



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BÁRBARA PINTO FERREIRA

**INFLUÊNCIA DO CONTROLO GLICÉMICO NO PROGNÓSTICO DA INFEÇÃO
PELO SARS-COV-2 EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

CO-ORIENTADOR: DR^a JOANA SARAIVA

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR MIGUEL MELO

2022

**INFLUÊNCIA DO CONTROLO GLICÉMICO NO PROGNÓSTICO DA INFEÇÃO
PELO SARS-COV-2 EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS**

INFLUENCE OF GLYCEMIC CONTROL ON THE PROGNOSIS OF SARS-COV-2
INFECTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Bárbara Pinto Ferreira^{1,2}

Joana Carina De Pinho Marques Saraiva, MD^{1,3}

José Miguel Lourenço Aviz Miranda De Melo, MD, PhD^{1,4}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² barbarpferreira@gmail.com, Largo José de Sousa, 4805-080 Caldelas

³ joanacpmsaraiva@gmail.com, Praceta Mota Pinto, 3004-361 Coimbra

⁴ endocdiab@chuc.min-saude.pt, Praceta Mota Pinto, 3004-361 Coimbra

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT.....	6
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
ÍNDICE DE TABELAS.....	8
INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAIS E MÉTODOS	10
DISCUSSÃO.....	11
1. Diabetes Mellitus.....	11
2. COVID-1	12
3. Diabetes Mellitus e COVID-19.....	13
4. Hiperglicemia	14
5. Fisiopatologia.....	14
6. Alterações laboratoriais.....	17
7. Controlo glicémico no internamento	18
8. Abordagem	22
CONCLUSÃO	26
AGRADECIMENTOS.....	27
REFERÊNCIAS	28

RESUMO

A DM é uma das doenças endócrinas crónicas mais comuns em Portugal e no mundo. Atualmente, no contexto da pandemia pelo SARS-CoV-2, a DM pode associar-se a quadros graves de COVID-19, o que coloca os doentes com DM no grupo de risco para doença grave e morte. Por este motivo, é muito importante perceber quais os fatores que podem influenciar o prognóstico destes doentes para que se possam implementar medidas eficazes na prevenção das complicações associadas.

Este trabalho tem como objetivo resumir e analisar informação científica já publicada de modo a esclarecer se um controlo glicémico adequado, durante o internamento, pode influenciar positivamente o prognóstico da infeção por SARS-CoV-2 em doentes com DM1 e DM2. Trata-se de um artigo de revisão narrativa com base na literatura publicada até dezembro de 2021. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed.

Em doentes com DM1 e DM2 podem também estar presentes comorbilidades como a hipertensão arterial, doença coronária, insuficiência renal crónica, insuficiência cardíaca crónica e obesidade, que também pioram o prognóstico da infeção por SARS-CoV-2. Por este motivo, o papel da DM na COVID-19 sobrepõe-se muitas vezes com o papel das restantes comorbilidades. Doentes com DM e COVID-19 parecem ter alterações ao nível do SRAA, do metabolismo da glicose e ainda da resposta imune e inflamatória. No contexto da COVID-19, pode ocorrer hiperglicemia em doentes com e sem diagnóstico prévio de DM. Nos doentes sem diagnóstico prévio de DM, a hiperglicemia ocorre como resposta ao stresse. A hiperglicemia tem mostrado ser um forte fator preditivo do prognóstico em doentes hospitalizados com COVID-19, tanto em doentes com DM como sem DM. Doentes com COVID-19 que apresentam hiperglicemia na admissão hospitalar e durante o internamento têm maior risco de desenvolver doença grave e maior necessidade de tratamento de suporte, em comparação com doentes com valores de glicemia inferiores a 140 mg/dL.

Deve-se otimizar a monitorização e abordagem da hiperglicemia em doentes com DM internados com COVID-19. A insulina é a terapêutica de eleição para controlar os níveis de glicose no sangue dos doentes internados com COVID-19. O alvo terapêutico para a glicemia deve situar-se entre 70 e 140 mg/dL e evitar ultrapassar os 180mg/dL. Um controlo glicémico adequado está associado a melhores prognósticos, com menos alterações laboratoriais, tanto em doentes com DM como em doentes sem DM.

Palavras-chave

SARS-CoV-2; COVID-19; Diabetes Mellitus; Controlo Glicémico; Hiperglicemia

Abreviaturas

ARA II – Antagonista dos Recetores da Angiotensina II

ARDS – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

CID – Coagulação Intravascular Disseminada

COVID-19 - Doença do Coronavírus 2019

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

RECA2 – Recetor da Enzima de Conversão da Angiotensina 2

HbA1c – Hemoglobina Glicada A1c

IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

IL-6 – Interleucina 6

LDH – Desidrogenase Láctica

NK – *Natural Killer*

PCR – Proteína C Reativa

SARS-CoV-2 - Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VS – Velocidade de Hemossedimentação

WHO – *World Health Organization*

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is one of the most common chronic endocrine diseases in Portugal and in the world. Currently, in the context of the SARS-CoV-2 pandemic, Diabetes Mellitus can be associated with severe cases of COVID-19, which places patients with Diabetes Mellitus at risk for serious illness and death. For this reason, it is very important to understand which factors can influence the prognosis of these patients so that effective measures can be implemented in the prevention of associated complications.

This work aims to summarize and analyze published scientific information in order to clarify whether adequate glycemic control during hospitalization can positively influence the prognosis of SARS-CoV-2 infection in patients with Diabetes Mellitus type 1 and type 2. This is a narrative review article based on the literature published up to December 2021. The search was performed on the PubMed database.

In patients with Diabetes Mellitus type 1 and type 2, comorbidities such as arterial hypertension, coronary heart disease, chronic renal failure, chronic heart failure and obesity may also be present, which also worsen the prognosis of SARS-CoV-2 infection. For this reason, the role of Diabetes Mellitus in COVID-19 often overlaps with the role of other comorbidities. Patients with Diabetes Mellitus and COVID-19 seem to have changes in the renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and also in the immune and inflammatory response. In the context of COVID-19, hyperglycemia may occur in patients with and without a previous diagnosis of Diabetes Mellitus. In patients without a previous diagnosis of Diabetes Mellitus, hyperglycemia occurs in response to stress. Hyperglycemia has been shown to be a strong predictor of prognosis in hospitalized patients with COVID-19, both in patients with and without Diabetes Mellitus. Patients with COVID-19 who have hyperglycemia at hospital admission and during hospitalization are at greater risk of developing severe disease and are in greater need of supportive care, compared with patients with blood glucose levels below 140 mg/dL.

Monitoring and management of hyperglycemia in patients with Diabetes Mellitus hospitalized with COVID-19 should be optimized. Insulin is the therapy of choice to control blood glucose levels in patients hospitalized with COVID-19. The therapeutic target for blood glucose should be between 70 and 140 mg/dL and avoid exceeding 180mg/dL. Adequate glycemic control is associated with better prognosis, with fewer laboratory changes, both in patients with Diabetes Mellitus and in patients without Diabetes Mellitus.

Key words

SARS-CoV-2; COVID-19; Diabetes Mellitus; Glycemic control; Hyperglycemia

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da pesquisa.....	10
Figura 2 - Possíveis alterações laboratoriais em doentes com DM internados com COVID-19.....	17

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da WHO da COVID-19 quanto à gravidade.....	12
---------------------------------------------------------------------	----

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) é uma pandemia causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). A elevada mortalidade associada a esta pandemia reflete a sua severidade.(1–3)

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças endócrinas crónicas mais comuns em Portugal e no mundo.(4) Doentes com DM têm maior predisposição para quadros graves de COVID-19 com maior risco de morte. (5) Para além disso, doentes com DM apresentam frequentemente outras comorbilidades associadas que também pioram o prognóstico. (6) É importante saber identificar doentes com quadros graves de COVID-19 e perceber quais as complicações que se podem desenvolver neste contexto clínico. No caso particular da DM, é também importante conhecer as formas de descompensação da doença, em particular a hiperglicemia.

A DM e a hiperglicemia são dois fatores de risco importantes para admissão no internamento e na unidade de cuidados intensivos (UCI) e para morte no contexto da COVID-19.(1–3,5–9) A hiperglicemia surge frequentemente em doentes com DM, mas também pode surgir em doentes sem diagnóstico prévio de DM, como resposta ao stress no contexto da COVID-19. (3,6,8) Vários estudos demonstraram que a presença de valores elevados de glicose no sangue está associada a um aumento da mortalidade em doentes admitidos com doença infecciosa. (1) Possíveis mecanismos para esse aumento da mortalidade incluem alterações na coagulação e imunidade e também sobreprodução de citocinas inflamatórias, todos eles induzidos pela hiperglicemia.(1,3)

O controlo glicémico em doentes com COVID-19, em contexto hospitalar, nem sempre é ideal e por isso deve-se melhorar a monitorização e a abordagem destes doentes durante o internamento.(6)

Este trabalho consiste numa revisão narrativa de artigos já publicados e tem como objetivo esclarecer se existe uma relação positiva entre um controlo glicémico adequado e o prognóstico da COVID-19 em doentes com DM, nomeadamente DM tipo 1 e 2.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa da bibliografia foi feita na base de dados PubMed e inclui artigos publicados até dezembro de 2021. Foi feita a seguinte pesquisa: (“COVID-19” [MeSH] OR “SARS-CoV-2” [MeSH]) AND (“glycemic control” [MeSH] OR “blood glucose” [MeSH] OR “hyperglycemia” [MeSH]) AND (“diabetes mellitus” [MeSH]).

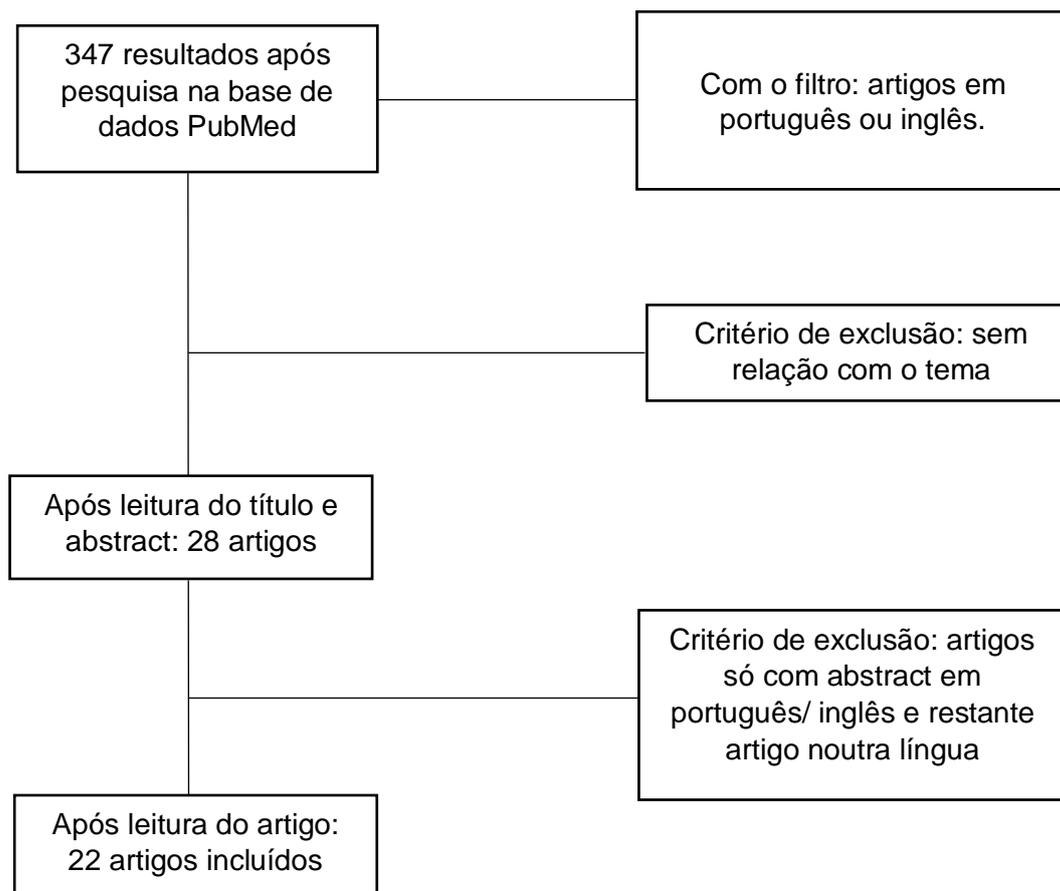


Figura 1 - Fluxograma da pesquisa

Para a realização deste trabalho foram também consultadas outras fontes de informação como websites nacionais e internacionais de referência – *World Health Organization*, Direção-Geral de Saúde de Portugal, *American Diabetes Association*, Sociedade Portuguesa de Diabetologia e ainda o Livro *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

DISCUSSÃO

1. Diabetes Mellitus

A DM é uma das doenças endócrinas crónicas mais comuns em Portugal e no mundo e é caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue.

Os critérios de diagnóstico de DM, de acordo com a Norma DGS N.º 002/2011, de 14/01/2011, são os seguintes: (10)

- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l);
- Sintomas clássicos de descompensação + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l);
- Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral com 75g de glicose;
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5$ %.

A prevalência da DM aumenta muito com a idade, atingindo ambos os sexos e todas as idades. Em Portugal, a representatividade da DM no contexto dos doentes internados no Sistema Nacional de Saúde tem crescido nos últimos anos, nomeadamente nos internamentos com uma duração superior a 24h. Doentes com DM apresentam maior mortalidade intra-hospitalar. A DM está associada a aumento da mortalidade e conseqüentemente a uma diminuição da esperança média de vida destes doentes. (4)

Existem vários tipos de DM, etiologicamente distintos. (11) Este trabalho tem como objetivo perceber o impacto do controlo glicémico no prognóstico da COVID-19 em doentes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) que são os tipos mais comuns de DM.

Doentes com DM podem desenvolver várias complicações, tanto agudas como crónicas. As complicações agudas ocorrem quando há um aumento ou diminuição acentuados dos níveis de glicose no sangue, que por sua vez originam quadros clínicos graves e colocam a vida do doente em risco. As principais complicações agudas da DM são a hipoglicemia, cetoacidose diabética e coma hiperglicémico hiperosmolar. Por outro lado, as complicações crónicas devem-se a níveis de glicose no sangue persistentemente elevados, mas muitas vezes assintomáticos, que levam à lesão de órgãos e tecidos. As complicações crónicas da DM podem ser macrovasculares, pelos

fatores de risco que acompanham a DM tal como a hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia, ou microvasculares, devido à hiperglicemia crónica. As complicações macrovasculares mais comuns são a doença arterial coronária, doença cerebrovascular, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca. Estas complicações são mais comuns na DM2. As complicações microvasculares mais comuns são a nefropatia diabética, retinopatia diabética, neuropatia diabética e pé diabético. As complicações da DM podem ser a manifestação que leva ao diagnóstico da DM, no caso da DM2 é mais comum a manifestação ser uma complicação crónica da doença, e no caso da DM1 é mais comum a primeira manifestação ser uma complicação aguda, em específico a cetoacidose diabética. (12)

2. COVID-1

A COVID-19 é uma pandemia causada pelo SARS-CoV-2. Surgiu pela primeira vez na cidade de Wuhan, China, e a partir daí ocorreu uma rápida disseminação mundial do vírus. (13) A clínica varia conforme a gravidade, podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas como febre, tosse e dispneia. Consoante a gravidade dos sintomas pode ser necessário admitir os doentes no internamento ou na UCI. A *World Health Organization* (WHO) classifica a COVID-19 quanto à gravidade em ligeira, moderada ou grave (*Tabela 1*). (14)

Tabela 1 - Classificação da WHO da COVID-19 quanto à gravidade. Adaptado de (14).

Ligeira	Moderada	Grave
Ausência de sintomas moderados ou graves.	Saturação de oxigénio < 90% em ar ambiente; Sinais de pneumonia; Sinais de dificuldade respiratória grave.	Requer medidas de suporte de vida; Síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS).

O risco de desenvolver um quadro grave de COVID-19 é maior em doentes com idade avançada, hipertensão arterial, DM1 e DM2, doença cardiovascular, obesidade, doenças do sistema nervoso, insuficiência renal crónica e doenças pulmonares crónicas. (1–3,13,15,16)

3. Diabetes Mellitus e COVID-19

A DM é uma comorbilidade comum em doentes com COVID-19 e um fator de risco para quadros graves da doença e morte. (6) Doentes com DM2 apresentam maior percentagem de doença grave com maior incidência de febre, tosse, fadiga, dispneia e necessidade de internamento, em comparação com doentes sem DM.(2,3) Cai Y et al. (8) realizaram uma análise retrospectiva com 941 doentes em Wuhan, China, e descobriram uma relação positiva entre o diagnóstico prévio de DM e a mortalidade de doentes que desenvolveram quadro de COVID-19. No entanto, a história pessoal de DM não é um fator de risco independente para morte em doentes com COVID-19. Doentes com DM, especialmente DM2, são geralmente doentes mais velhos e com maior incidência de comorbilidades e complicações comparados com doentes sem DM. As comorbilidades normalmente associadas à DM, e com maior incidência na DM2, são a hipertensão arterial, doença coronária, doença renal crónica e insuficiência cardíaca crónica que também afetam a mortalidade por COVID-19. Assim, o papel da DM como fator de risco independente na mortalidade da COVID-19 está sobreposto com o papel das outras comorbilidades presentes. (2,8)

Não existem muitos estudos focados apenas na relação entre a DM1 e a COVID-19. O'Malley G et al. (9), analisaram as características de 113 doentes adultos (> 19 anos) com DM1 nos Estados Unidos da América e a sua relação com hospitalizações por COVID-19. Dos 113 doentes, 58 necessitaram de hospitalização dos quais 26 foram admitidos na UCI e 5 morreram. O estudo concluiu que a DM1 aumenta a mortalidade e morbidade dos doentes com COVID-19 e que estes doentes têm mais probabilidade de necessitarem de internamento hospitalar. Isto pode dever-se ao maior risco que estes doentes têm de desenvolver cetoacidose diabética e hipoglicémia severa. As comorbilidades mais frequentemente associadas aos doentes com DM1 neste estudo foram a hipertensão arterial, doença renal crónica, doença cardiovascular, obesidade e asma.

As complicações mais comuns decorrentes da COVID-19 em doentes com DM são a síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), lesão cardíaca aguda, lesão renal aguda, coagulação intravascular disseminada (CID) e choque séptico. (2,8)

4. Hiperglicemia

A hiperglicemia é definida pelo aumento dos níveis de glicose no sangue: glicémia capilar pré-prandial ≥ 140 mg/dL ou 7,77 mmol/L ou glicémia capilar pós-prandial ≥ 180 mg/dL ou 10 mmol/L. (17)

Cai Y et al. (8) e Wang S et al. (18) consideraram uma glicemia capilar pré-prandial ≥ 126 mg/dL ou 7 mmol/L como fator de risco independente em doentes hospitalizados com COVID-19, com e sem DM.

Em Portugal, a hiperglicemia nos doentes hospitalizados tem sido definida como qualquer valor de glicemia superior a 140 mg/dL. (19) A hiperglicemia pode ocorrer em doentes com diagnóstico prévio de DM ou naqueles em quem a DM ainda não tinha sido diagnosticada. Pode ocorrer ainda no contexto de doença aguda, como é o caso da COVID-19, com posterior resolução na alta hospitalar. Alguns doentes com COVID-19 e sem diagnóstico prévio de DM desenvolvem hiperglicemia aguda em resposta ao stress após a infeção por SARS-CoV-2. (3,6,8)

A hiperglicemia tem mostrado ser um forte fator preditivo de mau prognóstico em doentes hospitalizados com COVID-19, tanto em doentes com DM como sem DM. (1,7) A hiperglicemia é um marcador conhecido de doença grave e com associação a mau prognóstico em doentes com COVID-19. (7) Doentes com COVID-19 que apresentam hiperglicemia na admissão hospitalar e durante o internamento exibem uma maior incidência de doença grave em comparação com os doentes que apresentam valores de glicemia inferiores a 140 mg/dL.(1,7,20)

5. Fisiopatologia

Existem vários mecanismos associados à infeção por SARS-CoV-2 em doentes com DM que podem piorar o prognóstico. Estes mecanismos têm influência ao nível do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), do metabolismo da glicose e da resposta imunológica e inflamatória. (13)

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O SRAA é um sistema neuroendócrino complexo responsável pela modulação do equilíbrio hidroeletrolítico e pela regulação da pressão arterial. O SARS-CoV-2 utiliza o recetor da enzima de conversão da angiotensina 2 (RECA2), que faz parte do SRAA, para entrar nas células e posteriormente se replicar. (13) A glicoproteína S na superfície do SARS CoV-2 liga-se ao RECA2, isso permite a entrada do vírus através da digestão proteolítica pela protease TMPRSS2. (21) Assim, as células que expressam maior quantidade deste recetor estão mais suscetíveis à entrada do vírus. O RECA2 existe nas células do sistema respiratório, rins, intestino, miocárdio, endotélio e pâncreas. (13,22) Doentes com DM parecem ter maior expressão deste recetor e isso pode explicar a maior suscetibilidade para a infeção por SARS-Cov-2. (21,22)

A infeção por SARS-CoV-2 parece causar destruição reversível das células beta pancreáticas, através do RECA2. (23) Isto provoca alterações do metabolismo da glicose com o aparecimento de hiperglicemia transitória como consequência da infeção por SARS-CoV-2. (22,23)

O SARS-CoV-2 pode entrar nas células endoteliais através do RECA2. Uma vez dentro das células endoteliais vai replicar-se e causar infiltração de células inflamatórias, apoptose das células endoteliais e trombose microvascular. Estas alterações endoteliais podem explicar complicações cerebrovasculares em doentes jovens. (13)

Metabolismo da glicose

O SARS-CoV-2 parece causar destruição das células beta pancreáticas e consequentemente levar a um défice de insulina. (6) Em doentes com DM pré-existente, este défice de insulina leva a uma descompensação aguda da DM com hiperglicemia. (23) Doentes com DM e COVID-19 apresentam muitas vezes um aumento rápido das necessidades diárias de insulina. Alguns doentes podem até desenvolver cetoacidose diabética, que é mais comum em doentes com DM1, mas também pode ocorrer em doentes com DM2. (13)

Níveis elevados de glicose no sangue estão relacionados com o aumento da replicação do SARS-CoV-2, ou seja, a hiperglicemia facilita a proliferação do vírus. (13) A hiperglicemia pode prejudicar a resposta imunológica e exacerbar a resposta inflamatória que se reflete muitas vezes pelo aumento dos níveis de citocinas inflamatórias. (13)

Resposta imune e inflamatória

A entrada do SARS-CoV-2 nas células provoca uma resposta inflamatória com recrutamento de linfócitos T *helper* que vão produzir interferão γ . Isto leva à produção de mais citocinas inflamatórias. (21) Doentes com quadros graves de COVID-19 podem experienciar uma *cytokine storm* – produção excessiva e descontrolada de marcadores inflamatórios, seguido de uma resposta inflamatória anormal. Esta complicação é potencialmente fatal uma vez que leva a lesão dos órgãos e falência multiorgânica. (13,21) Em doentes com DM há uma maior produção de citocinas inflamatórias, como é o caso da interleucina 6 (IL-6), o que vai aumentar o risco de ocorrer uma *cytokine storm*. (6,13,16,21)

A atividade das células *Natural Killer* (NK) parece estar diminuída em doentes com DM2 em comparação com doentes com tolerância normal à glicose ou pré-diabetes. E ainda, os níveis de HbA1c mostraram ser um fator preditor da atividade das células NK em doentes com DM2. Estes doentes têm uma atividade baixa de células NK o que contribui para o aumento da suscetibilidade à COVID-19 e pior prognóstico, em comparação com doentes sem DM. (13)

A COVID-19 pode evoluir para ARDS, que é acompanhada por um aumento dos marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VS). (13)

Os D-dímeros e a IL-6 estão fortemente associados a uma maior mortalidade em doentes com COVID-19. (1) Nos doentes com DM os valores de D-dímeros e IL-6 estão significativamente aumentados, o que indica uma maior predisposição para um estado de hipercoagulabilidade e inflamação. (1,2) Para além disso existe também uma relação positiva entre valores de glicose aumentados no sangue e níveis aumentados de IL-6 e D-dímeros. (1) Desta forma, os valores de glicose aumentados no sangue associados ao estado de inflamação e de hipercoagulabilidade mostraram piorar o prognóstico em doentes com DM internados com COVID-19. (1,2,6) Doentes com COVID-19 apresentam-se muitas vezes com aumento dos níveis de D-dímeros, ferritina e IL-6 o que parece contribuir também para o aumento do risco de complicações macro e microvasculares em doentes com DM. As complicações macro e microvasculares estão associadas a aumento do risco de morte em doentes com COVID-19. (13)

As alterações verificadas ao nível da resposta imune e inflamatória, assim como a hiperglicemia, associam-se a quadros mais graves de COVID-19, mas também tornam estes doentes mais suscetíveis a infeções secundárias, que vão agravar ainda mais a sua clínica. (22)

6. Alterações laboratoriais

Doentes com DM admitidos no hospital com COVID-19 apresentam níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, incluindo a desidrogenase láctica (LDH), PCR, procalcitonina, VS, ferritina sérica e IL-6, e também níveis elevados de D-dímeros, que traduzem um estado de hipercoagulabilidade. Apresentam também leucocitose com neutrofilia e linfopenia, níveis mais elevados de glicose no sangue e valores mais elevados de HbA1c. (2,6,21,24) As alterações laboratoriais que se podem encontrar em doentes com DM internados por COVID-19 encontram-se resumidas na *Figura 2*.

Valores de HbA1c superiores a 6,5% estão associadas a inflamação, hipercoagulabilidade e ainda a baixos níveis de saturação de oxigénio em doentes com COVID-19. Níveis de ferritina sérica, PCR e VS apresentam uma relação positiva com a HbA1c. (9,24)

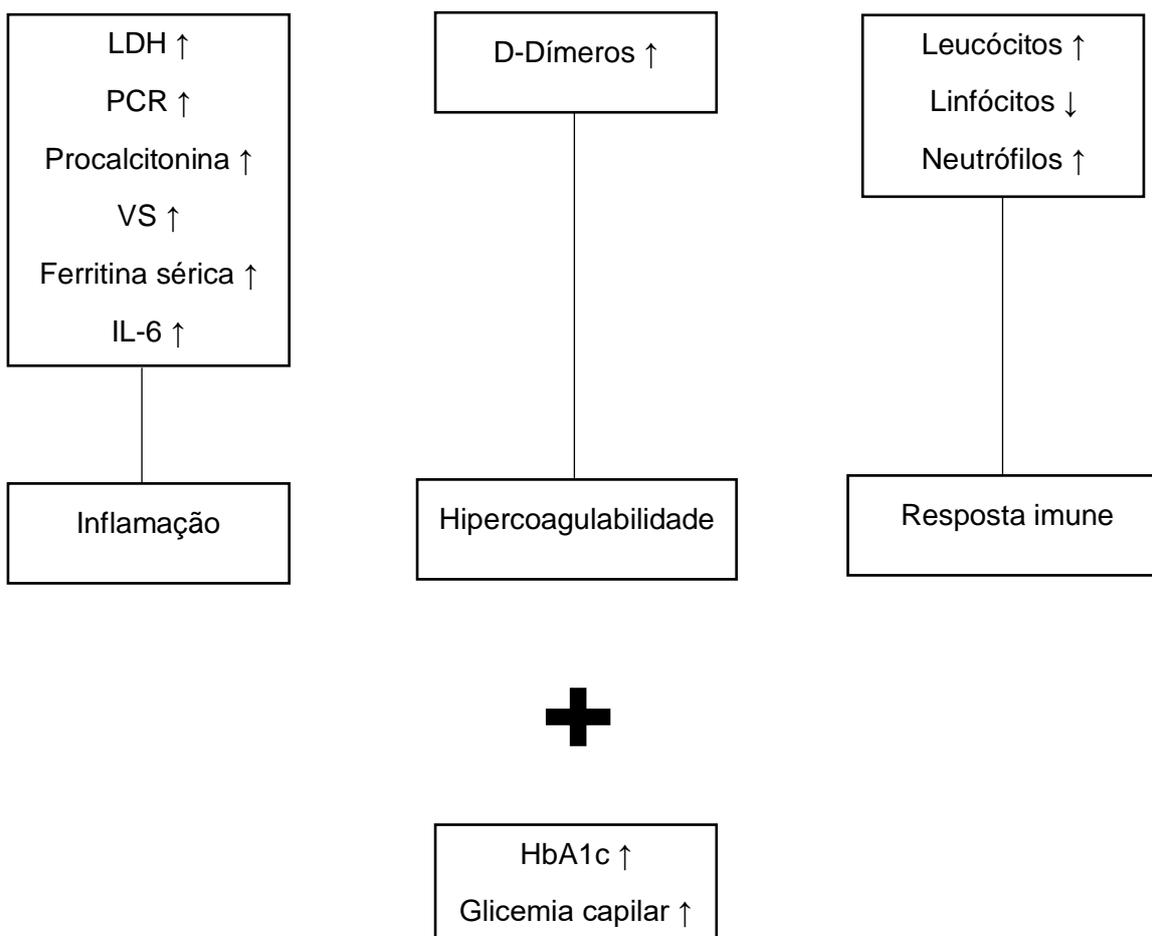


Figura 2 - Possíveis alterações laboratoriais em doentes com DM internados com COVID-19.

7. Controlo glicémico no internamento

Hemoglobina A1c

Determinar o valor de HbA1c depois da admissão hospitalar parece ser importante para avaliar indiretamente o nível de inflamação e hipercoagulabilidade e dessa forma, avaliar o prognóstico dos doentes admitidos com COVID-19. (9,24) Uma vez que a HbA1c é um indicador de controlo glicémico de longo prazo vai também ajudar na distinção entre doentes com DM prévia à infeção por SARS-CoV-2 daqueles com hiperglicemia aguda causada por stresse na sequência da infeção por SARS-CoV-2. (9,18,24) Valores de HbA1c superiores a 7% em doentes com DM prejudicam a função pulmonar em comparação com doentes com valores de HbA1c inferiores a 7%. (3)

Apesar de alguns estudos defenderem que a HbA1c parece ter uma relação positiva com estados de inflamação e hipercoagulabilidade, não existe um consenso absoluto nesse tópico. Raoufi M et al. (25) dividiram 132 doentes com COVID-19 em dois grupos “bem controlados” e “mal controlados” com base na HbA1c, sendo que os “bem controlados” apresentavam valores de HbA1c iguais ou inferiores a 7% e os “mal controlados” valores superiores a 7%. Não foram observadas diferenças significativas no prognóstico nem nos exames de imagem dos dois grupos. Não se conseguiu estabelecer uma relação entre a HbA1c e o prognóstico destes doentes. Apesar de nem todos os estudos concordarem que existe uma relação entre a HbA1c e o prognóstico de doentes com DM e COVID-19, não deixa de ser relevante a medição da HbA1c para a distinção entre doentes com DM prévia e doentes com hiperglicemia aguda. (16) No estudo conduzido por Raoufi M et al. (25) só foram avaliados os valores de HbA1c e não foram usadas outras medidas que refletem melhor a natureza dinâmica da glicemia. A HbA1c não avalia as variações da glicemia, apenas reflete uma média desses valores nos últimos 3 meses, o que não permite compreender as variações da glicemia durante o internamento. (26) É, por isso, um estudo que só se baseia no controlo glicémico antes da infeção por SARS-COV-2. Um doente com DM com bom controlo glicémico nos últimos 3 meses pode descompensar e desenvolver hiperglicemia durante o internamento, assim como um doente sem DM pode desenvolver hiperglicemia aguda como resposta ao stresse no contexto da COVID-19. Grandes variações da glicemia durante internamento parecem ter um maior impacto no prognóstico destes doentes do que a HbA1c isoladamente. (7,8,27)

Hipoglicemia

A maior prioridade em qualquer doente com DM é o controlo dos níveis de glicose. (28) Tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia estão associadas a piores prognósticos em doentes com COVID-19 e DM pré-existente.(1,5,7) A hipoglicémia é definida como valores de glicose baixos no sangue. Trata-se de hipoglicemia quando a glicemia é inferior 70 mg/dL ou 3,9 mmol/L e hipoglicemia grave quando a glicemia é inferior a 54 mg/dL ou 3 mmol/L. (17) Nos doentes internados com COVID-19, ocorre com mais frequência hipoglicemia e hipoglicemia grave em doentes com DM e/ou hiperglicemia do que em doentes sem DM e sem hiperglicemia. Isto pode ser explicado pela existência de um controlo glicémico muito rígido. (2,16) A hipoglicemia grave aumenta a mortalidade, a incidência de lesões multiorgânicas e a necessidade de terapêutica. (2,5) No estudo conduzido por Klonoff D et al. (7), os doentes que experienciaram hipoglicemia apresentaram um risco 2 vezes maior de morte.

Valores alvo

Não existe um consenso nos valores alvo ideais para a glicemia capilar, no contexto do internamento por COVID-19. Wang S et al. (18) defendem que valores de glicémia ≥ 126 mg/dL são um fator preditor de morte em 28 dias em doentes com COVID-19, sem diagnóstico prévio de DM. No estudo conduzido por Cai Y et al. (8) mostrou-se que uma glicémia ≥ 126 mg/dL era um fator preditor de mortalidade em doentes com COVID-19, independentemente de existir história prévia de DM ou não. Quando agrupados por valores de glicemia, doentes com glicemia ≥ 126 mg/dL necessitaram de mais tratamento em relação a doentes com glicemia < 126 mg/dL.

Sardu C et al. (1) e Klonoff D et al. (7) defendem que doentes com valores de glicose no sangue superiores a 140 mg/dL no momento da admissão hospitalar apresentam piores evoluções durante o internamento. Segundo o estudo conduzido por Sardu C et al. (1), independentemente de existir um diagnóstico prévio de DM, os doentes admitidos no hospital com hiperglicemia (≥ 140 mg/dL) apresentam valores de IL-6 e D-dímeros mais elevados em comparação com os doentes com valores de glicemia inferiores a 140 mg/dL e mesmo durante o internamento esta associação mantém-se. Um controlo glicémico adequado (glicemia < 140 mg/dL) imediatamente após a admissão no hospital e durante todo o internamento está associado a uma redução significativa das citocinas inflamatórias e do estado de hipercoagulabilidade, avaliados através dos valores de IL-6 e D-dímeros, respetivamente. No estudo conduzido por Klonoff D et al. (7), mais de 50% dos doentes com hiperglicemia (≥ 140

mg/dL) admitidos tanto no internamento (53%) como na UCI (56%) continuaram a apresentar valores médios de glicemia ≥ 180 mg/dL ao 2º e 3º dias no internamento e ao 2º dia na UCI. Este estudo sugere que mais de 50% dos doentes com glicemia ≥ 180 mg/dL pode beneficiar de tratamento precoce e mais agressivo da hiperglicemia, durante a hospitalização. O tratamento deve ser sempre associado a uma monitorização apertada da glicemia pelo risco de provocar hipoglicemia.

Bode B et al. (5), selecionaram 1122 doentes para o estudo, dos quais 194 tinham DM (definida como HbA1c $\geq 6,5\%$). Adicionalmente, identificaram-se 257 doentes com hiperglicemia não controlada (2 ou mais glicemias > 180 mg/dL, num período de 24 horas com HbA1c $< 6,5\%$). Dos doentes que sobreviveram e tiveram alta, aqueles que tinham DM ou hiperglicemia não controlada experienciaram um tempo de permanência médio no hospital significativamente maior. Os achados sugerem que um mau controlo glicémico (glicemia ≥ 180 mg/dL) está associado a um aumento significativo do risco de doença grave e morte em doentes com e sem DM, em comparação com doentes com controlo glicémico adequado (< 180 mg/dL). O grupo dos doentes com DM e/ou hiperglicemia não controlada mostrou ter um risco 4 vezes maior de morte intra-hospitalar em comparação com os doentes sem evidência de DM ou hiperglicemia não controlada.

Diabetes Mellitus tipo 1

Nos doentes com DM1 internados por COVID-19, os níveis de glicose no sangue estão muitas vezes aumentados no momento da admissão, em comparação com os doentes com DM1 hospitalizados por outras doenças. Isto reflete algum grau de deterioração aguda no controlo da glicose de doentes com DM1, no contexto da COVID-19. (13)

Doentes com DM1 com COVID-19 que apresentem níveis mais elevados de HbA1c ($>7\%$), têm maior probabilidade de necessitar de internamento hospitalar, em comparação com doentes com HbA1c inferior a 7%, e aqueles que morrem têm maior probabilidade de apresentar HbA1c superior a 10%. (9)

Doentes com DM1 e COVID-19 têm maior risco de apresentar grandes variações dos níveis de glicose no sangue. Grandes variações da glicemia durante o internamento parecem ter um impacto negativo no prognóstico dos doentes com COVID-19. (7,8,12,27) Doentes com DM1 e COVID-19 têm maior probabilidade de desenvolver

cetoacidose diabética e hipoglicemia severa, em comparação com doentes sem DM. (9,13,16)

O estudo conduzido por O'Malley G et al. (9) concluiu que o controlo glicémico é um fator de risco importante nos doentes com DM1, modificável através da otimização da abordagem destes doentes.

Em doentes sem DM, o SARS-CoV-2 pode desencadear cetoacidose diabética grave como forma de apresentação de DM1 de novo. (23)

Diabetes Mellitus tipo 2

Zhu L et al. (2) estudaram a associação entre o controlo glicémico e o prognóstico em doentes com COVID-19 e DM2 pré-existente e concluíram que o controlo glicémico adequado (glicemia capilar entre 94 e 135 mg/dL) mostrou estar correlacionado com menor risco de todas as causas de morte e complicações prejudiciais em doentes com COVID-19 e DM2 pré-existente. Através do controlo glicémico consegue-se diminuir o risco de progressão da doença e também o risco de desenvolver as complicações associadas. Os doentes do grupo com controlo glicémico adequado desenvolveram complicações com menos frequência: menos casos de ARDS, lesão cardíaca aguda, lesão renal aguda, choque séptico e CID. Doentes com controlo glicémico adequado apresentaram menor incidência de leucocitose com neutrofilia e linfopenia e menor contagem de marcadores inflamatórios. Um controlo glicémico que não cumpre os alvos terapêuticos, durante o internamento, está associado a um pior prognóstico da COVID-19, com exacerbação da doença, em doentes com DM2. (3)

Apesar da importância do controlo glicémico no prognóstico de doentes com DM e com COVID-19, o controlo glicémico nem sempre é feito de forma adequada. Zhou J et al. (29) avaliaram 29 doentes com DM2, dos quais 69% foram considerados como “mal controlados” (glicemia pré-prandial > 140 mg/dL ou glicemia pós-prandial > 180 mg/dL) e 10% dos doentes tiveram pelo menos um episódio de hipoglicemia (glicemia < 70 mg/dL). Este resultado mostra que se pode otimizar a abordagem de doentes com DM2 e COVID-19 no que diz respeito ao controlo glicémico durante o internamento.

8. Abordagem

Na admissão hospitalar deve ser feita a determinação dos valores de glicose no sangue a todos os doentes. Nos doentes com hiperglicemia, com e sem diagnóstico de DM, e nos doentes que vão iniciar tratamento potencialmente hiperglicemiante deve ser feita uma monitorização precoce da glicemia. (19) Doentes com DM2 podem permanecer assintomáticos durante anos, até ser feito o diagnóstico. Muitas vezes o diagnóstico é feito incidentalmente ou quando começam a surgir complicações crónicas da doença. Desta forma, é prudente realizar um rastreio de DM, através dos níveis de HbA1c, em todos os doentes admitidos com COVID-19. (16)

O estudo Klonoff D et al. (7), mostrou que os três primeiros dias de internamento representam uma janela de oportunidade para tratar doentes e melhorar o seu prognóstico. Atingir valores de glicemia < 140 mg/dL no 2º e 3º dias após admissão hospitalar ou nos 2 primeiros dias após admissão nos UCI, está associado a diminuição da mortalidade. Os doentes com glicemia ≥ 140 mg/dL no internamento apresentaram um risco 7 vezes maior de morte em comparação aos doentes com glicemia < 140 mg/dL. Desta forma, é prudente prevenir a hiperglicemia grave e seleccionar um alvo específico, não superior a 180 mg/dL.

Insulina

A insulina é a melhor opção terapêutica para controlo da glicemia em doentes hospitalizados com DM e/ou hiperglicemia, especialmente em doentes com quadros graves de COVID-19. (30) A insulina funciona como um regulador do metabolismo da glicose e por isso melhora o prognóstico dos doentes. (3) Está indicada a utilização de um esquema terapêutico com insulina basal e em bólus para os doentes no internamento e um esquema terapêutico com perfusão endovenosa contínua de insulina nos doentes na UCI, de forma a atingir os alvos glicémicos e reduzir a mortalidade nos doentes com COVID-19, com e sem DM. (1,5,6) Deve ser feita monitorização a cada 2 horas, no máximo, para ajustar as doses de insulina, se necessário. (31) A terapêutica com perfusão endovenosa contínua de insulina mostrou estar associada a diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias e D-Dímeros e melhoria do quadro clínico. (1,5) No estudo conduzido por Sardu C et al. (1), os doentes tratados com perfusão endovenosa contínua de insulina apresentaram menor risco de doença grave em comparação com doentes que não realizaram perfusão endovenosa contínua de insulina.

Antidiabéticos orais

Os antidiabéticos orais, frequentemente usados para tratar doentes com DM2, parecem ter alguma influência na evolução da COVID-19, pelo que é importante perceber quais os que podemos usar e quais os que não estão recomendados. Os Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4 podem ser usados durante o internamento para controlo da glicemia em doentes com DM2, mesmo nos quadros graves. (13,31) Os Antagonistas dos Recetores *Glucagon-like Peptide 1* são uma boa opção nos doentes com risco de doença cardiovascular e renal, mas devem ser usados com precaução nos casos de COVID-19 grave. (13,31) A metformina pode ser usada em doentes com quadros ligeiros de COVID-19 que não necessitam de internamento. (13) No entanto, em doentes com quadros graves de COVID-19 deve-se suspender a metformina, pelo risco de ocorrer acidose láctica. (13,16,31) Os Inibidores do Co-transportador de Sódio e Glucose 2 aumentam o risco de cetoacidose diabética e lesão renal aguda por isso não estão recomendados em doentes hospitalizados. (13,16) As sulfonilureias não estão recomendadas pelo risco de causar hipoglicémia, especialmente em doentes com COVID-19 grave. (13) As glitazonas não estão recomendadas pelo risco de edema, especialmente em doentes com insuficiência cardíaca. (13)

Abordagem da COVID-19

Na abordagem da COVID-19 deve-se monitorizar os sinais vitais - saturação de oxigénio, temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial - e realizar tratamento sintomático e de suporte, sempre que necessário, com antipiréticos, hidratação endovenosa, corticosteroides sistémicos, imunoglobulina, anti-hipertensores, fármacos vasopressores, antivirais, antibióticos, antifúngicos, oxigenação, ventilação invasiva e não invasiva e oxigenação por membrana extracorporal. (2,8)

Alguns medicamentos usados no tratamento da COVID-19, como os corticosteroides sistémicos e os inibidores da protease que são uma classe de fármacos antirretrovirais, podem provocar ou agravar a hiperglicemia. (13,28,30) Os corticosteroides induzem um aumento da resistência à insulina e também a diminuição da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Nos doentes que estão a realizar tratamento com corticosteroides, uma glicemia ocasional superior a 200 mg/dL é o melhor critério para diagnosticar hiperglicemia induzida por corticosteroides. (19) A terapia com corticosteroides sistémicos parece reduzir a produção de citocinas inflamatórias e evita os seus efeitos prejudiciais em doentes com quadros graves de

COVID-19. (13,30) Os inibidores da protease, utilizados normalmente em doentes com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, atuam através da proteólise de proteínas virais. Esta classe de fármacos para além de estar associada a aumento do risco de hiperglicemia está também associada a aumento do risco de diagnóstico de DM de novo. (13)

Por outro lado, alguns medicamentos usados no tratamento da COVID-19 podem ter um efeito contrário no metabolismo da glicose, com diminuição dos níveis de glicose no sangue. Medicamentos como o Camostat Mesilate, Cloroquina ou Hidroxicloroquina, Inibidores da RNA Polimerase RNA-dependente, Inibidores da Tirosina Quinase de Bruton e Inibidores do Fator de Necrose Tumoral parecem diminuir a glicemia capilar. (13) Na utilização destes medicamentos devemos ter em atenção o risco de hipoglicemia quando os associamos a antidiabéticos orais e insulina.

Fármacos anti-hipertensores que atuam ao nível do SRAA – inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) – podem ser usados durante a infecção por SARS-CoV-2. (13,22,28) Apesar da suspeita de poderem aumentar a expressão do RECA2 e a suscetibilidade para o SARS-CoV-2, não há estudos que confirmem essa relação, alguns estudos defendem que o uso prolongado destes fármacos não aumenta o risco de infecção por SARS-CoV-2 nem de quadros graves de COVID-19. (22) Para além disso, estes fármacos são benéficos para a prevenção de complicações cardiovasculares e renais, a suspensão destes fármacos poderia levar a descompensação clínica destes doentes. (13,22) A *European Medicines Agency* recomenda que a utilização destes fármacos deve-se manter em doentes com DM e hipertensão arterial. (22) Não existe evidência que apoie a suspensão de IECA e ARA II nestes doentes. (30)

As estatinas têm efeito anti-inflamatório e efeito protetor contra complicações cardiovasculares na COVID-19. Por outro lado, as estatinas parecem aumentar a expressão do RECA2, tal como os IECA e ARA II, o que facilita a entrada do SARS-CoV-2 nas células onde este recetor está presente. No entanto, não existe evidência que apoie a suspensão das estatinas em doentes com DM e COVID-19 uma vez que os benefícios da sua utilização a nível cardiovascular estão bem estabelecidos para doentes com DM. (30)

Limitações dos estudos

Alguns dos estudos incluídos nesta revisão apresentam amostras relativamente pequenas, apesar de permitirem obter resultados estatisticamente significativos.

Muitos estudos são de carácter observacional retrospectivo, conduzidos durante uma pandemia, por isso podem existir fatores que não se tiveram em conta e que poderiam ter influenciado os resultados. O facto destes estudos terem sido conduzidos durante uma pandemia, com hospitais sobrelotados, recursos limitados e profissionais de saúde sobrecarregados pode influenciar negativamente a abordagem destes doentes.

Em vários estudos não foi feita a medição dos valores de HbA1c, por este motivo alguns doentes classificados como doentes sem DM, poderiam ter DM não diagnosticada no momento da admissão.

Alguns estudos incluídos nesta revisão não diferenciam entre DM1 e DM2. Por isso, os resultados obtidos nos estudos que não fazem essa distinção aplicam-se a doentes com DM em geral. De certa forma, todos os estudos, mesmo aqueles que fazem a distinção entre DM1 e DM2, concordam com a importância do controlo glicémico no internamento e com os efeitos prejudiciais de níveis de glicose elevados tanto na admissão como durante o internamento. Existem mais estudos focados na DM2 do que na DM1, talvez porque a DM2 é mais prevalente e associada a mais fatores de risco que pioram o prognóstico da COVID-19, daí a maior necessidade de compreender a sua relação.

Uma vez que a COVID-19 surgiu pela primeira vez na China, muitos estudos foram realizados em Hospitais da China, e isso limita a amostra em termos de variabilidade populacional no que diz respeito à nacionalidade dos doentes. Ainda assim, foram incluídos alguns estudos realizados noutros países.

CONCLUSÃO

A glicemia capilar medida no momento da admissão hospitalar mostrou ser um forte fator preditor de morte nos doentes admitidos no hospital, com e sem diagnóstico prévio de DM. Doentes que no momento da admissão hospitalar se encontram com bom controlo glicémico têm melhor prognóstico do que os doentes com hiperglicemia. Doentes em que se consegue atingir os valores alvo do controlo glicémico durante o internamento têm melhor prognóstico do que os que não atingem. Assim sendo, em contexto de internamento hospitalar ou na UCI, é importante atingir valores alvo de glicose entre 70 mg/dL e 140 mg/dL idealmente, sem provocar hipoglicemia. Se existir risco aumentado de hipoglicemia pode-se adaptar os valores alvo, mas sem ultrapassar os 180 mg/dL. Tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia estão associadas a piores prognósticos em doentes com COVID-19.

O controlo glicémico precoce deve ser feito em todos os doentes com COVID-19 que apresentem diagnóstico de DM ou hiperglicemia aguda não controlada no momento da admissão. A insulina é o tratamento da eleição para controlar a glicemia capilar. Está indicada a utilização de um esquema terapêutico com insulina basal e em bólus para os doentes no internamento e um esquema terapêutico com perfusão endovenosa contínua de insulina nos doentes na UCI.

Não esquecer que é importante ver os doentes com DM e COVID-19 como um todo, são doentes que podem ter comorbilidades associadas, complicações da própria doença e estar medicados com fármacos que podem piorar o prognóstico. Deve-se ter em atenção que os próprios tratamentos da COVID-19 podem causar hiperglicemia e hipoglicemia, o que realça a importância da monitorização e controlo glicémico precoce.

A abordagem dos doentes com DM e com infeção por SARS-CoV-2 é um tópico que necessita de ser mais estudado. É um tema recente, mas com grande impacto a nível mundial. Monitorizar precocemente a glicemia e definir valores alvo de glicemia é, sem dúvida, benéfico para os doentes com DM admitidos por COVID-19. No entanto, o tratamento destes doentes não se limita ao controlo glicémico, são doentes que exigem muitas vezes a utilização de outros fármacos que apresentam vários efeitos, nomeadamente ao nível do metabolismo da glicose. Perceber melhor as interações medicamentosas e qual o efeito que têm ao nível do metabolismo da glicose é importante para melhorar o prognóstico destes doentes.

AGRADECIMENTOS

À Dra Joana Saraiva pela paciência e dedicação na realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Miguel Melo pela sua disponibilidade.

Aos meus pais, ao meu irmão e aos meus amigos por me apoiarem e estarem sempre presentes.

REFERÊNCIAS

1. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. 2020 Jul 1;43(7):1408–15.
2. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*. 2020 Jun;31(6):1068-1077.e3.
3. Xu M, Yang W, Huang T, Zhou J. Diabetic patients with COVID-19 need more attention and better glycemic control. *World Journal of Diabetes*. 2020 Dec 15;11(12):644–53.
4. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes - Edição de 2019 [Internet]. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. 2019 [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://www.spd.pt/#/observatorio-da-diabetes>
5. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020 Jul 9;14(4):813–21.
6. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2020 Jul 20;132(13–14):356–61.
7. Klonoff DC, Messler JC, Umpierrez GE, Peng L, Booth R, Crowe J, et al. Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis. *Diabetes Care*. 2021 Feb 1;44(2):578–85.
8. Cai Y, Shi S, Yang F, Yi B, Chen X, Li J, et al. Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Nov;169:108437.
9. O'Malley G, Ebekozi O, Desimone M, Pinnaro CT, Roberts A, Polsky S, et al. COVID-19 Hospitalization in Adults with Type 1 Diabetes: Results from the T1D Exchange Multicenter Surveillance Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Jan 23;106(2):e936–42.

10. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma 002/2011 [Internet]. Direção-Geral da Saúde. 2011 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas.aspx?cachecontrol=1643561621372>
11. Classification of Diabetes Mellitus [Internet]. World Health Organization. 2019 [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
12. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser L, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. Shanahan JF, Davis KJ, editors. 2018.
13. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021 Jan 13;17(1):11–30.
14. Living guidance for clinical management of COVID-19 [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
15. Naruse K. Does glycemic control rescue type 2 diabetes patients from COVID-19-related deaths? *Journal of Diabetes Investigation*. 2020 Jul 10;11(4):792–4.
16. Orioli L, Hermans MP, Thissen J-P, Maiter D, Vandeleene B, Yombi J-C. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Annales d'Endocrinologie*. 2020 Jun;81(2–3):101–9.
17. 15. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020 [Internet]. American Diabetes Association. 2020 [cited 2022 Jan 4]. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/43/Supplement_1/S193/30405/15-Diabetes-Care-in-the-Hospital-Standards-of
18. 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 Oct 10;63(10):2102–11.
19. Godinho C, Jordão A, Dias A, Lopes A, Duarte A, Carvalho D, et al. Recomendações Conjuntas da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD)/Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) sobre a Abordagem e Tratamento da Hiperglicemia em Internamento (Não Crítico) [Internet]. Vol. 10,

- Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. 2015 [cited 2021 Dec 21]. Available from: https://revistami.spmi.pt/site/revista_detalhe.php?id=87&lingua=pt
20. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Annals of Medicine*. 2021 Jan 1;53(1):103–16.
 21. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Jul;14(4):303–10.
 22. Cristelo C, Azevedo C, Marques JM, Nunes R, Sarmento B. SARS-CoV-2 and diabetes: New challenges for the disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Jun;164:108228.
 23. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Nov;14(6):2211–7.
 24. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Jun;164:108214.
 25. Raoufi M, Khalili S, Mansouri M, Mahdavi A, Khalili N. Well-controlled vs poorly-controlled diabetes in patients with COVID-19: Are there any differences in outcomes and imaging findings? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Aug;166:108286.
 26. Understand A1c [Internet]. American Diabetes Association. 2021 [cited 2021 Dec 18]. Available from: <https://www.diabetes.org/a1c>
 27. Cardoso H, Carvalho D, Pape E, Carrilho F, Raposo JF, Melo M, et al. National Consensus on the Use of the Glucose Flash Monitoring System in Portugal [Internet]. Vol. 13, *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2019 [cited 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.spedmjournal.com/section.php?id=381>
 28. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020 Sep;34(9):107637.
 29. Zhou J, Tan J. Letter to the Editor: Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020 Jun;107:154216.

30. Ceriello A, Standl E, Catrinoiu D, Itzhak B, Lalic NM, Rahelic D, et al. Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU. *Cardiovascular Diabetology*. 2020 Dec 20;19(1):114.
31. Singh AK, Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemc control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Jul;165:108266.