

Diabetes associada a outras comorbidades como fator de risco para a progressão da Covid-19

Diabetes associated with other comorbidities as a risk factor for the progression of Covid-19

DOI:10.34117/bjdv9n2-072

Recebimento dos originais: 17/01/2022

Aceitação para publicação: 13/02/2023

Nicolas Daniel de Campos Mendes

Graduado em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Paulista (UNIP) - Campinas

Endereço: Av. Comendador Enzo Ferrari, 280, Swift, Campinas - SP, CEP: 13045-770

E-mail: nicolasdcmendes@gmail.com

Carla Ediane Batista Corrêa

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Paulista (UNIP) - Campinas

Endereço: Av. Comendador Enzo Ferrari, 280, Swift, Campinas - SP, CEP: 13045-770

E-mail: carla.ediane@hotmail.com

Maria Eleonora Feracin da Silva Picoli

Doutora em Biologia Funcional e Molecular

Instituição: Universidade Paulista (UNIP) - Campinas

Endereço: Av. Comendador Enzo Ferrari, 280, Swift, Campinas - SP, CEP: 13045-770

E-mail: maria.picoli@docente.unip.br

Alexandre Reis Taveira de Souza

Doutor em Biologia Funcional e Molecular

Instituição: Universidade Paulista (UNIP) - Campinas

Endereço: Av. Comendador Enzo Ferrari, 280, Swift, Campinas - SP, CEP: 13045-770

E-mail: profalexandre2@gmail.com

Fernando Ananias

Doutor em Biologia Celular e Estrutural

Instituição: Universidade Paulista (UNIP) - Campinas

Endereço: Av. Comendador Enzo Ferrari, 280, Swift, Campinas - SP, CEP: 13045-770

E-mail: fernando.ananias@docente.unip.br

RESUMO

Objetivo: Esse estudo teve como objetivo fazer uma análise do perfil dos casos de SRAG causadas pela COVID-19 em diabéticos durante o período de 15/março/20 a 15/março/21 na cidade de Campinas/SP, a fim de analisar as interações entre a diabetes e as comorbidades em relação a gravidade do caso e o desfecho final. **Metodologia:** Foram utilizadas as informações de pacientes com SRAG do Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave, incluindo dados da COVID-19 por acesso ao DATASUS, filtradas de acordo com as características alvo, casos confirmados de Covid-19, óbitos confirmados por Covid-19, evolução final do caso, idade, uso de suporte ventilatório, o

tipo de suporte ventilatório utilizado e presença de comorbidades em não diabéticos, diabéticos apenas e diabéticos com alguma comorbidade. Resultados: Foi identificado um total de 7318 pacientes com SRAG e classificação final do caso SRAG por COVID-19. Dos casos notificados, 5196 (71%) não apresentavam DM, enquanto 2122 pacientes (29%) apresentavam diabetes como comorbidade, sendo essa porcentagem composta por 4% de pacientes apenas com DM e 25% pacientes com DM associada a alguma(s) comorbidade(s). Conclusão: Pacientes com COVID-19, diabéticos e que possuíam mais de uma comorbidade associada, foram os que mais necessitaram de suporte ventilatório apresentando uma prevalência de 53,2% para o suporte ventilatório invasivo, 39,2% para o não invasivo e 36,4% não necessitaram. Entre os não diabéticos o percentual de óbito foi de 23,96%, enquanto entre os diabéticos esse percentual subiu para 32,85%. A diabetes associada ou não a alguma comorbidade foi responsável por agravar o caso de pacientes com SRAG causada pela COVID-19, contribuindo para o óbito de pacientes.

Palavras-chave: SRAG, Covid, Diabetes.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to analyze the profile of SARS cases caused by COVID-19 in diabetics during the period March 15/March 20 to March 15/21 in the city of Campinas/SP, in order to analyze the interactions between diabetes and comorbidities in relation to case severity and final outcome. **Methodology:** We used information on SARS patients from the Severe Acute Respiratory Syndrome Database, including data from COVID-19 by accessing DATASUS, filtered according to target characteristics, confirmed cases of Covid-19, confirmed deaths from Covid-19, final outcome of the case, age, use of ventilatory support, the type of ventilatory support used, and presence of comorbidities in non-diabetics, diabetics only, and diabetics with some comorbidity. **Results:** A total of 7318 patients with SARS were identified and final SARS case classification by COVID-19. Of the reported cases, 5196 (71%) had no DM, while 2122 patients (29%) had diabetes as a comorbidity, with 4% patients with DM only and 25% patients with DM associated with some comorbidity(ies). **Conclusion:** Patients with COVID-19, diabetics and who had more than one associated comorbidity, were those who most needed ventilatory support, presenting a prevalence of 53.2% for invasive ventilatory support, 39.2% for non-invasive support and 36.4% who did not need it. Among non-diabetics, the death rate was 23.96%, while among diabetics this rate increased to 32.85%. Diabetes associated or not with some comorbidity was responsible for aggravating the case of patients with SARS caused by COVID-19, contributing to the death of patients.

Keywords: SARS, Covid, Diabetes.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, foram reportados diversos casos de uma pneumonia viral sem causa conhecida e apresentando diversas semelhanças a pacientes com SARS e MERS. Em 10 de janeiro de 2020, foi publicado o primeiro sequenciamento genômico desse vírus, que confirmou ser pertencente ao gênero β , da

família Coronaviridae assim como os responsáveis pelos surtos de SARS e MERS em 2002 e 2012, respectivamente ¹.

