

O POTENCIAL AGRAVANTE CLINICO DA COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS

Jaísia Lima de Medeiros ¹

RESUMO

A COVID-19 é uma doença respiratória aguda que se tornou nos últimos meses a principal ameaça à saúde pública mundial, nos quais os quadros graves da COVID-19 podem estar associados a presença de comorbidades nos indivíduos afetados, em que se destaca o diagnóstico da diabetes mellitus. Nessa perspectiva, o presente estudo teve como objetivo principal a análise da relação entre a Diabetes Mellitus e a covid-19 e seu potencial agravante. Os aspectos metodológicos desta pesquisa remetem a um estudo de revisão integrativa da literatura, com caráter descritivo e abordagem qualitativa, realizada nos meses de agosto a setembro de 2021, utilizando o National Center for Biotechnology Information (NCBI) e da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), nos quais permitiram acesso ao PubMed e ao portal regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), respectivamente. Para a busca dos artigos na plataforma de pesquisa foram utilizados simultaneamente os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Health" and "COVID-19" and "diabetes mellitus" and "Risk factors". Os estudos apontam que a diabetes mellitus é um fator de risco de grande relevância para a hospitalização e quadros clínicos mais graves da COVID-19. Ademais, foi evidenciado que os pacientes com diabetes recém-diagnosticado apresentaram o maior risco de mortalidade por todas as causas em comparação com os pacientes com COVID-19 com diabetes conhecido, hiperglicemia e glicose normal.

Palavras-chave: Saúde, COVID-19, Diabetes mellitus, Fatores de risco.

¹ Nutricionista graduada pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, jaisialim2@gmail.com

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan na China, uma série de casos respiratórios graves foram reportados, os quais foram diagnosticados advindos de uma nova classe de coronavírus denominado SARS-CoV-2, o qual provoca manifestações clínicas pertinentes a um novo quadro epidemiológico: Covid-19. (ZHOU et al., 2020). Este em janeiro de 2020, foi declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), e, em 11 de março de 2020, uma pandemia (OLIVEIRA et al,2020).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 80% dos pacientes com COVID-19 podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos e, aproximadamente, 20% dos casos detectados requerem atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória, dos quais 5% podem necessitar de suporte ventilatório, no qual o período de incubação é estimado entre 1 a 14 dias, com mediana de 5 a 6 dias. Sabe-se que sobre a transmissão da COVID-19 está sendo atualizado continuamente, no qual, até o momento, é sabido que pode ocorrer diretamente, pelo contato com pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 (através de gotículas respiratórias) ou indiretamente, pelo contato com superfícies ou objetos que foram utilizados por uma pessoa infectada. Evidências atuais sugerem que a maioria das transmissões ocorre de pessoas sintomáticas para outras, quando os Equipamentos de Proteção Individual (EPI) não são utilizados adequadamente (GOVERNO DE SANTA CATARINA, 2020).

Comorbidades pré-existentes como a diabetes mellitus, podem aumentar de maneira significativa respostas graves do paciente a Covid-19 (ZHU et al., 2020). O Diabetes mellitus é uma síndrome de etiologia múltipla decorrente da falta e/ou incapacidade da insulina em exercer adequadamente seus efeitos, resultando em hiperglicemia crônica. O quadro hiperglicêmico favorece vias metabólicas responsáveis pela formação de produtos finais de glicação avançada, AGEs (do inglês, Advanced Glycation End-Products), liberação de citocinas pro-inflamatórias e estresse oxidativo. Este ambiente inflamatório torna pacientes com diabetes mellitus mais propensos a infecções, com piores desfechos. Enquanto, que a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com diabetes mellitus tem reduzido, a pneumonia tem se destacado como causa de morte, com diferentes agentes etiológicos envolvidos (ANGHEBEM; REGO; PICHETH, 2020).

Dessa forma, a diabetes mellitus é considerada um conjunto de distúrbios metabólicos que manifesta a hiperglicemia como sintoma em prevalência, em virtude da anormalidade fisiológica na ação e na secreção da insulina no organismo (KHARROUBI; DARWI, 2015), nos quais pacientes diabéticos infectados com SARS-CoV-2 apresentaram manifestações clínicas como calafrios, febre, dificuldade respiratória e até mesmo infarto do miocárdio (GUO et al., 2020).

