



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

CURSO DE MEDICINA

REYNIER AIRAM LOPES DA SILVA FILHO

PEDRO HENRIQUE PESSOA PORTUGUES DE SOUZA

**DESFECHOS DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 NA POPULAÇÃO COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2 VACINADOS: UM REVISÃO INTEGRATIVA.**

Goiânia-GO

2023

REYNIER AIRAM LOPES DA SILVA FILHO

PEDRO HENRIQUE PESSOA PORTUGUES DE SOUZA

**DESFECHOS DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 NA POPULAÇÃO COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2 VACINADOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Projeto apresentado na Disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso III, para a composição da
nota dos alunos do módulo VIII do Curso de
Medicina da Pontifícia Universidade Católica de
Goiás.

Orientador: Prof.Me. Paulo Luiz Carvalho
Francescantonio

Goiânia-GO

2023

RESUMO

Introdução: A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, é uma pandemia global desde 2020. O vírus afeta células humanas através da ligação à ECA2, com potenciais efeitos inflamatórios. Pacientes com DM2, uma condição que envolve inflamação crônica e desregulação glicêmica, enfrentam maior risco de complicações, incluindo redução da produção de insulina devido à infecção viral. Estudos indicam que a vacinação tem alto impacto na prevenção e redução de mortalidade por COVID-19, inclusive em pessoas com DM2, embora análises específicas para essa população sejam limitadas. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo revisar e descrever os desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com DM2 vacinados. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, baseada no protocolo PRISMA, com 1576 artigos inicialmente triados para revisão, analisados por critérios de inclusão e exclusão, com seleção final de 28 artigos para a confecção desse estudo. **Resultados:** O estudo abordou a relação fisiopatológica entre Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e COVID-19, destacando uma maior morbimortalidade em pacientes com DM2. A análise detalhada de fatores clínicos revelou implicações significativas no prognóstico, enfatizando a vacinação como estratégia eficaz para prevenir complicações. Embora não tenham sido encontradas referências bibliográficas específicas, os resultados reforçam a importância da compreensão da interação DM2-COVID-19 e destacam a vacinação como componente vital na gestão e prevenção de complicações. **Discussão:** A revisão destaca a conexão significativa entre Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e infecção por SARS-CoV-2, evidenciando maior morbimortalidade em pacientes diabéticos. Múltiplos fatores, como resistência à insulina e inflamação crônica, contribuem para piores desfechos. A elevação da enzima ECA2, associada à DM2, amplifica a gravidade da COVID-19. A relação entre diabetes e prognóstico é mediada pela a "hiper inflamação". Pacientes diabéticos enfrentam maior risco de complicações, coagulopatias e inflamação exacerbada. A vacinação emerge como estratégia crucial, embora o sucesso vacinal seja um desafio em pacientes com DM2 descompensados. O controle glicêmico é determinante na imunogenicidade, destacando a importância do manejo cuidadoso desses pacientes. **Conclusão:** O estudo destacou a associação prejudicial entre o