O SARS-CoV-2 tem sua transmissão primária assim como os outros CoVs, através de gotículas respiratórias, aerossóis e contato direto com superfícies contaminadas. Sua alta transmissibilidade se dá devido alguns fatos, como sua alta taxa de reprodução nos tratos respiratórios superior e inferior e a alta possibilidade de transmissão assintomática ².

O SARS-CoV-2 possui um mecanismo de ação complexo, envolvendo, inicialmente o receptor ACE2 (Enzima Conversora de Angiotensina) presente principalmente nas células dos alvéolos pulmonares e em várias outras células ³.

Sua patogenicidade está diretamente ligada com sua estrutura biológica. Seu material genético é composto por uma molécula de RNA simples fita e positivo, envolto pela proteína do nucleocapsídeo. Externamente, está associado com três proteínas estruturais, a proteína de membrana (M), a proteína spike (S) que possui afinidade com os receptores ACE2 e a proteína de envelope (E) ⁴.

Pacientes com COVID-19 podem apresentar diferentes sintomas, sendo, a febre, a tosse seca e fadiga, alguns deles. Essas manifestações clínicas são importantes para classificar o quadro, segundo a sua gravidade, podendo ser considerada uma Síndrome Gripal (SG), em casos leves e moderados ou uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), em casos severos da doença ⁵. Cerca de 10-20% dos pacientes progridem para uma forma grave e, neste caso, podem apresentar desde febre e tosse seca até dispneia com baixa saturação de oxigênio e necessidade de ventilação mecânica ^{6,7}.

Apesar de inicialmente o surto em 2019 apresentar uma baixa taxa de mortalidade (1.4-2.3%), a COVID-19 espalhou-se rapidamente, sendo declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia em março de 2020 e criando um cenário sem precedentes, que desafia os sistemas globais de saúde. A Covid-19 apresentou-se de forma severa em pacientes com comorbidades, sendo um dos maiores afetados os portadores de diabetes mellitus (DM) ^{6,7}.

Até o ano de 2021 o DM já afetou cerca de 537 milhões de pessoas, com possibilidade de atingir 643 milhões até o ano de 2030 e pode chegar a 783 até o ano de 2045⁹. Segundo o Atlas do Diabetes de 2021, produzido pela Federação Internacional de Diabetes, o Brasil se encontra entre os 6 principais países com maior prevalência de casos de diabetes. Em 2019 foi classificado no ranking dos 10 países com os maiores números

de casos não diagnosticados de diabetes, ocupando a sexta posição. Somente no país são observadas em torno de 135.000 mortes por ano, causadas por essa condição e suas complicações⁷.

O DM está entre as maiores causas de morbidade do mundo e a sobrevivência do paciente é afetada por várias complicações macro e microvasculares⁸. Estudos indicam que tal condição pode ser decorrente da inflamação crônica, estresse oxidativo, aterosclerose subclínica, disfunção endotelial, resistência à insulina e alteração no metabolismo de glicose e lipídios⁹.

A diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico que promove uma resistência à insulina (Tipo 1) ou a diminuição da produção da mesma devido a um quadro imunológico que leva a destruição das células β do pâncreas (Tipo 2), o que acaba por gerar um quadro de hiperglicemia, esse quadro, por sua vez acaba promovendo a síntese de produtos finais da glicação avançada (AGEs) e citocinas pró-inflamatórias¹⁰. A hiperglicemia do paciente diabético não é exclusiva, mesmo em pacientes não-DM, a infecção pelo SARS-CoV-2 também pode causar hiperglicemia transitória através da indução da resistência à insulina e/ou lesão pancreática β células¹¹.

Dentre as comorbidades, a diabetes é considerada a que está mais relacionada com a severidade da COVID-19. Vários estudos demonstram a relação da diabetes com a evolução de várias doenças infecciosas. Pacientes com Diabetes têm um sistema imunológico desregulado com respostas anormais de citocinas e números de células imunes desproporcionais¹².

A supressão da resposta antiviral em pacientes COVID-19 está relacionada a eventos deficientes na resposta celular como quimiotaxia, fagocitose, atividade reduzida de células NK, atraso na liberação de interferon gama (INF- γ), uma citocina principal liberada após a indução da resposta imune adaptativa, presença de um estado hiperinflamatório sistêmico, menor número de linfócitos CD4 e CD8 e desequilíbrio da resposta Th1/Th2 o que pode exacerbar a "tempestade de citocina" e aumentar a gravidade do COVID-19¹³.

Pacientes com DM associada a doenças cardio-metabólicas e imunológicas subjacentes têm maior risco de desenvolver a forma grave de COVID-19. Uma combinação de condições crônicas subjacentes, como hipertensão arterial, obesidade e doenças cardiovasculares, juntamente com a expressão alterada e/ou a glicação do receptor ACE2, a desregulação imunológica, a disfunção alveolar e endotelial, e o

aumento da coagulação sistêmica podem colocar os indivíduos com diabetes em risco de gravidade^{8, 11, 13, 14}.

Nos pacientes onde ocorre o comprometimento das funções pulmonares, são utilizados os chamados suportes ventilatórios, segundo diretrizes do Ministério da Saúde para o tratamento da COVID-19 é sugerida a intubação endotraqueal (suporte ventilatório invasivo) para pacientes, onde a oxigenoterapia padrão com alto fluxo de oxigenação (suporte ventilatório não invasivo) não foi capaz de diminuir os sintomas após 2 horas. Esses suportes têm como objetivo, diminuir os danos que a falta de oxigenação pode causar aos tecidos⁹.

