

O impacto da obesidade e do diabetes mellitus no desfecho clínico de pacientes portadores de Covid-19: uma revisão integrativa

The impact of obesity and diabetes mellitus on the clinical outcomes of patients with Covid-19: an integrative review

Ana Flávia Freire de Andrade¹, Anne Moura Korthals¹, Edna Messias de Freitas Santos², João Antônio Martins Gomes¹, Laura Medeiros Costa¹, Maria Gabriela Gonçalves Rezende de Souza¹, Mateus Gonçalves de Sena Barbosa¹, Thaynara Farias Gomes²

Andrade AFF, korthals AM, Santos EMF, Gomes JAM, Costa LM, Souza MGGR, Barbosa MGS, Gomes TF. O impacto da obesidade e do diabetes mellitus no desfecho clínico de pacientes portadores de Covid-19: uma revisão integrativa / The impact of obesity and diabetes mellitus on the clinical outcomes of patients with Covid-19: an integrative review. Rev Med (São Paulo). 2021 maio-jun.;100(3):269-78.

RESUMO: *Introdução:* A COVID-19 (Coronavírus Doença-2019) é uma doença provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave Coronavírus-2), a qual representa um desafio à saúde pública global. Existem evidências científicas que indicam que pacientes com COVID-19 e diabetes mellitus (DM) e/ou obesidade tendem a ter um pior prognóstico. O objetivo deste estudo é revisar integrativamente a literatura disponível sobre o impacto do diabetes mellitus e obesidade no desfecho clínico de pacientes portadores de Covid-19. *Métodos:* Este artigo é uma revisão integrativa. Foram selecionados artigos, publicados de 2019 a 2020, no Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo usando os descritores: “diabetes”, “obesidade”, “Covid-19”, “fisiopatologia”, “prognóstico”. Os critérios de inclusão foram: estudos publicados em inglês, espanhol e português, caracterizados como ensaio clínico randomizado, estudo de coorte, metanálises e/ou revisões sistemáticas. *Resultados:* Foi observado que o DM descontrolado e a obesidade são importantes fatores de risco para COVID-19 grave, associados a um pior prognóstico e, conseqüente necessidade de tratamento intensivo. Tal fato, se justifica sob a ótica de alterações fisiopatológicas correlatas à ambas comorbidades (descontrole glicêmico e inflamação crônica característica de pacientes obesos e diabéticos, comprometimento respiratório, aumento na expressão de receptores de ligação à capsula viral), as quais em conjunto favorecem um pior desfecho clínico. Adicionalmente, foi observado que o estrito controle glicêmico em pacientes diabéticos é importante fator de proteção para a COVID-19 grave, considerando o fato de que pacientes contaminados pelo novo coronavírus os quais tiveram como desfecho clínico, o óbito, apresentaram maiores valores de glicemia em jejum.

Palavras-chaves: Diabetes; Obesidade; Covid-19; Fisiopatologia; Prognóstico.

ABSTRACT: *Introduction:* COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) is a disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2), which poses a challenge to global public health. There is scientific evidence to indicate that patients with COVID-19 and diabetes and / or obesity tend to have a worse prognosis. The aim of the study is to critically review the influence of DM and/or obesity on the the clinical outcome of patients with Covid-19. *Methods:* This article is an integrative review, articles were selected, published from 2019 to 2020, in Pubmed, Virtual Health Library (VHL) and Scielo using the descriptors: “diabetes”, “obesity”, “Covid-19”, “pathophysiology”, “Prognosis”. The inclusion criteria were: studies published in English, Spanish and Portuguese, with randomized clinical trial, cohort study, meta-analyzes, systematic reviews and reports. *Results:* It was observed that DM and obesity are important risk factors for severe COVID-19, associated with a worse prognosis and, consequently, the need for intensive treatment. This fact is justified from the perspective of pathophysiological alterations related to both comorbidities (chronic inflammation characteristic of obese and diabetic patients, respiratory impairment, increased expression of viral capsule binding receptors), which together favor a worse clinical outcome. Additionally, it was observed that strict glycemic control in diabetic patients is an important protective factor for severe COVID-19, considering the fact that patients infected with the new coronavirus whose clinical outcome, death, presented higher blood glucose values in fast.

Keywords: Diabetes; Obesity; Covid-19; Pathophysiology; Prognosis.

1. Faculdade Atenas – Campus Passos - MG, Discente do curso de medicina. ORCID: Andrade AFF - 0000-0002-0385-6053; Korthals AM - 0000-0001-8108-862X; Gomes JAM - 0000-0002-3705-354X; Costa LM - 0000-0001-6420-266; Souza MGGR - 0000-0001-5766-5191, Barbosa MGS - 0000-0002-1613-3698. E-mail: anaf.freire@hotmail.com; annemkorthals@gmail.com; joaoantonio2708@gmail.com; lauramedeiroscosta1@gmail.com; gabi.edilene@hotmail.com; mateusgonsb@gmail.com

2. Faculdade Atenas – Campus Passos - MG, Docente do curso de medicina. ORCID: Sants EMF - 0000-0002-3402-7469, Gomes TF - 0000-0002-2966-0673. E-mail: edna.psicologa@hotmail.com, thaynara.faria.gomes@hotmail.com.

