prenunciadores de gravidade e morte em pacientes acometidos por alguns tipos de vírus, incluindo a pandemia de influenza A (H1N1), SARS-CoV e MERS-CoV<sup>[59]</sup>. O ambiente hiperglicêmico existente na DM favorece o

distúrbio imunológico por diferentes vias. Inclusive a hiperglicemia, incluindo a glicosuria aumenta a virulência de certos patógenos. Dessa maneira, pacientes diabéticos possuem taxas mais altas de hospitalização relacionadas a infecções<sup>[60]</sup>.

Comorbidades crônicas tem alta prevalência em pacientes infectados com COVID-19 e essas doenças estão associadas a maiores riscos de um pior prognóstico clínico<sup>[61]</sup>. Na pandemia de SARS-CoV-2, numerosos estudos investigaram o impacto da diabetes na enfermidade. Constata-se que evolução grave de COVID-19 é uma concepção ampla, variando entre tempo de hospitalização, internação em UTI, ventilação mecânica entre outros fatores<sup>[60]</sup>.

Apesar disso, um consenso na literatura, é que para ser considerado caso grave, o indivíduo precisa ser internado em decorrência desse vírus. Nos relatórios iniciais da China, a prevalência de diabetes foi consistentemente maior entre pacientes com doença grave versus não grave. Um estudo de base populacional do Reino Unido demonstrou que das 23.804 mortes hospitalares relacionadas ao COVID-19, 31,4% dos pacientes tinham DM2 e 1,5% tinham DM1<sup>[60]</sup>.

Pacientes que tem diabetes tipo 1, possuem baixa representatividade entre hospitalizados por COVID-19, apesar desse mesmo grupo demográfico estar mais evidenciado nesses casos do que na população em geral (1,5% vs 0,4%, respectivamente)<sup>[62]</sup>. O curso mais brando da doença nos casos de diabetes tipo 1 pode ser explicado por um desequilíbrio entre a imunidade Th1 e Th2. Este padrão imunológico causa insulite e de fato, a imunidade Th1 é principalmente pró-inflamatória e atua contra patógenos, internalizando-os, e pode ser o caso do SARS-CoV-2<sup>[62]</sup>.

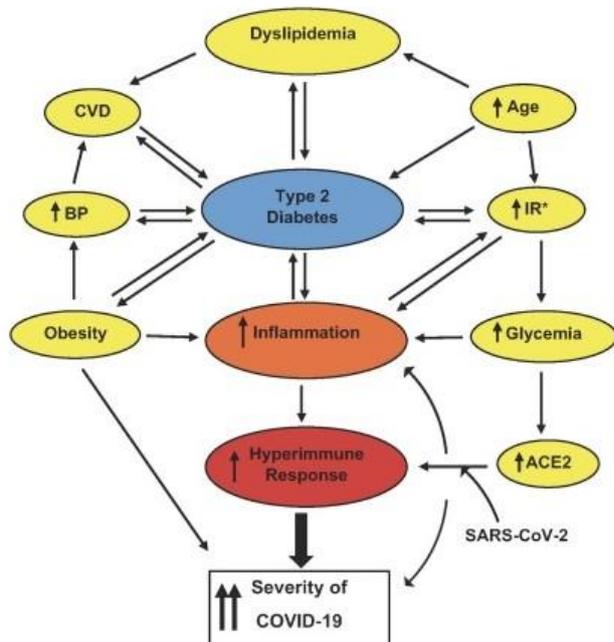
Apesar disso, pesquisas relataram descompensação metabólica grave induzida por COVID-19 de diabetes pré-existente ou de início recente, como cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperosmolar hiperglicêmico (HHS). O SARS-CoV-2 também foi sugerido como um potencial indutor de T1DM de início recente<sup>[63]</sup>.

A cetoacidose diabética (CAD) é caracterizada pela tríade hiperglicemia, acidose metabólica e hipercetonemia [64] e tem uma grande prevalência com COVID-19 e DM1. Estudos relataram taxas mais altas de CAD em pacientes com COVID-19 e DM1, onde O'Malley et al. relata uma taxa de 24,0% (27/113), Unsworth et al relata uma taxa de 36,0% (12/33), e Atlas et al relata uma taxa de 51,7% (30/58).

No estudo de Ebekozi et al, observou-se que a taxa de CAD em pacientes com COVID-19 (grupo caso) foi três vezes maior do que em pacientes sem COVID-19 (grupo controle) (45,5% vs. 13,3%), respectivamente [65]

Na diabetes mellitus tipo 2, existem inúmeros fatores que podem desencadear um quadro clínico grave, quando o paciente é acometido pela COVID-19.