Além do quadro de diabetes temos também algumas outras comorbidades, que podem ou não se apresentar em conjunto, e serem responsáveis por determinar complicações no desfecho do caso. Entre elas estão, as doenças cardiovasculares, a obesidade, as pneumopatias, as doenças hepáticas crônicas e as doenças renais. Todas essas comorbidades podem determinar, aumento de capacidades inflamatórias, aumento da expressão da proteína ACE-2 e problemas na resposta imune^{11, 14}.

A maior parte dos casos da COVID-19 no Brasil tem se apresentado na região sudeste, que é composta por quatro estados, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo¹⁴. Dentro do estado de São Paulo, o estado com maior número de casos do sudeste. A cidade de Campinas representa o segundo maior número de casos da COVID-19 do estado, contando com uma população estimada em 2021 de 1.223.237 habitantes e sendo um importante polo tecnológico^{15, 16}.

Desta forma, este estudo teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico dos casos de SRAG causados pelo SARS-CoV-2 em pacientes diabéticos do município de Campinas/SP durante o período de março/2020 até março/2021 com a finalidade de obter informações sobre o desfecho da infecção em pacientes diabéticos, associada ou não a outras comorbidades.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional descritivo, retrospectivo e analítico dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) provocados pela COVID-19 em pacientes diabéticos no município de Campinas-SP durante o período de março de 2020 até março de 2021.

A população estudada foi selecionada a partir de casos confirmados de SRAG cuja classificação final indicava a COVID-19 como causadora do quadro disponível no DATASUS¹⁶, sendo selecionadas as seguintes variáveis para análise: casos confirmados de Covid-19, óbitos confirmados por Covid-19, evolução final do caso, idade, uso de suporte ventilatório, o tipo de suporte ventilatório utilizado e presença de comorbidades em não diabéticos, diabéticos apenas, diabéticos com alguma comorbidade, como diabéticos e doença cardiovascular, diabéticos e renal crônico, diabéticos e obesidade, diabéticos e pneumopatias, diabéticos e imunodeficiência, diabéticos e asma, diabéticos e doença neurológica, diabetes e doença hepática, diabetes e parturiente, diabetes e Síndrome de Down.

Foi analisada dentro dos grupos a razão prevalência de óbitos e tipos de suporte ventilatório, através da seguinte fórmula:

$$RP = \frac{P_{Exposto}}{P_{N\tilde{a}oexposto}} = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Foram calculadas as razões de probabilidade (OR) para óbitos e suporte ventilatório analisando diferentes grupos de diabéticos (sem comorbidades adjacentes) e diabéticos (com comorbidades adjacentes) utilizando a fórmula:

$$OR = \frac{a/b}{c/d}$$

Os cálculos foram todos elaborados utilizando o software Excel da Microsoft Office 365.

Este estudo foi realizado utilizando os dados do banco de dados de domínio público, assim excluindo a necessidade de análise do Comitê de ética, seguindo assim a preconização do Conselho Nacional de Saúde na Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

3 RESULTADOS

No período de março de 2020 a março de 2021 foi identificado um total de 7318 pacientes com SRAG e classificação final do caso SRAG por COVID-19 notificados e descritos no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, sistema

DATASUS como moradores do município de Campinas/SP. Dos casos notificados, 5196 (71%) não apresentavam DM, enquanto 2122 pacientes (29%) apresentavam diabetes como comorbidade, sendo essa porcentagem composta por 4% de pacientes apenas com DM e 25% pacientes com DM associada a alguma(s) comorbidade(s).

Ao analisar o grupo de pacientes com DM, ou seja, os 2122 pacientes, foi possível verificar que 15,2% (n=323) representam os pacientes apenas com DM, enquanto a prevalência de pacientes com DM e mais de uma comorbidade adjacente foi de 41,5% (n=880). Ao associar a DM com doença cardiovascular crônica a prevalência foi de 28% (n=594) e ao associar a outras comorbidades não especificadas foi de 11,2% (n=237). Por outro lado, em pacientes com DM e obesidade foi apenas de 2,1% (n=44) e a soma dos demais pacientes com menor prevalência corresponde a 2,1% (n=52).