Endereço para correspondência: Thaynara Farias Gomes. Rua Suriname, 95 - Villa Rica, Passos – MG. CEP: 37901-092. E-mail: thaynara.faria.gomes@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Por volta do final do ano de 2019, a COVID-19 (Coronavírus Doença-2019), uma doença provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave Coronavírus-2), disseminou-se aceleradamente pela China e pelos demais países do mundo, em virtude da sua elevada capacidade de infecção. Conforme a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), hodiernamente, essa doença transmissível já afeta mais de 100 países, sendo que foram confirmados no mundo 101.053.721 casos de COVID-19 e 2.182.867 mortes, na Região das Américas, 26.998.023 pessoas que foram infectadas pelo novo coronavírus se recuperaram, até 29 de janeiro de 2021, sendo assim, representando um desafio à saúde pública global^{1,2}. A doença é transmitida predominantemente por meio de gotículas respiratórias³. Além disso, sua gravidade varia de assintomática, leve autolimitada semelhante a uma gripe, pneumonia fulminante, insuficiência respiratória e até a morte^{2,4}.

Muitos estudos observaram um risco elevado de doença grave em pacientes com COVID-19 com condições de saúde subjacentes^{1,5,6}. Segundo dados compilados pela Rede de Vigilância de Hospitalização Associada COVID-19 (COVID-NET), verificaram a hipertensão (49,7%), obesidade (48,3%), doença pulmonar crônica (34,6%), diabetes mellitus (DM) (28,3%) e doença cardiovascular (27,8%) como as comorbidades mais frequentes de serem verificadas entre pacientes com COVID-19 hospitalizados nos Estados Unidos^{5,6}.

O diabetes mellitus (DM) é uma das principais etiologias de morbidade no mundo, sendo que para as próximas décadas a tendência é uma elevação do número de diabéticos. Há evidências científicas que indicam que pacientes portadores de COVID-19 e diabetes descontrolado tendem a ter um pior prognóstico^{1,2}. O DM mal controlado é caracterizado por um significativo descontrole glicêmico, favorecendo na grande maioria das vezes um estado de hiperglicemia crônico, o qual está ligado a defeitos na proliferação de linfócitos, bem como ao comprometimento funcional de monócitos / macrófagos e neutrófilos⁷.

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode atingir graus capazes de afetar a saúde. Nesse sentido, é considerada uma das doenças mais graves da atualidade e que cresce em ritmo acelerado. Estima-se que em 2025 2,3 bilhões de

adultos no mundo estejam acima do peso, deste total 700 milhões com IMC acima de 30, ou seja, com obesidade⁸. A obesidade está relacionada a um risco aumentado para inúmeras doenças como hipertensão, DM e doenças cardiovasculares. Além disso, tem sido observado que a obesidade também está relacionada a COVID-19 grave, mortalidade e maior necessidade de intervenções médicas^{9,10}.

Diante do cenário apresentado, evidencia-se o DM descontrolado e a obesidade como um forte fator de mau prognóstico no desfecho clínico de pacientes com COVID-19. Nesse sentido, o presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão crítica da literatura disponível, a fim de se compreender mais profundamente a influência do DM e/ou obesidade no agravamento da COVID-19, elucidando as principais evidências científicas acerca desse assunto.

METODOLOGIA

Este é um estudo de caráter exploratório, embasado no método de revisão de literatura com síntese de evidências. Tendo como base a pergunta norteadora “a obesidade e o diabetes mellitus (DM) são fatores determinantes na patogênese da COVID-19?”, foi elaborada uma revisão integrativa da literatura por meio de pesquisas eletrônicas nas bases de dados de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo nos meses de setembro, outubro e novembro do ano de 2020. Aplicando-se os seguintes descritores associado com o operador booleano AND e OR: “diabetes OR obesidade AND Covid-19, diabetes AND fisiopatologia AND Covid-19, obesidade AND fisiopatologia AND Covid-19, diabetes OR obesidade AND prognóstico AND Covid-19”.

Os critérios de inclusão foram: artigos que abordavam os temas DM e/ou obesidade e Covid-19, os quais foram publicados no período de 2019 a 2020, e caracterizavam-se como pesquisas primárias qualitativas ou quantitativas, em destaques, estudos observacionais e meta-análises. Os artigos selecionados estavam nos idiomas: inglês, espanhol ou português. Ademais, os critérios de exclusão foram artigos de revisão bibliográfica, monografias e teses, sendo que todos os trabalhos publicados anteriormente ao ano de 2018 também foram excluídos, assim como os trabalhos que não apresentavam a relação de influência entre DM e/ou obesidade na patogênese do Covid-19.

