



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA-FCE**

**PROGRESSÃO DA DOENÇA COVID-19 EM DIABÉTICOS: ALTERAÇÃO NA
MICROBIOTA INTESTINAL**

LILIANE BARBOSA BORGES

**Brasília/DF
2022**

LILIANE BARBOSA BORGES

**PROGRESSÃO DA DOENÇA COVID-19 EM DIABÉTICOS: ALTERAÇÃO NA
MICROBIOTA INTESTINAL**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Dr^a. Carine Royer

Co-orientador: Dr. Eduardo Antônio Ferreira

**Brasília/DF
2022**

BORGES, Liliane Barbosa

Progressão da doença COVID-19 em diabéticos: alteração na microbiota intestinal
Liliane Barbosa Borges: Brasília: UnB. 2022

Trabalho de Conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Universidade de Brasília,
2022

Orientadora: Profa. Dra. Carine Royer.

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Antônio Ferreira.

TERMODEAPROVAÇÃO

Liliane Barbosa Borges

PROGRESSÃO DA DOENÇA COVID-19 EM DIABÉTICOS: ALTERAÇÃO NA MICROBIOTA INTESTINAL

Trabalho de Conclusão de Curso defendido sob a avaliação da Comissão

Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Carine Royer (Orientadora)
Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília

Prof Dra Danielle Kaiser de Souza
Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília

Prof Dra Carolina Martins Ribeiro
Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília

Data da aprovação: ___ / ___ / ___

DEDICATÓRIA

À minha avó Laurentina Barbosa de Carvalho que não se encontra mais aqui, mas sei que se orgulha do caminho que me viu entrar. A meus pais Laudilina Barbosa Borges e João Lopes Borges por todo o apoio e incentivo que sempre me deram durante toda a caminhada, tornando meu sonho possível.

Ao meu esposo, Gustavo Almeida Lima, por todo conforto que meu deu durante esses anos, por ter acreditado nos meus sonhos quando eu não tive fé, por ser sempre um grande incentivador e vibrar com minhas conquistas.

À minha grande amiga Juliana da costa Rodrigues, por sempre estar ao meu lado, desde os primeiros momentos até a reta final, por ter sido minha companheira na hora das angústias, dificuldades e alegrias, com Juliana o caminho se tornou mais leve e feliz.

Aos amigos que fiz na UnB, em especial Elaine Viegas e Ana Micalle, amigas que levarei para a vida. À todos que contribuíram para que esse momento se tornasse real, toda a minha gratidão!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que sempre esteve presente, tornando meu sonho real.

À meus pais, esposo, irmãos e tias que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando, apoiando e me entregando o melhor que tinham para que eu chegasse a conclusão desse curso e realização desse grande sonho.

À minha orientadora Prof^a, Dra. Carine Royer, por ter aceitado ser minha orientadora, e ter ido além. Por todo apoio, paciência, compreensão e cuidado que teve comigo durante esse processo de trabalho de conclusão, por me ensinar com amor que tem pela educação, Carine me inspira!

À banca de avaliadores por terem aceitado meu convite, é uma grande honra tê-las me avaliando.

Por fim, agradeço a toda a comunidade da Faculdade de Ceilândia, pelos professores que me mostraram o valor e amor pela profissão do farmacêutico, gratidão!

PREFÁCIO

O farmacêutico faz misturas agradáveis, compõe unguentos úteis à saúde, e seu trabalho não terminará, até que a paz divina se estenda sobre a face da terra.
(Eclesiástico, 38).

A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não podem dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria.
(Paulo Freire).

Borges, Liliane Barbosa. Progressão da doença COVI-19 em diabéticos: alteração da microbiota intestinal. Brasília, Distrito Federal: Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Trabalho de Conclusão de Curso, 2022.

RESUMO

Objetivo: Uma revisão integrativa que aborda a progressão da COVID-19 em pacientes diabéticos, relacionando aos sintomas gastrointestinais, será possível compreender as possíveis causas da alteração da microbiota, além das possíveis intervenções para que os pacientes possam ter uma qualidade de vida. **Método:** Para a presente revisão, foram abordados estudos de forma completa. Foram incluídos artigos em inglês, espanhol e português, dos anos de 2019 a 2022, utilizou-se a plataforma Rayyan para auxiliar na seleção dos artigos e dos dados. **Resultados:** A composição do microbioma intestinal foi significativamente alterada em pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos não COVID-19, independentemente de os pacientes terem recebido medicação. Os estudos mostram ainda o uso de probióticos para uma melhor qualidade de vida desses pacientes. **Conclusão:** A microbiota intestinal tem uma grande importância em vários aspectos de infecções. A diabetes é uma comorbidade que pode causar pioras em várias outras doenças, sendo crucial o acompanhamento médico da doença, para que pacientes tenham uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chaves: Diabetes, Microbiota intestinal, COVID-19.

ABSTRACT

Objective: An integrative review that addresses the progression of COVID-19 in diabetic patients, relating it to gastrointestinal symptoms, will make it possible to understand the possible causes of microbiota alteration, in addition to possible interventions so that patients can have a better quality of life. **Method:** For the present review, studies were fully addressed. Articles in English, Spanish and Portuguese were included, from the years 2019 to 2022, using the Rayyan platform to assist in the selection of articles and data. **Results:** Gut microbiome composition was significantly altered in COVID-19 patients compared to non-COVID-19 subjects, regardless of whether the patients received medication. Studies also show the use of probiotics for a better quality of life for these patients. **Conclusion:** The intestinal microbiota is of great importance in several aspects of infections. Diabetes is a comorbidity that can worsen several other diseases, and medical monitoring of the disease is crucial, so that patients have a better quality of life.