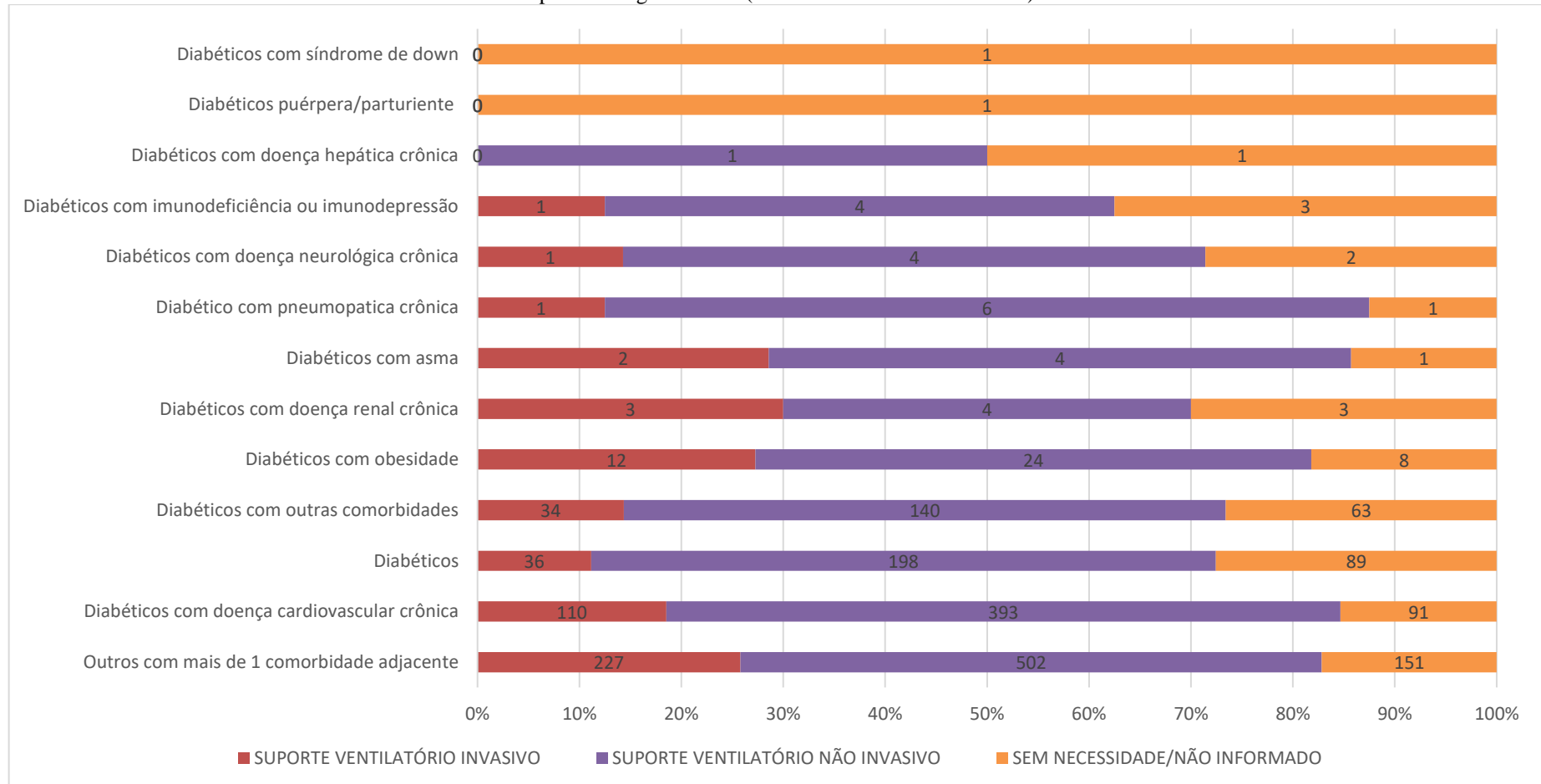
Além disso, ao avaliar o fator idade, um dos mais importantes para a evolução do quadro da COVID-19, os pacientes diabéticos apresentaram uma média de idade de 65 ± 13 anos.

Nesses pacientes com COVID-19 poderá ser necessário o uso de suporte ventilatório uma vez que a fisiopatologia desta doença envolve uma dispneia e, em muitos casos ela é grave. Durante a hospitalização dos pacientes confirmados COVID-19 positivo, constatou-se que 1202 pacientes precisaram de suporte ventilatório invasivo e destes, a prevalência de pacientes não diabéticos foi de 64,5% (n=775) contra 35,5% (n=427) em pacientes DM. Dentre os 4385 pacientes que necessitaram de suporte ventilatório não invasivo, foi observado 70,8% (n=3105) e 29,2% (n=1280) de prevalência para não diabéticos e diabéticos, respectivamente. Por outro lado, 1731 pacientes não necessitaram de suporte ventilatório ou não foi informado. Neste caso, a prevalência para não diabéticos e diabéticos foi de 76% (n=1316) e 24% (n=415), respectivamente.

Ao avaliar a prevalência de uso de suporte ventilatório invasivo, não invasivo ou não uso em pacientes com DM e mais uma comorbidade adjacente, os pacientes com doença cardiovascular crônica foram os que mais apresentaram necessidade, 25,8% e 30,7%, respectivamente. Diferentemente daqueles com diabetes e asma ou pneumopatia crônica que necessitaram menos de suporte ventilatório, com prevalência de 0,5% e 0,3% (asma), 0,2% e 0,5% (pneumopatia crônica) para suporte ventilatório invasivo e não invasivo, respectivamente (Gráfico 1).

Ainda em relação a presença de comorbidades associadas aos pacientes diabéticos, vale ressaltar que pacientes obesos e diabéticos também necessitaram de suporte ventilatório e, neste caso, a prevalência foi de 2,8% para o suporte ventilatório invasivo e 1,9% tanto para o suporte ventilatório não invasivo como para o não uso de suporte ventilatório (Gráfico 1).

Gráfico 1. Pacientes diabéticos e a necessidade uso de Suporte ventilatório em casos de COVID-19 em Campinas no ano de 2019 segundo o banco de dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (incluindo dados da COVID-19)¹⁶