Desse modo se faz necessário a análise e a investigação do potencial agravante da diabetes mellitus durante a infecção de covid-19. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo principal a análise da relação entre a diabetes mellitus e a covid-19 e seu potencial agravante.

METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)

Delineamento do Estudo

Os aspectos metodológicos desta pesquisa remetem a um estudo de revisão integrativa da literatura, com caráter descritivo e abordagem qualitativa, realizada nos meses de agosto a setembro de 2021. A revisão integrativa é um método de pesquisa que busca proporcionar a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Dessa forma, para atingir os objetivos dessa pesquisa foram realizadas seis etapas, incluindo: a elaboração da questão norteadora, a busca na literatura com base em uma estratégia já pré-estabelecida, a realização da coleta dos dados utilizando os artigos selecionados, a avaliação crítica dos estudos elencados, a discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa, no qual a busca dos artigos foi conduzida através da seguinte pergunta norteadora: “A diabetes mellitus é um fator de risco para o desenvolvimento de quadros mais graves da COVID-19?”.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos para esta pesquisa foram os seguintes: estudos cujo título apresente relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos que após leitura dos resumos apresentaram relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos que após a leitura na íntegra apresentassem relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos disponíveis na íntegra e com disponibilidade gratuita, estudos de diversas naturezas científicas (coorte, relato de caso, relato de experiência, ensaios

clínicos, estudos epidemiológicos, entre outros), fixando um recorte temporal de 2020 a 2021 e publicados em inglês e em espanhol.

Com relação aos critérios de exclusão estabelecidos para esta pesquisa, foram excluídos: estudos repetidos nas bases de dados, revisões de literatura, trabalhos de conclusão de curso (monografia, dissertação e tese), cartilhas e outros materiais que não são artigos científicos (resumos, resumos expandidos e trabalhos completos).

Fontes de informação

Com a finalidade de responder à questão de pesquisa, bem como selecionar a composição da amostra final foram usados artigos encontrados na base de dados National Center for Biotechnology Information (NCBI) e da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), nos quais permitiram acesso ao PubMed e ao portal regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), respectivamente.

Estratégias de pesquisa

Para a busca dos artigos na plataforma de pesquisa foram utilizados simultaneamente os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Health" and "Covid-19" and "Diabetes mellitus" and "Risk factors" sendo destacados por aspas duplas e conectados pelo operador booleano "AND", garantindo a inclusão de todos os artigos que apresentassem alguma relação com a temática proposta.

Estudos incluídos na pesquisa e avaliação de procedimentos

A seleção dos artigos foi realizada por meio de uma leitura prévia de títulos e posteriormente dos resumos. Sendo que, os estudos selecionados dessa etapa, foram lidos completamente para compor a amostra final, no qual alguns foram excluídos por não atenderem ao objetivo proposto, conforme podemos visualizar com detalhes na Figura 01, em que representa o fluxograma com o método de busca e seleção dos artigos. Ademais, foi elaborada a Tabela 1, que sintetiza as características dos estudos incluídos nessa pesquisa. Desse modo, os resultados foram dispostos considerando as seguintes variáveis: título do artigo, autor/ano, objetivos, métodos e principais resultados, encontrados nos estudos analisados.

Para avaliar o nível de evidência científica dos artigos escolhidos para compor o estudo foi levando em consideração as recomendações estabelecidas por Souza; Silva e Carvalho (2010), nas quais são as seguintes:

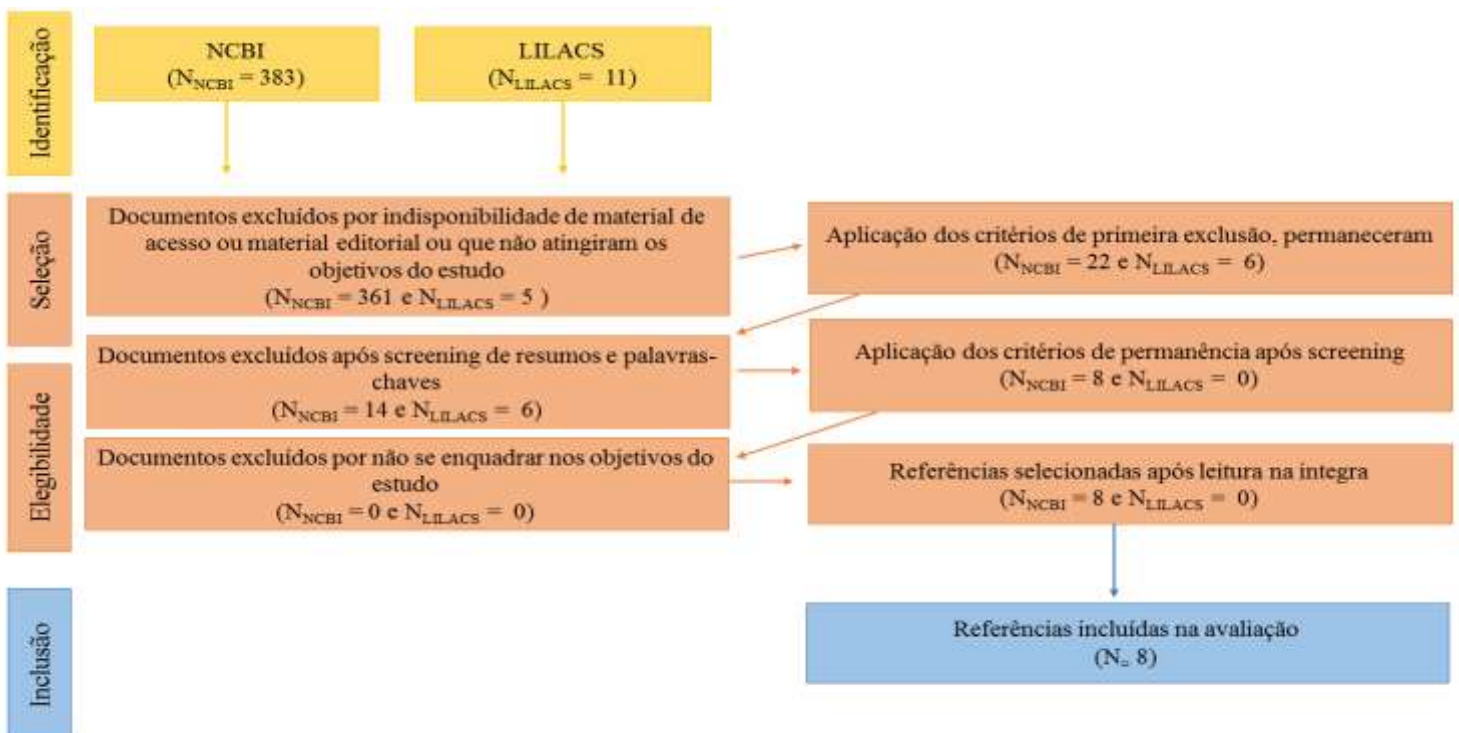
- Nível 1: evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados;

- Nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental;
- Nível 3: evidências de estudos quase-experimentais;
- Nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa;
- Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência;
- Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca dos artigos em plataformas específicas, oito estudos foram selecionados e analisados para fazer parte da composição dos resultados, conforme podemos observar na figura 01, todos os estudos foram provenientes da base de dados National Center for Biotechnology Information (NCBI), no qual permitiu acesso aos artigos do PubMed, já que nenhum estudo foi retirado da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). O recorte temporal variou entre os anos de 2020 a 2021, considerando o contexto atual da pandemia, sendo quatro artigos publicados em 2020 e quatro artigos publicados em 2021.

Figura 01: Fluxograma representando o processo de busca, seleção e avaliação dos artigos sobre a associação entre a obesidade e quadros de covid-19.



Fonte: Construída pela autora a partir de informações extraídas dos artigos selecionados para compor a pesquisa.

Com relação ao delineamento do método, observou-se que a maioria dos estudos foram do tipo coorte retrospectivo, sendo evidenciado com detalhes na tabela 01. Esses estudos apresentam um nível de evidência científica igual a 4 (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Os estudos de coorte, nos quais também chamados de longitudinais ou de "*follow-up*", são importantes pois eles partem do pressuposto que o pesquisador vai acompanhar uma população ao longo do tempo para buscar possível associação (ao menos estatística) entre exposição e desfecho, sendo dividido em 2 subtipos: estudo de coorte retrospectivo e estudo de coorte prospectivo. No prospectivo o pesquisador está presente no momento da exposição de um ou mais fatores e acompanham por um período de tempo para observar um ou mais desfechos, já no retrospectivo o pesquisador pode colher informação pregressa do(s) fator(es) de exposição e acompanhar por um período de tempo os indivíduos (a coorte) (CAMARGO; SILVA; MENEGUETTI, 2019).