Figura 3. Condições e fatores presentes em pacientes com DM2 que podem levar à gravidade no COVID-19



Fonte: Journal of Diabetes. 2020;12:895–908.

O ACE2 atua como o “receptor” do SARS-CoV-2 sendo o caminho dominante de entrada do vírus nos pulmões e outras células do corpo. A expressão dessa enzima é aumentada em pacientes com diabetes. Na doença de COVID-19, o dano direto das células β devido à

entrada do vírus pode levar a danos celulares e apoptose, causando deficiência relativa de insulina e estado hiperglicêmico agudo<sup>[66]</sup>.

Além disso, a idade mais avançada também é um fator considerável e a resistência à insulina, DCV, hipertensão, DM2, dislipidemia e obesidade são mais prevalentes em idosos. O DM2, a hiperglicemia e a resistência à insulina estimulam a ativação e agregação plaquetária, alterações que levam a um estado de hipercoagulabilidade.

Dessa forma, citocinas pró-inflamatórias elevadas em pacientes diabéticos que são uma causa conhecida de ativação da coagulação e a disfunção endotelial, pode constituir um gatilho para desequilíbrio pró-coagulante em pacientes com COVID-19<sup>[66]</sup>.

### 3.2 Impacto da infecção por Sars-CoV-2 no doente diabético

Entende-se que indivíduos portadores de diabetes apresentam alta suscetibilidade a complicações derivadas da infecção por COVID-19. A “união” das duas pandemias, ou a sobreposição de uma em relação a outra, originam pacientes mais vulneráveis aos impactos de ambas enfermidades. Além disso outras condições preexistentes em diabéticos, como a doença cardiovascular (DCV) e obesidade também ampliam possibilidades de piores resultados clínicos<sup>[67]</sup>.

Apesar de até hoje a fisiopatologia do SARS-CoV-2 não ter sido totalmente elucidada, muitos estudos evidenciaram que o vírus desencadeia uma hiperinflamação em algumas pessoas, especialmente diabéticos. A infecção interrompe a regulação da glicose, dificultando o controle glicêmico e exigindo um cuidado diferenciado<sup>[67]</sup>.

Ou seja, a indicação do aumento da inflamação sistêmica (interleucina (IL)-6, proteína C reativa (PCR) é associada a piores desfechos em diabéticos acometidos pelo vírus. Pacientes que possuem a DM2, por exemplo, em um contexto de hiperglicemia exacerbada manifestam um estado inflamatório crônico sistêmico, que tem relação com ativação crônica do inflamassoma do complexo macromolecular NLRP3. Esta última é

responsável pela produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 e IL-18 que podem, por sua vez, induzir a expressão da IL-6 e posteriormente da PCR <sup>[68]</sup>.

Consequentemente, especula-se que o aumento da inflamação sistêmica no COVID-19, também pode ser mediado pelo aumento de produtos relacionados ao inflamassoma NLRP3, e isso se evidencia pelas múltiplas tentativas terapêuticas atuais de bloquear as citocinas resultantes do NLRP3<sup>[68]</sup>.

Além disso, estudos recentes encontraram diversos casos de COVID-19 associados ao envolvimento de células endoteliais pelo vírus nos leitos vasculares de diferentes órgãos, sugerindo uma infecção viral direta das células associada à inflamação endotelial, que inclusive é uma característica de pacientes com DM2<sup>[68]</sup>.

Acredita-se que a disfunção e inflamação subjacente do endotélio no diabetes, possa aumentar os efeitos prejudiciais do COVID-19 no endotélio e no sistema cardiovascular geral<sup>[68]</sup>.

### 3.3 Prevenção das complicações causadas pela COVID-19

Em uma pesquisa da OPAS/OMS, foi informado que “mais da metade dos países nas Américas relataram que os serviços de gerenciamento de diabetes e suas complicações foram interrompidos durante a pandemia de COVID-19, com acesso limitado a medicamentos e tecnologias essenciais.” <sup>[69]</sup>

Com as medidas que foram adotadas pelos países ao redor do mundo, como o lockdown, as atividades normais e recorrentes da população foram interrompidas. O confinamento foi adotado para manter o distanciamento social e diminuir a propagação do vírus. Dessa forma, o estilo de vida da população especialmente pensando em alimentação e atividade física, sofreram impactos<sup>[70]</sup>.