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) a infecção pelo COVID-19, ressaltando riscos acentuados em pacientes com DM2. Enfatiza a vacinação como medida preventiva crucial, considerando a resposta imunológica específica do grupo. A relação entre controle glicêmico e imunogenicidade reforça a importância do manejo cuidadoso da DM2e destaca a falta de dados sobre a evolução da COVID-19 em pacientes diabéticos vacinados.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19, caused by SARS-CoV-2, has been a global pandemic since 2020. The virus affects human cells by binding to ACE2, with potential inflammatory effects. Patients with DM2, a condition that involves chronic inflammation and glycemic dysregulation, face a higher risk of complications, including reduced insulin production due to the viral infection. Studies indicate that vaccination has a high impact on preventing and reducing mortality from COVID-19, including in people with DM2, although specific analyses for this population are limited. **Objective:** This study aims to review and describe the outcomes of SARS-CoV-2 infection in vaccinated DM2 patients. **Methods:** This is an integrative literature review, based on the PRISMA protocol, with 1,576 articles initially screened for review, analyzed by inclusion and exclusion criteria, with a final selection of 28 articles for the preparation of this study. **Results:** The study addressed the pathophysiological relationship between type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and COVID-19, highlighting a higher morbidity and mortality in patients with DM2. A detailed analysis of clinical factors revealed significant implications for prognosis, emphasizing vaccination as an effective strategy to prevent complications. Although no specific bibliographic references were found, the results reinforce the importance of understanding the DM2-COVID-19 interaction and highlight vaccination as a vital component in the management and prevention of complications. **Discussion:** The review highlights the significant connection between type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and SARS-CoV-2 infection, showing increased morbidity and mortality in diabetic patients. Multiple factors, such as insulin resistance and chronic inflammation, contribute to worse outcomes. The elevation of the ACE2 enzyme, associated with DM2, amplifies the severity of COVID-19. The relationship between diabetes and prognosis is mediated by "hyper inflammation". Diabetic patients face a higher risk of complications, coagulopathies, and exacerbated inflammation. Vaccination is emerging as a crucial strategy, despite immunological challenges in patients with uncontrolled DM2. Glycemic control is a determining factor in immunogenicity, highlighting the importance of careful management of these patients. **Conclusion:** The study highlighted the clinical interaction between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and COVID-19, emphasizing the

heightened risks in T2DM patients. It emphasizes vaccination as a crucial preventive measure, considering the specific immune response of the group. The relationship between glycemic control and immunogenicity highlights the importance of careful management of DM2. Notes the lack of data on the evolution of COVID-19 in vaccinated diabetic patients.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	4
OBJETIVO.....	6
METODOLOGIA.....	5
RESULTADOS	8
DISCUSSÃO	8
CONCLUSÃO	11
REFERÊNCIAS.....	12
ANEXO 1	15

INTRODUÇÃO

O coronavírus 2019 (COVID-19) é uma nova doença, que após sua origem em Wuhan, na China, se espalhou para países de todos os continentes ao redor do mundo. Em virtude da alta infectividade causada pelo vírus, em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o Estado de Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional, e em 11 março, anunciou como pandemia (LIM et al., 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita simples de sentido positivo associado a uma nucleoproteína dentro de um capsídeo composto de matriz proteica (Proteína *Spike*). Esta é capaz de se ligar ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), que é amplamente expressa em tecidos humanos, incluindo pulmões, coração, rins e pâncreas, resultando em regulação negativa da ECA2 e inflamação tecidual. A ECA2 converte angiotensina I e II em angiotensina-(1-9) e angiotensina-(1-7), respectivamente, este último atua como vasodilatador e tem efeitos anti-inflamatórios e cardioprotetores (SOMASUNDARAM et al., 2020).

Segundo estudos, a presença da ECA2 nos tecidos pulmonares geralmente é baixa em situações normais, mas aumenta durante lesões pulmonares, sugerindo um possível benefício terapêutico contra a inflamação aguda. No entanto, o SARS-CoV-2 parece diminuir a expressão da ECA2 em células infectadas, o que pode contribuir para a persistência da inflamação, facilitar a entrada excessiva do vírus nas células do hospedeiro, resultando em danos aos órgãos e insuficiência de insulina, contribuindo para o desenvolvimento de hiperglicemia (SOMASUNDARAM et al., 2020).

Além disso, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) os níveis de angiotensina II estão diminuídos, associado a uma diminuição da expressão da ECA2, entretanto, não há comprovação de regulação positiva frente ao SARS-COV-2 (SOMASUNDARAM et al., 2020).

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afeta aproximadamente 463 milhões de pessoas no mundo e é um fator de risco bem estabelecido para infecções. A fisiopatologia desta doença envolve um prejuízo da regulação homeostática da glicose associado à perda da sensibilidade periférica à insulina (MARFELLA et al., 2022; CORRAO et al., 2021). Os pacientes afetados apresentam estados hiperglicêmicos que estão relacionados à glicotoxicidade, dano endotelial, estado inflamatório crônico, estresse oxidativo e produção anormal de citocinas (REY-REÑONES et al., 2022). A hiperglicemia crônica e a inflamação podem determinar uma resposta imune anormal e ineficaz (CORRAO et al., 2021).