Keywords: Diabetes, Gut Microbiota, COVID-19.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - O ciclo de vida do Sars- CoV-2 nas células hospedeiras.....	16
Figura 2 - Interações intestino-imunes em idosos, diabéticos e hipertensos.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de indivíduos com diabetes no ano de 2017 e as projeções para o ano

de 2045. Instrumento da coleta de dados33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

COVID-19 – Doença do coronavírus

TGI – trato gastrointestinal

SARS-CoV-2 – coronavírus 2 da síndrome aguda respiratória

ACE2 – enzima conversora de angiotensina 2

OMS – Organização Mundial da Saúde

(-)RNA – RNA de sentido negativo

(+)RNA – RNA de sentido positivo

(+)mRNAs – RNA mensageiro

AST – transaminases aspartato
aminotransferase

UTI – unidade de terapia intensiva

TMPRSS2 – serino protease transmembrana 2 humana

DM2 – Diabete Mellitus tipo 2

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

IL-6 – Interleucina 6

Sumário

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	COVID-19.....	15
1.2	Diabetes	17
1.3	COVID-19 e Diabetes.....	19
	JUSTIFICATIVA	25
3.	OBJETIVOS	25
3.1	Objetivos Gerais	26
3.2	Objetivos Específicos.....	26
4.	METODOLOGIA	26
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
7.	CONCLUSÃO	42
8.	REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	43

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19, é uma doença nova, infecciosa causada pelo coronavírus (Sars-CoV-2) e potencialmente grave. Descoberta na China no ano de 2019, a COVID-19 teve um alto poder de transmissão, causando uma pandemia que gerou uma grande crise na saúde mundial (FENOLLAR et al., 2021). Segundo PONTES e colaboradores (2021) alguns pacientes podem apresentar tosse, dispnéia, febre e mialgia além de sintomas gastrintestinais. Pacientes infectados pelo coronavírus que tem como comorbidade diabetes são considerados um grupo de risco porque apresentam uma piora significativa dos sintomas, especialmente gastrintestinais, como vômitos, diarreia ou dor abdominal durante as fases iniciais da doença. A disfunção intestinal induz alterações na microbiota intestinal e um aumento nas citocinas inflamatórias. Assim, diagnosticar sintomas gastrintestinais que precedem problemas respiratórios durante a COVID-19 pode ser necessário para melhorar a detecção precoce e o tratamento, principalmente em pacientes diabéticos (VILLAPOL, 2020).

A microbiota humana é composta por microrganismos, incluindo bactérias, fungos, vírus e protozoários, que colonizam locais específicos do corpo humano, como a pele, bem como os tratos respiratório e gastrointestinal. A microbiota refere-se especificamente a uma comunidade bacteriana complexa situada no trato gastrointestinal. Embora aproximadamente 40% dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 apresentaram uma alta concentração de material genético viral no swab anal, vários pacientes relataram náuseas, vômitos e diarreia, pouco foi discutido até agora sobre o papel do intestino na fisiopatologia da COVID-19, especialmente vislumbrando microbiota como responsável pelo maior fator de risco para desenvolver a forma grave da doença, principalmente em casos de pacientes diabéticos. (MAGALHÃES, et al., 2021).

De acordo com MAGALHÃES e colaboradores (2021), diabéticos apresentam maior propensão a ter um ambiente inflamatório no intestino o que leva a uma baixa imunidade, culminando em uma fraqueza da barreira de permeabilidade intestinal e alta translocação de produtos bacterianos para a corrente sanguínea. Ou seja, possibilita que o vírus cause piora a esse paciente. Em pacientes diabéticos,

ocorre altos níveis de adipocinas derivadas do tecido adiposo, interferon e TNF- α o que pode prejudicar as respostas imunes contra SARS-COV-2 (MANTZORO et al., 2021). Consequentemente, os pacientes diabéticos, devido à diminuição da depuração viral, função das células T prejudicada, são mais suscetíveis à infecção por coronavírus e à síndrome de liberação de citocinas (SRC) subsequente (MUNIYAPPAL et al., 2021).

A hiperglicemia que ocorre em pacientes diabéticos prejudica as funções normais do sistema circulatório, trato gastrointestinal, células beta pancreáticas, fígado e músculos esqueléticos para aumentar a resistência sistêmica à insulina. Um ambiente hiperglicêmico também leva à disfunção das células imunes. Aumenta a permeabilidade intestinal, o que posteriormente aumenta o risco de infecções em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (DARYABOR et al., 2020).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 COVID-19

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2 capaz de causar infecções leves a graves em humanos. Desde sua primeira aparição na China em dezembro de 2019, a pandemia se espalhou rapidamente pelo mundo (ABUBAKAR et al., 2021). Os coronavírus contêm um RNA de fita simples de sentido positivo (+ssRNA) encerrado em um capsídeo com picos, que se assemelham à coroa solar. Em relação a outros vírus de RNA positivos, os coronavírus têm um genoma grande e possuem maquinaria sofisticada para ultrapassar as células hospedeiras. Eles são conhecidos por cruzar as barreiras das espécies, infectar humanos e sequestrar as células hospedeiras para se replicar ainda mais e se espalhar. Então, não existem meios eficazes de prevenção ou tratamentos contra os coronavírus, os quais se tornaram uma fonte significativa de surtos de doenças respiratórias (VRISHALI, et al., 2021). Apesar dos esforços consideráveis feitos para conter a doença, o vírus continuou sua prevalência em muitos países com graus variados de manifestações clínicas (PRAVEEN et al., 2021). Pacientes infectados pelo vírus, podem surgir com sintomas de: tosse, falta de ar, dor no peito, febre, falta de apetite, perde do olfato, além dos sintomas gastrointestinais, como: náuseas, vômitos, diarreias e etc

(PRAVEEN et al., 2021).

Segundo KHALED e colaboradores (2020), o vírus pode se propagar de pessoa para pessoa por meio de gotículas do nariz ou boca.