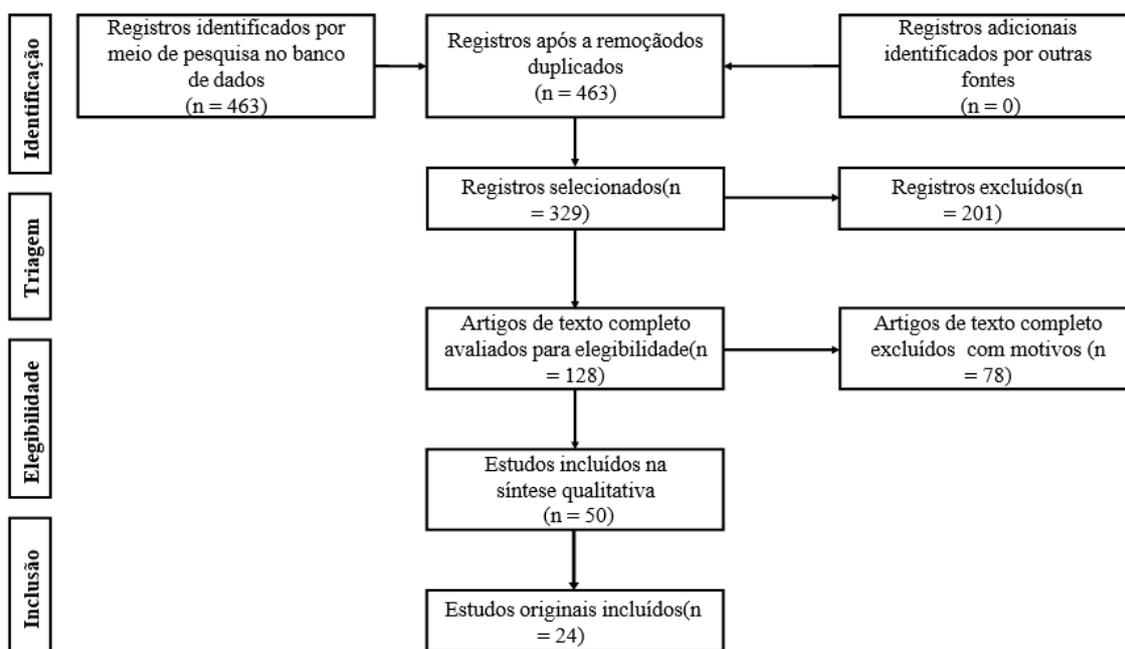


Figura 1 - Fluxograma representando a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos para essa revisão

RESULTADOS

Os artigos previamente selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no presente trabalho foram apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Título e características gerais dos artigos alvo do presente estudo

Título dos artigos	País/Ano	Delineamento do estudo	Amostra
Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 ¹ .	China 2020	Estudo retrospectivo	A amostra total foi composta por 174 pacientes COVID-19 positivos, dentre os quais 37 eram portadores de DM.
Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes and obesity is associated with severe Covid-19 ⁶ .	Estados Unidos 2020	Estudo observacional	Foram analisados 184 pacientes. Cerca de 62% dos pacientes com COVID-19 eram portadores de DM e 24,0% dos pacientes com COVID-19 moderado-grave possuíam pré-diabetes.
COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used) ²³ .	Itália 2020	Artigo comentário	Composto por 1.099 pacientes e de acordo com os tipos de comorbidades 33,9% apresentavam DM, 22% das pessoas infectadas sofriam de doenças cerebrovasculares e 24 a 12% de hipertensão arterial.
Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes ²⁴ .	China 2020	Estudo retrospectivo e multicêntrico	As características clínicas foram coletadas de um total de 7.337 participantes com casos confirmados de COVID-19 incluindo 952 indivíduos com DM2 pré-existente e 6.385 indivíduos não diabéticos.
Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus ²⁵ .	Índia 2020	Estudo Transversal	98 pacientes em estados graves e moderados, com 44% dos pacientes portadores de DM, temos que D-dímero média em pacientes com diabetes estava em valores entre 1509-2420 em um total de 45 pacientes portadores de DM.
Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes ²⁶ .	China 2020	Estudo Observacional, retrospectivo e multicêntrico	O estudo incluiu 193 pacientes hospitalizados graves com COVID-19. 48 pacientes (24,9%) portadores de DM, esses pacientes eram mais velhos e tinham quadro inflamatório mais severo.
Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19 ²⁷ .	China 2020	Estudo de Coorte	O estudo contou com uma amostra de 339 pacientes, onde 130 eram obesos e 59 pacientes tinham diabetes.
Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational Studies ²⁸ .	China Europa 2020	Meta-análise	Foi incluído na meta-análise um total de 83 estudos, totalizando 78.874 casos de COVID-19 confirmados. Todos os estudos incluídos relataram dados sobre a presença de DM estabelecido entre pacientes hospitalizados com COVID-19.

Continua

continuação

Tabela 1: Título e características gerais dos artigos alvo do presente estudo

Título dos artigos	País/Ano	Delineamento do estudo	Amostra
Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis ²⁹ .	Índia 2020	Meta-análise	Foram incluídos 33 estudos, com odds ratio corrigido em 2,16, onde foi demonstrado que o DM aumenta as chances de mortalidade em pacientes com COVID-19.
Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia e a systematic review, meta-analysis, and meta-regression ³⁰ .	Indonésia 2020	Meta-análise	30 estudos foram incluídos na síntese qualitativa e meta-análise. Foram analisados pacientes com COVID-19 positivos e informações em relação o DM, o qual estava associado a um desfecho desfavorável que compreende mortalidade em relação ao COVID-19.
Demographic and clinical features of critically ill patients with COVID-19 in Greece: the burden of diabetes and obesity ³¹ .	Grécia 2020	Estudo multicêntrico observacional	90 pacientes foram analisados, dos quais 17 pacientes eram portadores de DM tipo 2, além do que, obesidade esteve presente em 31 casos.
Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study ³² .	China 2020	Estudo de coorte multicêntrico retrospectivo	Do total de 191 pacientes, 91 (48%) apresentavam comorbidades, DM correspondendo a 36 (19%).
Diabetes and COVID-19 related mortality in the critical care setting: a Real-Time National Cohort Study in England ³³ .	Inglaterra 2020	Banco de dados em tempo real.	Incluídos 6.142 pacientes, dos quais, 23,4% são portadores de DM.
Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study ³⁷ .	China 2020	Estudo retrospectivo multicêntrico	Total de 1.258 pacientes, onde 111 possuíam diagnóstico prévio de DM e 605 pacientes sem diagnóstico prévio de DM.
COVID-19: impact of obesity and diabetes in disease severity ³⁸ .	Kuwait 2020	Estudo de coorte	1158 pacientes, onde 271 eram portadores de DM, 314 tinham pré diabetes e 157 tinham índice de massa corporal maior que 25 kg/m ² .
Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China ³⁹ .	China 2020	Carta ao editor	Uma amostra composta por 29 pacientes internados com diagnóstico de diabetes tipo 2 e COVID-19 confirmado.
The association between obesity, type 2 diabetes, and hypertension with severe COVID-19 on admission among Mexicans ⁴¹ .	México 2020	Estudo observacional	Foi analisado um total de 23.593 pacientes, onde 3.844 testaram positivos para COVID. 17,4% apresentaram obesidade e 14,5% apresentavam DM tipo 2.
Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019 nCoV ⁴³ .	China 2019	Estudo retrospectivo	Foi analisado 112 (27,6%) pacientes de um total de 406 com diagnóstico de COVID-19. 23 (20,54%) eram portadores de DM.
Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China ⁴⁴ .	China 2020	Estudos de series de casos de COVID-19.	Amostra composta por 383 pacientes COVID positivos, onde em média 38 pacientes eram portadores de diabetes e obesos simultaneamente, com <i>p</i> : 0,82.
High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation ⁴⁵ .	França 2020	Estudo de coorte retrospectivo. (observacional)	Pacientes com doenças pré-existentes, como hipertensão, doença respiratória crônica ou câncer foram avaliados. Dos 124 pacientes internados em terapia intensiva para SARS-CoV-2, 28 eram portadores de DM e 34 apresentava obesidade grave.
Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study ⁴⁷ .	França 2020	Estudo observacional multicêntrico.	Amostra composta por um total de 1317 participantes com diabetes predominantemente tipo 2 e confirmados COVID-19.
Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: findings from the CORONADO study and other recent reports ⁴⁸ .	França 2020	Estudo observacional	1317 pacientes, 65% do sexo masculino, idade média de 69,8 anos, índice de massa corporal de 28,4 kg/m ² . 88,5% de pacientes com DM tipo 2.
Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study ⁴⁹ .	Estados Unidos 2019	Estudo de coorte	Amostra composta por 5566 pacientes, onde um total de 1195 (22,65%) eram portadores de DM e 1865 (35,35%) eram obesos com IMC maior ou igual a 30.
Presenting characteristic, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area ⁵⁰ .	Estados Unidos 2020	Série de casos	5700 pacientes com idade média de 63 anos, onde 41,7% eram obesos com IMC maior ou igual a 30, 19% apresentavam obesidade mórbida e 33,8% eram diabéticos.

DISCUSSÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, identificado pela primeira vez em Wuhan na China no ano de 2019. Considerando a facilidade na disseminação do vírus, a doença rapidamente assumiu proporções mundiais, sendo declarada, em janeiro de 2020, pela Organização mundial da saúde (OMS) como uma pandemia. As manifestações clínicas associadas à doença podem variar a depender do paciente, podendo o mesmo ser assintomático, apresentar sintomas característicos de síndrome gripal como tosse, febre, coriza e mialgia, ou até mesmo apresentar um quadro de pneumonia severa¹¹. A fim de encontrar evidências científicas que corroboram para a compreensão da fisiopatologia da doença, muitos estudos até o momento foram desenvolvidos, entretanto nem todas as dúvidas acerca da doença foram sanadas. Questões relacionadas ao desenvolvimento de imunidade, possibilidade de reinfecções e até mesmo, o entendimento aprofundado do motivo pelo qual algumas comorbidades estão relacionadas a um pior desfecho clínico ainda permanecem obscuras. É sabido, que a gravidade da COVID-19 está fortemente associada à presença de determinados fatores de risco, dentre os quais se encontra a DM e a obesidade¹². A associação entre esses fatores de risco e a COVID-19 foi estudada pela maioria dos artigos selecionados para esta revisão, sendo que pacientes portadores de DM e/ou obesidade apresentaram prevalência maior de COVID-19 grave corroborando para um pior prognóstico e maiores taxas de mortalidade.

COVID-19 e DM

O DM é caracterizado como uma doença crônica que atinge cerca de 1 a cada 11 adultos entre 20 e 79 anos no mundo (463 milhões de pessoas), sendo caracterizado por inúmeras complicações, como doenças cardiovascular e renal, neuropatia e retinopatia diabéticas, entre outras¹³. A presença do DM em pacientes portadores de infecções do trato respiratório, tais como Influenza A (H_1N_1)¹⁴; Síndrome respiratória do Médio-Oriente (MERS)¹⁵ e, mais recentemente a COVID-19 tem se mostrado como um dos fatores de risco independente para infecção grave, estando presente em pacientes que desenvolveram complicações fatais¹⁶. Nestes diferentes cenários, a hiperglicemia crônica foi considerada um preditor robusto da gravidade da doença e mortalidade nos pacientes infectados. Com base em um relatório nacional da China, de 1099 pacientes COVID-19 positivos, observou-se que no grupo de pacientes caracterizados como grave havia uma incidência maior de DM comparado ao grupo de não graves (16,2% vs. 5,7%)¹⁷. Corroborando com esses achados, dados da pandemia na Itália revelaram que a DM é a segunda doença mais comum associada ao COVID-19, ficando

atrás somente da hipertensão arterial¹⁷. Dessa forma, observa-se que pacientes portadores de DM apresentam significativa “predisposição” ao desenvolvimento de infecções graves. Segundo os estudos, tais associações entre DM e pior desfecho clínico em infecções virais não são inesperadas, pois a hiperglicemia é prejudicial para o controle da viremia e inflamação, agravando a morbidade e mortalidade em uma variedade de pacientes. Adicionalmente, um controle glicêmico excessivamente rígido pode aumentar o risco de hipoglicemia grave, o que também pode levar a um aumento da mortalidade^{7,18}. No que diz respeito, à COVID-19, a maioria dos estudos selecionados na presente revisão evidenciaram uma relação direta entre DM descontrolado, pior prognóstico da doença e consequentemente maior mortalidade em pacientes que contraíram o novo coronavírus (SARS-CoV2).