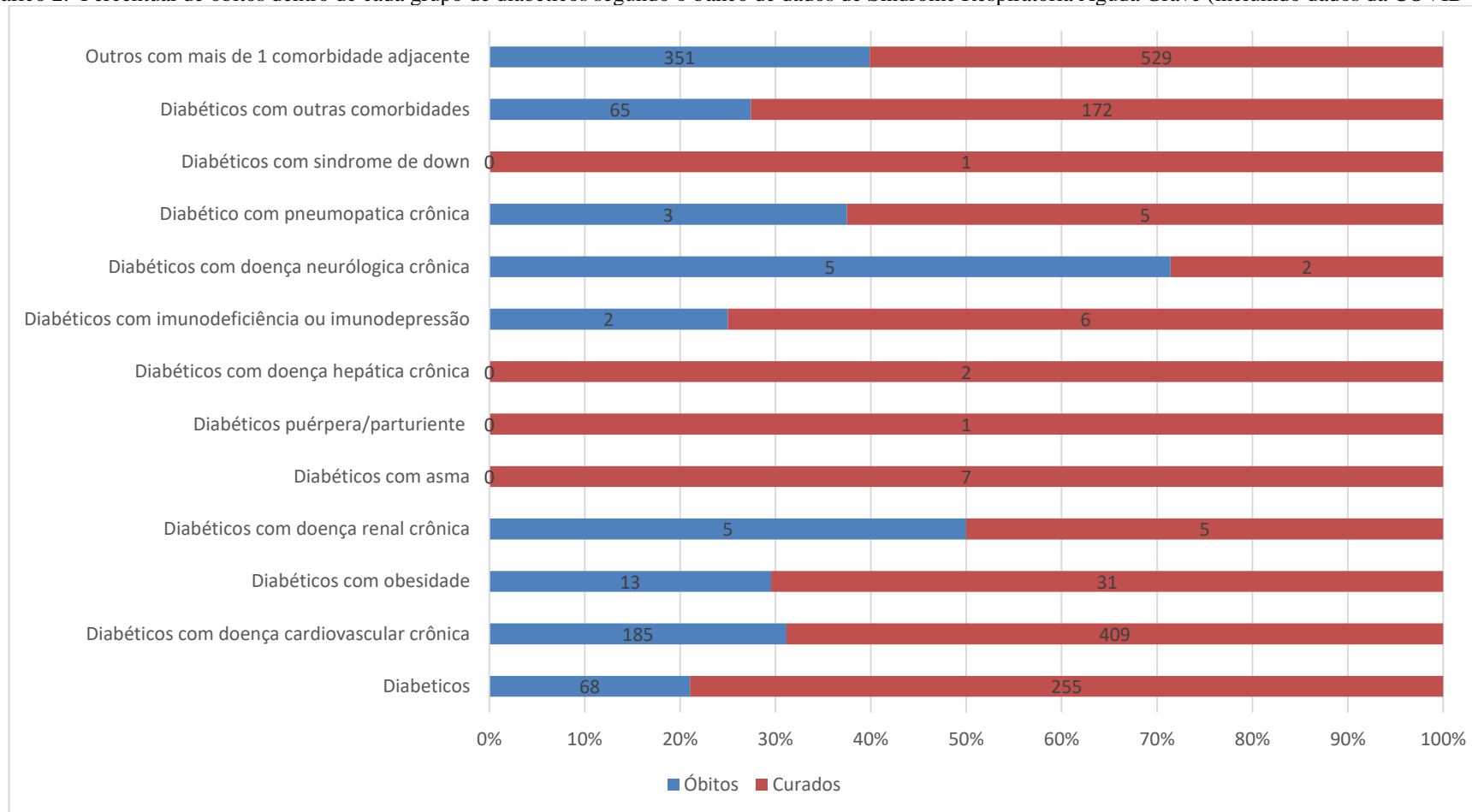


Fonte: Mendes NDC et al., 2023

Por outro lado, pacientes com COVID-19, diabéticos e que possuíam mais de uma comorbidade associada, foram os que mais necessitaram de suporte ventilatório apresentando uma prevalência de 53,2% para o suporte ventilatório invasivo, 39,2% para o não invasivo e 36,4% não necessitaram ou não foi informado (Gráfico 1).

O percentual de óbito encontrada na população estudada, foi avaliado considerando a presença ou não de outras comorbidades associadas a DM. Entre os não diabéticos o percentual de óbito foi de 23,96%, enquanto entre os diabéticos esse percentual subiu para 32,85% no total (Gráfico 2).

Gráfico 2. Percentual de óbitos dentro de cada grupo de diabéticos segundo o banco de dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (incluindo dados da COVID-19)¹⁶.



Fonte: Mendes NDC et al., 2023

Para demonstrar a relação de prevalência existente no grupo de diabéticos total contra o resto dos pacientes (com e sem outras comorbidades) foi executado um teste de prevalência onde a população exposta (Pexp) foi a de pacientes DM e a população não exposta foi a de pacientes não DM (PNexp), os desfechos observados foram óbitos e a necessidade de suporte ventilatório invasivo os achados estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Relações de prevalência (RP) de óbitos e suporte ventilatório no grupo de diabéticos

Diabéticos	Óbitos		Medida	
	Sim	Não	RP	IC 95%
Sim	697	1425	1,37	1,36 - 1,37
Não	1245	3951	*	*

Diabéticos	Suporte Ventilatório Invasivo		Medida	
	Sim	Não	RP	IC 95%
Sim	427	1695	1,34	1,34 - 1,35
Não	775	4421	*	*

Fonte: Mendes NDC et al., 2023; dados extraídos Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (incluindo dados da COVID-19) ¹⁶

Foram também efetuados os testes de prevalência e Odds Ratio dentro de cada grupo, analisando as associações de risco a fim de encontrar casos nos quais a exposição demonstra maiores risco de óbitos e/ou maior necessidade de suporte ventilatório invasivo quando comparado com o grupo de diabéticos sem outras comorbidades conforme tabela 2.