Tabela 01: Apresentação dos estudos selecionados e analisados, evidenciando os principais resultados encontrados em cada uma deles.

TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR/ANO	OBJETIVO	TIPO DE PESQUISA	PRINCIPAIS RESULTADOS
Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland	McGurnaghan et al., 2021	Determinar o risco cumulativo de COVID-19 fatal ou tratado em unidade de terapia intensiva em pessoas com diabetes e compará-lo com o de pessoas sem diabetes,	Estudo de Coorte	Os riscos gerais de COVID-19 fatal ou tratado em unidade de terapia intensiva foram substancialmente elevados naqueles com diabetes tipo 1 e tipo 2 em comparação com a população de fundo
Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than	Li et al., 2020	Avaliar a associação entre diferentes graus de hiperglicemia e o risco de mortalidade	Estudo Retrospectivo	Os pacientes com COVID-19 com diabetes recém-diagnosticado apresentaram o maior risco de mortalidade

known diabetes in hospitalized patients with COVID-19		por todas as causas em pacientes hospitalizados com COVID-19.		por todas as causas em comparação com os pacientes com COVID-19 com diabetes conhecido, hiperglicemia e glicose normal.
Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March-July 2020	Dennis et al., 2021	Descrever a relação entre diabetes tipo 2 e mortalidade por todas as causas entre adultos com doença coronavírus 2019 (COVID-19) em ambiente de cuidados intensivos.	Estudo de Coorte Retrospectivo	O diabetes tipo 2 pode ser um fator prognóstico independente para a sobrevida em pessoas com COVID-19 grave que requerem tratamento intensivo e, neste cenário, o aumento do risco associado ao diabetes tipo 2 é maior em pessoas mais jovens
Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia	Zhou et al., 2020	Investigar as características clínicas de pacientes com COVID-19 com diabetes e hiperglicemia secundária, bem como explorar os mecanismos alegados	Estudo Retrospectivo	O diabetes é um fator de risco para a influência da progressão e do prognóstico de COVID-19 devido à inflamação em curso e à resposta imune prejudicada.
The association of diabetes and the prognosis of COVID-19 patients: A retrospective study	Liu et al., 2020	Avaliar o impacto do controle glicêmico prévio e do uso intra-hospitalar de medicamentos antidiabéticos / anti-	Estudo de Coorte Retrospectivo	Os pacientes com COVID-19 e diabetes apresentaram maior risco de piora, especialmente aqueles com HbA1c mal controlada,

		hipertensivos no prognóstico de pacientes com diabetes COVID-19.		
Does Diabetes Increase the Risk of Contracting COVID-19? A Population-Based Study in Korea	Chun et al., 2020	Determinar o risco de infecção da doença coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes com diabetes (de acordo com o método de tratamento).	Estudo de Coorte	Pacientes diabéticos com determinadas condições estariam associados a um maior risco de adquirir COVID-19, evidenciando a necessidade de atenção especial.
Risk Factors Associated with COVID-19 Hospitalization and Mortality: A Large Claims-Based Analysis Among People with Type 2 Diabetes Mellitus in the United States	Boye et al., 2021	Avaliar os fatores de risco adicionais para hospitalização e mortalidade hospitalar por COVID-19 em um banco de dados nacional dos Estados Unidos.	Estudo Retrospectivo	A diabetes mellitus tipo foi identificada como um fator de risco independente para complicações do COVID-19
Risk factors for severe outcomes in people with diabetes hospitalised for	Ortega, et al., 2021	Avaliar o risco de complicações hospitalares graves em pacientes	Estudo Retrospectivo	Os resultados confirmam a alta carga associada ao DM em pacientes hospitalizados com infecção por COVID-

COVID-19: a cross-sectional database study		internados por COVID-19 e diabetes mellitus (DM).		19, principalmente entre homens, idosos e pessoas com insuficiência renal
--	--	---	--	---

Fonte: Construída pela autora a partir de informações extraídas dos artigos selecionados para compor a pesquisa.