A OMS publicou recomendações relacionadas à alimentação e nutrição durante esse período, pois existe uma relação proporcional entre a qualidade da dieta e o estado de saúde, especialmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Pesquisas correlacionam o consumo excessivo de alimentos açucarados com situações estressantes.

É provável que a pandemia de COVID-19 tenha desencadeado maus hábitos alimentares na população, aumentando assim o consumo desse tipo de alimento, o que em pacientes diabéticos pode implicar um agravamento do controlo metabólico do seu DM <sup>[70]</sup>.

Segundo a OPAS, foi “pedido aos países para que garantam o tratamento da diabetes totalmente disponível aos pacientes durante a pandemia. Isso pode significar oferecer atendimento fora dos ambientes tradicionais, utilizando soluções digitais de saúde, disseminando informações e aproximando o atendimento da população por meio de agentes comunitários de saúde. A insulina também deve permanecer acessível para aqueles que precisam dela.”

Além disso, para prevenir possíveis complicações da relação entre as duas doenças, é necessário que seja realizado diariamente a medição dos níveis de glicose através do automonitoramento. É necessário também que periodicamente sejam realizados exames de hemoglobina glicada, o Hb1Ac, que representa a média glicêmica de 2 até 3 meses anteriores do paciente <sup>[71]</sup>.

Nos casos onde coexista a diabetes e enfermidades cardíacas ou renais, é necessário cuidados especiais e manter estável o estado cardíaco e renal. A atenção a ingestão de nutrientes e proteínas também é um fator relevante, além da prática de exercícios se possível <sup>[72]</sup>.

## *Materiais e métodos*

### **4.1 Metodologia geral , desenho do estudo e instrumento de recolha de dados**

Este estudo é um estudo observacional de coorte retrospectivo. A amostra é classificada como não probabilística, intencional e por conveniência. Os locais de angariação dos

participantes foram grupos de diabéticos em unidades básicas de saúde, ambulatórios e hospitais sediados no Brasil, na Espanha e em Portugal.

O questionário foi realizado com perguntas abertas e de múltipla escolha que levassem em consideração fatores como controle glicêmico, Hb1AC, prática de exercícios físicos, IMC, sintomas do COVID-19 e evolução do quadro.

Os motores de pesquisa utilizados foram a PubMed e Google Scholar, no período entre julho de 2021 à novembro de 2022, de modo a selecionar as publicações mais pertinentes. Foi realizada uma leitura rigorosa para selecionar os artigos relevantes para a pesquisa, utilizando as palavras-chave Sars-CoV-2; Diabetes Mellitus; ACE2; COVID-19.

Os critérios de inclusão utilizados na realização deste estudo observacional de coorte retrospectivo incluem pacientes que apresentam o diagnóstico de diabetes mellitus, tipo 1 ou tipo 2, além de terem sido infectados pelo SarS-CoV-2. Os critérios de exclusão utilizados na realização deste estudo observacional de coorte retrospectivo incluem indivíduos que não tenham diabetes mellitus, nem foram infectados pelo SarS-CoV-2.

## 4.2 Análise Estatística

Em relação a análise de dados, foram recolhidos os resultados dos questionários e agrupados de acordo com suas variáveis.

Posteriormente foram utilizados métodos estatísticos comparativos para validação dos resultados, através da estatística descritiva e inferencial de acordo com a normalidade dos dados.

## 4.3 Considerações Éticas

A todos os indivíduos que preenchem os critérios para aplicar o questionário foi fornecida toda a informação acerca do objectivo do estudo, a recolha de dados e finalidade do projecto de investigação. Foi dado também a assinar o respectivo documento de consentimento informado e confidencialidade de dados.

A equipe de investigação composta pela discente Yara Barros, responsável pela análise e recolha de dados e pelo docente Rui Cruz, orientador da investigação, comprometeram-se a desenvolver o estudo de acordo com os princípios éticos.

Dito isso, foi necessário seguir as normas de referenciação bibliográfica, respeitar os critérios de análises dos estudos e recolha de dados.

## *Resultados e Discussão*

### 5.1 Caracterização Sociodemográfica da Amostra

A amostra final foi constituída por 48 indivíduos, sendo a maioria, 72.9% (n=35) mulheres e 27.1% (n=13) sendo homens, com uma faixa etária compreendida entre 18 aos 70 anos de idade. A maioria (45.8%) dos indivíduos em estudo está na classe etária dos [30-49] anos, o que nos leva a conclusão que temos uma amostra considerada adulta (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização da população do estudo.

