

Artigo Original

## A incidência de complicações cardiovasculares associadas à COVID-19 em portadores de diabetes mellitus: uma revisão sistemática

### *The incidence of cardiovascular complications associated with COVID-19 in diabetes mellitus patients: a systematic review*

Kaline de Souza Viana<sup>1</sup>, Deborah Laredo Jezini<sup>2</sup>

Viana, KS, Jezini, DL. A incidência de complicações cardiovasculares associadas à COVID-19 em portadores de diabetes mellitus: uma revisão sistemática. *The incidence of cardiovascular complications associated with COVID-19 in diabetes mellitus patients: a systematic review*. Rev HUGV (Manaus). 2021 dez-jan; v20(1):2-8.

**RESUMO:** O Diabetes mellitus (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia sérica. Diabéticos desenvolvem mais facilmente complicações graves, principalmente cardiovasculares, infecciosas e imunológicas. A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2 que, além de pneumonia, pode ocasionar danos a outros órgãos, gerando sequelas pulmonares, neurológicas e cardiovasculares. Portadores de DM têm tendência a maior condição inflamatória do que não portadores e, portanto, são propensos ao agravamento de síndromes respiratórias e complicações cardíacas decorrentes da COVID-19. **OBJETIVOS:** Revisar literatura existente acerca das relações entre COVID-19 e complicações cardiovasculares do DM. **METODOLOGIA:** Foi realizada revisão sistemática compreendendo publicações a partir da identificação do Sars-Cov-2 até junho de 2021 nas bases de dados MEDLINE/VIA PUBMED, SCOPUS e Web of Science, utilizando-se rigor PRISMA. **RESULTADOS:** As buscas resultaram na inclusão de 13 artigos elegíveis. Foi possível determinar a incidência de complicações cardiovasculares em diabéticos com COVID-19, além de verificar novos casos de DM pós-infecção e observar maior mortalidade em portadores de DM. **DISCUSSÃO:** Ainda são escassos os estudos que apontam a relação da COVID-19 e o desenvolvimento ou exacerbação de complicações cardiovasculares em portadores de DM. Uma das complicações mais presentes foi a lesão cardíaca aguda, enquanto as comorbidades mais encontradas foram hipertensão, DCV e doença renal crônica. **CONCLUSÃO:** Há relação entre COVID-19, DCV e DM, sendo a combinação dos três maior fator de letalidade. São necessários mais estudos que investiguem os desfechos a médio e longo prazo do dano endotelial e do ambiente inflamatório presentes nos pacientes diabéticos.

**Palavras-chave:** Covid-19. DM. Diabetes Mellitus. Doenças Cardiovasculares. SARS-COV-2.

**ABSTRACT:** Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disorders characterized by serum hyperglycemia. Diabetics more easily develop serious complications, especially cardiovascular, infectious and immunological complications. COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2 which, in addition to pneumonia, can cause damage to other organs, generating pulmonary, neurological and cardiovascular sequelae. DM carriers tend to have a greater inflammatory condition than non-carriers and, therefore, are prone to worsening respiratory syndromes and cardiac complications resulting from COVID-19. **OBJECTIVES:** To review existing literature on the relationship between COVID-19 and cardiovascular complications in DM. **METHODOLOGY:** A systematic review was carried out including publications from the identification of Sars-Cov-2 until June 2021 in the MEDLINE/VIA PUBMED, SCOPUS and Web of Science databases, using PRISMA rigor. **RESULTS:** The searches resulted in the inclusion of 13 eligible articles. It was possible to determine the incidence of cardiovascular complications in diabetic patients with COVID-19, in addition to verifying new cases of post-infection DM and observing higher mortality in DM patients. **DISCUSSION:** There are few studies showing the relationship between COVID-19 and the development or exacerbation of cardiovascular complications in DM patients. One of the most common complications was acute cardiac injury, while the most common comorbidities were hypertension, CVD and chronic kidney disease. **CONCLUSION:** There is a relationship between COVID-19, CVD and DM, with the combination of the three being the greatest lethality factor. More studies are needed to investigate the medium and long-term outcomes of endothelial damage and the inflammatory environment present in diabetic patients.

