

## **Avaliação de fatores imunológicos e Endocrino-metabólicos nos paciente diabéticos acometidos por Covid-19: uma revisão de literatura**

### **Evaluation of immunological and Endocrine-metabolic factors in diabetic patients affected by Covid-19: a literature review**

DOI:10.34117/bjdv7n8-606

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 27/08/2021

#### **Larissa de Lima Vitória**

Médica residente em Medicina de Família e Comunidade pela Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica

Instituição de atuação atual: Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

Endereço completo: Rua Waldomiro Correia Neto, quadra 02, lote 17 apto 1303 – Jardim Alexandrina, Anápolis – GO, 75060-470

E-mail: larissatl@outlook.com

#### **Gustavo Vitória Gomes**

Médico residente em Clínica Médica pela Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica

Instituição de atuação atual: Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

Endereço completo: Rua Waldomiro Correia Neto, quadra 02, lote 17 apto 1303 – Jardim Alexandrina, Anápolis – GO, 75060-470

E-mail: gustavovitoria18@hotmail.com

#### **Marilia Ferreira da Cunha Silva**

Médica residente em Clínica Médica pela Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica

Instituição de atuação atual: Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

Endereço completo: Rua 240, nº115, Edifício Spazio Valenzano, apto 1304 - Leste Universitário, Goiânia – GO, 74605-170

E-mail: mariliaferreiracs@gmail.com

#### **Nathalia Ramos Lopes**

Médica residente em Clínica Médica pela Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica

Instituição de atuação atual: Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

Endereço completo: Av. Brasil, nº 220, Condomínio Residencial Jardins do Éden 2, torre 4 apartamento 1004 – Jardim das Américas, Anápolis – GO, 75070-320

E-mail: nathaliaramosnrl@gmail.com

#### **Thays De Oliveira Rocha Mendes**

Médica residente em Medicina de Família e Comunidade pela Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica

Instituição de atuação atual: Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

Endereço completo: Rua Arnaldo Pinto Pontes, nº50- Jundiá, Anápolis – GO, 75083-515

E-mail: th\_rocha1@hotmail.com

**Marília Matos de Sousa**

Médica residente em Clínica Médica pela Universidade Evangélica de Goiás -  
UniEvangélica

Instituição de atuação atual: Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA  
Endereço completo: Rua 5, nº 225, Condomínio Residencial Jardins do Éden 1, torre 3  
apartamento 1302 – Jardim das Américas, Anápolis – GO, 75070-320  
E-mail: marilliamsousa@gmail.com

**Brunna Souza Saraiva**

Médica residente em Clínica Médica pela Universidade Evangélica de Goiás -  
UniEvangélica

Instituição de atuação atual: Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA  
Endereço completo: Rua José Neto Paranhos, nº 625, Condomínio Residencial Jardins  
do Jundiá, bloco G apartamento 304 – Jardim das Américas, Anápolis – GO, 75070-  
320  
E-mail: brunna\_pgtu@hotmail.com

**Karla Cristina Naves de Carvalho**

Graduanda em Medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA  
Endereço completo: Av. Universitária, s/n - Cidade Universitária, Anápolis – GO,  
75083-515  
E-mail: medKarcari@yahoo.com.br