Em síntese, os estudos apontam que a diabetes mellitus é um fator de risco de grande relevância para a hospitalização e quadros clínicos mais graves da COVID-19, em virtude da inflamação já presente nesses pacientes e, também, em virtude da resposta imune prejudicada.

Ademais, foi evidenciado que os pacientes com diabetes recém-diagnosticado apresentaram o maior risco de mortalidade por todas as causas em comparação com os pacientes com COVID-19 com diabetes conhecido, hiperglicemia e glicose normal.

Resultados semelhantes foram encontrados por Anghebem, Rego e Picheth (2020), em seus estudos sobre COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas, no qual identificaram que a hiperglicemia crônica, característica do diabetes, em conjunto com outras alterações metabólicas nesta patologia, concorre para alterações imunológicas e um ambiente inflamatório que favorece infecções severas e de difícil tratamento, em que evidências científicas têm mostrado que, de fato, pacientes com DM internados com COVID-19 apresentam longo período de internação hospitalar, complicações graves da doença e maior mortalidade quando comparados a pacientes não diabéticos com COVID-19.

Corroborando com Brito, Carrijo e Oliveira (2020), no qual avaliaram a associação da Diabetes Mellitus com a gravidade da COVID-19 e seus potenciais fatores mediadores, sendo possível observar que os pacientes que evoluíram para maus prognósticos eram mais velhos e do sexo masculino, em que esse padrão foi reproduzido entre os infectados diabéticos, dentre os quais também se observou uma maior frequência de casos graves (31,8 a 61,9%) e maior letalidade (7,8 a 81,3%). Pela análise laboratorial, observou-se que há maior tendência à neutrofilia, leucocitose e linfopenia entre os diabéticos. Além disso, esses apresentaram maiores taxas de citocinas e marcadores inflamatórios, sugerindo o desenvolvimento de uma resposta imune desregulada e de um quadro inflamatório grave. Inferindo que a diabetes mellitus está associada com a maior

gravidade da COVID-19, além de estar associada à suscetibilidade de seus portadores à doenças infecciosas.

Adicionalmente, muitos estudos têm demonstrado que o diabetes é considerado um importante fator de risco que afeta a gravidade clínica de uma ampla gama de infecções, dentre elas a COVID-19, nos quais vários mecanismos têm sido demonstrados para correlacionar a importância do diabetes para o mau prognóstico da doença viral, tendo em vista que uma combinação de condições crônicas, como hipertensão, obesidade e doenças cardiovasculares, juntamente com a desregulação imunológica, disfunção alveolar e endotelial, aumento a coagulação sistêmica e expressão alterada do receptor ACE2 em diabéticos, com acentuação da expressão desse receptor em diferentes órgãos, pode colocar indivíduos com diabetes com maior risco de gravidade para COVID-19 (MARINHO et al, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados encontrados no presente trabalho, ficou evidente que a diabetes mellitus é um fator de risco de grande significância para a hospitalização e para o desenvolvimento de quadros clínicos mais graves da COVID-19.

Comprovando, assim, que o diagnóstico da diabetes mellitus é um potencial agravante clínico da COVID-19, nos quais evidências científicas apontam que os pacientes com diabetes recém-diagnosticado apresentaram o maior risco de mortalidade por todas as causas em comparação com os pacientes com COVID-19 com diabetes já diagnósticos anteriormente.

Ademais, é válido destacar que para se ter uma avaliação mais completa a respeito do tema, sugere-se a realização de mais estudos neste âmbito, para se conhecer de forma mais aprofundada todas relações existentes entre a diabetes mellitus e a COVID-19.

REFERÊNCIAS

ANGHEBEM, M. I.; REGO, F.G. M.; PICHETH, G. COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC)**, v. 52, n. 2, p. 154-9, 2020. 10.21877/2448-3877.20200001. Disponível em:< <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2020/11/RBAC-vol-52-2-2020-COVID-19-e-Diabetes.pdf>>. Acesso em: 15/09/2021.