Na infecção pelo COVID-19, há prejuízo nas células endócrinas do pâncreas, resultando na diminuição da produção de insulina pelas células β -pancreáticas. Isso

pode contribuir para uma redução na produção de insulina e exacerbar os sintomas do diabetes mellitus tipo 2 (ZHOU et al., 2020). Além disso, essa comorbidade tem sido associada a taxas mais elevadas de internações, pneumonia severa e óbito (DARIYA; NAGARAJU, 2020).

Uma pesquisa que analisou casos de adoecimento e morte por COVID-19 entre janeiro e junho de 2021, constatou que a vacinação, seja com uma ou duas doses, reduz significativamente o risco de contrair a doença, alcançando uma eficácia de 98% (uma dose) e 99% (duas doses). Além disso, a vacinação diminuiu o risco de mortalidade em 83% (uma dose) e até 97% (duas doses) na população em geral, independentemente do tipo de vacina administrada. Em indivíduos com comorbidades, a redução foi de 57% (uma dose) e 80% (duas doses) para aqueles que contraíram a doença (SCRUZZI et al., 2022).

Importante ressaltar que não foram analisadas exclusivamente as relações entre a vacinação de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e a mortalidade ou incidência de COVID-19 em comparação a população em geral.

OBJETIVOS

GERAL

- Revisar e descrever os desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com DM2 vacinados.

ESPECÍFICOS

- Descrever a apresentação clínica e desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2 na população com DM2 vacinados ao longo da pandemia.
- Avaliar se os desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2 na população com DM2 vacinados se assemelha a população de adultos com DM2, não vacinada.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que tem como objetivo buscar e analisar informações científicas que caracterizem os desfechos da infecção pelo SARS-COV-2 na população com Diabetes Mellitus tipo 2 vacinada. O estudo foi baseado no protocolo PRISMA (do inglês, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

A pesquisa seguiu as seguintes etapas:

Formatado: Justificado

1.1 Busca dos artigos: Realizou-se a busca de artigos nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO, Google Acadêmico e PubMed. As publicações foram localizadas, utilizando-se os descritores “COVID-19”; foram utilizados os seguintes filtros: “Diabetes mellitus tipo 2”, “vacinados para SARS-CoV-2” e foram selecionadas também publicações em inglês, português e espanhol (PubMed).

1.2 Seleção dos artigos: Durante a busca inicial dos artigos, os títulos e resumos foram avaliados por 3 pesquisadores, de forma independente obedecendo rigorosamente os critérios de elegibilidade estabelecidos;

1.2.1 Critérios de inclusão: Foram incluídos artigos que apresentaram no assunto relação com os descritores utilizados; publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol.

1.2.2 Critérios de exclusão: Foram excluídos os trabalhos que correspondiam a pesquisas em animais por não atenderem à demanda bibliográfica desta pesquisa; aqueles com metodologia descrita superficialmente e/ou inconsistentes ou aqueles cujo foco eram apenas composição vacinal e o tratamento da doença.

1.3 Extração de dados: Nesta fase, os trabalhos selecionados, que obedeceram aos critérios de inclusão e com boa qualidade metodológica, foram analisados criteriosamente para extração dos dados necessários para a pesquisa. Nesse sentido, os dados recolhidos foram informações sobre: características do estudo, epidemiologia, pacientes do estudo, temática envolvida e características do estudo.

1.4 Análise dos dados coletados: Os dados foram organizados com o uso da plataforma Rayyan e analisados de acordo com as informações acerca da doença estudada.