**Keywords:** Covid-19. DM. Diabetes Mellitus. Cardiovascular Diseases. SARS-COV-2..

1. Graduada de Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (FM-UFAM), e-mail: kalinesv01@gmail.com.

2. Professora. Médica Endocrinologista. Doutora em Biotecnologia com ênfase em Saúde. Docente na Universidade Federal do Amazonas, Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), e-mail: deborahjezini.hugv@ebserh.gov.br

Endereço para correspondência: Rua Tomas de Vila Nova, nº 4, 4º andar, Prédio do HUGV, Centro, CEP: 69020-545- Manaus - Amazonas

## INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) corresponde a um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por elevado nível de glicose no sangue (hiperglicemia), sendo o DM do tipo 2 o de maior incidência, respondendo por mais de 90% dos casos; segundo a 9ª edição do Atlas de Diabetes da International Diabetes Federation (IDF), existem 463 milhões de adultos portadores de DM no mundo, alcançando a prevalência global de 9,3%. Além disso, o IDF estima que o número de novos casos somará mais de 700 milhões de adultos até 2045 (WILLIAMS *et al.*, 2019).

Diabéticos possuem maior suscetibilidade para desenvolver problemas graves de saúde, sendo uma expressiva causa de mortalidade por complicações cardiovasculares, com redução de até 10 anos na expectativa de vida naqueles diagnosticados com DM do tipo 2 (CHO *et al.*, 2018; LÓPEZ-DÍEZ *et al.*, 2021).

Por ser uma condição inflamatória crônica, o diabético é mais susceptível a infecções por comprometimento na resposta imunológica. Esta condição está relacionada com a desregulação metabólica causada pela hiperglicemia e resistência insulínica no sistema imune, visto que aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias, causam estresse oxidativo, além de estimular a produção de moléculas de adesão que medeiam a inflamação (HUSSAIN *et al.*, 2020).

O DM, se não tratado adequadamente, cursa com complicações crônicas macro e microvasculares, que determinam as doenças cardiovasculares (DCV), nefropatia, retinopatia e neuropatia relacionada ao DM; as DCVs nos Estados Unidos são a principal causa de morbimortalidade em diabéticos, na maioria das vezes, ocorrendo 14 anos mais cedo que em não diabéticos e com maior gravidade; além disso, apresentam risco duas vezes maior de desenvolver DCV que os não diabéticos (ZHENG, *et al.*, 2017).

O surgimento das DCV consiste em um processo inflamatório complexo, onde a aterosclerose está no processo patológico inicial, sendo acelerada devido às injúrias causadas nos vasos pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a Interleucina 6 (IL-6) e o aumento da síntese de óxido nítrico; essas alterações são compatíveis com as que ocorrem no início da resistência insulínica e fornecem relação fisiológica direta entre o DM2 e as DCV (PETRIE, *et al.*, 2018).

A *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), doença ocasionada pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), que teve seu primeiro caso documentado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, tornando-se pandemia a

partir de 2020; sendo a responsável até o momento por mais de 486 milhões de casos e mais de 6,14 milhões de mortes, de acordo com o Relatório de Situação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA envelopado de fita positiva que infecta células humanas por meio da ligação do Domínio de Ligação do Receptor (DLR) de sua proteína spike (S) com a proteína de superfície celular da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), além de certa contribuição da protease celular TMPRSS2 (TROUGAKOS *et al.*, 2021).

Estudos têm demonstrado que as comorbidades como hipertensão arterial, DM, DCV e doença pulmonar obstrutiva crônica comumente estão associadas em pacientes com COVID-19, principalmente naqueles admitidos em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), indicados à ventilação mecânica e aos piores prognósticos, como morte ou sequelas graves (TADIC *et al.*, 2020). Além disso, as comorbidades correlacionadas, principalmente as que apresentam alta expressão de receptor ACE-2 e maior liberação de pró-proteína convertase, criam um cenário de círculo vicioso de infecção pelo SARS-CoV-2, elevando a morbimortalidade desses pacientes (EJAZ *et al.*, 2020).

Tem sido relatado consistentemente que, além da pneumonia, a SARS-CoV-2 pode causar danos a outros órgãos incluindo coração, fígado e rins (HUSSAIN *et al.*, 2020), gerando sequelas gastrointestinais, neurológicas e cardiovasculares (DRIGGIN *et al.*, 2020). No entanto, ainda não se sabe se a lesão é consequência direta ou indireta da infecção pelo vírus. (GENG *et al.*, 2020). Essas injúrias somadas ao descontrole glicêmico no paciente com DM, podem incentivar o descontrole da função imune; tendo em vista que, indivíduos portadores de DM apresentam propensão às disfunções inflamatórias que os não portadores, sendo provável que a cascata de citocinas, que implica em síndromes respiratórias decorrentes da COVID-19 e complicações cardíacas, esteja correlacionada (PAL R e BHADADA SK, 2020).

Dessa forma, o presente estudo objetivou primariamente levantar as principais publicações em formato de revisão sistemática relativas à relação entre complicações cardiovasculares associadas à COVID-19 em portadores de DM, com os objetivos secundários, a determinação da incidência da associação das complicações cardiovasculares decorrentes da COVID-19 em diabéticos e analisar os desfechos dos pacientes com DM com COVID-19 e DCV, incluindo a necessidade de internação em UTI, tipos de complicações e mortalidade.

## METODOLOGIA

Como revisão sistemática rápida, foram feitas buscas que compreenderam publicações a partir de 08 de dezembro de 2019, quando foi identificado o elemento viral, até junho de 2021, nas bases de dados da literatura *National Library of Medicine* (MEDLINE/VIA PUBMED), SCOPUS e *Web of Science*. A busca e seleção dos artigos foi realizada por dois revisores, enquanto as divergências resolvidas por meio de um terceiro revisor. A revisão sistemática foi realizada de acordo com o rigor PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises) (SHAMSEER; MOHER; CLARKE; GHERSI *et al.*, 2015).

## CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos todos os estudos delineados como ensaios clínicos, estudos observacionais ou descritivos retrospectivos que entraram nos critérios de inclusão sendo eles: presença de pacientes de ambos os sexos com diagnósticos de DM e de COVID-19 confirmados; descrição da prevalência e do tipo de comorbidades, quando presentes, principalmente doença cardiovascular; descrição da prevalência de lesão cardíaca aguda (quando presente). Não foi aplicado limite de idioma, país de origem ou status de publicação, mas a data limite seria a partir da identificação do vírus, em dezembro de 2019, até junho de 2021. Foram excluídas publicações classificadas como editoriais, documentos de consenso, comentários e relatos de caso.

## FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As seguintes fontes de informação foram consultadas em buscas de publicações que cumprissem com os critérios de elegibilidade: *National Library of Medicine* (MEDLINE/VIA PUBMED), *Web of Science* e SCOPUS. As seguintes palavras-chave definidas com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), pesquisados nos seus respectivos termos na língua inglesa, *Medical Subject Headings* (MeSH) foram utilizadas para buscas nas bases de dados: “COVID-2019”, “*Diabetes Mellitus*”, “*Diabetes Mellitus type 2*”, “*cardiovascular complications*”, “SARS-CoV-2”, “*injury cardiac*”, “*cardiovascular diseases*”.

## SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Os resultados das pesquisas realizadas nas bases de publicações foram agrupados no software gerenciador de referências EndNote. Após a exclusão dos estudos duplicados, a seleção primária de publicações se deu através dos títulos e resumos das referências encontradas

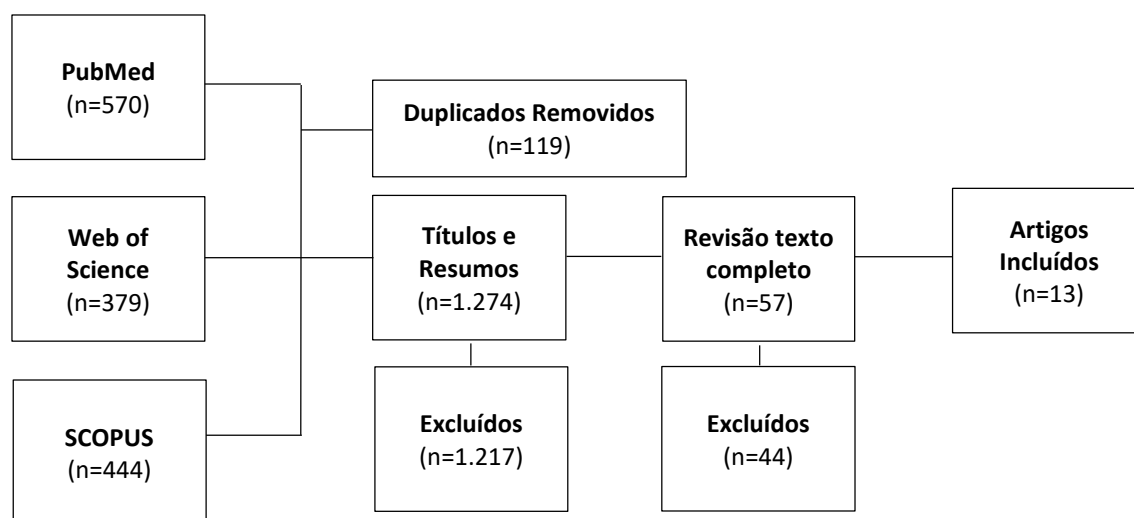
nas bases de dados. Os artigos incluídos foram obtidos na íntegra, lidos e deles as seguintes informações foram gravadas em formulários eletrônicos gerados no Microsoft® Excel versão 2019: primeiro autor, data de publicação, país do estudo, delineamento do estudo, número de participantes, limitações do estudo, sexo dos pacientes, média de idade, comorbidades, complicações clínicas (incluindo, lesão cardíaca aguda), gravidade de doença e tempo de evolução para forma grave, admissão em UTI e mortalidade. Com as informações coletadas, foi realizado um formulário no Google Formulários para melhor compreensão e comparação dos dados obtidos.

## RESULTADOS

As buscas nas bases de dados PubMed, *Web of Science* e SCOPUS resultaram em 1.393 publicações. Após exclusão dos duplicados restaram 1.274. Com a leitura de títulos/resumos, 1.217 citações foram retiradas por não se encaixarem nos critérios de inclusão propostos nesta pesquisa; 44 artigos, na revisão de texto completo, não apresentavam o desenho de estudo ou população corretas e foram também excluídos. Este processo de seleção está sumarizado no Fluxograma 1.

Assim, 13 trabalhos foram inclusos (tabela 01), seis conduzidos na China, três nos Estados Unidos, dois em Bangladesh e um na Coreia do Sul e na Índia. Ao todo, obteve-se 1.765 pacientes com DM e 5.250 sem DM, ambos os grupos com Covid-19 confirmado por exame RT-PCR.

A incidência de pacientes diabéticos que apresentaram alguma complicação cardiovascular decorrente da infecção pelo Sars-Cov-2 na população do estudo foi de 33,91%. Tendo como complicações, lesão cardíaca aguda, miocardite aguda, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Fibrilação Atrial de Início Recente e Tromboembolismo Venoso (ABE, *et al.*, 2020; CHUNG, *et al.*, 2020; GUO, *et al.*, 2021; KUNAL, *et al.*, 2020; LALA, *et al.*, 2020). Quanto aos desfechos dos pacientes com DM, COVID-19 e DCV, 46,2% dos estudos traziam que pacientes com DM eram a maioria internada em UTI, em relação aos não diabéticos; 07 artigos não continham a relação de pacientes que necessitaram de internação na UTI; dentre os sete restantes, somaram-se 398 pacientes internados, nos quais 118 eram diabéticos. Dois destes, não trouxeram a relação de pacientes com DM e sem DM; no entanto, apontaram que, em comparação aos que não eram admitidos na UTI, os que eram, apresentavam mais DCV, hipertensão, DM e idade mais avançada (BHATLA A *et al.*, 2020; LIU M *et al.*, 2021). Ademais, os pacientes com DM eram em sua maioria homens, mais velhos e mais propensos a ter hipertensão, DCV e doenças cerebrovasculares (ABE *et al.*, 2020; AKTER *et al.*, 2020; CHUNG *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2020).

**Fluxograma 1** - Estratégia de busca.

AKTER *et al.*, (2020) relata que além de agravar o DM pré-existente, a Covid-19 também pode desencadear novos casos de DM; no seu estudo, 1,34% dos novos casos ocorreram após a infecção. Ademais, foi possível observar maior mortalidade nos pacientes com DM do que os sem DM nos estudos onde essas duas populações são comparadas, 46,2% dos estudos (ABE *et al.*, 2020; CHUNG *et al.*, 2020; KUNAL *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2020). Mesmo os que não traziam essa comparação, apontavam o DM como uma das variáveis para maior risco de morte, tendo esse risco aumentado quando o paciente tinha DM e DCV concomitante (LI *et al.*, 2020; SHARIF *et al.*, 2021). Em todos, foi possível observar que pacientes com DM apresentavam níveis elevados de biomarcadores relacionados à inflamação. Além disso, pacientes em UTI eram mais propensos a ter concentração elevada de troponina e maiores concentrações de NT-proBNP, dímero D e procalcitonina, marcadores de lesão miocárdica. Um dos estudos apontou padrão parecido em pacientes graves com DM (CHEN *et al.*, 2020; CHEN, QINGXING; XU *et al.*, 2020).

## DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão é encontrar relação entre a COVID-19 e o desenvolvimento ou piora de complicações cardiovasculares do DM. No entanto, verificou-se que ainda são escassos os estudos que exploram essa relação e que tragam resultados claros e específicos para este objetivo.

A lesão cardíaca aguda foi uma das complicações cardiovasculares mais presentes nos

pacientes diabéticos desta revisão. Esta quando provocada por SARS-CoV-2 é mediada a partir da ligação do vírus à proteína ACE-2, abundante em células cardiovasculares para regulação da pressão sanguínea e da contração cardíaca. O contato viral desencadeia uma resposta imune que induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), a qual promove a diferenciação de linfócitos B e proteínas da fase aguda. A infecção, por fim, prejudica o miocárdio, levando a elevação de biomarcadores, como a troponina I e a alterações no eletrocardiograma. CHEN *et al.*, 2020 demonstraram que os marcadores de lesão miocárdica NT-proBNP (fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B) e Troponina I, bem como o marcador de inflamação PCR (Proteína C Reativa) estavam significativamente relacionados com casos da Covid-19 graves e críticos quando em níveis elevados. O NT-proBNP é liberado em situações em que há sobrecarga de pressão nos ventrículos e em resposta à expansão do volume, podendo refletir a inflamação na parede ventricular (WEI *et al.*, 2004).

No estudo de coorte retrospectivo de LALA *et al.*, (2020), pacientes com Troponina I elevada também tinham os marcadores de lesão miocárdica dímero D, lactato desidrogenase e procalcitonina em valores maiores; além de demonstrarem tendências semelhantes em pacientes que tinham COVID-19 associado à hipertensão arterial sistêmica, DM e doença renal crônica, sugerindo a lesão miocárdica também neste grupo. Outro estudo também demonstrou a elevação da Troponina I em 42,6% e do NT-proBNP em 55,6% dos pacientes do estudo (CHEN *et al.*, 2020).

**Tabela 1** - Visão geral dos artigos obtidos na revisão. DM = Diabetes Mellitus.

<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Idioma</i>	<i>Pacientes Com DM</i>	<i>Com Complicação Cardiovascular</i>
<i>Abe, T et al.</i>	2020	Estados Unidos	Observacional	Inglês	71	60
<i>Akter, F et al.</i>	2020	Bangladesh	Observacional	Inglês	146	
<i>Bhatla, A et al.</i>	2020	Estados Unidos	Observacional	Inglês	181	
<i>Chen, C et al.</i>	2020	China	Retrospectivo	Chinês	20	
<i>Chen, Q et al.</i>	2020	China	Retrospectivo	Inglês	25	
<i>Chung, SM et al.</i>	2020	Coreia do Sul	Observacional	Inglês	29	8
<i>Guo, T et al.</i>	2021	China	Retrospectivo	Inglês	19	1
<i>Kunal. S et al.</i>	2020	Índia	Observacional	Inglês	35	20
<i>Lala, A et al.</i>	2020	Estados Unidos	Observacional	Inglês	719	
<i>Li, Y et al.</i>	2020	China	Retrospectivo	Inglês	132	8
<i>Liu, M et al.</i>	2020	China	Observacional	Inglês	78	
<i>Sharif, N et al.</i>	2021	Bangladesh	Observacional	Inglês	261	
<i>Yan, Y et al.</i>	2020	China	Observacional	Inglês	48	

As comorbidades mais presentes em pacientes DM com COVID-19 são hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares e doença renal crônica (EMAMI *et al.*, 2020). Pacientes com comorbidades subjacentes como DM, DCV e Doenças dos Sistema Nervoso estão mais associados a desenvolver COVID-19 grave. No estudo observacional retrospectivo de 799 pacientes, em Bangladesh, alta letalidade estava relacionada com pacientes mais velhos (> 50 anos), com DCV (incluindo arritmia cardíaca, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca congestiva), portadores de DM e do sexo masculino. A maior taxa de letalidade (94.3%) era de pacientes com COVID-19, DM e DCV, mostrando a preocupação e cuidado que se deve ter no manejo e avaliação desses pacientes (SHARIF *et al.*, 2021). Ainda não é possível explicar o principal motivo do aumento da gravidade da

COVID-19 nesses pacientes; alguns mecanismos que aumentam a vulnerabilidade do paciente diabético são: o ambiente de inflamação crônica, aumento da afinidade de ligação e entrada eficiente do vírus, aumento da expressão da enzima conversora da angiotensina-2 (ECA-2), diminuição da depuração viral e aumento das chances de distúrbios de tempestade de citocinas (ABU-FARHA *et al.*, 2020).

Por fim, um dos estudos desta revisão evidenciou que a Covid-19 pode não apenas agravar o quadro de DM, mas também desencadear novos casos (AKTER *et al.*, 2020). Um estudo de meta-análise com mais de 3700 pacientes mostrou a proporção de 14,4% novos casos de DM em pacientes hospitalizados, além de elucidar o risco maior de mau prognóstico de COVID-19 do que a ausência de DM ou DM pré-existente (SATHISH *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

O presente estudo, ao avaliar o montante de artigos incluídos, admite haver relação entre COVID-19, doenças cardiovasculares e DM, sendo estas comorbidades consideradas fatores de maior letalidade para a doença. Entretanto, os dados coletados são qualitativamente insuficientes para determinar a intensidade dessa correlação, há a necessidade de mais estudos com enfoque na análise dessa população e nos desfechos e repercussões a médio e longo prazo do dano endotelial e do ambiente imunológico causado pelo vírus.

## REFERÊNCIAS

1. ABE, TEMIDAYO; EGBUCHE, OBIORA; IGWE, JOSEPH; et al. Cardiovascular complications in COVID-19 patients with or without diabetes mellitus. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, v. 4, n. 2, 2020. doi: 10.1002/edm.2.218.
2. ABU-FARHA, M; AL-MULLA, F; THANARAJ, T et al. Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.576818.
3. AKTER, F; MANNAN, A; MEHEDI, H.M. Hamidullah; et al. Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 14, n. 6, p. 2031–2038, 2020. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.016 .
4. BHATLA, Anjali; MAYER, Michael M.; ADUSUMALLI, Srinath; et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*, v. 17, n. 9, p. 1439–1444, 2020. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016
5. CHEN C;CHEN C;YAN JT;ZHOU N;ZHAO JP;WANG DW. [Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, v. 48, n. 7, 2020. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123 .
6. CHEN, Qingxing; XU, Lili; DAI, Yongbin; et al. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID -19. *Clinical Cardiology*, v. 43, n. 7, p. 796–802, 2020. <https://doi.org/10.1002/clc.23384> .
7. CHO, N. H.; SHAW, J. E.; KARURANGA, S.; HUANG, Y. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 138, p. 271–281, Apr 2018.
8. CHUNG, Seung Min; LEE, Yin Young; HA, Eunyeong; et al. The Risk of Diabetes on Clinical Outcomes in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 44, n. 3, p. 405, 2020. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0105>.
9. DRIGGIN, Elissa; MADHAVAN, Mahesh V.; BIKDELI, Behnood; et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, n. 18, p. 2352–2371, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031 .
10. EJAZ, Hasan; ALSRHANI, Abdullah; ZAFAR, Aizza; et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, v. 13, n. 12, p. 1833–1839, 2020. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
11. EMAMI, Amir; AKBARI, Ali; BASIRAT, Atefeh; et al. The role of comorbidities on mortality of COVID-19 in patients with diabetes. *Obesity Medicine*, v. 25, p. 100352, 2021. doi: 10.1016/j.obmed.2021.100352 .
12. GENG, Y. J.; WEI, Z. Y.; QIAN, H. Y.; HUANG, J. et al. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc Pathol*, 47, p. 107228, Jul-Aug 2020.
13. GUO, Ting; SHEN, Qinxue; OUYANG, Xiaoli; et al. Clinical Findings in Diabetes Mellitus Patients with COVID-19. *Journal of Diabetes Research*, v. 2021, p. 1–7, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/7830136>.
14. HUSSAIN, A.; BHOWMIK, B.; DO VALE MOREIRA, N. C. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*, 162, p. 108142, Apr 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
15. KUNAL, Shekhar; SHARMA, Shashi Mohan; SHARMA, Sohan Kumar; et al. Cardiovascular complications and its impact on outcomes in COVID-19. *Indian Heart Journal*, v. 72, n. 6, p. 593–598, 2020. doi: 10.1016/j.ihj.2020.10.005.
16. LALA, Anuradha; JOHNSON, Kipp W.; JANUZZI, James L.; et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 76, n. 5, p. 533–546, 2020. doi: 10.1016/j.jahj.2020.10.005
17. LI, Yumin; HAN, Xiaoyu; ALWALID, Osamah; et al. Baseline characteristics and risk factors for short-term outcomes in 132 COVID-19 patients with diabetes in Wuhan China: A retrospective study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 166, p. 108299, 2020. doi:10.1016/j.diabres.2020.108299
18. LIU, Mingyu; HAN, Shuolong; LIAO, Qiaohong; et al. Outcomes and prognostic factors in 70 non-survivors and 595 survivors with COVID-19 in Wuhan, China. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2021. doi:10.1111/tbed.13969.
19. LÓPEZ-DÍEZ, Raquel; EGAÑA-GORROÑO, Lander; SENATUS, Laura; et al. Diabetes and Cardiovascular Complications: The Epidemics Continue. *Current Cardiology Reports*, v. 23, n. 7, 2021. doi:10.1007/s11886-021-01504-4.
20. PAL, Rimesh ; BHADADA, Sanjay K. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 14, n. 4, p. 513–517, 2020. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049.
21. PETRIE, J.R; GUZIK, T.J; TOUYZ, R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, May, 2018, Pages 575-584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
22. SATHISH, Thirunavukkarasu; KAPOOR, Nitin; CAO, Yingting; et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 23, n. 3, p. 870–874, 2020. <https://doi.org/10.1111/dom.14269>.
23. SHAMSEER, L.; MOHER, D.; CLARKE, M.; et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, v. 349, n. jan02 1, p. g7647–g7647, 2015. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
24. SHARIF N, AHMED SN, OPU RR, et al. Prevalence and impact of diabetes and cardiovascular disease on clinical outcome among patients with COVID-19 in Bangladesh. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2021 May-Jun;15(3):1009-1016. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.005.
25. TADIC, M.; CUSPIDI, C.; SALA, C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*, May 29 2020. <https://doi.org/10.1111/jch.13912>
26. TROUGAKOS, IP.; STAMATELOPOULOS, K; TERPOS, E; et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *Journal of Biomedical Science*, v. 28, n. 1, 2021. doi:10.1186/s12929-020-00703-5.
27. WEI, Gao; SHIWEN, Wang; YUSHENG, Zhao. . Fragment N-terminal situation of brain natriuretic peptide in cardiovascular disease research applications. *Chinese Journal of Cardiology*, [s. l.],

v. 32, ed. 8, p. 759-761, 14 out. 2004. DOI:10.3760/j:issn:0253-3758.2004.08.032

28. WILLIAMS, R; COLAGIURI, S; ALMUTAIRI, R; MONTOYA, P.A. et al. Diabetes Atlas: Global. International Diabetes Federation. Ninth edition. 2019.
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: Situation by Region, Country, Territory & Area. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/table>. Acesso em: 28 out. 2021.
30. YAN, Yongli; YANG, Yan; WANG, Fen; et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, v. 8, n. 1, p. e001343, 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>.
31. ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 8 dez. 2017. DOI:10.1038/nrendo.2017.151

Submetido:30.11.2021

Aceito:02.03.2022