**RESUMO**

Introdução: Em dezembro de 2019 ocorreu o primeiro surto da Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus em Wuhan na China. É fundamental compreender a razão de alguns indivíduos evoluírem para formas graves, quais os fatores de gravidade relacionados e os principais efeitos sistêmicos desencadeados pela infecção. Doenças como diabetes mellitus, hipertensão e obesidade grave são mais propensos a serem infectados e evoluem com mais complicações tendo maior risco de morte. Objetivos: identificar e relacionar os fatores imunológicos, endócrinos e metabólicos em pacientes portadores crônicos de Diabetes Mellitus tipo 2 ao pior prognóstico em infectados pela COVID-19. Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com análise qualitativa descritiva. Foram incluídas publicações de dezembro de 2019 a maio de 2021 disponibilizadas na íntegra, online e gratuitas. Dentre os artigos publicados com os descritores determinados foram encontrados 142 artigos, contudo foram utilizados 18 artigos para o embasamento teórico. Resultados: Nas pesquisas realizadas na China, a taxa de mortalidade em pacientes acometidos por COVID-19 de 7,3% em pacientes portadores de DM quando comparados a população em geral com a taxa de mortalidade de 2,3%. Em outro estudo foram analisados 48 pacientes diabéticos principalmente entre homens, com maior tempo de diagnóstico da doença crônica, maior idade, com sintomas de respiratórios, que foram tratados com glicocorticoides e ventilação mecânica estavam associados a maior gravidade. No Brasil, segundo o boletim epidemiológico do ministério da Saúde de 04 de janeiro de 2021 portaria nº44, foram registrados 49.149 óbitos em diabéticos acima de 60 anos e 12.363 óbitos com idade inferior a 60 anos, em um total de 188.584 mortos. Nesse contexto a diabetes mellitus é a segunda patologia com maior associação a óbitos por SRAG desencadeados pelo coronavírus. Conclusões: Nota-se a

evidente influencia da diabetes mellitus como fator de mau prognóstico para infecção da covid-19, sendo necessário acompanhamento clínico atento para possíveis complicações e desfechos desfavoráveis.

**Palavras-chave:** “complicação diabetes mellitus”, “COVID-19” e “comorbidades”.

## ABSTRACT

**Introduction:** In December 2019, the first outbreak of Severe Acute Respiratory Coronavirus Syndrome occurred in Wuhan, China. It is essential to understand why some individuals develop severe forms, what are the related severity factors and the main systemic effects triggered by the infection. Diseases such as diabetes mellitus, hypertension and severe obesity are more likely to be infected and evolve with more complications with a higher risk of death. **Objectives:** to identify and relate immunological, endocrine and metabolic factors in patients with chronic type 2 Diabetes Mellitus to the worst prognosis in patients infected by COVID-19. **Methods:** This is an integrative literature review with descriptive qualitative analysis. Publications from December 2019 to May 2021, available in full, online and free of charge, were included. Among the articles published with the descriptors determined, 142 articles were found, however 18 articles were used for theoretical basis. **Results:** In surveys conducted in China, the mortality rate in patients affected by COVID-19 was 7.3% in patients with DM when compared to the general population with the mortality rate of 2.3%. In another study, 48 diabetic patients were analyzed, mainly among men, with longer time since diagnosis of the chronic disease, older age, with respiratory symptoms, who were treated with glucocorticoids and mechanical ventilation were associated with greater severity. In Brazil, according to the epidemiological bulletin of the Ministry of Health of January 4, 2021, ordinance No. 44, 49,149 deaths were registered in diabetics over 60 years of age and 12,363 deaths under the age of 60 years, in a total of 188,584 deaths. In this context, diabetes mellitus is the second pathology with the highest association with deaths from SARS triggered by the coronavirus. **Conclusions:** There is an evident influence of diabetes mellitus as a poor prognostic factor for covid-19 infection, requiring close clinical monitoring for possible complications and unfavorable outcomes.

**Keywords:** “Diabetes mellitus complications”, “COVID-19” e “Comorbidity”

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 ocorreu o primeiro surto da Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus em Wuhan na China. Em virtude da alta infectividade causada pelo vírus, em janeiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Estado de Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional, e, em março, anunciou como pandemia (AQUINO et al.,2020).

A forma de transmissão do SARS-CoV-2 é de pessoa a pessoa, por gotículas respiratórias ou contato direto, tendo mucosa nasal e orofaríngea sua via de entrada principal no organismo. Os principais sintomas relacionados a infecção pelo SARS-Cov-2, também chamado de COVID-19, nos casos leves são infecção de via respiratória superior, tosse, febre, fadiga, esforço respiratório, anosmia, calafrios. Já nos casos mais

graves as complicações mais comuns relatadas são sepse, síndrome do desconforto agudo respiratório, falha cardíaca, choque séptico e disfunções múltipla de outros órgãos (HUANG et a., 2020). Dados provenientes da China demonstraram 81% dos casos de COVID-19 apresentam sintomas leves a moderados, 14% evoluem para uma doença grave e 5% tornam-se doentes críticos com falência respiratória e orgânica, com altíssimo risco de morte (FERRER-OLIVERAS et al.,2020)