Tabela 2. Odds ratio de óbitos para cada grupo de diabéticos

Grupos de pacientes	Total de Óbitos		Medida		
	N	n	OR	Erro padrão	IC 95%
Diabéticos	2122	697	*	*	*
Diabéticos com doença cardiovascular crônica	594	185	2,14	0,16	1,56-2,94
Diabéticos com obesidade	44	13	1,99	0,36	0,99-4,00
Diabéticos com doença renal crônica	10	5	4,75	0,65	1,33-16,86
Diabéticos com asma	7	0	-	-	-
Diabéticos puérpera/parturiente	1	0	-	-	-
Diabéticos com doença hepática crônica	2	0	-	-	-
Diabéticos com imunodeficiência ou imunodepressão	8	2	1,58	0,83	0,31-8,01
Diabéticos com doença neurológica crônica	7	5	11,87	0,84	2,25-62,49
Diabético com pneumopatia crônica	8	3	2,85	0,74	0,66-12,21

Diabéticos com síndrome de Down	1	0	-	-	
Diabéticos com outras comorbidades	237	65	1,79	0,19	1,21-2,64
Outros com mais de 1 comorbidade adjacente	880	351	3,15	0,15	2,34-4,23

* = Grupo controle; OR = Odds Ratio; IC 95% = Intervalo de confiança

Fonte: Mendes NDC et al., 2023; dados extraídos Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (incluindo dados da COVID-19) ¹⁶

Analisando as co-comorbidades, foram encontrados dois grupos cujo risco foi expressivamente maior quando comparado com os outros: (i) o grupo dos pacientes com mais de uma comorbidade adjacente e (ii) grupo dos pacientes com doenças cardiovasculares crônica.

Esses dois grupos encontrados, demonstraram, conforme pode ser observado nas tabelas 2 e 3, uma maior relação entre a condição e o desfecho grave/óbito dos casos observados neste estudo.

Tabela 3. Relação de prevalência de suporte ventilatório invasivo para cada grupo

Grupos de pacientes	Total de pacientes N	de Suporte Invasivo n	vent. Medida RP
Diabéticos	2122	697	*
Diabéticos com doença cardiovascular crônica	594	110	1,67
Diabéticos com obesidade	44	12	2,45
Diabéticos com doença renal crônica	10	3	2,69
Diabéticos com asma	7	2	2,56
Diabéticos puérpera/parturiente	1	0	0
Diabéticos com doença hepática crônica	2	0	0
Diabéticos com imunodeficiência ou imunodepressão	8	1	1,12
Diabéticos com doença neurológica crônica	7	1	1,28
Diabético com pneumopatia crônica	8	1	1,12
Diabéticos com síndrome de down	1	0	0
Diabéticos com outras comorbidades	237	34	1,29
Outros com mais de 1 comorbidade adjacente	880	227	2,31

Fonte: Mendes NDC et al., 2023; dados extraídos Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (incluindo dados da COVID-19) ¹⁶

Estes mesmos grupos também apresentaram uma porcentagem relativamente alta de óbitos no gráfico 2, sendo 40% e 31% respectivamente. Apesar desses grupos não estarem com as maiores porcentagens, deve levar-se em consideração que o número de pacientes dos outros grupos é menor.

Outro fator que chamou a atenção nesse estudo foram as doenças renais crônicas associadas com a diabetes, os testes de prevalência também, indicaram uma relação entre a condição e o desfecho o problema nesse caso é que dentro da população estudada esse grupo se apresenta em uma parcela pouco expressiva do total sendo 10 pacientes (Tabelas 2 e 3).

4 DISCUSSÃO

Durante este período de pandemia, os estudos vêm sugerindo uma relação de risco muito forte entre a COVID-19 e a DM devido à fisiopatologia da infecção pelo SarsCov-2 que envolve alterações microvascular pulmonar e sistêmica com lesão endotelial aguda, hipercoagulação e aumento da permeabilidade capilar está presente. Por outro lado, na DM a hiperglicemia também provoca lesões vasculares sugerindo, portanto, que a disfunção endotelial pré-existente e a doença microvascular na diabetes exacerba as alterações vasculares associados à COVID-19 e, assim, levando a um aumento da gravidade da infecção e mortalidade pelo SarCov-2^{17,18}.

A avaliação de prevalência de DM nos pacientes positivados para COVID-19 em nosso estudo foi de 29% contra 71% pacientes não diabéticos. Apesar de Apicella et al. (2020)¹⁹, relataram que a prevalência de DM entre os pacientes com COVID19 parecia ser semelhante à população em geral, os estudos mostram que não. A prevalência de DM entre os pacientes com COVID-19 em fase severa foi descrita em vários estudos chegando a quase 20%²⁰⁻²². Nossos resultados são superiores aos de Yan Y et al. (2020)²³ e Akbariqomi et al. (2020)²⁴ que encontraram uma prevalência de 24% e 24,9%, respectivamente, evidenciando assim a necessidade de atenção que tal comorbidade representa.

Nosso estudo demonstrou que a idade mais prevalente entre os diabéticos foi de 65 anos. Outros estudos como o de Bello-Chavolla et al. (2020)²⁵, mostrou que 51.633 indivíduos com SARS-CoV-2 com faixa etária de $57,16 \pm 12,83$ anos evoluíram para fase severa da COVID-19. A idade avançada contribui para ocorrência de casos graves, resultados negativos no tratamento e alta mortalidade quando associado o COVID-19 com DM²⁷⁻²⁹.

A SRAG causada pela COVID-19 é responsável por um elevado número de óbitos em todo o mundo e a DM foi determinada como um fator de risco para óbitos e desfechos

graves, podendo também estar presente em conjunto com outras comorbidades e apresentando assim um cofator²⁰.