Foram identificados 15.047 estudos nas bases de dados, LILACS, PubMed, Google Acadêmico e Scielo, usando os descritores “Covid em diabéticos, covid in diabetics, Covid en diabéticos”. Após a exclusão daqueles que não abordavam “complicações da Covid no diabético”, “Covid complications in diabetics”, “Complicaciones da Covid en

diabéticos”, foram excluídos 10.476 artigos. Na leitura dos títulos e do resumo/abstract, das 4.571 citações foram selecionadas 1.576 utilizando a estratégia de busca AND diabetic) AND vaccine). Dessas 300 foram selecionadas, sendo realizada a leitura completa e 28 foram consideradas elegíveis para elaboração desta revisão. O fluxograma que descreve a metodologia da pesquisa utilizada é apresentado na Figura 1, como recomendado pelo grupo PRISMA (Anexo 1).

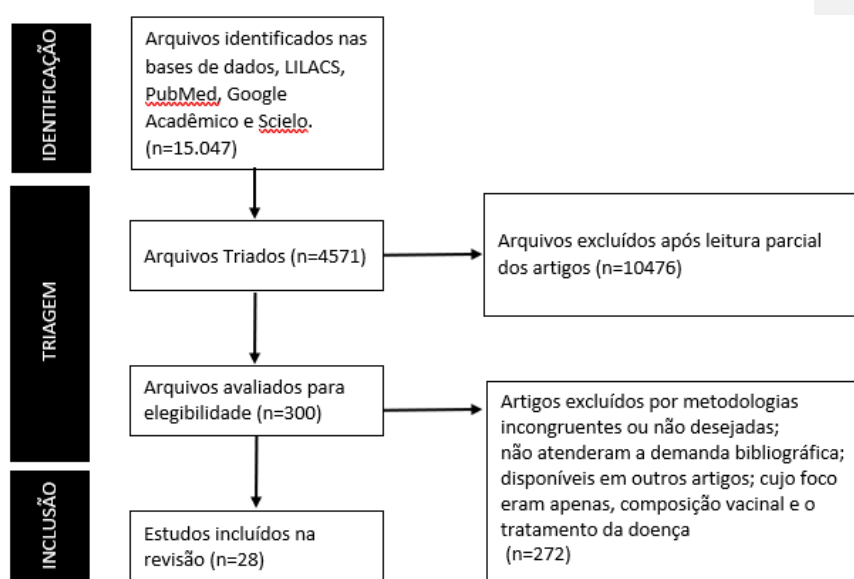


Figura 1. Fluxograma da metodologia de seleção de artigos científicos, segundo critérios do PRISMA

Fonte: Autoria própria, segundo modelo PRISMA (Page et al., 2020).

O presente estudo não necessitou ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), de acordo com a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, isso porque os dados coletados não necessitaram da abordagem direta ou indireta de pacientes, sendo provenientes de fontes de domínio público.

RESULTADOS

Neste estudo, foram compilados dados abordando tanto os aspectos clínicos quanto os detalhes fisiológicos relacionados à possível patogenicidade da infecção pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com DM2. A análise desses dados revelou uma conexão fisiopatológica significativa entre a DM2 e a COVID-19, destacando suas implicações e consequências clínicas. Foi observado que, pacientes com DM2 apresentaram maior frequência de internações e, conseqüentemente, uma taxa de morbimortalidade mais elevada em comparação com a população em geral [\(REFERÊNCIAS\)](#).

Observou-se ainda uma análise detalhada dos fatores clínicos e laboratoriais que influenciam o prognóstico dos pacientes infectados, proporcionando resultados valiosos para um manejo mais eficiente do tratamento desta doença complexa [\(REFERÊNCIAS\)](#). A vacinação emergiu como uma estratégia destacada, não apenas como meio preventivo eficaz para pacientes com DM2, mas também como uma medida crucial para a população em geral [\(REFERÊNCIAS\)](#).

Esses resultados reforçam não apenas a importância crítica da compreensão das interações entre DM2 e COVID-19, mas também ressaltam a eficácia da vacinação como um componente vital na gestão e prevenção de complicações relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com DM2 e na população em geral. Não foi possível encontrar referências bibliográficas, nas bases consultadas, do desfecho da infecção pelo SARS-COV-2 na população com Diabetes tipo 2 vacinada.