É fundamental compreender a razão de alguns indivíduos evoluírem para formas graves, quais os fatores de gravidade relacionados e os principais efeitos sistêmicos desencadeados pela infecção. Sabe-se que a COVID-19 há uma relação significativa entre gravidade da doença e marcadores imunes com uma desregulação imunológica sendo que o alto nível de citocinas pró-inflamatórias poderiam ser a causa principal de lesão tecidual, sendo que a resposta imune interage intimamente com o endotélio e o sistema de coagulação e processos inflamatórios crônicos estão envolvidos. Logo doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas pré-existentes apresentam maior risco de morte quando associadas a infecção viral (BANERJEE et al.,2020).

Sabe-se que indivíduos com diabetes mellitus, hipertensão e obesidade grave são mais propensos a serem infectados e evoluem com mais complicações tendo maior risco de morte sendo que as comorbidades mais prevalentes em casos de COVID-19 que levaram à hospitalização foram obesidade (48,3%), hipertensão (49,7%), diabetes mellitus (28,3%), doenças cardiovasculares (27,8%) e doenças pulmonares crônicas (34,6%) (SANYOULU et al.,2020).

Deste modo, objetiva-se com esse artigo identificar e relacionar os fatores imunológicos, endócrinos e metabólicos em pacientes portadores crônicos de Diabetes Mellitus tipo 2 ao pior prognóstico em infectados pela COVID- 19.

## **2 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com análise qualitativa descritiva. Para o levantamento bibliográfico foi realizado busca nos sites de artigos indexados PubMed, SciELO, MEDLINE, LILACS e sites contendo informações governamentais. Os artigos utilizados para embasar esta análise foram identificados através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “complicações diabetes mellitus”, “covid-19” e “comorbidades”; Como critérios de inclusão foram consideradas as produções da literatura no período de dezembro de 2019 a maio de 2021 disponibilizados na íntegra, online e gratuitos, em inglês, e que responderam a pergunta norteadora da pesquisa sendo

quais os principais fatores imunológicos, endócrinos e metabólicos relacionados a diabetes mellitus tipo 2 para pior prognóstico após infecção da covid-19. Os critérios de exclusão foram artigos incompatíveis com o período definido, escritos em outros idiomas e que não se adequaram aos temas propostos. Dentre os artigos publicados com os descritores determinados foram encontrados 142 artigos, contudo nesse trabalho foram utilizados 19 artigos para o embasamento teórico.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Diabetes mellitus tipo 2 resulta da diminuição ou incapacidade do indivíduo em produzir insulina resultando em um quadro de hiperglicemia crônica. Com a nova pandemia associada ao SARS-CoV-2 notou-se importante relação do aumento de mortalidade e complicações da infecção em pacientes portadores dessa patologia (PAZ-IBARRA et.al.,2020).

Nas pesquisas realizadas pelo Centro de controle e prevenção de doenças Chinês, descreveu-se a taxa de mortalidade em pacientes acometidos por COVID-19 de 7,3% em pacientes portadores de DM quando comparados a população em geral com a taxa de mortalidade de 2,3% (WU et al. 2020). No estudo de Peric e Stulnig (2020) foram analisados 48 pacientes diabéticos principalmente entre homens, com maior tempo de diagnóstico da doença crônica, maior idade, com sintomas de respiratórios, que foram tratados com glicocorticoides e ventilação mecânica estavam relacionados a pior prognóstico e desfecho clínico desfavorável. No Brasil, segundo o boletim epidemiológico do ministério da Saúde de 04 de janeiro de 2021 portaria nº44, foram registrados 49.149 óbitos em diabéticos acima de 60 anos e 12.363 óbitos com idade inferior a 60 anos, em um total de 188.584 mortos. Nesse contexto a diabetes mellitus é a segunda patologia com maior associação a óbitos por SRAG desencadeados pelo coronavírus. (BRASIL,2021)