	<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Sexo	Masculino	13	27.1
	Feminino	35	72.9
Classe Etária	18-29	6	12.5
	30-49	22	45.8
	50-69	20	41.7
Nacionalidade	Brasileira	26	54.2
	Espanhola	19	39.6
	Portuguesa	3	6.3
Habilitações Literárias	Ensino Fundamental Incompleto	3	6.3
	Ensino Fundamental Completo	10	20.8
	Ensino Médio Incompleto	2	4.2
	Ensino Médio Completo	15	31.3
	Ensino Superior Incompleto	4	8.3
Situação Profissional	Ensino Superior Completo	13	27.1
	Ativo	28	58.3
Situação Familiar	Não ativo	20	41.7
	Casado(a)	2	4.2
Nível Socioeconómico	Divorciado(a)	1	2.1
	Ausente	45	93.8
	Até 1 salário mínimo	0	0
	2 a 3 salários mínimos	0	0

	4 a 5 salários mínimos	1	2.1
	Mais de 5 salários mínimos	0	0
	Ausente	47	97.9
Condições de moradia	Casa própria	1	2.1
	Casa alugada	1	2.1
	Ausente	46	95.8

A maioria dos elementos da amostra são de nacionalidade Brasileira (54.2%), seguida expressivamente pela nacionalidade Espanhola (39.6%).

Relativamente às habilitações literárias, o ensino médio completo aparece com maior expressividade 31.3% (n=15), notando-se ainda que 27.1% dos indivíduos da amostra (n=13) possuem o ensino superior completo. Em relação a situação profissional, 58.3% (n=28) estão ativos e 41.7% (n=20) não estão trabalhando.

Os indivíduos da amostra quase que em sua maioria apresentaram resistência a responder questões que envolviam situação familiar, renda e condições de moradia.

## 5.2 Perfil Clínico

A Tabela 2 representa o perfil clínico dos indivíduos pertencentes a amostra.

Tabela 2. Perfil Clínico da população do estudo.

	Variáveis	N	%
Anos de Diagnóstico da Diabetes	1,0 – 9,9	23	48
	10 – 19,9	13	27.2
	20 – 29,9	4	8.4
	30 – 39,9	3	6.3
	Acima de 40 anos	3	6.3
	Ausente	2	4.2
Tipo de Diabetes	Diabetes Tipo 1	23	47.9
	Diabetes Tipo 2	24	50.0
	Ausente	1	2.1
Tipos de Medicacao	Oral	16	33.3
	Injetável	21	43.8
	Oral + Injetável	6	12.5
	Ausente	5	10.4
IMC	< 18,5	2	4.2
	18,5 – 24,9	11	23.1
	25,0-29,9	16	33.6
	30,0-34,9	7	14.7
	35,5-39,0	3	6.3
	>40	0	0
HbA1c (%)	Ausente	9	18.8
	Menor que 5.7%	5	10.5
	5.7% - 6.4%	6	12.6

	Maior que 6.5%	22	46.0
	Ausente	15	33.3
Glicemia (mg/dL)	< 70mg/dL	0	0
	70mg/dL – 100 mg/dL	3	6.3
	>100mg/dL	29	60.4
	Ausente	16	33.3
Colesterol Total (mg/dL)	<190 mg/dl;	4	8.4
	>190 mg/dl;	5	10.5
	Ausente	39	81.3
Pressão Arterial Máxima (mmHg)	10,00	3	6.3
	11,00	5	10.4
Pressão Arterial Máxima (mmHg)	12,00	10	20.8
	13,00	6	12.5
	14,00	3	6.3
	Ausente	21	43.8
Pressão Arterial Mínima (mmHg)	6,00	3	6.3
	7,00	6	12.5
	8,00	14	29.2
	9,00	4	8.3
	Ausente	21	43.8
Prática de exercícios físicos	Não	19	39.6
	Uma vez/ semana	3	6.3
	Duas vezes/ semana	11	22.9
	Três vezes ou mais/ semana	13	27.1
	Ausente	2	4.2

Grande parte dos indivíduos possuem entre 1 e 9,9 anos de diabetes diagnosticada (48%), sendo a tipo 2 de maior incidência  $n=24$  (50.0%), porém com uma diferença mínima em relação a DM1  $n=23$  (47.9%).

Nos tipos de medicação, o injetável aparece sendo o mais utilizado pelos pacientes da amostra ( $n=21$ ), seguido pelo medicamento oral ( $n=16$ ).