DISCUSSÃO

Essa revisão da literatura destaca a intrínseca relação entre a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e as infecções pelo vírus da COVID-19, fazendo uma comparação entre pacientes diabéticos tipo 2 vacinados e a população em geral, o que destaca a importância de um manejo cuidadoso desses pacientes. Estudos conduzidos evidenciam que, pacientes com comorbidades como a hipertensão, hiperglicemia, obesidade e a DM2 têm um risco aumentado de um curso grave da COVID-19 em comparação com pessoas sem diabetes, mostrando taxas mais elevadas de hospitalização e mortes. Isso se deve, em parte, pelo fato de que esses

pacientes, que apresentam as condições médicas citadas anteriormente, acabam por desenvolver resistência à insulina (RI), o que potencializa o risco e eleva a mortalidade WARPECHOWSKI et al., 2023).

A elevada morbidade e indivíduos com RI, pode ser relacionada à expressão da ECA2. Uma vez que, esta enzima, que é responsável por converter angiotensina II em angiotensina 1-7, sendo então responsável pela regulação arterial e contribuindo na redução da resistência à insulina. A ECA2 é expressa nos pulmões, coração, fígado, rins, íleo e cérebro, e está fisiologicamente envolvido em respostas anti-inflamatórias. Dessa forma, a preferência viral quanto a ECA2 cria um desequilíbrio, fazendo com que ocorra um aumento na concentração de angiotensinas II e, levando a sua exacerbação e de sua atividade, no processo de inflamação, hipertensão e disfunção cardíaca, amplificando a gravidade da COVID-19 (FINUCANE; DAVENPORT, 2020).

Ainda destacando o tropismo viral em relação aos receptores ECA2, esses que por sua vez também são expressos nos tecidos pancreáticos e, em particular, nas células β . Portanto, uma perda aguda da capacidade secretora de insulina, juntamente com uma condição de estresse e a tempestade de citocinas, poderiam levar a uma rápida deterioração metabólica com o desenvolvimento de cetoacidose diabética ou síndrome hiperglicêmica hiperosmolar (APICELLA et al., 2020).

Observou-se um número excepcionalmente elevado de pacientes com COVID-19 desenvolvendo cetoacidose diabética ou síndrome hiperglicêmica hiperosmolar. Em pacientes com COVID-19 que têm diabetes, isso resulta em uma alta taxa de mortalidade (RAYMAN et al., 2020). Uma vez que o vírus se liga ao ECA2 e causa danos as células β que estão expressas no tecido pancreático (APICELLA et al., 2020). Desse modo, podemos observar uma perda aguda da capacidade secretora de insulina, juntamente com uma condição de estresse e concomitantemente a tempestade de citocinas, pode levar a uma rápida deterioração metabólica com o desenvolvimento de cetoacidose diabética ou síndrome hiperglicêmica hiperosmolar. Além disso, a síndrome hiperglicêmica hiperosmolar pode aumentar o risco de trombose, que já é uma característica da COVID-19 grave. (RAYMAN et al., 2020.)

O maior índice de piores desfechos deve-se a prováveis explicações fisiopatológicas para a ligação entre a diabetes e a COVID-19, incluindo a inflamação crônica, dano endotelial a ativação da renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e alterações na homeostase da glicose na resposta imunitária (BOROUMAND et al., 2022). A expressão da ECA2 no diabetes está aumentada na circulação, atribuída ao mecanismo compensatório do sistema renina angiotensina aldosterona. Além disso, a atividade enzimática e os níveis de ECA2 no sistema renal estão elevados devido aos maiores níveis de glicose no sangue (ZHOU et al., 2020). O excesso de expressão de ECA2 está relacionada com uma

maior carga viral e evolução mais grave da infecção por SARS-CoV-2 (BINI et al., 2022).