O pior prognóstico em pacientes diabéticos internados com COVID-19 foi observado a partir da avaliação de alguns parâmetros laboratoriais. Em estudo realizado na China, pacientes com COVID-19 e DM em comparação com aqueles sem DM tiveram significativamente maiores resultados na contagem absoluta de neutrófilos (4,1 vs 2,5), PCR (32,8 vs 16,3), Velocidade de Hemossedimentação (67 vs 23) e dímero D (1,15 vs 0,54). Por outro lado, os pacientes diabéticos também apresentaram menor contagem absoluta de linfócitos (0,86 vs 0,97), glóbulos vermelhos (3,9 vs 4,17) e nível de hemoglobina (117 vs 127). Esses dados demonstraram que os pacientes com COVID-19 e DM descontrolado correm um risco maior de respostas inflamatórias excessivas não controladas e pior prognóstico¹. Dessa mesma forma, outro autor especificou as características de pacientes com DM2 que contraíram o SARS-CoV-2 em comparação com pacientes não diabéticos, sendo que no primeiro grupo obteve maior incidência de linfopenia (44,5% versus 32,6%), maior proporção de elevação de neutrófilos (17,2% versus 9,9%), marcadores séricos elevados, indicando inflamação (proteína C reativa, PCR [57,0% versus 42,4%] e procalcitonina [33,3% versus 20,3%]), diminuição da função renal (creatinina [12,0% versus 5,0%]), aumento do status de coagulação (dímero-D [50,5% versus 33,3%]), acompanhada por níveis mais elevados de glicemia⁷. Em destaque, níveis mais elevados de dímero-D em diabéticos com COVID-19 quando comparados com pacientes não diabéticos também foram evidenciados, indicando que a infecção por COVID-19 em diabéticos tenha maior probabilidade de causar um estado de hipercoagulabilidade com pior prognóstico¹⁹. Outros artigos obtiveram resultados semelhantes aos já citados comprovando que o DM descontrolado está associado a COVID-19 grave^{20,21}.

De forma semelhante, foi evidenciado que pacientes portadores de DM quando infectados pelo novo coronavírus tem maior risco de mortalidade, assim como

maior necessidade de tratamento intensivo, uma vez que foi relatado que pacientes com diabetes estabelecida tiveram um risco aproximadamente duas vezes maior de doença COVID-19 grave/crítica em comparação com seus homólogos sem diabetes (n = 22 estudos incluídos; razão de chances de efeitos aleatórios 2,10, IC 95% 1,71–2,57; I 2=41,5%)²². Assim como em outro estudo a presença de DM foi significativamente associada com COVID-19 grave (OR 2.75 [IC 95%: 2,09–3,62; p <0,01]) e mortalidade devido a COVID-19 (OR 1.90 [95% CI: 1,37-2,64; p <0,01])²³. A partir de uma meta-análise avaliada foi possível notar que o DM estava associado a um desfecho desfavorável que compreendia, COVID-19 grave, síndrome do desconforto respiratório agudo e maior mortalidade, entretanto essa associação foi influenciada pela idade e presença de hipertensão arterial⁹. De maneira análoga, um estudo observacional realizado na China relatou que quando comparados aos pacientes sem diabetes, mais pacientes com diabetes foram admitidos na UTI [32 (66,7%) vs 60 (41,4%)], receberam tratamento de ventilação mecânica [39 (81,3%) vs 71 (49,0%)], tiveram uma duração de internação hospitalar mais curta (10 (IQR 6–13) dias vs 13 (IQR 9–18) dias) e maior mortalidade (81,3% vs 47,6%)²⁰. Em um estudo semelhante, o DM esteve presente apenas nos pacientes falecidos por COVID-19 (30,8%) e maior prevalência na UTI (16,7%), enquanto nenhum dos pacientes que receberam alta tinha DM (p = 0,074)²⁴. Dessa mesma forma, por meio

de uma análise univariável foi comprovado que a chance de morte intra-hospitalar é maior em pacientes com diabetes ou doença coronariana²⁵. A presença de diabetes foi significativamente associada à mortalidade bem como à maior risco de internação em UTI em outros artigos reforçando a relação^{9,23,26}. Essa associação pode estar relacionada ao fato de pacientes diabéticos apresentarem maior predisposição a COVID-19 grave, o que gera maiores complicações e, conseqüentemente, maior necessidade de tratamento e mortalidade.

A associação entre DM e COVID-19 grave ainda está sendo estudada e não foi esclarecido se o DM contribui de forma independente para o risco aumentado para COVID-19. Entretanto, é compreendido alguns mecanismos potenciais que podem aumentar a suscetibilidade para COVID-19 grave em pacientes com DM, o que inclui: descontrole glicêmico, ligação celular de maior afinidade entre o vírus e os receptores celulares e entrada de vírus mais eficiente (associada a uma maior expressão dos receptores ACE2), eliminação viral diminuída, função das células T diminuída, suscetibilidade aumentada à hiperinflamação e síndrome de tempestade de citocinas, além da presença de doenças cardiovasculares, obesidade e outras comorbidades previamente²⁷. Essas alterações fisiopatológicas em grande parte estão relacionadas com o descontrole glicêmico presentes em paciente diabéticos não controlados, sendo este um fator determinante no pior desfecho clínico (Figura 2).