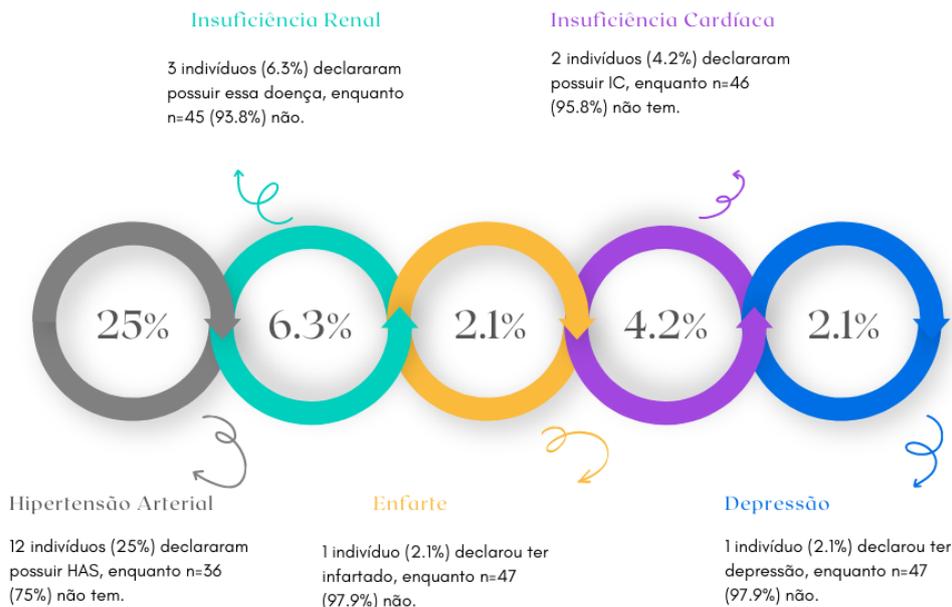
Os valores de IMC em sua maioria estão entre 25,0-29,9 caracterizando que na amostra temos muitos indivíduos que estão em situação de pré-obesidade, o que contraria de certo modo as respostas em relação a pergunta sobre prática de exercícios. Apesar da maioria dos pacientes terem respondido que não praticam, temos 22.9% respondendo que realizam atividades uma vez na semana e 27.1% declarando duas vezes na semana.

Os níveis glicêmicos nos mostram que maior parte da amostra ( $n=29$ ), estão com valores acima do esperado ( $>100\text{mg/dL}$ ), representando pacientes com hiperglicemia.

### 5.2.1 Doenças que afetam o indivíduo e o levam a tomar medicamentos diariamente

A figura 4 representa quais as outras cinco doenças que os indivíduos da amostra declararam ser portadores além da diabetes mellitus.

Figura 4. Doenças que os indivíduos da amostra declararam ser portadores.



A hipertensão arterial aparece como a doença mais prevalente na amostra (n=12), depois da DM, seguida da insuficiência renal com 6.3% dos pacientes declarando possuir a patologia.

### 5.2.2 Medicamentos que utiliza no dia-a-dia

A Tabela 3 mostra os mais diversos medicamentos que os indivíduos pertencentes a amostra utilizam.

Tabela 3. Medicamentos que os elementos da amostra utilizam no dia – a - dia

Atorvastatina 20mg	Hidroaltesona
Insulina	Levotiroxina 125mg
Losartan 100mg	Ácido acetilsalicílico 100mg
Metformina 500mg	Tartarato de Brimonidina 2mg/ml
Metformina 850mg	Bromoprida
Metformina 1000mg	Vildagliptina
Sinvastatina 20mg	Atenolol
Omeprazol 40 mg	Hidroaltesona
Gliclazida	Enalapril 5mg
Humalog	Enalapril 10 mg
Rupatadina	Tartarato de Brimonidina 2mg/ml
Dapagliflozina 10mg	Rosuvastatina 10mg
Sitagliptina 50mg + metformina 500mg	Glimeprida
Furosemida 40 mg	Captopril
Kreon	Nitroglicerina
Semaglutida	Irbersartan
Levotirozina 125 mg	Amlodipina 5mg

Os medicamentos insulina (n=24), metformina 850 mg (n=4), metformina 1000mg (n=9), losartana (n=4), captopril (n=2), rosuvastatina 10 mg (n=2), dapaglifozina (n=2), e ácido acetilsalicílico 100 mg(n=2) apareceram como os mais utilizados pelos pacientes da amostra. Os demais medicamentos foram relatados apenas uma vez.

### 5.3 Riscos associados ao COVID-19

A Tabela 4 representa os riscos associados a infecção do Sars-CoV-2.