Além disso, alguns medicamentos redutores da glicose usados em pacientes com DM2, como os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4is), podem ter um impacto potencial nos resultados clínicos em pacientes com COVID-19 (SCHEEN, 2021). Essa associação recente, observou-se que poderia comprometer ou não a função imunológica, visto que, a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) tem associação tanto na homeostase da glicose quanto nas respostas inflamatórias e imunitárias (SCHEEN, 2021).

A presença dessa enzima pode facilitar a entrada do vírus nas vias respiratórias, contribuindo para o desenvolvimento de reações inflamatórias graves, uma vez observada sua alta expressão nesses tecidos (SCHEEN, 2021). A associação do uso DPP-4is em pacientes com COVID-19, com ou sem DM2, pode ser uma forma de reduzir a entrada e replicação viral nas vias respiratórias, assim como dificultar a ocorrência de reações inflamatórias nos pulmões e outros tecidos com sua expressão (SCHEEN, 2021).

A diabetes, como doença crônica, altera as funções metabólicas e consequentemente, as respostas imunitárias, tornando os portadores da doença mais suscetíveis às infecções por SARS-CoV-2. Associada a essa comorbidade temos o risco aumentado de fibrose pulmonar, distúrbios pulmonares obstrutivos e redução da função respiratória, que podem também diminuir a oxigenação dos órgãos (GARCES et al., 2022). Diante desse fato, os pacientes com diabetes geralmente apresentam uma redução significativa na capacidade vital forçada (CVF) e no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), o que está associado aos níveis elevados de glicose plasmática (HUSSAIN; BHOWMIK; DO VALE MOREIRA, 2020).

A COVID-19 também está associada a um aumento na atividade de coagulação, uma vez que, no decorrer do processo inflamatório ocorre disfunção endotelial associada à hipóxia que pode favorecer a coagulação intravascular durante a infecção por COVID-19. Associado a isso, o diabetes leva a um estado pró-trombótico, fazendo com que ocorra um desequilíbrio entre fatores de coagulação e fibrinólise e um aumento do risco de eventos tromboembólicos. Em consequência disso, os pacientes com os piores prognósticos e piores desfechos clínicos, apresentaram tempos de protrombina mais longos e concentrações mais elevadas de D-dímero (APICELLA, M. et al., 2020).

Alguns marcadores biológicos estão significativamente associados ao prognóstico de pacientes com DM2 infectados pelo SARS-CoV-2. Como é o caso do aumento súbito da proteína C reativa (PCR) na circulação, observado em casos moderados a graves de COVID-19 e que está correlacionado a um prognóstico

desfavorável. Este marcador é especialmente relevante para pacientes de alto risco devido a doenças crônicas pré-existentes (RINGEL et al., 2021).

Devido à gravidade da infecção em pacientes com DM2, as medidas de prevenção de contato com o vírus continuam sendo a melhor estratégia para reduzir os casos graves e a taxa de mortalidade associada à infecção por SARS-COV 2 nesses indivíduos. A vacinação adequada é a melhor estratégia de prevenção primária a COVID-19 em doentes com DM2 (BOROUMAND et al., 2022).

As vacinas atualmente empregadas em escala global abrangem tecnologias como RNA mensageiro (mRNA), vetores virais, vacinas inativadas e de subunidades proteicas. É possível e, em muitos casos, recomendável a combinação dessas vacinas. Estudos demonstraram que a utilização conjunta de vacinas de mRNA e vetores contra o SARS-CoV-2 resulta em níveis satisfatórios de anticorpos e uma resposta celular mais robusta, em comparação com a administração repetida da mesma vacina, tanto em pacientes com DM2 quanto na população em geral (WARPECHOWSKI et al., 2023)

Em uma pesquisa recente, foi analisado o impacto da DM2 na eficácia da resposta imune à vacina (ALI et al., 2021). Indivíduos com DM2 exibiram proporções reduzidas de citocinas Th1/Th2 e menor quantidade de células CD4+ e CD8+ em comparação com não diabéticos que tiveram infecções por SARS-CoV-2 (WARPECHOWSKI et al., 2023). Essa discrepância pode ser atribuída à conhecida influência da hiperglicemia e resistência à insulina em desencadear defeitos no sistema imunológico, afetando a função de monócitos/macrófagos, neutrófilos, proliferação de linfócitos, apresentação de antígenos e o sistema complemento (ALI et al., 2021).