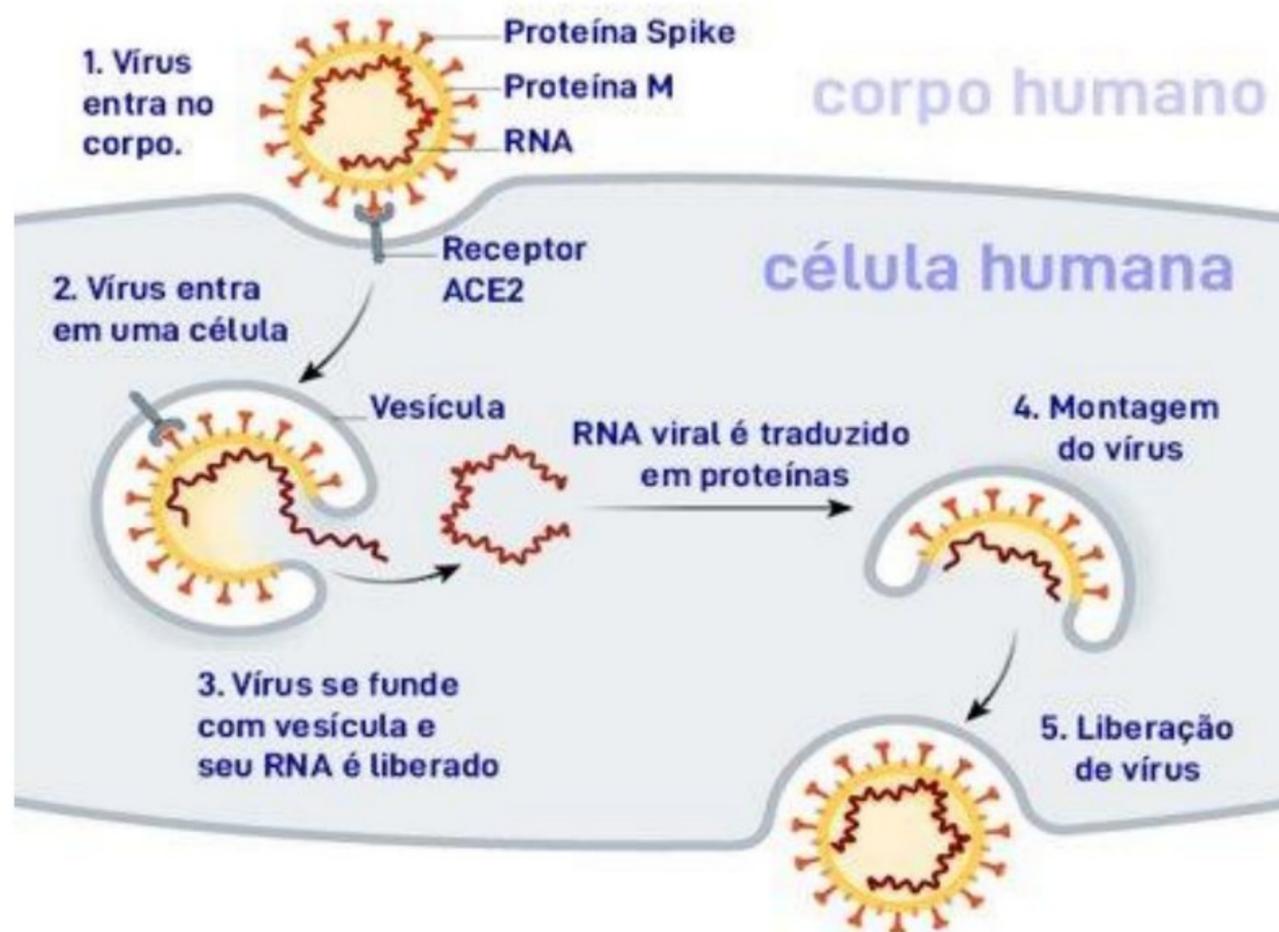


Figura 1. O ciclo de vida do Sars- CoV-2 nas células hospedeiras. Figura adaptada de Khaled, et al. 2020.

O SARS-CoV-2 entra nas células-alvo por meio de uma via endossomal ou fusão de membrana. A proteína S do SARS-CoV-2 se liga ao receptor celular da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e entra na célula hospedeira por fusão viral. O vírus sintetiza sua RNA polimerase que produz RNAs virais. Este RNA viral transcreve RNAs positivos subgenômicos menores que são usados para sintetizar proteínas estruturais. As proteínas são integradas na membrana do retículo endoplasmático (RE) e são montadas em um nucleocapsídeo, os vírus descendentes são então liberados da célula hospedeira por exocitose através das vesículas de Golgi e são transmitidos por gotículas causando infecções (Figura 1)

(KHALED, et al., 2021).

A enzima conversora de Angiotensina II (ACE2) e a serina protease 2 (TMPRSS2) são expressas em múltiplos tecidos do hospedeiro humano, incluindo pulmões, fígado, rins, cérebro, cólon ou epitélio do intestino delgado. Como a entrada do SARS-CoV-2 na célula é feita principalmente por meio da ligação da proteína *spike* do vírus com o receptor ACE2, o aumento da expressão dessa enzima na superfície das células desses pacientes pode aumentar a chance de infecção e até mesmo influenciar na gravidade da doença (MUNAVALLI et al., 2021). Os receptores ACE2 intestinais, induzem inflamação (enterite) e, finalmente, diarreia. Esses tecidos são os alvos do SARS-CoV-2, que passa por uma fase inicial da infecção onde uma alta carga viral induz problemas intestinais. Ao mesmo tempo, a disbiose do microbioma ocorre alterando as células T e B do sistema imunológico intestinal, bem como a ativação do sistema entérico que envia sinais inflamatórios para a corrente circulatória ou outros órgãos, incluindo o cérebro (VILLAPOL, 2020).