Tabela 4. Riscos associados ao COVID-19.

	Variáveis	N	%
COVID-19 diagnosticada pelo médico	Sim	48	100
	Não	0	0
Períodos de descompensação (hiperglicemia ou hipoglicemia) ?	Não	16	33.3
	Sim, hiperglicemia	23	47.9
	Sim, hipoglicemia	2	4.2
	Não sei	7	14.6
Necessitou de internação?	Não	44	91.7
	Sim	4	8.3
Ficou com algum problema de saúde após o fim da infecção?	Não	18	37.5
	Sim	19	39.6
	Não sei	9	18.8
As medições de glicemia foram feitas regularmente?	Não	5	10.4
	Sim	43	89.6
Manteve os valores de glicemia o mais bem controlados possível?	Não	15	31.3
	Sim	32	66.7
Durante a infecção por COVID-19 foi necessário intensificar a terapêutica para a Diabetes?	Não	31	64.6
	Sim	16	33.3
Manteve a terapêutica que tinha anteriormente à infecção por COVID-19?	Não	7	14.6
	Sim	39	81.3
Você foi vacinado contra a covid-19?	Não	1	2.1
	Sim, com duas doses	46	95.8
	Prefiro não responder	1	2.1
Você contraiu a infecção antes ou após a vacinação?	Antes	13	27.1
	Depois	32	66.7
	Prefiro não responder	3	6.3

Todos os indivíduos da amostra n=48 (100%) tiveram COVID-19 diagnosticada pelo médico. Destes, 47.9% apresentaram episódios de hiperglicemia durante a infecção por Sars-CoV-2. 16 pacientes (33.3%) relataram não ter sofrido períodos de descompensação,

o nos leva a questionar a informação de que os os valores de glicemia foram os mais bem controlados possível durante a enfermidade.

Quando questionados sobre o aparecimento de problemas de saúde pós infecção, 19 pessoas (39.6%) responderam que sim, sendo as queixas: Acentuada queda de cabelo, falta de apetite constante, problemas vasculares, perda paladar e olfato por 30 dias, além de alergia e rinite (n=1), ansiedade (n=1), problemas cardíacos (n=1), dor intensa na coxa direita e com frequência dia sim/não (n=1), dores (n=1), dores nos ossos e articulações (n=1), perda de olfato e paladar com gosto distorcido (n=1), refluxo (n=1), problemas respiratórios (n=1) e rinite e sinusite juntas (n=1).

Relativamente a vacinação, praticamente a maioria absoluta da amostra (n=46) recebeu duas doses. 32 pessoas foram contaminadas depois de ser vacinadas (66.7%) e o número de internações representa 8.3% (que inclusive, pode ter sido antes da vacina).

### 5.3.1 Principais sintomas que desenvolveu na infecção pelo Sars-Cov-2

A figura 5 representa os sintomas que os elementos da amostra descreveram como os principais na infecção pelo Sars-CoV-2.

Figura 5. Sintomas na infecção por COVID-19.



Os sintomas mais relatados pelo indivíduos da amostra foram: Dores musculares (n=11), Dor de cabeça (n=13) Perda de paladar e olfato (n=10), tosse (n=8), dificuldade respiratória ou falta de ar (n=7), febre (n=7) e assintomático (n=5).

### *Conclusão*

Pacientes diabéticos infectados com Sars-CoV-2 podem apresentar uma potencialização dos riscos, proveniente da interação das duas doenças. Ao analisar a amostra coletada, observa-se que quase 50% dos indivíduos apresentaram episódios de hiperglicemia durante a infecção por Sars-CoV-2. A hiperglicemia pode estimular ativação e agregação plaquetária, o que causa estado de hipercoagulabilidade.

O Sars-CoV-2 também pode estimular um estado hiperinflamatório, interrompendo a regulação da glicose, o que é potencialmente perigoso para indivíduos diabéticos. Na amostra analisada, nota-se que apesar de um número considerável de pacientes apresentarem problemas de saúde pós infecção, a a eficácia dos imunizantes foi primordial para que os casos não tivessem pior evolução clínica. Ou seja, vacinação completa e isolamento social seguem sendo as melhores maneira de prevenção da enfermidade.

### *Limitações e Perspetivas Futuras*

As limitações do estudo concentram-se no tamanho da amostra, além da coleta dos resultados em três países diferentes e espaço temporal. Como perspectivas futuras espera-se que seja possível entender melhor as diversas nuances do vírus SARS-CoV-2, e como ele pode impactar diretamente na Diabetes Mellitus.