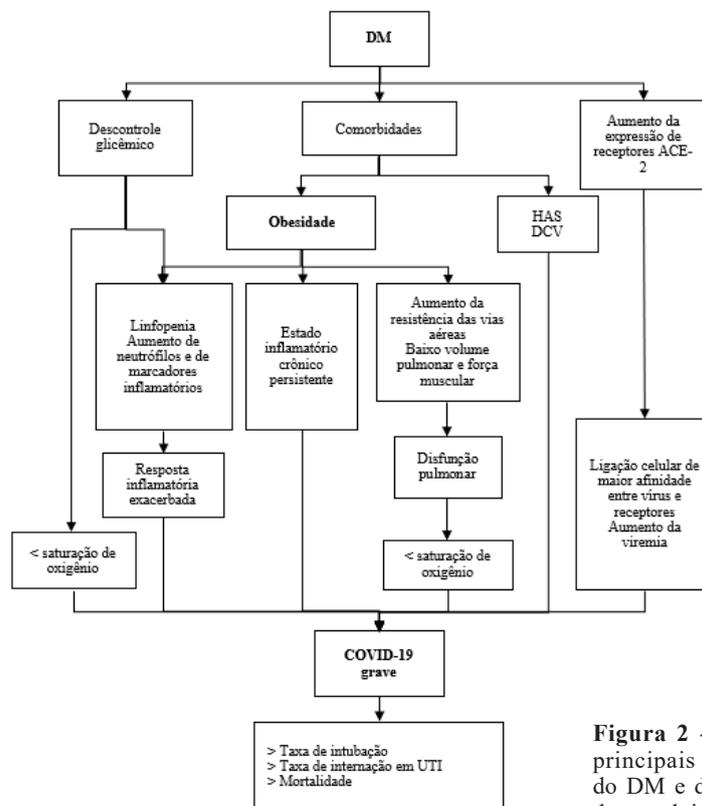


Figura 2 - Organograma resumindo os principais mecanismos fisiopatológicos do DM e da obesidade responsáveis pelo desenvolvimento de COVID-19 grave

ASSOCIAÇÃO ENTRE CONTROLE GLICÊMICO E COVID-19 GRAVE

O DM é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, a qual está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida, elevação da taxa de mortalidade e de amputações de membros inferiores²⁸. O descontrole da glicemia esteve relacionado com um pior quadro da doença e maior mortalidade em pacientes com COVID-19, especialmente naqueles com DM pré-existente. Sabe-se que níveis de glicose plasmática são indicadores importantes para o controle do DM, como também são preditores independentes de mortalidade e morbidade em pacientes com SARS-CoV-2²⁹. A partir disso, foi observado que dos pacientes contaminados pelo novo coronavírus aqueles não sobreviventes tiveram maiores valores de glicemia em jejum ($\geq 7,0$ mmol/L na admissão). Sendo que a mortalidade em 28 dias foi maior em pacientes com glicemia em jejum entre 6,1 e 6,9 mmol/L (HR bruto 2,06 [IC 95% 1,20, 3,54]) e maior ou igual a 7,0 mmol/L (HR bruto 3,54 [IC 95% 2,33, 5,38]) quando comparados com aqueles com valores menores que 6,1 mmol/L. Além disso, em comparação com pacientes com glicemia em jejum de admissão menor que 6,1 mmol/L, pacientes com valores de admissão maior ou igual a 7,0 mmol/L (OR 3,99 [IC 95% 2,71, 5,88]) e entre 6,1 e 6,9 mmol/L (OR 2,61 [IC 95% 1,64, 4,41]) apresentaram níveis mais elevados de complicações intra-hospitalares³⁰. Em estudo similar foi comparado pacientes portadores de DM2 com glicemia bem controlada e mal controlada e que testaram positivo para a COVID-19, sendo que o nível médio de glicose no sangue foi muito mais baixo no grupo bem controlado do que no grupo mal controlado (6,4 mmol/L vs 10,9 mmol/L). A partir desses dados foi possível verificar que os pacientes do grupo bem controlado tiveram incidências significativamente menores de linfopenia (30,5% vs 49,6%), taxas mais baixas de contagens de leucócitos (6,3% vs 12,2%) e neutrófilos (10,7% vs 19,4%), menores valores de PCR sérica (47,5% vs 59,5%) e procalcitonina (24,2% vs 35,0%). O mesmo padrão foi observado para aspartato transaminase (11,3% vs 20,4%) e dímero-D (37,6% vs 55,4%). Além disso, menos pacientes do grupo bem controlado apresentaram saturação de oxigênio inferior a 95% em comparação com o grupo mal controlado (12,6% versus 22,7%). Os pacientes com COVID-19 e DM2 com glicemia bem controlada também necessitaram de menos tratamentos integrados. Dessa forma, o controle glicêmico insatisfatório em pacientes com COVID-19 e DM2 foi associado a um pior prognóstico, maior necessidade de intervenções médicas, lesões de múltiplos órgãos e maior mortalidades⁷. Ademais, foi encontrado que a taxa de intubação entre pacientes com DM mal controlado (HbA1C $\geq 7,5\%$) foi significativamente maior do que os pacientes

com HbA1C $<7,5\%$ (31,5% vs 17,8%; $P = 0,045$). A glicose sanguínea em jejum média na admissão para pacientes intubados também foi significativamente maior quando comparado com o dos pacientes sem necessidade de intubação (238,0 vs 163,7mg / dL; $P = 0,013$; CI = 9,02-135.9) sugerindo que a glicemia não controlada é um fator de risco significativo para COVID-19 grave⁶. Em convergência, também foi observado que a mediana da glicemia dos pacientes internados na UTI foi de 147 (108–208) mg/dL, sendo significativamente mais elevada do que aquela apresentada pelos pacientes não internados na UTI (mediana [IQR]: 98,6 [86,2–118] mg / dL; p-valor $<0,001$)³¹.

Em uma pesquisa na qual foi realizado um total de 881 testes de glicemia capilar, 56,6% (499/881) dos testes apresentaram níveis anormais de glicose, incluindo 29,4% (58/197) dos testes de glicose no pré-prandial e 64,5% (441/684) dos testes pós-prandiais 69,0% (20/29) dos pacientes foram considerados com níveis de glicose não ideais. E 10,3% (3/29) dos pacientes sofreram pelo menos um episódio de hipoglicemia ($<3,9$ mmol / L). A partir disso, foi concluído que os resultados obtidos sugeriram falhas nas estratégias de gerenciamento da glicemia em pacientes diabéticos diagnosticados com COVID-19. Como o diabetes e a hiperglicemia estão relacionados a um maior risco de infecção secundária e mortalidade, foi sugerido que o manejo da glicemia desses pacientes seja mais valorizado e otimizado³². Com base em todos dados apresentados, o impacto do controle glicêmico durante a hospitalização e consequências relacionados a COVID-19 merecem maior investigação específica, uma vez que o controle da glicemia talvez possa ser utilizado como fator de proteção em relação à gravidade da COVID-19.