No estudo de Guo et al (2020) foram estudados 174 pacientes sendo que 21,2% destes eram portadores de DM. Foram analisados pacientes exclusivamente diabéticos infectados pelo vírus (n= 24) e notou-se a presença de náuseas e vômitos em 16,2% quando comparados aos não diabéticos. As complicações diabéticas foram presentes em apenas 03 pacientes, apresentado maior risco de mortalidade de 3:1. Outra correlação foram as de pacientes diabéticos que faziam controle glicêmico por medicação oral antes da internação foram submetidos a insulino terapia em 37,1% após alta médica e 29,2% que já faziam uso de insulino terapia previamente a internação tiveram aumento de sua

dosagem na alta. No estudo de Hoe Chan *et al* (2020) demonstra que 70% dos pacientes diabéticos fizeram uso de insulino terapia durante a infecção e em sua maioria desenvolveram complicações como cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico.

Quanto as alterações laboratoriais notam-se aumento dos marcadores inflamatórios como desidrogenase láctica, proteína C reativa, ferritina e D-dímero, além da linfopenia e alterações tomográficas associadas a score de maior risco para complicações pulmonares graves como identificou o estudo de Zheng *et al* (2020) que a presença de opacidades lineares em diabéticos mal controlados, essa alteração tomográfica está relacionada a casos de maior gravidade. Todavia para Haoufi *et al* (2020) não houve alterações em exames de imagem para pacientes diabéticos em relação aos não diabéticos. Quanto aos exames laboratoriais o D-dímero aumentado em 1,26x no paciente diabético em relação a 0,25x do paciente sem comorbidade, relacionando-se esse aumento a um estado de hipercoagulabilidade e um preditor de evento grave na infecção (Guo *et al.*,2020). Já a necessidade de ventilação mecânica em pacientes diabéticos está associada a maior risco de acidose grave, difícil controle glicêmico e se associado a outras comorbidades são marcadores de prognostico desfavorável. (Chan *et al.*,2020).

Diante dos dados expostos, nota-se que vários artigos analisados com amostragem e localização diferentes convergem a favor dos fatores de risco associados a maior morbimortalidade em pacientes diabéticos crônicos infectados por Covid-19. Isso decorre de alterações imunológicas e endócrino-metabólicas desencadeada pelo processo infeccioso relacionado as alterações orgânicas prévias identificadas na fisiopatologia do diabetes (AQUINO *et al.*, 2020)

Quanto aos aspectos imunológicos a o mecanismo do SARS-CoV-2 infecta a célula hospedeira por meio da proteína Spike (proteína S) presente em seu envelope. Ela se liga ao receptor transmembrana da enzima conversora de angiotensina (ACE-2). Essa proteína S é clivada e apresenta duas subunidades sendo a S1 a responsável pela ligação do vírus ao receptor celular, e a subunidade S2 a responsável pela fusão das membranas viral e celular (ANGHEBEM *et al.*, 2020). A afinidade entre ACE-2 e o SARS-CoV-2 é dez a vinte vezes maior quando comparada a outros vírus de genoma semelhante, tornando essa alta expressividade o principal fator da rápida expansão viral pelo organismo e sua alta infectividade celular (BLOOMGARDEN *et al.*,2020). Em virtude dos receptores de ACE-2 presentes na mucosa oral, pulmões, alvéolos (grande quantidade de receptores), ilhotas pancreáticas, rins, fígado, intestino e endotélio, por esse motivo se



apresenta como uma infecção sistêmica com manifestações diversas sendo que os sintomas respiratórios são os mais comuns (AQUINO *et al.*,2020).