### *Referências bibliográficas*

1. To KKW, Sridhar S, Chiu KHY, Hung DLL, Li X, Hung IFN, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. Vol. 10, Emerging Microbes and Infections. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 507–35.
2. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. Vol. 23, AAPS Journal. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
3. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. Vol. 54, Annals of Medicine. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 524–40.
4. Ochani RK, Kumar Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. Vol. 20, Le Infezioni in Medicina, n. 2021.
5. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. Vol. 13, Viruses. MDPI AG; 2021.
6. Uzunian A. Coronavirus SARS-CoV-2 and covid-19. J Bras Patol Med Lab [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>
7. Borges AA, Federal University of Alagoas. SARS-CoV-2: origin, structure, morphogenesis and transmission. In: Construction of knowledge in the course of the COVID-19 pandemic: biomedical, clinical-assistance, epidemiological and social aspects. EDUFBA;2020

8. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(12):1201–11.
9. Palu Ida. The virology of Sars-CoV-2. *Connect line* [Internet]. 2021;0(25). Available at: <http://dx.doi.org/10.18312/connectionline.v0i25.1597>
10. Neurath MF. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut* [Internet]. 2020;69(7):1335–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321269>
11. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*; 2021.
12. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020;96(1142):753–8.
13. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and therapeutics. *Cells* [Internet]. 2021;10(2):206. Available from <http://dx.doi.org/10.3390/cells10020206>
14. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20–36.
15. Torales J, O’Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry* 2020;66(4):317-20.
16. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021;54(1):12–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>

17. Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):171–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00461-z>
18. Sule WF, Oluwayelu DO. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2020;35(Suppl 2): 121. Available from [10.11604/pamj.suppl.2020.35.24258](http://dx.doi.org/10.11604/pamj.suppl.2020.35.24258)
19. Ejazi SA, Ghosh S, Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2021;99(1):21–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/imcb.12397>
20. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr* 2020;111(9):734–42.
21. Vitiello A, Ferrara F, Troiano V, La Porta R. COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2. *Inflammopharmacology* 2021;29(5):1357-60.
22. AlShurman BA, Khan AF, Mac C, Majeed M, Butt ZA. What demographic, social, and contextual factors influence the intention to use COVID-19 vaccines: A scoping review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18(17):9342. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18179342>
23. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021;25(3):1663–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.26355/eurrev\\_202102\\_24877](http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202102_24877)
24. Kashte S, Gulbake A, El-Amin SF Iii, Gupta A. COVID-19 vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects. *Hum Cell* [Internet]. 2021;34(3):711–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13577-021-005124>

25. Kumar A, Dowling WE, Román RG, Chaudhari A, Gurry C, Le TT, et al. Status report on COVID-19 vaccines development. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2021;23(6):9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-021-00752-3>
26. Wu J, Zhang J, Sun X, Wang L, Xu Y, Zhang Y, et al. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020;22(10):1907–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14105>
27. Diabetes [Internet]. WHO World Health Organization [cited 01 june 2022]. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19>
28. Keys R. Diabetes. *Curr Anaesth Crit Care* [Internet]. [cited 10 noviembre 2022];18(2):69–75. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
29. Costa BB da, Moreira TA. Principais aspectos fisiopatológicos e clínicos presentes no Diabetes mellitus tipo I (autoimune). *Res Soc Dev* [Internet]. 2021;10(14):e153101421773. Available from: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21773>
30. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev* 2020;16(5):442–9.
31. Mishra Y, Kumar B, Sourabh S. Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. 2020;(January).
32. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021;44(Suppl 1):S15–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S002>
33. Simão MCSA, Oliveira JFC e, Rodrigues EC, Oliveira FT de, Araujo JMBG de, Caldeira JRF, et al. Pulmonary complications in diabetic patients with covid-19 infection. *Brazilian J Heal Rev*. 2021;4(2):4636–46.
34. Sobczak AIS, Stewart AJ. Coagulatory defects in type-1 and type-2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):1–27.

35. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect* [Internet]. 2018;7(1):R38–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/ec17-0347>
36. Haak T, Gözl S, Fritsche A, Fuchtenbusch M, Siegmund T, Schnellbacher E, et al. Therapy of type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2019;127(S 01):S27–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/a-0984-5696>
37. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020;11:248. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00248>
38. Akil AA-S, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med* [Internet]. 2021;19(1):137. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-021-02778-6>
39. Ilonen, J., Lempainen, J. & Veijola, R. A patogênese heterogênea do diabetes mellitus tipo 1. *Nat Rev Endocrinol* 15, 635-650 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>
40. Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2018;34(7):e3043. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3043>
41. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022;45(Suppl 1):S17–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc22-S002>
42. Rachdaoui N. Insulin: The friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(5):1770. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21051770>

43. Tinajero MG, Malik VS. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: A global perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2021;50(3):337–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.013>
44. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes - Global Burden of Disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2020;10(1):107–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
45. Mizukami H, Kudoh K. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2022;13(1):6–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13679>
46. Diagnosis [Internet]. *Diabetes.org*. [citado 19 de novembro de 2022]. Available from: <https://diabetes.org/diabetes/a1c/diagnosis>
47. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* [Internet]. 2021;44(11):2589–625. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dci21-0043>
48. Bailey CJ, Day C. Treatment of type 2 diabetes: future approaches. *Br Med Bull* [Internet]. 2018;126(1):123–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/brimed/ldy013>
49. Rui Duarte, Miguel Melo, J. Silva Nunes, Pedro C. Melo, João F. Raposo, Davide Carvalho, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2\*. *Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD\**. 2018.
50. Andreas F. H. Pfeiffer HHK. The Treatment of Type 2 Diabetes. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(5): 69–82.
51. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: Review of head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*

- [Internet]. 2020;11:178. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00178>
52. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020;131(110708):110708. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
53. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(8):484–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00507-z>
54. Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2018;69(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.26402/jpp.2018.5.02>
55. Forouhi NG, Misra A, Mohan V, Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ* [Internet]. 2018;361: k2234. Available from: <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k2234>
56. Wei JP, Wang QH, Zheng HJ, Wei F. Research progress on non-drug treatment for blood glucose control of type 2 diabetes mellitus. *Chin J Integr Med* [Internet]. 2018;24(10):723–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11655-018-2844-2>
57. von Storch K, Graaf E, Wunderlich M, Rietz C, Polidori MC, Woopen C. Telemedicine-assisted self-management program for type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2019;21(9):514–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2019.0056>
58. Caetano IRC e. S, Santiago LM, Marques M. Impact of written information on control and adherence in type 2 diabetes. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2018;64(2):140–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.64.02.140>

59. Ben Nasr M, D'Addio F, Montefusco L, Usuelli V, Loretelli C, Rossi A, et al. Indirect and direct effects of SARS-CoV-2 on human pancreatic islets. *Diabetes* [Internet]. 2022;71(7):1579–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/db21-0926>
60. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and diabetes: Understanding the interrelationship and risks for a severe course. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12:649525. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.649525>
61. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2021;44(12):2645–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-1318>
62. Iughetti L, Trevisani V, Cattini U, Bruzzi P, Lucaccioni L, Madeo S, et al. COVID-19 and Type 1 diabetes: Concerns and challenges. *Acta Biomed* [Internet]. 2020;91(3):e2020033. Available from: <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i3.10366>
63. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020;14(6):2211–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.012>
64. Sierra-Vargas EC, Muñoz-Mejía OA, Zamudio-Burbano MA, Gómez-Corrales JD, Builes-Barrera CA, Román-González A. Cetoacidosis diabética: características epidemio-lógicas y letalidad en adultos atendidos en un hospital universitario en Colombia. *Iatreia*. 2021 Ene-Mar;34-(1):7-14. DOI 10.17533/udea.iatreia.63
65. Nassar M, Nso N, Baraka B, Alfishawy M, Mohamed M, Nyabera A, et al. The association between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2021;15(1):447–54. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.009>
66. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes* [Internet]. 2020;12(12):895–908. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.13085>

67. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and diabetes: A collision and collusion of two diseases. *Diabetes* [Internet]. 2020;69(12):2549–65. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dbi20-0032>
68. Yehya A, Carbone S. Managing type 2 diabetes mellitus during COVID-19 pandemic: The bittersweet. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2021;37(1):e3360. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3360>
69. OPAS pede por melhoria no controle da diabetes para evitar complicações e COVID-19 grave [Internet]. Paho.org. [citado 20 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/12-11-2020-opas-pede-por-melhoria-no-controle-da-diabetes-para-evitar-complicacoes-e-covid>
70. Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC, Garcimartín A, Sampedro-Nuñez MA, Dávalos A, et al. COVID-19 lockdown and changes of the dietary pattern and physical activity habits in a cohort of patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(8):2327. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082327>
71. Wright LAC, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: Time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S2):S16–26.
72. Paz-Ibarra J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. *Acta Med Peru*. 2020;37(2):176-85. Available from: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.962>