Assim, é possível afirmar uma associação consistente entre a falta de controle glicêmico e uma menor imunogenicidade em pacientes com DM2 descontrolada, tanto em relação a infecções naturais quanto à vacinação, conforme evidenciado em estudos. O controle glicêmico, dentre outros fatores, destaca-se como um determinante crucial das respostas imunológicas nesse grupo de pacientes. Contudo, não existem evidências suficientes para estabelecer uma correlação semelhante em pacientes com DM2 controlada e seus possíveis desfechos (MARFELLA et al., 2022).

CONCLUSÃO

Este estudo ressalta a intrínseca interação clínica entre a DM2 e infecções por COVID-19, observando os riscos acentuados em pacientes com comorbidades, destacando a DM2. A análise revela a importância fundamental da vacinação como

medida de prevenção primária, particularmente em comparação com pacientes DM2 não imunizados e população em geral, considerando a resposta imunológica específica desse grupo. Refere ainda, a relação identificada entre o controle glicêmico e a imunogenicidade, destacando a necessidade de um manejo cuidadoso da DM2 para mitigar os efeitos adversos da COVID-19. Por fim aponta a ausência de dados bibliográficos que indicam a evolução da COVID-19 em pacientes diabéticos vacinados.

REFERÊNCIAS

- ALI, H. et al. Robust Antibody Levels in Both Diabetic and Non-Diabetic Individuals After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 752233, 24 nov. 2021.
- APICELLA, M. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, v. 8, n. 9, p. 782–792, set. 2020.
- AZEVEDO, Maria Clara Almondes De e colab. Relação fisiopatológica entre Covid-19 e diabetes mellitus tipo 2: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 4, p. e10154, 14 Abr 2022.
- BINI, J. A. P. et al. COVID-19 E SEUS EFEITOS EM PACIENTE COM DIABETES MELLITUS: COVID-19 AND ITS EFFECTS IN A PATIENT WITH DIABETES MELLITUS. *Ciência Atual – Revista Científica Multidisciplinar do Centro Universitário São José*, v. 18, n. 1, 26 jul. 2022.
- BOROUMAND, A. B. et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 940357, 29 ago. 2022.
- CLARKE, Sophie A e ABBARA, Ali e DHILLO, Waljit S. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*, v. 163, n. 1, p. 1–20, 2022. Disponível em: <<https://academic.oup.com/endo/https://doi.org/10.1210/endo/bqab203>>.
- CORRAO, Salvatore e colab. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 31 Mar 2021.

DARIYA, Begum e NAGARAJU, Ganji Purnachandra. Understanding novel COVID-19: Its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. [S.l.]: Elsevier Ltd. , 1 Jun 2020

DISPINSEI, Stefania e colab. Robust Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2 Develop and Persist in Subjects with Diabetes and COVID-19 Pneumonia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 106, n. 5, p. 1472–1481, 1 Maio 2021.

FINUCANE, F. M.; DAVENPORT, C. Coronavirus and Obesity: Could Insulin Resistance Mediate the Severity of Covid-19 Infection? *Frontiers in Public Health*, v. 8, 2020.

GARCES, Thiago Santos e colab. Diabetes as a factor associated with hospital deaths due to COVID-19 in Brazil, 2020. *Epidemiologia e Servicos de Saude*, v. 31, n. 1, 2022.

HUSSAIN, A.; BHOWMIK, B.; DO VALE MOREIRA, N. C. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 162, p. 108142, abr. 2020.

JEONG, In Kyung e YOON, Kun Ho e LEE, Moon Kyu. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 166, 1 Ago 2020.

KATULANDA, Prasad e colab. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. [S.d.]. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00125-020-05164-x>>.