2.2 DIABETES

O diabetes *mellitus* é (DM) é uma síndrome metabólica de origem múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos. (Organização Mundial da Saúde, 2022). Precedido por resistência à insulina, uma condição na qual as ações da insulina nos tecidos periféricos, incluindo músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, são prejudicadas. A resistência à insulina acontece quando as células do corpo não respondem à ação desse hormônio e têm dificuldade para absorver a glicose do sangue, o que estimula uma produção de mais insulina, aumentando os níveis desse hormônio no sangue. (TORSTEN et al, 2020). A insulina é produzida pelas células beta do pâncreas endócrino. Nos estágios iniciais da resistência à insulina, o pâncreas pode compensar a ação periférica prejudicada da insulina aumentando a produção de insulina. Quando as células beta pancreáticas não conseguem atender ao aumento da demanda de insulina, desenvolve-se hiperglicemia (TORSTEN et al., 2020). A hiperglicemia crônica causa danos aos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. A etiologia e a fisiopatologia que levam à hiperglicemia, no entanto, são marcadamente diferentes entre os pacientes com diabetes *mellitus*, ditando

diferentes estratégias de prevenção, métodos de triagem diagnóstica e tratamentos (MAYFIELD et al., 1998). Ou seja, o diabetes se dá pela hiperglicemia que é uma taxa alta de glicose no sangue, resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ação de ambos. A hiperglicemia observada em pacientes diabéticos é acompanhada pela presença de citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , caracterizando um estado de inflamação de baixo grau (TORSTEN et al., 2020).

Mundialmente, o diabetes se tornou um sério problema de saúde pública, cujas previsões vêm sendo superadas a cada nova triagem. Por exemplo, em 2000, a estimativa global de adultos vivendo com diabetes era de 151 milhões. Em 2009, havia crescido 88%, para 285 milhões. Em 2020, calcula-se que 9,3% dos adultos, entre 20 e 79 anos (assombrosos 463 milhões de pessoas) vivem com diabetes. Além disso, 1,1 milhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos apresentam diabetes tipo 1 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2022).

Tanto a frequência de novos casos (incidência) como a de casos existentes (prevalência) são informações importantes para o conhecimento da carga que o diabetes representa para os sistemas de saúde. A incidência traduz o risco médio da população em adquirir a doença, além de servir de parâmetro para a avaliação do impacto produzido por medidas de prevenção. A prevalência é um indicador da magnitude da carga atual que a doença representa para os serviços de saúde e para a sociedade, bem como um preditor da futura carga que as complicações crônicas do diabetes representarão. Os 10 países com maior número de indivíduos com diabetes no ano de 2017 e as projeções para o ano de 2045 estão apresentados na Tabela 1 (Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020).

Tabela 1: Progressão do Diabetes em 10 países Adaptada de (SDB – Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020)

Posição	País	2017 Número de pessoas com diabetes	Posição	País	2045 Número de pessoas com diabetes
1	China	114,4 milhões (104,1 a 146,3)	1	Índia	134,3 milhões (103,4 a 165,2)
2	Índia	72,7 milhões (55,5 a 90,2)	2	China	119,8 milhões (86,3 a 149,7)
3	Estados Unidos da América	30,2 milhões (28,8 a 31,8)	3	Estados Unidos da América	35,6 milhões (33,9 a 37,9)
4	Brasil	12,5 milhões (11,4 a 13,5)	4	México	31,8 milhões (11,0 a 22,6)
5	México	12,0 milhões (6,0 a 14,3)	5	Brasil	20,3 milhões (18,6 a 22,1)
6	Indonésia	10,3 milhões (8,9 a 11,1)	6	Egito	16,7 milhões (9,0 a 19,1)
7	Federação Russa	8,5 milhões (6,7 a 11,0)	7	Indonésia	16,7 milhões (14,6 a 18,2)
8	Egito	8,2 milhões (4,4 a 9,4)	8	Paquistão	16,1 milhões (11,5 a 23,2)
9	Alemanha	7,5 milhões (6,1 a 8,3)	9	Bangladesh	13,7 milhões (11,3 a 18,6)
10	Paquistão	7,5 milhões (5,3 a 10,9)	10	Turquia	11,2 milhões (10,1 a 13,3)

Fonte: International Diabetes Federation, 2017.¹

Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes. Estes variam desde a destruição autoimune das células β do pâncreas (que são células responsáveis pela produção de insulina) com consequente deficiência de insulina até anormalidades que resultam em resistência à ação da insulina. Como a resistência à insulina pode levar à hiperglicemia. A obesidade é um importante fator de risco para DM2. Além da obesidade como fator de risco, sabe-se que uma forma de “diabetes *mellitus* magro” reflete um fenômeno em que defeitos fundamentais na secreção de insulina, por conta da disfunção das células beta pancreáticas, desencadeiam principalmente o desenvolvimento do diabetes (SCHMIDT, 2018).

Segundo as diretrizes da sociedade brasileira de diabetes do ano de 2019-2020, o diabetes pode ser classificado nas seguintes categorias gerais:

1. Diabetes tipo 1 (devido à destruição das células β , geralmente levando à deficiência absoluta de insulina)
2. Diabetes tipo 2 (devido a um defeito progressivo na secreção de insulina no contexto da resistência à insulina)
3. Diabetes mellitus gestacional (DMG) (diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez que não é claramente diabetes evidente)
4. Tipos específicos de diabetes devido a outras causas, por exemplo,

síndromes de diabetes monogênicas (como diabetes neonatal e diabetes de início na maturidade dos jovens [MODY]), doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística) e drogas ou substâncias químicas. diabetes induzida (como no tratamento de HIV/AIDS ou após transplante de órgãos).