A partir de sua entrada na célula, o RNA viral inicia sua replicação, interage com células toll-like pró-inflamatórias. A resposta imunológica do tipo IFN-I na qual as células infectadas modulam respostas imunes inatas com apresentação de antígeno para as células natural-killers de forma balanceada fica suprimida e produção de citocinas pró-inflamatórias é diminuída. Posteriormente inicia-se a fase de infecção pulmonar com as respostas inflamatórias primárias. As principais células dessa etapa são macrófagos e neutrófilos. Ocorre, então, a liberação de citocinas pró-inflamatórias como a pró-IL-1 $\beta$  sendo convertida pela clivagem da caspase-1 em IL-1 $\beta$  madura, que é um mediador inflamatório pulmonar com apoptose de células epiteliais e endoteliais causando dano vascular (BRANDÃO *et al.*,2020; FERRER-OLIVERAS *et al.*,2020).

O sistema imune adaptativo por meio da ativação de linfócitos dependentes de antígenos por células apresentadoras de antígenos (APC). Esses complexos virais são reconhecidos por linfócitos T citotóxicos que promovem a neutralizações por meio de anticorpos IgM e IgG. A carga viral com entrada em grande quantidade de vírus no meio intracelular promove uma regulação negativa do sistema imune levando a disfunção de vias de controle como a RAS, aumento de dano vascular em decorrência da inflamação, vasoconstrição e aumento da permeabilidade vascular. (ALMEIDA *et al.*, 2020).

A partir dessa etapa o sistema imunológico se torna um forte agressor ao organismo ao tentar frear a replicação viral. Ocorre hiperativação do sistema complemento que agrava lesões teciduais já desencadeadas associada a ativação plaquetária com a cascara da coagulação resultado em eventos tromboembólicos (MARTELLETO *et al.*,2021). O destaque aqui vai para o realce dependente de anticorpos ADE responsável por modular a resposta imune independente da presença de partícula viral, fazendo a perpetuação das respostas inflamatórias imunomediadas com a tempestade de citocinas (TETRO *et al.*, 2020). Esse estado hiper-reativo faz com que o hospedeiro sofra falência orgânica múltipla e coagulação intravascular disseminada que pode resultar em morte (CHEN *et al.*, 2020)

No diabético essa resposta imunológica desregulada ao quadro hiperglicêmico favorece vias metabólicas pró-inflamatórias associadas a estresse oxidativo. Sabe-se que isoladamente a Diabetes mellitus promove micro lesões no endotélio vascular. Isso torna o paciente portador de DM mais propenso a quadros infecciosos de pior prognóstico principalmente no caso do SARS-CoV-2, em virtude, principalmente das lesões

vasculares e tromboembólicos. Dessa forma justifica-se as alterações laboratoriais tão significativas como aumento de D-dímero, desidrogenase láctica, ferritina e proteína C reativa (AQUINO et al., 2020).

Quanto aos fatores metabólicos envolvidos, segundo AYRES (2020), o diabético produz maior quantidade de enzima conversora de angiotensina 2 como forma de proteção as disfunções desencadeadas pela doença, isso faz com que eles apresentem um aumento na expressão de ACE-2. Para Hoe Chan *et al.*, (2020) as células  $\beta$  pancreáticas supreeexpressam os receptores ACE-2, logo são de grande afinidade para a proteína S do envelope do novo coronavírus, resultando na diminuição da produção de insulina, afetando o metabolismo da glicose, desencadeando estado hiperglicêmico, cetoacidose diabético e estado osmolar hiperglicêmico de difícil controle clínico. Em consequência a hiperglicemia ocorre aumento da replicação viral local nos pulmões e diminuição da resposta imune, podendo resultar em aumento da duração do período de doença e baixa limitação a carga viral, aumentando marcadores inflamatórios e piorando as demais lesões orgânicas já relatadas.

Segundo o estudo de Aquino et al (2020) ocorre liberação de hormônios como glicocorticoides e catecolaminas. Ambos possuem efeito hiperglicemiantes sendo que o último está relacionado com a IgA, neutrófilos e macrófagos, desencadeando uma monocitopenia com desmarginação. Isso promove alterações laboratoriais importantes como leucocitose associado a neutrofilia e aumento de proteína C reativa.

#### 4 CONCLUSÃO

Em suma, nota-se que é comum acordo dos autores que a Diabetes Mellitus é fator de mal prognóstico na ocorrência de infecção pelo SARS-CoV-2, apresentando maior risco de mortalidade. Isso em função das múltiplas alterações endócrinas e imunológicas desencadeadas por ambas as doenças que se potencializam, elevando o risco de lesão tecidual grave, principalmente do epitélio vascular.

Nos casos de hiperglicemia, cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico, existe maior risco de mortalidade associado. Por isso esses pacientes devem ter controle glicêmico rigoroso com uso de insulino terapia em ambiente intra-hospitalar para evitar as possíveis complicações desencadeadas pelo descontrole glicêmico.



Por fim, o paciente diabético está mais propenso a complicações quando infectado pelo SARS-CoV-2 e por isso deve ser monitorizado por uma equipe clínica atenta e ao menor sinal de descompensação da patologia, o suporte intensivo deverá ser uma opção. Manter esse paciente estável com níveis glicêmicos controlados é o ideal para garantir menor mortalidade.

É importante ressaltar que os estudos, apesar de abrangentes, limitam-se ao tempo de diagnóstico prévio e tratamento da diabetes, complicações vasculares e nervosas anteriores a infecção pelo covid-19 e controle glicêmico desses pacientes prévio a internação. Assim como o estudo não faz um prospecção em relação a recuperação pós-infecção nesses pacientes para analisar as consequências a longo prazo desencadeadas pelo evento infeccioso.

## REFERÊNCIAS

AQUINO, Pedro Augusto Grossi Quintão et al. Influência do DM2 e do controle glicêmico no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 4, p. 11120-11130, 2020.

AYRES, Janelle S. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nature metabolism*, v. 2, n. 7, p. 572-585, 2020.

ANGHEBEM, Mauren Isfer; REGO, Fabiane Gomes de Moraes; PICHETH, Geraldo. COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. *Rev bras anal clin*, v. 52, n. 2, p. 154-9, 2020.

BRANDÃO, Simone Cristina Soares et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, 2020.

BANERJEE, Mithu et al. Obesity and COVID-19: a fatal alliance. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, p. 1-8, 2020.

BRASIL (b). Boletim epidemiológico nº 44. Secretaria da Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2021/janeiro/07/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_44.pdf](https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2021/janeiro/07/boletim_epidemiologico_covid_44.pdf)

BLOOMGARDEN, Zachary T. Diabetes e COVID - 19. *Journal of Diabetes* , v. 12, n. 4, pág. 347-348, 2020.

CHAN, Kok Hoe et al. Clinical characteristics and outcome in patients with combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state associated with COVID-19: a retrospective, hospital-based observational case series. *Diabetes research and clinical practice*, v. 166, p. 108279, 2020.

CHEN, Tao et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, v. 368, 2020.

FERRER-OLIVERAS, Raquel et al. Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, p. 1-19, 2021.

GUO, Weina et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, v. 36, n. 7, p. e3319, 2020.

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

MARTELLETO, Gabriela Kimi Sudo et al. Principais fatores de risco apresentados por pacientes obesos acometidos de COVID-19: uma breve revisão. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 2, p. 13438-13458, 2021.

SANYAOLU, Adekunle et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. SN comprehensive clinical medicine, p. 1-8, 2020.

TETRO, Jason A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses?. Microbes and infection, v. 22, n. 2, p. 72-73, 2020.

PAZ-IBARRA, José. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. Acta Médica Peruana, v. 37, n. 2, p. 176-185, 2020.

PERIC, Slobodan; STULNIG, Thomas M. Diabetes and COVID-19. Wiener Klinische Wochenschrift, v. 132, n. 13, p. 356-361, 2020.

ZHENG, Ying; WANG, Ling; BEN, Suqin. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. Journal of Medical Virology, v. 93, n. 1, p. 241-249, 2021.  
WU, Zeng-hong; TANG, Yun; CHENG, Qing. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. Acta diabetologica, v. 58, n. 2, p. 139-144, 2021.