Através da análise dos valores de prevalência a diabetes deste estudo, a diabetes pôde ser confirmada como um fator determinante para o uso de suporte ventilatório invasivo (RP=1,35) e nos desfechos de óbitos (RP=1,37) sobre os outros pacientes, com ou sem outras comorbidades, esses achados corroboram os achados de Kumar et al. (2020)²⁶, que através de uma meta análise encontraram valores de prevalência de 1,90 (95% CI: 1.37 - 2.64; $p < 0.01$) para o risco de mortalidade associada a diabetes mellitus e 2.75 (95% CI: 2.09 - 3.62; $p < 0.01$) para a necessidade de suporte ventilatório invasivo.

De acordo com o estudo observacional e retrospectivo de Yan et al. (2020)²³, que contou com uma amostra de 193 pacientes (diabéticos e não diabéticos), os diabéticos apresentaram maior tendência a serem admitidos na UTI (66.7%), maior necessidade de suporte ventilatório (81.3%) e maior mortalidade (81.3%) quando comparado ao resto dos pacientes não diabéticos, demonstrando assim um papel no desfecho dos casos, o que vai de encontro com os resultados do presente estudo.

Por outro lado, Akbariqomi et al. (2020)²⁴, analisaram através de um estudo retrospectivo um total de 595 pacientes com COVID-19 durante o período de 26 de fevereiro de 2020 até 26 março de 2020 no hospital Baqiyatallah, nesse estudo foram levadas em consideração as co-comorbidades associadas ou não com a diabetes, e um dos achados foi que pacientes com outras comorbidades e sem diabetes, o impacto da comorbidade no desfecho foi menor, enquanto que a presença dessas comorbidades juntamente com a diabetes necessitou de mais atenção durante a hospitalização.

Dentro dos grupos de diabéticos apresentados neste estudo foram encontradas duas co-comorbidades que demonstraram uma maior predisposição a suporte ventilatório invasivo e ao óbito, o grupo dos diabéticos com mais de uma comorbidade adjacente e com doenças cardiovasculares.

O uso de Sistema Ventilatório (SV) invasivo, segundo Guan et al. (2020)²², demonstra que o paciente possui o mais grave dos casos com baixa saturação de oxigênio, dificuldade para respirar e nenhum sinal de melhora clínica devido a complicações nos pulmões.

Embora Dessie e Zewotir (2021)²⁷ tenham constatado em seus estudos que lesões cardíacas agudas associadas com fatalidade por COVID-19 não sejam significativas,

nossos resultados mostraram que dentro do grupo de pacientes com COVID e DM a necessidade utilização de SV foi de 25,8%.

Pacientes com asma e pneumopatias, mesmo sendo um grupo de risco, quando associados a diabetes apresentam menor índice de necessidade de uso SV. Ao comparar, nota-se que foi mais utilizado o SV em pacientes com DM e Asma do que em pacientes com DM e Pneumopatias. De acordo com Treskova-Schwarzbach et al. (2021)²⁸, em pacientes com asma, as estimativas de risco não mostraram efeito significativo, mas sim uma tendência à diminuição do risco.

Esses achados podem ser explicados no caso de diabéticos devido as modificações na glicosilação da ACE2 e a glicolisação da proteína spike (S), induzidas possivelmente por uma hiperglicemia incontrolada, o que resulta em uma maior inflamação pulmonar nesses pacientes, já em doentes vasculares crônicos como é o caso dos hipertensos, o maior risco poderia ser explicado pelos fármacos, que aumentam a expressão da ACE2, porém isso ainda é algo controverso, visto que existem autores que se contrapõem sobre esse aspecto²⁶.

Além disso um achado interessante, foi o caso de pacientes diabéticos com doenças renais crônicas, que demonstrou relações de prevalência altas, tanto para óbito quanto para a necessidade de SV. Este achado corrobora com os achados do Dessie e Zewotir(2021)²⁷, que identificaram uma associação positiva significativa entre lesão renal aguda e mortalidade por COVID-19. Apesar das atuais evidências serem incertas, alguns mecanismos foram reportados, tais como um elevado número de citocinas provenientes de processos de sepse, e danos as células renais tubulares que são responsáveis assim por comprometer mais ainda as funções renais do paciente, uma vez que compartilham vias patogênicas, o que tem implicações terapêuticas²⁶.

De acordo com Amaral et al. (2021)¹⁴, em pacientes com doença renal crônica, os tecidos renais são atacados pelo vírus por possuírem muitos receptores ACE2 e também pelo rim ser a porta de entrada para espécies reativas e para produtos da hiperinflamação.

Nos pacientes obesos existem estudos como o de Deng et al. (2021)³⁰, que associam a obesidade com casos graves, porém sem maior aumento no número de óbitos. No caso de diabéticos obesos, Vas et al. (2020)³¹, ressaltaram a necessidade de mais estudos sobre os desfechos que são causados por essa e outras comorbidades associadas a diabetes em casos de COVID-19. Além disso, as interações complexas que ocorrem entre o sistema imunológico e o tecido adiposo pode estar relacionada com a dipeptidil

peptidase 4 (DPP4) que é reconhecida pelo vírus, funcionando com um ligante e contribuindo com a clivagem do glucagon like peptide-1, o que reduz a sensibilidade à insulina. Assim, indivíduos obesos diabéticos apresentam um somatório de disfunções metabólicas e inflamatórias que são intensificadas e agravadas durante a infecção¹⁴.