O diabetes *mellitus* tipo 1 (anteriormente chamado de tipo I ou diabetes juvenil) é caracterizado pela destruição das células beta causada por um processo autoimune, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina. O início geralmente é agudo, desenvolvendo-se em um período de alguns dias a semanas. Mais de 95% das pessoas com diabetes mellitus tipo 1 desenvolvem a doença antes dos 25 anos, com incidência igual em ambos os sexos e prevalência aumentada na população branca. A maioria desses pacientes tem a “forma imunomediada” do diabetes mellitus tipo 1 com anticorpos das células das ilhotas e muitas vezes tem outras doenças autoimunes, como tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo ou anemia perniciosa. Alguns pacientes, geralmente de origem africana ou asiática, não apresentam anticorpos, mas apresentam apresentação clínica semelhante; conseqüentemente, estão incluídos nessa classificação e sua doença é chamada de “forma idiopática” do diabetes mellitus tipo 1 (KETAN, 2022).

O DM2 (anteriormente chamado de NIDDM, tipo II ou início na idade adulta) é caracterizado por resistência à insulina no tecido periférico e um defeito secretor de insulina da célula beta. Esta é a forma mais comum de diabetes *mellitus* e está altamente associada com história familiar de diabetes, idade avançada, obesidade e falta de exercício. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia eventualmente levam à diminuição da tolerância à glicose. As células beta defeituosas ficam exaustas, alimentando ainda mais o ciclo de intolerância à glicose e hiperglicemia. A etiologia do DM2 é multifatorial e provavelmente de base genética, mas também possui fortes componentes comportamentais (KETAN, 2019).

Estudos têm mostrado que a microbiota intestinal está relacionada com a inflamação, tanto no diabetes tipo 1 como no diabetes tipo 2. De acordo com Corado e colaboradores (2014), a dieta é fundamental para a regulação da microbiota intestinal. A disbiose é caracterizada por baixa diversidade microbiana, incluindo uma abundância reduzida de *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. e *Faecalibacterium prausnitzii* (DHAR et al., 2020).

Dietas ricas em gordura modificam a microbiota intestinal, levando ao

aumento da permeabilidade intestinal e suscetibilidade a antígenos microbianos, o que acaba relacionando com a ocorrência de endotoxemia metabólica e resistência à insulina. Os mecanismos moleculares envolvidos nas dietas hiperlipídicas e na modulação da microbiota intestinal não estão totalmente elucidados, mas como essa dieta típica aumenta a oxidação de ácidos graxos no fígado e no tecido adiposo, as evidências disponíveis sugerem que as espécies reativas de oxigênio (EROs) geradas reduzem a produção de muco no epitélio intestinal (CATEILLA et al., 2007).

Assim, a integridade da barreira intestinal enfraquecida permite a translocação de bactérias intestinais. Indivíduos diabéticos apresentam menores contagens de *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*, ambas Gram + com propriedades anti-inflamatórias (SHANAHAN F et al., 2010). Apesar das perturbações já observadas na microbiota intestinal de diabéticos tipo 2, ainda é necessário elucidar se as variações na microbiota, barreira intestinal e endotoxemia metabólica são causas ou consequências do diabetes. Curiosamente, MEHTA e colaboradores (2010) mostraram que a inflamação aguda induzida pela administração intravenosa de LPS promove endotoxemia metabólica e resistência sistêmica à insulina, seguindo a modulação de vias inflamatórias específicas do tecido adiposo e de sinalização da insulina.

Segundo CORADO e colaboradores (2014) uma das características comuns a doenças metabólicas como DM2 é um estado inflamatório crônico leve, que possivelmente pode ser – entre outros fatores – resultado da ativação de TLR receptores do tipo *Toll-like* (TLR) por lipopolissacarídeos (LPS), presente na parede celular de bactérias Gram-. TLRs compreendem uma grande família de proteínas de membrana celular presentes em diferentes tipos de células, reconhecendo padrões moleculares associados a micróbios (MAMPs) durante a resposta inflamatória. Os TLRs desempenham um papel importante no sistema imunológico inato devido à sua capacidade de detectar a presença e a natureza de patógenos, fornecendo a primeira linha de defesa do hospedeiro. No entanto, os TLRs também estimulam a imunidade adaptativa, uma vez que induzem a secreção de citocinas inflamatórias, (DHAR et al., 2020). Ou seja, os níveis de inflamação são essenciais para a regulação da microbiota intestinal, e para o desenvolvimento da resistência à insulina, o que causa danos à microbiota intestinal de pacientes diabéticos (KETAN, 2019).

2.3 COVID-19 E DIABETES

Segundo MARTÍNEZ e colaboradores (2020) diabéticos infectados com SARS-CoV-2 têm maior taxa de internação hospitalar, pneumonia grave e maior mortalidade em comparação com indivíduos não diabéticos. A hiperglicemia crônica pode comprometer a imunidade inata e humoral. Além disso, o diabetes está associado a um estado inflamatório crônico de baixo grau que favorece o desenvolvimento de uma resposta inflamatória exagerada e, portanto, o aparecimento da síndrome do desconforto respiratório agudo. (TORSTEN et al., 2022).

Evidências recentes mostraram que o SARS-CoV-2 também é capaz de causar danos diretos ao pâncreas que podem piorar a hiperglicemia e até mesmo induzir o aparecimento de diabetes em indivíduos anteriormente não diabéticos. O controle da glicemia e das comorbidades deve ser individualizado para reduzir a incidência de complicações e diminuir a carga sobre os sistemas de saúde (MARTÍNEZ et al., 2020).

A síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) constitui a principal causa de morte por COVID-19 e ocorre como consequência de uma resposta inflamatória exagerada que provoca a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL) e fator de necrose tumoral alfa α (GUAN et al., 2020). Como dito anteriormente, os TLRs são uma família de proteínas que atuam como sensores e auxiliam no sistema interno a discriminar entre elementos próprios e estranhos. A COVID-19 interage com o TLR na membrana da célula infectada pelo vírus e causa a resposta primária da diferenciação mielóide 88 (MyD88), que ativa o fator nuclear kappa B, promovendo uma cascata inflamatória que incrementa o dano pulmonar (TOTURA et al., 2020).