COVID-19 e obesidade

De acordo com a Organização Mundial da Saúde a obesidade é umas das doenças mais graves da atualidade e que cresce em ritmo acelerado, estima-se que em 2025 2,3 bilhões de adultos no mundo estejam acima do peso, deste total 700 milhões com IMC acima de 30, ou seja, com obesidade⁸. A obesidade está relacionada a um risco aumentado para inúmeras doenças como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, a partir dos artigos estudados para esta revisão foi possível observar que a obesidade também está relacionada a COVID-19 grave, mortalidade e maior necessidade de intervenções médicas. Sendo que foi verificado que quando comparados com pacientes de peso normal aqueles com sobrepeso tinham probabilidade de desenvolver COVID grave de 1,84 (OR 1,84, IC de 95% 0,99-3,43, $P = 0,05$), enquanto aqueles com obesidade tinham chances de 3,40 vezes maior de desenvolver a doença grave (OR 3,40, IC 95% 1,40-8,26, $P = 0,007$)⁹. Em concordância, outro estudo identificou que os

pacientes com obesidade apresentaram probabilidade 1,43 vezes maior de desenvolver COVID-19 grave na admissão em comparação com pacientes sem obesidade, visto que o IMC > 40 foi um dos fatores mais associados à doença crítica. Ademais, a obesidade também foi mais frequente (46,2%) entre os falecidos por COVID-19 do que entre os sobreviventes (26,7%) ($p = 0,077$)¹⁰. Uma explicação plausível para a maior probabilidade de obesos apresentarem COVID-19 grave pode estar relacionada ao fato de a obesidade apresentar mecanismos que amplificam a resposta inflamatória, como o descontrole na produção de citocinas e resposta anormal de células T, efeito que também ocorre nas síndromes metabólicas, as quais são frequentemente presentes entre os obesos³³. Em convergência, foi visto que pacientes obesos infectados pelo novo coronavírus quando comparados aos não obesos apresentam contagem menor de linfócitos [$0,74 (0,34, 0,94) \times 10^9 / L$ do que $0,99 (0,71, 1,29) \times 10^9 / L$, $P = 0,03$] e maior de proteína C reativa [$106,98 (81,57, 135,76)$] Razão Mg / L $34,34 (9,55, 76,54)$ mg / L, $P < 0,001$] e procalcitonina [$0,20 (0,15, 0,48)$] razão $\mu g / L$ $0,11 (0,06, 0,20) \mu g / L$, $P < 0,001$], os quais são fatores importantes associados à inflamação e resposta imune³⁴.

Por outro lado, a obesidade também esteve relacionada a maior necessidade de tratamento intensivo, haja visto que, em comparação com pacientes de peso normal, os pacientes obesos classe I e mórbidos tiveram, respectivamente, 3,5 e 5,2 vezes mais chances de serem admitidos em UTI (OR: 3,51 [IC 95%: 1,60–7,69 para obesidade classe I; e OR: 5,18 [IC 95%: 1,50–17,85] para obesidade mórbida). Uma vez que a mediana do IMC dos pacientes internados na UTI foi significativamente maior do que naqueles que não necessitaram de cuidados na UTI (mediana [IQR]: 27,5 [25,3-31,4] kg / m² vs 26 [23-29] kg / m², respectivamente; valor de $p < 0,001$)³¹. Além disso, também foi analisado que pacientes intubados tiveram IMC médio maior do que pacientes não intubados (32,3 vs 29,3; $P = 0,030$; IC de 95% = 0,3-5,8). Sendo que pacientes com IMC > 40 tiveram taxa de intubação significativamente maior do que pacientes com IMC < 25 (47,4 vs 15,6%; $P = 0,0078$)⁶. Dessa mesma forma, em uma análise univariada foi possível notar que a intubação traqueal e/ou morte em 7 dias após admissão foi mais frequente em pacientes com IMC maior (mediana 29,1 [25,9-33,6] vs 28,1 [24,8-32,0] kg / m², $p = 0,0009$)³⁵. A ventilação mecânica invasiva (VMI) também esteve

relacionada a obesidade, de forma que a obesidade (IMC > 30) e obesidade grave (IMC ≥ 35) foram mais frequentes entre os pacientes que necessitaram de VMI do que entre aqueles que não (56,4% vs. 28,2% e 35,3% vs. 12,8%, respectivamente)³⁶. Possivelmente, o fato de a obesidade estar relacionada a maior necessidade de intervenções médicas, principalmente intubação e ventilação mecânica invasiva, associasse-se a disfunção respiratória, a qual é frequente em obesos e se caracteriza por alterações nos mecanismos respiratórios, aumento da resistência das vias aéreas, alteração das trocas gasosas e baixo volume pulmonar e força muscular. A obesidade também se associa a um maior risco de desenvolvimento de comorbidades, como diabetes mellitus, doença cardiovascular e doença renal, as quais se relacionam a maior vulnerabilidade a falências orgânicas em decorrência de pneumonia³⁷. Ademais, os obesos também estão relacionados a maior risco metabólico por meio da associação a hipertensão, dislipidemia, pré-diabetes e resistência à insulina, o que gera um prejuízo a resposta imune e, conseqüentemente, maiores intercorrências devido a infecção pelo SARS-CoV-2³⁷.