Vale lembrar que as informações obtidas neste estudo foram obtidas através do sistema DATASUS, que oferece publicamente as informações de casos de SRAG, e existe a possibilidade de erros e/ou omissões nas notificações o que poderia afetar os resultados aqui apresentados, sendo um fator limitante desse estudo. Outro detalhe que pode ser descrito como um fator limitante é a falta de caracterização da diabetes quanto ao tipo e, se o paciente estava sob tratamento para controlar.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise feita por esse estudo conseguiu encontrar indícios de que a diabetes associada ou não, foi responsável por agravar o caso de pacientes com SRAG causada pela COVID-19 no município de Campinas/SP de 15/março/20 a 15/março/21, podendo até ter contribuído para o óbito de diversos pacientes. A diabetes, sendo uma doença multifatorial e sindêmica a coloca como principal comorbidade associada a COVID-19 e, nesse sentido, devem existir mais investigações para compreender os mecanismos específicos do vírus que podem contribuir para o agravamento dos sintomas em pacientes diabéticos.

Neste trabalho as condições socioeconômicas da população analisada não foram relacionadas aos casos, porém, sabe-se que fatores demográficos e sociais podem afetar tanto a diabetes como a COVID, simultaneamente. Em vista disso o próximo passo é tentar compreender melhor alguns mecanismos associados e desenvolver abordagens clínicas capazes de melhorar a expectativa de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19:141–54. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology* [Internet]. 2020;41(12):1100–15. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
3. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2020;250(4):271–8. Available at: <https://doi.org/10.1620/tjem.250.271>
4. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020;10:1–17. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica Guia de Vigilância Epidemiológica. Gov Fed. 2020.
6. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;162:1–3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>
7. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation [Internet]. 2021;10:1–141. Available at: www.diabetesatlas.org
8. Rasheed H, Al-Kuraishy H, Al-Gareeb A, Hussien N, Al-Nami M. Effects of diabetic pharmacotherapy on prolactin hormone in patients with type 2 diabetes mellitus: Bane or Boon. *J Adv Pharm Technol Res* [Internet]. 2019;10:163–8. Available at: https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_65_19
9. Muralidharan G, Rao GHR. Oxygen as a therapeutic drug: Hyperbaric oxygen therapy. *Biomed Pharmacol J* [Internet]. 2020;13(2):521–8. Available at: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1913>
10. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Shams HA, Al-Mamorri F. Endothelial dysfunction and inflammatory biomarkers as a response factor of concurrent coenzyme Q10 add-on metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians* [Internet]. 2019;11(4):317–22. Available at: https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_123_19%0D
11. Beshbishy AM, Oti VB, Hussein DE, Rehan IF, Adeyemi OS, Rivero-Perez N, et al. Factors Behind the Higher COVID-19 Risk in Diabetes: A Critical Review. *Front Public Heal* [Internet]. 2021;9:1–13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.591982>

12. Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2018;104:525–34. Available at: <https://doi.org/10.1002/JLB.5VMR0118-021RR>
13. Erenner S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab* [Internet]. 2020;39(June):101044. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044>
14. Amaral LMB, Santos JCF, Caetano AFP, Oliveira MJC. Vias metabólicas e hiperinflamação na COVID 19 em obesos diabéticos renais crônicos e sua reabilitação física pós-infecção / Metabolic pathways and hyperinflammation in COVID 19 in obese and chronic renal diabetic patients and their post-infection physical rehabilitation. *Brazilian Journal of Development*, 2021;7(7):67591–67615. Available at: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n7-167>
15. População estimada: IBGE, Censo Demográfico 2010 [Internet]. Available at: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/campinas/panorama>
16. Brasil / Ministério da Saúde. SRAG 2021 e 2022 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 [Internet]. OpenDataSUS. 2022. Available at: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022>
17. Basra R, Whyte M, Karalliedde J, Vas P. What is the impact of microvascular complications of diabetes on severe COVID-19? *Microvasc Res* [Internet]. 2022;140:1–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104310>
18. Nyland JE, Raja-Khan NT, Bettermann K, Haouzi PA, Leslie DL, Kraschnewski JL, et al. Diabetes, Drug Treatment, and Mortality in COVID-19: A Multinational Retrospective Cohort Study. *Diabetes* [Internet]. 2021;70(12):2903–16. Available at: <https://doi.org/10.2337/db21-0385>
19. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020;8(9):782–92. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020;395:497–506. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020;323(11):1061–9. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
22. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020;382(18):1708–20. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>

23. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2020;8:1–9. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>
24. Akbariqomi M, Hosseini MS, Rashidiani J, Sedighian H, Biganeh H, Heidari R, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;169:108467. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108467>
25. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Naveja JJ A-SC. Predicción de la mortalidad debida al Sars-Cov-2: una puntuacion mecanicista que relaciona la obesidad y la diabetes con los resultados del COVID-19 en México. 2020 Aug 1;105(8)dgaa346 [Internet]. 2020;2(1):5–7. Available at: doi: 10.1210/clinem/dgaa346.
26. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(4):535–45. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
27. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2021;21(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
28. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med* [Internet]. 2021;19(1):1–26. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02058-6>
29. Aires AC, Souza LA, Costa TC, Noletto V, Aguiar AA. Casos de COVID – 19 que evoluíram a óbito nos anos de 2020 e 2021 no estado do Tocantins. *Brazilian Journal of Development*. 2022;8(11):73589–73600. Available at: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n11-187>
30. Deng L, Zhang J, Wang M, Chen L. Obesity is associated with severe COVID-19 but not death: A dose-response meta-Analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2021;149(144):1–10. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0950268820003179>
31. Vas P, Hopkins D, Feher M, Rubino F, B. Whyte M. Diabetes, obesity and COVID-19: A complex interplay. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(10):1892–6.