BOYE, K. S. et al. Risk Factors Associated with COVID-19 Hospitalization and Mortality: A Large Claims-Based Analysis Among People with Type 2 Diabetes Mellitus in the United States. **Diabetes Ther**, v.12, n. 8, p. 2223-2239, 2021. doi: 10.1007/s13300-021-01110-1. Epub 2021 Jul 18 Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34275115/>>. Acesso em: 28/08/2021.

BRITO, V. P.; CARRIJO, A. M. M.; OLIVEIRA, S. V. Associação da Diabetes Mellitus com a gravidade da COVID-19 e seus potenciais fatores mediadores: uma revisão sistemática. **Revista Thema**, v. 18, 2020. <https://doi.org/10.15536/thema.V18.Especial.2020.204-217.1820>. Disponível em:< <https://periodicos.ifsul.edu.br/index.php/thema/article/view/1820>>. Acesso em: 15/09/2020.

CAMARGO, L. M. A.; SILVA, R. P. M.; V, VI; MENEGUETTI, D. U. O. Tópicos de metodologia de pesquisa: Estudos de coorte ou coorte prospectivo e retrospectivo. **Journal of Human Growth and Development**, v. 29, n. 3, 2019. ISSN 2175-3598. Disponível em:< http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822019000300016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 02/09/2021.

CHUN, S. Y. et al. Does Diabetes Increase the Risk of Contracting COVID-19? A Population-Based Study in Korea. **Diabetes Metab J**, v. 44, n. 6, p.897-907, 2020. doi: 10.4093/dmj.2020.0199. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389959/>>> Acesso em: 28/08/2021.

DENNIS, J. M. et al. Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March-July 2020. **Diabetes Care**, v. 44, n.1, p. 50-57, 2021. doi: 10.2337/dc20-1444. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33097559/>>. Acesso em: 28/08/2021.

GOVERNO DE SANTA CATARINA. **Manual de Orientações da COVID-19 (vírus SARS-CoV-2)**, 2020. Disponível em:< https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/arquivos/Manual_23-10-atualizado.pdf>. Acesso em: 15/09/2021.

GUO, W. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, v. 36, n. 7, 2020. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>. Disponível em:< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3319>>. Acesso em: 15/09/2021.

KHARROUBI, A. T.; DARWISH, H. M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. **World J Diabetes**, v. 6, n. 6, p. 850–867, 2015. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478580/>. Acesso em: 15/06/2021.

LI, H. et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. **Diabetes Obes Metab**, v. 22, n. 10, p.1897-1906, 2020. doi: 10.1111/dom.14099. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469464/>>. Acesso em: 28/08/2021.

LIU, Z. et al. The association of diabetes and the prognosis of COVID-19 patients: A retrospective study. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 169, p. 108386, 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108386. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853685/>>. Acesso em: 28/08/2021.

MARINHO, F. P. et al. Inter-relação entre COVID-19 e diabetes mellitus: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, e4810212191, 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12191>. Disponível em:< <https://rsdjournal.org>>. Acesso em: 15/09/2021.

MCGURNAGHAN, S. J. et al. Riscos e fatores de risco para a doença COVID-19 em pessoas com diabetes: um estudo de coorte da população total da Escócia. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 9, n. 2, p. 82-93, 2021. doi: 10.1016 / S2213-8587 (20) 30405-8. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33357491/>>. Acesso em: 28/08/2021.

OLIVEIRA, W. K. et al. Como o Brasil pode deter a COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, 2020. Disponível em:< http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742020000200002>. Acesso em: 21/08/2021.

ORTEGA, E. et al. Risk factors for severe outcomes in people with diabetes hospitalised for COVID-19: a cross-sectional database study. **BMJ Open**, v.11, n. 7, 2021. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051237. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301668/>>. Acesso em: 28/08/2021.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v.8, v.1, p.102-6, 2010. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 02/09/2021.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, p. 270-273, 2020. Disponível em:< <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7?fbclid=IwAR2hxnXb9nLWgA8xexEoNrCNH8WHqvHhhbN38aSm48AaH6fTzGM B1BLljf4>>. Acesso em: 15/09/2021.

ZHOU, W. et al. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. **J Diabetes Res**, 2020. doi: 10.1155/2020/3918723. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33062712/>>. Acesso em: 28/08/2021.

ZHU, L. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. **Cell Metabolism**, v. 31, n. 6, p. 1068-1077, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413120302382>>. Acesso em: 15/09/2021.