CONCLUSÃO

Foi observado que o DM descontrolado e a obesidade são importantes fatores de risco para COVID-19 grave, associados a um pior prognóstico e, conseqüente necessidade de tratamento intensivo. Tal fato, se justifica sob a ótica de alterações fisiopatológicas correlatas à ambas comorbidades (descontrole glicêmico e inflamação crônica característica de pacientes obesos e diabéticos, comprometimento respiratório, aumento na expressão de receptores de ligação à capsula viral), as quais em conjunto favorecem um pior desfecho clínico. Adicionalmente, foi observado que o estrito controle glicêmico em pacientes diabéticos é importante fator de proteção para a COVID-19 grave, considerando o fato de que pacientes contaminados pelo novo coronavírus os quais tiveram como desfecho clínico, o óbito, apresentaram maiores valores de glicemia em jejum. Dessa forma, ressalta-se a importância do controle glicêmico e de outras variáveis como peso corporal em pacientes portadores de DM como um possível fator de controle e proteção no cenário da COVID-19.

Participação dos autores: Ana Flávia Freire de Andrade; Anne Moura Korhals; João Antônio Martins Gomes; Laura Medeiros Costa; Maria Gabriela Gonçalves Rezende de Souza; Mateus Gonçalves de Sena Barbosa: Desenvolvimento do corpo do artigo, síntese dos principais achados, confecção das tabelas e organogramas e revisão crítica da proposta final. Edna Messias de Freitas Santos; Thaynara Faria Gomes: Estruturação da proposta principal do artigo, definição dos critérios de inclusão e exclusão, avaliação dos artigos incluídos, orientação da escrita e revisão crítica da proposta final.

REFERÊNCIAS

1. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
2. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211-212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
3. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA*. 2020;323(14):1339-40. doi: 10.1001/jama.2020.3072.
4. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-45. Genève; 2020 March 05. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf>.
5. Centers for Disease Control of Prevention (CDC). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [cited 31 Mar 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
6. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, Unson E, Maddock DA, Chao K, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;93(1):409-15. doi: 10.1002/jmv.26227.
7. Zhu L, She ZG, Cheng Z, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-77.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
8. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da obesidade. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>.
9. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
10. Denova-Gutiérrez E, Lopez-Gatell H, Alomia-Zegarra JL, López-Ridauro R, Zaragoza-Jimenez CA, Dyer-Leal D, et al. The association between obesity, type 2 diabetes, and hypertension with severe COVID-19 on admission among Mexicans. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(10):1826-1832. doi: 10.1002/oby.22946.
11. Brasil. Ministério da Saúde. coronavirus.saude.gov.br. Coronavírus COVID-19. Brasília; 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>.
12. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Folha informativa COVID-19. Brasília: Escritório da OPAS, OMS no Brasil; 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
13. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes atlas, 9a ed. Belgium; 2019. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
14. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infect Dis* 2019;19:964. doi: 10.1186/s12879-019-4592-0.
15. Garbati MA, Fagbo SF, Fang VJ, Skakni L, Joseph M, Wani TA, et al. A comparative study of clinical presentation and risk factors for adverse outcome in patients hospitalised with acute respiratory disease due to MERS coronavirus or other causes. *PLoS One*. 2016;11:e0165978. doi: 10.1371/journal.pone.0165978.
16. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? A minireview clinical section / mini-review. *Gerontology*. 2013;59:99-104. doi: 10.1159/000345107.
17. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: lessons learned for our future. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108137. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108137.
18. Rdriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Zuñiga-Hernandez JA, McCoy RG. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes. *BMJ*. 2019;367:l5887. doi: 10.1136/bmj.l5887.
19. Mishra Y, Pathak BK, Mohakuda SS, Tilak TVSVGK, Sen SPH, Singh R, et al. Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1927-30. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.035.
20. 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 Diab Res Care*. 2020;8:e001343. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
21. Targher G, Mantovani A, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes Metab*. 2020;46(4):335-7. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.001.
22. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(8):1236-48. doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.014.
23. 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*. 2020;14(4):535-45. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
24. Halvatsiotis P, Kotanidou A, Tzannis K, Jahaj E, Magira E, Theodorakopoulou M, et al. Demographic and clinical features of critically ill patients with COVID-19 in Greece: The burden of diabetes and obesity. *Diabetes Res Clin Pract*.

- 2020;166:108331. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108331.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
26. Dennis JM, Mateen BA, Sonabend R, Thomas NJ, Patel KA, Hattersley AT, et al. Diabetes and COVID-19 related mortality in the critical care setting: a Real-Time National Cohort Study in England. *Lancet*. 2020 Jun 5. doi: 10.2139/ssrn.3615999
27. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):736-741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
28. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020). São Paulo: AC Farmacêutica; 2019.
29. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
30. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;63(10):2102-2111. doi: 10.1007/s00125-020-05209-1.
31. Al-Sabah S, Al-Haddad M, Al-Youha S, Jamal M, Almazeedi S. COVID-19: Impact of Obesity and Diabetes in Disease Severity. *MedRxiv*. 2020;10(e12414) doi: 10.1101/2020.05.24.20111724.
32. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020;107:154216. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216.
33. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, et al. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obesity*. 2020 May;44:1790–1792. doi: 10.1038/s41366-020-0597-4.
34. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(6):450-5. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
35. Cai Q, Chen F, Wang T. Obesity and COVID-19 Severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-8. doi: 10.2337/dc20-0576.
36. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-9. doi: 10.1002/oby.22831.
37. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341-2. doi: 10.1038/s41574-020-0364-6.
38. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
39. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab*. 2020;46(4):265-71. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008.
40. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
41. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

Submetido: 18.03.2021

Aceito: 15.06.2021