KUMAR, Ashish e colab. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, v. 14, n. 4, p. 535–545, 1 Jul 2020.

LI, Bo e colab. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. [S.l.]: Springer. , 1 Maio 2020.

LIM, S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 17, n. 1, p. 11–30, jan. 2021.

MARFELLA, Raffaele e colab. Glycaemic control is associated with SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated patients with type 2 diabetes. [S.d.]. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30068-2>, 2022.

MOHAMADIAN, Malihe e colab. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The journal of gene medicine*, v. 23, n. 2, p. e3303, 1 Fev 2021. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33305456>>. Acesso em: 31 out 2022.

PAL, Rimesh e BHANSALI, Anil. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>>. Acesso em: 31 out 2022.

PRANATA, Raymond e colab. Diabetes and COVID-19: The past, the present, and the future. *Metabolism: Clinical and Experimental*. [S.l.]: W.B. Saunders. , 1 Ago 2021.

RAYMAN, G. et al. Guidance on the management of Diabetic Ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, v. 37, n. 7, p. 1214–1216, jul. 2020.

RELLO, J. et al. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Advances in Therapy*, v. 34, n. 11, p. 2393–2411, 2017.

REY-REÑONES, Cristina e colab. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Biomedicines*. [S.l.]: MDPI. , 1 Set 2022.

RIBEIRO, Klender Luiz e colab. Cetoacidose em paciente diabético associada a infecção por SARS-CoV-2 – Relato de caso. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 6, p. e35311629179, 30 Abr 2022.

RINGEL, J. et al. Case Report: C-Reactive Protein Apheresis in a Patient With COVID-19 and Fulminant CRP Increase. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 708101, 2 ago. 2021.

SANTOS, William Leal Dos e colab. Infecção por SARS-CoV-2, em paciente diabético tipo I insulínica dependente, com quadro de cetoacidose subsequente – Relato de Caso. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 5, p. e32211528342, 8 Abr 2022.

SCHEEN, A. J. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. *Diabetes & Metabolism*, v. 47, n. 2, p. 101213, mar. 2021.

SCRUZZI, G. F. et al. Vaccination against SARS-CoV-2 and its relationship with illness and death from COVID-19 in Argentina. *Vacinação contra SARS-CoV-2 e sua relação com doença e morte por COVID-19 na Argentina. Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health*, v. 46, p. e39, 2022.

SHAH, Harsh e colab. The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19. *Acta Diabetologica*, v. 58, p. 831–843, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00592-020-01636-z>>.

VARGAS, A. E. A. T. et al. SEPSE secundária a Covid-19: fisiopatologia e manejo clínico: SEPSIS secondary to Covid-19: pathophysiology and clinical management. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 4, p. 13682–13692, 2 ago. 2022.

VITÓRIA, Larissa de Lima e colab. Avaliação de fatores imunológicos e Endócrino-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. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 8, p. 84760–84770, 27 Ago 2021.

WARPECHOWSKI, J. et al. Assessment of the Immune Response in Patients with Insulin Resistance, Obesity, and Diabetes to COVID-19 Vaccination. *Vaccines*, v. 11, n. 7, p. 1203, 5 jul. 2023.

YANG, Xiaobo e colab. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n. 5, p. 475–481, 1 Maio 2020.

ZAFER, M. M.; EL-MAHALLAWY, H. A.; ASHOUR, H. M. Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers. *Microorganisms*, v. 9, n. 1, p. 159, 2021.

ZHANG, Jianguo e ZHANG, Jinhui e TAO, Zhimin. Effect of Comorbid Diabetes on Clinical Characteristics of COVID-19 Patients Infected by the Wild-Type or Delta Variant of SARS-CoV-2. [S.d.]. Disponível em: <www.frontiersin.org>.

ZHOU, Yue et al. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid - 19). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 1-14, 20 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3377>

ANEXO 1. Protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*)

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item	Checklist item
	No	
ADMINISTRATIVE INFORMATION		

Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		

Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done

		at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I ² , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols