
Biomarcadores inflamatórios em pacientes com diabetes e COVID-19

Inflammatory biomarkers in patients with diabetes and COVID-19

Luiz Fernando Alves de Souza^{1*}, Bianca Ferreira Neves¹, Mariane Faria Moss¹, Danielle Cristyane Kalva¹

RESUMO

Durante a pandemia da COVID-19 a busca pelo entendimento da doença proporcionou o descobrimento de biomarcadores inflamatórios que pudessem auxiliar no manejo da doença. Além disso, fatores de risco como o Diabetes mellitus (DM) possuem papel fundamental na gravidade e mortalidade da doença. Assim, marcadores como a Proteína C-reativa (PCR), dímero-D, relação neutrófilos-linfócitos (RNL), relação plaquetas-linfócitos (RPL) e relação monócitos-linfócitos (RML) mostram-se como potenciais biomarcadores prognósticos frente à fisiopatologia da COVID-19 associada ao DM. Em nosso estudo, tivemos como objetivo a avaliação de biomarcadores inflamatórios das amostras de 191 pacientes com COVID-19, dentre eles 47 possuíam diagnóstico de DM e 144 não possuíam a comorbidade, buscando uma melhor compreensão da doença. Como resultados, obtivemos que o parâmetro PCR sofreu aumento significativo em pacientes com COVID-19, destacando-se os resultados entre pacientes diabéticos, no qual esse biomarcador mostra-se como razão de risco independente para mortalidade.

Palavras-chave: Covid-19; Biomarcadores inflamatórios; Diabetes mellitus; Proteína C-reativa.

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, the search for understanding the disease led to the discovery of inflammatory biomarkers that could help in the management of the disease. In addition, risk factors such as Diabetes mellitus (DM) play a fundamental role in the severity and mortality of the disease. Thus, markers such as C-reactive protein (CRP), D-dimer, neutrophil-lymphocyte ratio (RNL), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-lymphocyte ratio (RML) are shown to be potential prognostic biomarkers in the face of pathophysiology of COVID-19 associated with DM. In our study, we aimed to evaluate inflammatory biomarkers in samples from 191 patients with COVID-19, among them 47 had a diagnosis of DM and 144 did not have comorbidity, seeking a better understanding of the disease. As a result, we found that the CRP parameter increased significantly in patients with COVID-19, highlighting the results among diabetic patients, in which this biomarker appears as an independent risk ratio for mortality.

Keywords: Covid-19; Inflammatory biomarkers; Diabetes mellitus; C- reactive protein.

¹ Universidade Estadual de Ponta Grossa
*E-mail: luiz.souza@uepg.br

INTRODUÇÃO

Com o surgimento da pandemia por COVID-19, muitas pesquisas foram realizadas em busca de repostas que pudessem contribuir no manejo da doença (HARAPAN et al., 2020). Como já relatado por diversos autores, a infectividade da COVID-19 está associada a vários fatores de risco como idade, sexo e comorbidades (GALVÃO; RONCALLI, 2020). Dentre essas comorbidades destaca-se o Diabetes mellitus (DM), que tem demonstrado ser um importante fator do desenvolvimento da forma grave da doença (SINGH et al., 2020).

O aumento do risco de infecção pelo vírus da COVID-19 em pacientes com DM pode ser explicado por meio do mecanismo de acesso viral às células, no qual o vírus utiliza-se dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) como porta de entrada no organismo (SCHOLZ et al., 2020). Estudos demonstraram um aumento na expressão de ECA-2 em células dos alvéolos pulmonares de pacientes com DM, o que facilita a entrada do vírus SARS-CoV-2 (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) nessas células (AZAR et al., 2020). Neste cenário, a associação entre DM e COVID-19 vem se mostrando como um importante fator no desenvolvimento de doença grave e aumento do risco de óbito, além disso, pacientes com elevados níveis de glicose no sangue estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de síndrome da insuficiência respiratória aguda e outras comorbidades (FU et al., 2022).

O curso clínico da COVID-19 é variável, sendo que alguns pacientes podem desenvolver uma forma grave da doença, caracterizada por uma hiperinflamação mediada por interleucinas pró-inflamatórias, macrófagos e fatores estimulantes da inflamação (FARA ANTONELLA et al., 2020). Esse fenômeno denominado de tempestade de citocinas ocorre devido a uma resposta inflamatória incontrolável, causada pela liberação de diversas substâncias pró-inflamatórias, dentre elas as citocinas, as quais estão associadas a danos a múltiplos órgãos (NILE et al., 2020).

Durante a pandemia da COVID-19, inúmeros estudos em busca de fatores de prognóstico foram realizados, na tentativa de prever o curso da doença e para auxiliar no manejo, dentre eles, podemos citar a proteína-C-reativa (PCR) e o dímero-D (BIVONA; AGNELLO; CIACCIO, 2021). Sabe-se que o DM está associado a um processo de hiperinflamação e hipercoagulação, ou seja, há um aumento de marcadores inflamatórios, como a PCR e o dímero-D (LIM et al., 2021).

A PCR é um importante marcador inflamatório, o qual é amplamente utilizado como biomarcador em outras patologias; neste contexto, estudos demonstraram que há possibilidade desse marcador apresentar valor prognóstico associado ao DM na COVID-19 (BIVONA; AGNELLO; CIACCIO, 2021). A PCR é uma proteína produzida em processos inflamatórios agudos e é comumente encontrada em altos níveis circulantes em infecções, principalmente bacterianas, além disso, estudos demonstraram a associação entre os níveis mais elevados de PCR e um pior prognóstico da COVID-19, com aumento do tempo de internamento, maior risco de

progressão para pneumonia e um valor preditivo para o desenvolvimento de insuficiência pulmonar (MOSQUERA-SULBARAN et al., 2021).

Além das manifestações clínicas já citadas, pacientes com a COVID-19 possuem um risco aumentado para o desenvolvimento de um estado de hipercoagulação e, consequentemente, de trombose, a qual pode ocorrer devido à tempestade de citocinas e ao processo inflamatório gerado. Com isso, níveis de dímero-D estão aumentados na COVID-19 e mostram uma associação entre o aumento do seu nível circulante em pacientes diabéticos comparados à pacientes não diabéticos com COVID-19 (MIRI et al., 2021a).

Outra ferramenta em potencial que pode ser utilizada no manejo da COVID-19 são os dados derivados do hemograma como a relação de neutrófilos-linfócitos (RNL), relação plaquetas/linfócitos (RPL) e relação monócitos/linfócitos (RML). Esses dados têm demonstrado uma boa relação com a gravidade da COVID-19, visto que pacientes com a forma grave da doença podem possuir esses parâmetros alterados durante a progressão da doença (ZENG et al., 2020). Além disso, podemos citar que os dados são de fácil obtenção, pois fazem parte do hemograma, um exame de baixo custo e de rápida execução. A utilização desses parâmetros parece ser mais uma alternativa, não independente, para auxiliar no manejo da doença (LÓPEZ-ESCOBAR et al., 2021).

Diante do exposto, torna-se importante a avaliação desses biomarcadores pró-inflamatórios como preditores de risco no desenvolvimento da doença em sua forma grave, complicações e mortalidade em pacientes com COVID-19 e DM. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os biomarcadores inflamatórios em pacientes diabéticos e pacientes não diabéticos com a COVID-19, visando uma melhor exploração e compreensão da utilização desses parâmetros durante o tratamento da doença.

METODOLOGIA

Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo analítico observacional, transversal com resultados provenientes de amostras da rotina laboratorial do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG), localizado na cidade de Ponta Grossa, Paraná, Brasil. Todos os pacientes analisados possuíam diagnóstico de COVID-19 confirmados por meio da detecção do vírus SARS-CoV-2 pelo método de RT-PCR (Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa) em amostras de nasofaringes e idade igual ou superior a 18 anos. Foram excluídos da pesquisa os pacientes com ausência de informações clínicas e/ou laboratoriais.

As características clínicas levadas em consideração neste estudo foram: idade, sexo, local (leito clínico ou unidade de terapia intensiva – UTI) e tempo de internamento hospitalar, presença de comorbidades e desfecho final (alta ou óbito). Durante o estudo foram avaliados resultados de hemogramas (contagem total de leucócitos, contagem absoluta de neutrófilos, contagem absoluta

de linfócitos, contagem absoluta de monócitos e contagem de plaquetas), relação neutrófilos/linfócitos (RNL), relação plaquetas/linfócitos (RPL) e relação monócitos/linfócitos (RML). Além disso, foram analisados parâmetros bioquímicos e de coagulação como proteína C-reativa (PCR) e dímero-D, respectivamente.

Foram utilizadas amostras de hemograma, colhidas em tubo à vácuo BD Vacutainer® contendo EDTA K2 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA), de acordo com a recomendação da *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). As amostras de hemograma foram analisadas de acordo com os protocolos laboratoriais locais, em no máximo uma hora após a coleta, utilizando o equipamento Sysmex XN-1000TM (Sysmex Corporation, Kobe, Japan). A homogeneização das amostras foi realizada de forma automatizada pelo próprio equipamento. Para a avaliação do protocolo de qualidade, foram realizados três níveis diários de controle de qualidade interno XN CHECKTM (Sysmex Corporation, Kobe, Japan), de acordo com as especificações do fabricante. Também foram utilizadas amostras de soro coletadas em tubo à vácuo BD Vacutainer® SST® II Advance® contendo gel separador e posterior análise da PCR no equipamento Vitros® 5.1. Para a análise do dímero-D, foram utilizadas amostras de sangue coletadas em tubo à vácuo BD Vacutainer® contendo citrato de sódio tamponado 0,109 mol/L e 0,105 mol/L (3,2%), na proporção de nove partes de sangue para uma parte de solução de citrato, conforme recomendado pela CLSI e posterior análise no equipamento STA Compact Max3®.

As razões hematológicas avaliadas no estudo foram obtidas por cálculos: 1) RNL foi calculada dividindo o número total de neutrófilos pelo número total de linfócitos do sangue periférico; 2) RPL foi calculada com base nas contagens sanguíneas periféricas de plaquetas e linfócitos, dividindo o número de plaquetas pelo número de linfócitos e 3) RLM foi calculada dividindo a contagem absoluta de linfócitos pela contagem absoluta de monócitos no sangue periférico.

Os pacientes foram alocados em quatro grupos, de acordo com a presença ou ausência de DM, assim como pelo desfecho final (alta ou óbito): Grupo I) pacientes com a COVID-19 sobreviventes; Grupo II) pacientes com COVID-19 não sobreviventes; Grupo III) pacientes com a COVID-19 e DM sobreviventes e Grupo IV) pacientes com a COVID-19 e DM não sobreviventes.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê científico do HURCG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, parecer Nº 4.825.617. As amostras utilizadas neste trabalho eram provenientes da rotina laboratorial e nenhuma coleta foi realizada especificamente para a realização deste trabalho, portanto não foi necessário o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esta pesquisa foi realizada em conformidade com a Declaração de Helsinki.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi determinada utilizando o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Como distribuição de todas as variáveis não foi normal, os dados foram apresentados em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas em número e percentual (%) e a comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste de Qui-Quadrado ou Exato de *Fisher*, quando necessário. A comparação das variáveis quantitativas entre os grupos foi realizada pelo teste de *Kruskal-Wallis*. Foi utilizado o modelo de risco proporcional de Cox, para descrever os parâmetros associados ao risco relativo (HR, *Hazard Ratio*) da ocorrência de mortalidade em pacientes com COVID-19. Para avaliar o valor ponto de corte dos parâmetros laboratoriais na admissão, utilizou-se de Curvas ROC (*receiver operating characteristic*). Os dados foram analisados pelo programa SPSS *Statistics* 20® (IBM Corp., Armonk, New York, USA) e MedCalc®, versão 9.2.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). Em todas as análises, o nível de significância foi considerado quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram analisadas amostras de 191 pacientes com a COVID-19, dentre eles, 47 possuíam diagnóstico de DM e 144 não possuíam a comorbidade. A Tabela 1 demonstra as características clínicas e a comparação entre os grupos avaliados no estudo. O grupo de pacientes sobreviventes com a COVID-19 e sem DM apresentou a menor faixa etária, com mediana de idade de 47 anos (variação de 37 a 59 anos) (Tabela 1). Não houve diferença significativa entre homens e mulheres e o tempo de internamento entre os grupos (Tabela 1). A maior parte dos pacientes que não sobreviveram estavam em cuidados de terapia intensiva e apresentaram o maior percentual de indivíduos com doença cardiovascular, independente da presença de DM. Além disso, a hipertensão arterial sistêmica ocorreu com maior frequência no grupo COVID-19 com DM (Tabela 1).

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes com COVID-19 sem e com diabetes mellitus, de acordo com o desfecho final (alta ou óbito)

Variáveis	Grupo I COVID-19 Sobreviventes (n=119)	Grupo II COVID-19 Não Sobreviventes (n=25)	Grupo III COVID-19 + DM Sobreviventes (n=29)	Grupo IV COVID-19 + DM Não Sobreviventes (n=18)	Valor de p
Idade, anos	47 (37 – 59)	64 (53 – 75)*	61 (55 – 69)*	63 (57 – 79)*	<0,001*
Sexo, n (%)					
Feminino	53 (45)	12 (48)	19 (66)	9 (50)	0,248
Masculino	66 (55)	13 (52)	10 (34)	9 (50)	
Internamento hospitalar, n (%)					
Clínica	73 (61)	0 (0)*	14 (48)†	1 (6)*¥	<0,001*
UTI	46 (39)	25 (100)	15 (52)	17 (94)	
Tempo de internamento, dias	11 (5 – 31)	21 (9 – 32)	18 (11 – 32)	13 (10 – 25)	0,235
Comorbidades, n (%)					
Doença cardiovascular	6 (5,0)	7 (28,0)*	2 (6,9)†	5 (27,8)*¥	<0,006*
Obesidade	11 (9,2)	2 (8,0)	8 (27,6)*	3 (16,6)	0,025*
Hipertensão arterial	35 (29,4)	8 (32,0)	23 (79,3)*†	15 (83,3)*†	<0,001*
DPOC	6 (5,0)	3 (12,0)	1 (3,4)	2 (11,1)	>0,359
AVC prévio	4 (3,4)	3 (12,0)	2 (6,9)	2 (11,1)	>0,597
Ausência	68 (57,1)	9 (36,0)*	0 (0)*†	0 (0)*†	<0,001*

Variáveis numéricas: mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas: número e percentual, n (%). DM, diabetes mellitus. UTI, unidade de terapia intensiva. DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica. AVC, acidente vascular cerebral. *diferença estatística com relação ao Grupo I, $p < 0,05$. † diferença estatística com relação ao Grupo II, $p < 0,05$. ¥ diferença estatística com relação ao Grupo III, $p < 0,05$.

Com relação aos parâmetros laboratoriais avaliados no estudo, a RNL demonstrou aumento significativo apenas para os pacientes com COVID-19, sem DM e não sobreviventes (Tabela 2). Os pacientes que não sobreviveram, independente da presença de DM, demonstraram aumento significativo para a PCR e Dímero-D. Porém, deve ser destacado que apenas o parâmetro PCR apresentou diferença significativa entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes com COVID-19 e DM (Tabela 2).

Tabela 2 – Parâmetros laboratoriais dos pacientes com COVID-19 sem e com diabetes mellitus, de acordo com o desfecho final (alta ou óbito)

Parâmetros	Grupo I COVID-19 Sobreviventes (n=119)	Grupo II COVID-19 Não Sobreviventes (n=25)	Grupo III COVID-19 + DM Sobreviventes (n=29)	Grupo IV COVID-19 + DM Não Sobreviventes (n=18)	Valor de p
Leucócitos (células/ μ L)	8.550 (6.380 – 12.175)	10.070 (7.650 – 17.880)	9.430 (7.440 – 12.250)	8.915 (5.920 – 12.660)	0,195
Neutrófilos (células/ μ L)	7.547 (5.208 – 10.314)	8.962 (7.038 – 16.628)	7.762 (5.103 – 10.168)	7.313 (5.024 – 11.568)	0,140
Linfócitos (células/ μ L)	776 (546 – 1.072)	645 (488 – 769)	770 (644 – 1.153)	807 (539 – 1.131)	0,311
Monócitos (células/ μ L)	380 (243 – 584)	437 (212 – 715)	427 (231 – 524)	423 (291 – 558)	0,968
Plaquetas (10^3 células/ μ L)	223 (177 – 269)	182 (141 – 248)	196 (167 – 277)	238 (182 – 322)	0,137
RNL	9,4 (6,4 – 14,7)	15,3 (8,6 – 23,5)*	9,6 (7,4 – 14,7)†	9,7 (5,9 – 14,7)†	0,022
RPL	284 (190 – 381)	249 (196 – 436)	294 (206 – 342)	329 (180 – 410)	0,929
RLM	2,0 (1,4 – 3,2)	1,5 (1,0 – 2,5)	2,0 (1,5 – 3,0)	2,4 (1,4 – 3,0)	0,236
PCR (mg/dL)	7,5 (5,2 – 22,9)	18,7 (15,8 – 27,3)*	8,1 (5,6 – 21,7)†	23,5 (7,1 – 29,1)*¥	0,015
Dímero-D (μ g/ml)	1,22 (0,78 – 2,15)	3,13 (1,29 – 9,16)*	1,58 (1,00 – 2,69)	2,80 (1,09 – 6,81)*	0,001

Mediana e intervalo interquartil. RNL, Relação Neutrófilos/Linfócitos. RPL, relação Plaquetas/Linfócitos. RLM, Relação, Linfócitos/Monócitos. PCR, proteína-C-reativa. *diferença estatística com relação ao Grupo I, $p < 0,05$. † diferença estatística com relação ao Grupo II, $p < 0,05$. ¥ diferença estatística com relação ao Grupo III, $p < 0,05$.

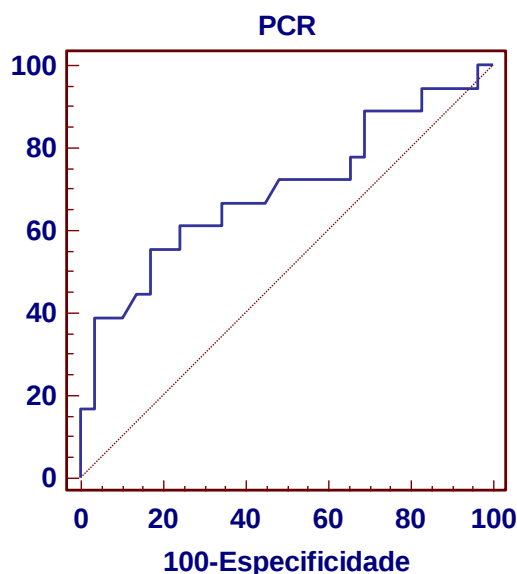
Com base nos resultados anteriores, o modelo de riscos proporcionais (regressão de Cox) foi realizado para investigar os parâmetros avaliados na admissão hospitalar associados ao risco relativo (HR, *Hazard Ratio*) da ocorrência de mortalidade em pacientes com COVID-19 sem e com DM. Nos pacientes com COVID-19 sem DM apenas a idade foi considerada como razão de risco independente para mortalidade, no entanto, no grupo COVID-19 com DM a idade e a PCR foram consideradas como razões de risco independentes para mortalidade (Tabela 3).

Tabela 3- Análise univariada e multivariada de Cox para prever a mortalidade de pacientes com COVID-19 sem e com DM

Parâmetros	COVID-19 sem DM					
	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC 95%	Valor de p	HR	IC 95%	Valor de p
Idade	1,061	1,031 a 1,091	< 0,001	1,059	1,025 a 1,094	0,001
Doença cardiovascular	3,333	1,387 a 8,009	0,007	1,108	0,395 a 3,106	0,845
Hipertensão arterial sistêmica	1,143	0,504 a 2,592	0,748		-	
RNL	1,011	0,989 a 1,034	0,314		-	
PCR (mg/dL)	1,030	0,992 a 1,069	0,122		-	
Dímero-D (µg/ml)	1,048	0,995 a 1,103	0,078		-	
	COVID-19 com DM					
Idade	1,039	1,002 a 1,078	0,040	1,039	1,001 a 1,080	0,046
Doença cardiovascular	2,095	0,734 a 5,981	0,167		-	
Hipertensão arterial sistêmica	1,504	0,431 a 5,247	0,522		-	
RNL	1,012	0,935 a 1,096	0,760		-	
PCR (mg/dL)	1,043	1,001 a 1,087	0,046	1,000	1,041 a 1,082	0,048
Dímero-D (µg/ml)	1,052	0,974 a 1,136	0,198		-	

RNL, Relação Neutrófilo/Linfócito. PCR, proteína C reativa. OR, HR, *Hazards Ratio* (Razão de Risco). IC, Intervalo de Confiança.

A curva ROC foi construída para avaliar o valor clínico em prever a mortalidade da PCR em pacientes com COVID-19 e DM (Figura 1). A PCR apresentou área sob a curva ROC (AUC) de 0,695 (IC 95% 0,544 a 0,821; $p=0,0168$), com ponto de corte de $>22,5$ mg/dL, sensibilidade de 55,56 (IC95% 30,8 a 78,4), especificidade de 82,76 (IC 95% 64,2 a 94,1), razão de verossimilhança positiva de 3,22, razão de verossimilhança negativa de 0,54 e valor preditivo positivo de 66,7% e negativo de 75% (Figura 1).

Figura 1 - Curva ROC para PCR na admissão dos pacientes com COVID-19 e DM.

AUC=0,695 (IC 95% 0,544 a 0,821; $p=0,0168$), ponto de corte de $>22,5$ mg/dL, sensibilidade 55,56 (IC95% 30,8 a 78,4), especificidade 82,76 (IC 95% 64,2 a 94,1), razão de verossimilhança positiva 3,22, razão de verossimilhança negativa 0,54 e valor preditivo positivo 66,7% e negativo 75%.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos, observa-se um aumento significativo nos níveis de PCR em pacientes com a COVID-19, destacando-se os resultados entre pacientes com COVID-19 e DM dos grupos sobreviventes e não sobreviventes. Além disso, deve ser destacado que a PCR foi considerada como razão de risco independente para mortalidade em pacientes com a COVID-19 e DM, com ponto de corte de 22,5 mg/dL. De acordo com Liu et al (2020), a PCR é caracterizada como uma proteína de fase aguda produzida no fígado em resposta a um estímulo inflamatório, como as interleucinas, especialmente a IL-6, sendo de grande importância sua utilização como biomarcador inflamatório.

Com a ocorrência de uma hiperinflamação, muitos pacientes com a COVID-19 podem desenvolver um fenômeno denominado de tempestade de citocinas (HU; HUANG; YIN, 2021). Tal evento ocorre quando o SARS-CoV-2 realiza a ativação de receptores ECA-2 em células endoteliais, essas células por sua vez, liberam quimioatraentes que recrutam monócitos que se diferenciam em macrófagos pró-inflamatórios (YE; WANG; MAO, 2020). Por consequência, células *Natural Killers* (NK) e linfócitos-T-citotóxicos também fazem o recrutamento de macrófagos derivados de monócitos por meio do fator estimulante de colônia macrófago-granulócito (GM-CSF), fator de necrose tumoral (TNF) e interferon- γ (IFN- γ). Esses macrófagos são responsáveis pela liberação de imensas quantidades de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, TNF, IL-8 e IL-10 que estão relacionadas à predisposição de trombose (SINGH RAHI et al., 2021a). Devido a isso, pacientes com DM possuem uma maior chance de desencadear uma resposta inflamatória exacerbada, visto que esses indivíduos sofrem com uma menor regulação

de processos inflamatórios e possuem níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias (CALLE; FERNANDEZ, 2012). Em resumo, pacientes com diabetes possuem uma maior produção de citocinas comparados aos pacientes não diabéticos, podendo aumentar o risco de doença grave (AZAR et al., 2020).

Por isso, quando comparamos os níveis de PCR entre os grupos que possuem DM sobreviventes e não sobreviventes observamos um aumento significativo desta proteína no grupo que evoluiu ao óbito. Além disso, os resultados do presente estudo demonstraram que a PCR pode ser um preditor de mortalidade em pacientes com COVID-19 e DM. Outros estudos, demonstraram a PCR como um ótimo biomarcador inflamatório que pode ser associado a um maior risco no desenvolvimento de tromboembolismo venoso, lesão renal aguda, piora do quadro clínico e aumento da mortalidade hospitalar em pacientes com a COVID-19 (SMILOWITZ R. NATHANIEL et al., 2021).

Em relação ao parâmetro dímero-D, houve um aumento significativo, independente da presença de DM, entre os grupos de não sobreviventes. Como demonstrado em estudos anteriores, o biomarcador dímero-D possui um valor preditivo em pacientes com a COVID-19, pois o aumento de seus níveis está relacionado à piores prognósticos e óbito (ZHAN et al., 2021). Isso ocorre devido ao processo de hipercoagulação associado ao SARS-CoV-2, o qual, ao infectar seu hospedeiro desencadeia um processo de coagulação através da ativação de células endoteliais, liberação do fator von Willebrand (FvW), diminuição de óxido nítrico e vasoconstrição, além da desregulação do sistema complemento. Com todos esses fatores associados há uma ativação da cascata da coagulação levando à formação de trombos (SINGH RAHI et al., 2021b). Esse fenômeno pode ser ainda mais exacerbado quando a COVID-19 está associada ao DM, visto que pacientes com hiperglicemia possuem um status pró-trombótico, pois, devido ao estresse oxidativo, ocorre o aumento na produção de trombina e uma não-glicação da glicose disponível, além da diminuição da antitrombina III e do cofator II da heparina (MIRI et al., 2021b). No entanto, em nosso estudo não podemos observar essa relação entre pacientes com e sem DM, pois, independente da presença da comorbidade, ambos os grupos de não sobreviventes obtiveram diferença significativa quando comparados ao grupo de sobreviventes, mas sem significância quando comparados entre os grupos de não sobreviventes.

Além dos biomarcadores já mencionados, podemos citar a RNL como outro preditor de severidade na COVID-19. Como já avaliado em outros estudos, pacientes com a COVID-19 e que possuem valores aumentados para RNL, no momento da admissão hospitalar, estão mais propensos em desenvolver a forma grave da doença (SIMADIBRATA et al., 2021). Esse aumento da RNL pode ser justificado devido ao estado de inflamação sistêmica que esses indivíduos apresentam, pois, durante esse período pode haver a desregulação do sistema imune e o desenvolvimento de leucocitose caracterizada pelo aumento da contagem de neutrófilos e diminuição de linfócitos (LIU et al., 2020). Outro ponto que deve ser observado é a associação

entre o aumento de biomarcadores inflamatórios e a presença de comorbidades. Como já descrito em outros trabalhos, o DM possui papel fundamental no aumento da RNL tornando esse marcador uma ferramenta prognóstica a ser utilizada em pacientes com COVID-19 e DM (IQBAL et al., 2021).

Por isso a relação entre RNL e COVID-19 pode ser observada em nosso estudo, no qual pacientes com COVID-19 não sobreviventes possuem uma RNL maior quando comparados ao grupo sobrevivente. Porém, durante a realização deste estudo não foram observadas diferenças significativas entre a RNL em pacientes com COVID-19 e DM comparados aos pacientes apenas com COVID-19.

Em relação as características clínicas, observamos que pacientes mais jovens e sem DM são a maioria dos pacientes sobreviventes, pois a idade avançada é um dos fatores que podem predispor a severidade da doença e ao óbito (CHEN et al., 2021). Como observado no presente estudo, a idade foi considerada como razão de risco independente para mortalidade em pacientes com a COVID-19 sem e com DM. Além da idade, diversos outros fatores podem influenciar no curso da doença levando esses indivíduos a necessitarem de tratamentos intensivos (GRASSELLI et al., 2020). Com isso, nosso estudo mostra que existe uma maior prevalência de óbitos em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), o que corrobora com trabalhos anteriores (ARMSTRONG et al., 2021; TAYLOR et al., 2021). Quanto as comorbidades, a doença cardiovascular obteve maior prevalência entre os grupos não sobreviventes, independente da presença de DM, já a hipertensão arterial sistêmica ocorre em maior percentual em pacientes que possuem COVID-19 e DM, porém isso pode estar associado ao fato de que pacientes com DM podem desenvolver um quadro de hipertensão arterial sistêmica devido a própria fisiopatologia da doença (CHEUNG; LI, 2012). Desse modo, ambas as comorbidades se mostram como importantes fatores no desenvolvimento da doença (GAO et al., 2021).

CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que o biomarcador PCR mostra-se como uma ótima ferramenta no manejo da COVID-19, principalmente em pacientes diabéticos no qual apresenta-se como um fator de risco independente para mortalidade. Além disso, os biomarcadores dímero-D e a relação neutrófilos-linfócitos (RNL) também apresentaram resultados significativos, porém necessitam de estudos mais aprofundados quando associados ao DM.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, R. A. et al. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. Blackwell Publishing Ltd, 1 abr. 2021.

AZAR, W. S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**. Springer, 1 dez. 2020.

BIVONA, G.; AGNELLO, L.; CIACCIO, M. Biomarkers for prognosis and treatment response in covid-19 patients. **Annals of Laboratory Medicine**. Seoul National University, Institute for Cognitive Science, 2021.

CALLE, M. C.; FERNANDEZ, M. L. Inflammation and type 2 diabetes. **Diabetes and Metabolism**, jun. 2012.

CHEN, Y. et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing Research Reviews**. Elsevier Ireland Ltd, 1 jan. 2021.

CHEUNG, B. M. Y.; LI, C. Diabetes and hypertension: Is there a common metabolic pathway? **Current Atherosclerosis Reports**, abr. 2012.

FARA ANTONELLA et al. Cytikine stomr and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. **Open Biol**, v. 10, n. 200160, 2020.

FU, Y. et al. Prognostic Factors for COVID-19 Hospitalized Patients with Preexisting Type 2 Diabetes. **International Journal of Endocrinology**, 2022.

GALVÃO, M. H. R.; RONCALLI, A. G. Factors associated with increased risk of death from covid-19: A survival analysis based on confirmed cases. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. 1–10, 2020.

GAO, Y. DONG et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**. Blackwell Publishing Ltd, 1 fev. 2021.

GRASSELLI, G. et al. Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 10, p. 1345–1355, 1 out. 2020.

HARAPAN, H. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. **Journal of Infection and Public Health**. Elsevier Ltd, 1 maio 2020.

HU, B.; HUANG, S.; YIN, L. The cytokine storm and COVID-19. **Journal of Medical Virology**. John Wiley and Sons Inc, 1 jan. 2021.

IQBAL, A. et al. Higher admission activated partial thromboplastin time, neutrophil-lymphocyte ratio, serum sodium, and anticoagulant use predict in-hospital COVID-19 mortality in people with Diabetes: Findings from Two University Hospitals in the U.K. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 178, 1 ago. 2021.

LIM, S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. **Nature Reviews Endocrinology**. Nature Research, 1 jan. 2021.

LIU, F. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, 1 jun. 2020a.

LIU, Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. e6–e12, 1 jul. 2020b.

- LÓPEZ-ESCOBAR, A. et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. **Journal of Investigative Medicine**, v. 69, n. 5, p. 962–969, 1 jun. 2021.
- MIRI, C. et al. D-dimer Level and Diabetes in the COVID-19 Infection. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 27, 2021a.
- MIRI, C. et al. D-dimer Level and Diabetes in the COVID-19 Infection. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 27, 2021b.
- MOSQUERA-SULBARAN, J. A. et al. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. **Reviews in Medical Virology**. John Wiley and Sons Ltd, 1 nov. 2021.
- NILE, S. H. et al. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. **Cytokine and Growth Factor Reviews**. Elsevier Ltd, 1 jun. 2020.
- SCHOLZ, J. R. et al. COVID-19, renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme 2, and nicotine: What is the interrelation? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 1 out. 2020.
- SIMADIBRATA, D. M. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 42, p. 60–69, 1 abr. 2021.
- SINGH, A. K. et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 14, n. 4, p. 303–310, 1 jul. 2020.
- SINGH RAHI, M. et al. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. **Annals of Hematology**, p. 309–320, 2021.
- SMILOWITZ R. NATHANIEL et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **European Society of Cardiology**, 2021.
- TAYLOR, E. H. et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. **Anaesthesia**. John Wiley and Sons Inc, 1 set. 2021.
- YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19’. **Journal of Infection**. W.B. Saunders Ltd, 1 jun. 2020.
- ZENG, F. et al. Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test? **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 130, n. 5, p. 400–406, 29 maio 2020.
- ZHAN, H. et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 27, 2021.

Recebido em: 20/09/2022

Aprovado em: 25/10/2022

Publicado em: 01/11/2022