Pacientes diabéticos infectados com SARS-CoV-2 têm evidenciado um aumento nos níveis de IL-6 e proteína C reativa (PCR) por causa do estado pró-inflamatório próprio do diabetes pode favorecer a tormenta de citocinas e a resposta inflamatória sistêmica que acompanha o SDRA em pacientes com COVID-19 (GUO

W et al.,2020). Recentemente, foi demonstrado que a expressão de ACE2 no pâncreas principalmente nas células das ilhotas é ainda maior do que nos pulmões, portanto, é possível que o SARS-CoV-2 possa se ligar a esse receptor e entrar nas células β do pâncreas produzindo disfunção celular com hiperglicemia aguda (LIU et al., 2020). É possível compreender o processo inflamatório, e a liberação de citocinas causada pelo vírus quando se compara o grupo de risco e o grupo considerado não risco (figura 2) (Magalhães et al., 2020).

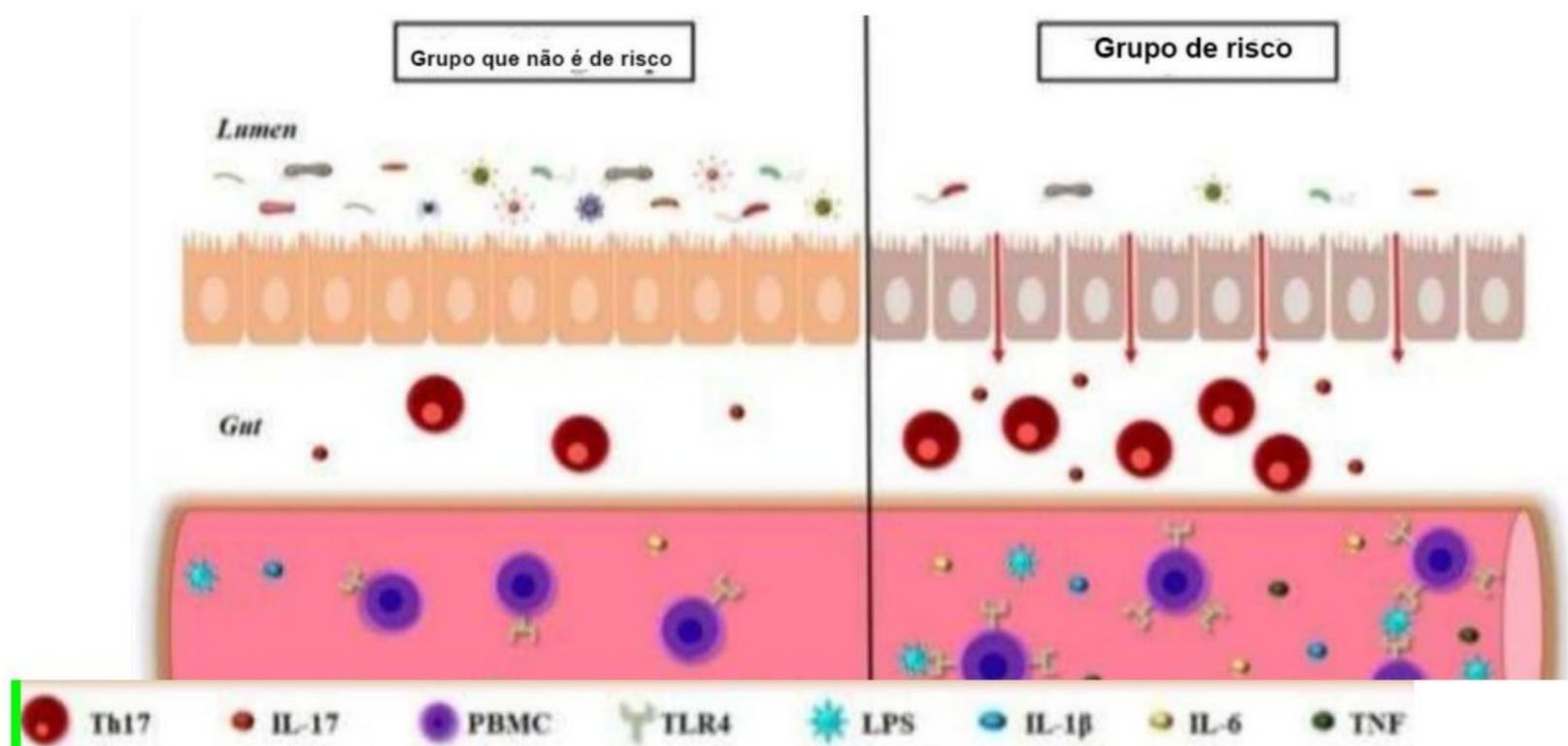


Figura 2 : Interações intestino-imunes em idosos, diabéticos e hipertensos. **Figura adaptada de Magalhães e colaboradores (2020).**

O LPS aumenta a liberação de citocinas bioativas por macrófagos, o que pode levar a um aumento descompensado metabólitos inflamatórios. Esses dados reforçam a ideia de que a fraqueza da permeabilidade intestinal e consequência da translocação de LPS em idosos, diabéticos e hipertensos, por isso, esses pacientes tendem a ter maior gravidade do COVID-19. (BENDER et al., 2020).

Sugere-se que da glicose a infecção de SARS-CoV-2 em pessoas com diabetes possivelmente desencadeia maiores condições de estresse, com maior liberação de hormônios hiperglicêmicos, por exemplo, glicocorticóides e catecolaminas, levando ao aumento dos níveis de glicose no sangue e variabilidade anormal (WANG et al., 2020). A hiperglicemia mobiliza monócitos pró-inflamatórios e aumenta a reatividade plaquetária, contribuindo para uma maior mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes (ZHOU et al., 2020). Recentemente, foi

descrito, com base em seu efeito imunomodulador, que os inibidores de dipeptidil peptidase 4 podem diminuir a gravidade da infecção por COVID-19 (IACOBELLIS et al., 2020) e as tiazolidinedionas produzem redução da produção de citocinas pró inflamatórias, como a IL-6, o que pode gerar uma melhora no prognóstico para pacientes diabéticos infectados com o vírus. Com isso, o paciente diabético que tem sua glicemia controlada, tem menores chances de piora no quadro da infecção pelo COVID-19. Medicamentos para o controle do diabetes *mellitus* como por exemplo a metformina, fármaco de primeira linha no manejo do DM 2 melhora a sensibilidade à insulina mediante a ativação da proteinocinases dependente de AMP (AMPK) no fígado (ZHOU G et al., 2020). Por fim, o controle da glicemia e das comorbidades deve ser individualizado, a fim de reduzir a incidência de complicações e diminuir a carga sobre o sistema de saúde (MAGALHÃES et al., 2020).

O intestino desempenha um papel importante na homeostase metabólica, produzindo hormônios intestinais ativos, interagindo com a microbiota e por sua potencial capacidade de contribuir para a gliconeogênese. É crucial ter uma saúde intestinal e uma microbiota adequadas para alcançar a melhor absorção de medicamentos destinados a reduzir os níveis de glicose no sangue em pacientes com diabetes (SOTY et al., 2020).

Recentemente, um estudo forneceu evidências diretas de que o SARS-CoV-2 pode se ligar ao ACE2 humano como ponto de entrada do hospedeiro. A ACE2 é altamente expressa no intestino, especialmente em colonócitos de indivíduos saudáveis e em pacientes com doença inflamatória intestinal, e pode regular o transporte de aminoácidos, ecologia microbiana e inflamação no intestino. Curiosamente, espécies de *Bacteroidetes* demonstraram diminuir a expressão de ACE2 no cólon murino, enquanto espécies de *Firmicutes* mostraram efeitos variáveis na modulação da expressão de ACE2. Concluiu-se que a abundância da linha de base das espécies de *Bacteroidetes*, *A. onderdonkii* e *B. ovatus*, correlacionou-se negativamente com a gravidade do COVID-19, e 4 espécies do gênero *Bacteroides* do filo *Bacteroidetes* (*B. dorei*, *B. thetaiotaomicron*, *B. massiliensis* e *B. ovatus*) mostraram correlação inversa com a carga viral fecal de SARS-CoV-2. Entre eles, foi relatado que *B. dorei* suprime a expressão colônica de ACE2 e calibra a resposta imune do hospedeiro. A maior mortalidade e morbidade por SARS-CoV-2 foi relatada em pacientes mais velhos e naqueles com doenças crônicas subjacentes associadas

à inflamação, como diabetes (TAZ et al., 2021).

O diabetes foi prevalente entre os pacientes com COVID-19 e associado ao aumento da mortalidade (cerca de 3 vezes) em comparação com pacientes sem diabetes. O COVID-19 pode estar associado ao agravamento do controle do diabetes e ao novo diagnóstico de diabetes que pode estar ligado à alta expressão dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (ponto de entrada do coronavírus no hospedeiro) no pâncreas (TAZ et al., 2021).

Um desequilíbrio pré-existente da microbiota intestinal (disbiose) pode contribuir para complicações relacionadas ao COVID-19 em pacientes com diabetes. O vírus COVID-19 foi encontrado em amostras fecais persistindo por cerca de 5 semanas e pode estar associado à diarreia, sugerindo um papel para a disbiose intestinal (ERCOLI et al., 2018).

Alguns probióticos, incluindo *Lactobacillus casei*, *L. plantarum* e *L. salivarius*, são probióticos que tem como função, melhorar a composição da microbiota intestinal, bem com as respostas imunológicas. Seu uso também auxilia na absorção de nutrientes fundamentais para o bem-estar do corpo humano, funcionam também como vetores para aumentar a eficácia de vacinas anti-coronavírus (Jaime et al., 2021). Sendo assim, esses probióticos lactobacillus são benéficos para o diabetes. Os mecanismos potenciais para interconexões entre coronavírus, diabetes e microbiota intestinal podem estar relacionados ao sistema imunológico, via ACE2 e tratamento com metformina (BARENGOLTS et al., 2020).

Há evidências importantes de que a disbiose intestinal devido ao diabetes tipo 2 predispõe um paciente a maior gravidade clínica do COVID-19. Como podemos observar na figura 1, pois os pacientes mostram uma mudança no perfil da microbiota intestinal seguido por inflamação de baixo grau, especialmente com altos níveis circulantes de IL-6. Existe a possibilidade de que aumento de bactérias pró-inflamatórias no intestino pode alterar o repertório imunológico intestinal com consequente fraqueza da permeabilidade epitélio-intestinal e aumento do LPS e a translocação para a corrente sanguínea (TORSTEN et al., 2020). No entanto, não pode passar despercebido que outros aspectos sociais e costumes de estilo de vida, incluindo vulnerabilidade e desnutrição, podem contribuir substancialmente para a probabilidade de hospitalização entre indivíduos com COVID-19 e comorbidades associadas (MENA et al., 2021).

9. JUSTIFICATIVA

Segundo DARYABOR e colaboradores (2020) a hiperglicemia e a inflamação subsequente promovem a disbiose da microbiota intestinal, aumento da permeabilidade intestinal e doença hepática gordurosa. Ou seja a esteatose hepática, que também te relação com a microbiota intestinal, pois as únicas observações consistentes dos dados são que em pacientes que sofrem de esteatose há maiores quantidades de Proteobacterias (especialmente Escherichia coli e outras Enterobacteriaceae spp) e menor quantidade de Bacteroidetes, bem como também é observada uma diminuição na proporção de Firmicutes: Bacteroidetes.(VANCELLES et al.,2019). O sistema imunológico prejudicado, juntamente com o desequilíbrio metabólico, também aumenta a suscetibilidade dos pacientes a vários agentes patogênicos, como o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2).

Compreender a progressão da COVID-19 em pacientes diabéticos com foco na alteração da microbiota intestinal, pois além de sintomas respiratórios, a doença apresenta sintomas gastrintestinais como: diarreia, dor abdominal, náuseas e falta de apetite. Sendo possível identificar o vírus em amostras fecais, é de extrema importância compreender os motivos pelos quais o vírus se replica no trato gastrintestinal e quais as consequências esses pacientes podem sofrer devido a sua comorbidade.

Pacientes diabéticos já apresentam um estado pró- inflamatório no intestino próprio da doença do diabetes, sendo assim a disbiose intestinal associado ao diabetes tipo 2 predispõe ao paciente uma piora significativa do quadro da doença, comparados aos não dianéticos levando a uma maior gravidade clínica.

Apesar da COVID-19 ainda ser uma doença com mecanismos ainda não totalmente compreendidos, é de extrema importância pesquisar a respeito da comorbidade, além de relacionar estudos para que se possa sugerir intervenções na doença e assim proporcionar uma qualidade de vida melhor ao paciente diabético.

10. Objetivos Gerais

Realizar uma revisão integrativa de literatura relacionando a microbiota intestinal de pacientes diabéticos infectados com o coronavírus Sars-CoV-2.

4.1 Objetivos Específicos

- Estudar a microbiota intestinal de pacientes diabéticos com e sem COVID-19;
- Pesquisar as possíveis causas da alteração da microbiota intestinal de pacientes diabéticos com COVID-19;
- Observar e analisar se há a piora do prognóstico de pacientes diabéticos com COVID-19;
- Estudar possíveis intervenções em pacientes diabéticos com COVID-19 e alteração da microbiota intestinal.

5 METODOLOGIA

O método utilizado foi a revisão integrativa de literatura onde irá se comparar a microbiota intestinal de pacientes diabéticos infectados com COVID-19 e pacientes diabéticos sem COVID-19, quais pioras esse paciente pode ter em seu prognóstico, para isso a escolha da revisão integrativa foi de extrema importância. A revisão de literatura integrativa, é um método que tem como finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. É denominada integrativa porque fornece informações mais amplas sobre um assunto/problema, constituindo, assim, um corpo de conhecimento (ERCOLI et al.,2018).

O tema a ser abordado foi a relação entre o COVID-19 e a comorbidade diabetes, citando a microbiota intestinal dos pacientes infectados, mostrando os mecanismos de infecção e a progressão da doença, no período de janeiro a setembro de 2022. No processo de elaboração da revisão integrativa foi composto por seis passos sendo eles: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem de artigos na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa. As

palavras-chaves para termos de buscas foram: COVID-19 and gut microbiota and diabetes. A referência bibliográfica, fontes utilizadas para as pesquisas foram consultadas em: Science direct, Pubmed, Lilacs.

A pergunta norteadora foi: “A alteração da microbiota intestinal em pacientes infectados com COVID-19 piora o prognóstico?”. Também foi utilizada a estratégia PICO composta da seguinte maneira:

P (população) Pacientes diabéticos com COVID-19

I (intervenção) “Microbiota intestinal, adição de probióticos”

C (comparação) “Pacientes diabéticos sem COVID-19”

O (desfecho) “Estratégias para a diminuição de casos críticos em diabéticos com COVID-19”.

A busca de dados ocorreu no período de janeiro a setembro de 2022. Foram incluídos artigos publicados dos últimos 4 anos (2019-2022), além de (2014-2016) para definições do diabetes e microbiota. Foram usados artigos em português, inglês e espanhol.

Os critérios de inclusão de artigos utilizados foram:

- Artigos que tratassem do sistema gastrointestinal associados ao COVID-19;
- Diabetes como um fator de risco para a COVID-19;
- Artigos que tratassem da inflamação causada pelo diabetes com ênfase na microbiota intestinal;
- Disbiose relacionada a COVID-19;
- Artigos que tratassem da melhora do prognóstico desses pacientes;
- COVID-19 e imunidade;
- Artigos que tratam de medicamentos para a diabetes, todos os estudos com selecionados para a faixa etária de pessoas acima de 50 anos.

Os critérios de exclusão de artigos foram:

- Artigos com idades específicas de crianças;
- Artigos que falem de COVID-19 e vitaminas minerais;

- Revisão de literatura;
- Artigos que falem de outras infecções que não COVID-19;
- Artigos que durante a leitura do título, resumo ou texto completo não trate do tema de interesse do trabalho;
- Artigos em idiomas que não português, inglês ou espanhol;
- Artigos duplicados.

Após essa fase, com o total de artigos pesquisados, iniciou-se a seleção desses resultados para a descrição do presente trabalho, levando em consideração critérios de inclusão e exclusão de artigos. Neste momento foi utilizado um software totalmente gratuito o “Rayyan”, que tem por objetivo auxiliar pesquisas de tipo de revisão sistemática, o site necessita que se faça um login e possui um fácil manuseio. O Rayyan permite que se tenha uma melhor visualização dos resultados pesquisados de cada base, mostrando um a um, com a opção de incluir ou excluir estudos, tornando essa fase mais organizada, podendo fazer uma melhor seleção desses artigos. Juntamente com o auxílio do site, e para um melhor entendimento desses resultados, foi montado uma tabela com resumos de cada artigo selecionado, assim foi possível fazer uma melhor filtragem de cada estudo.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

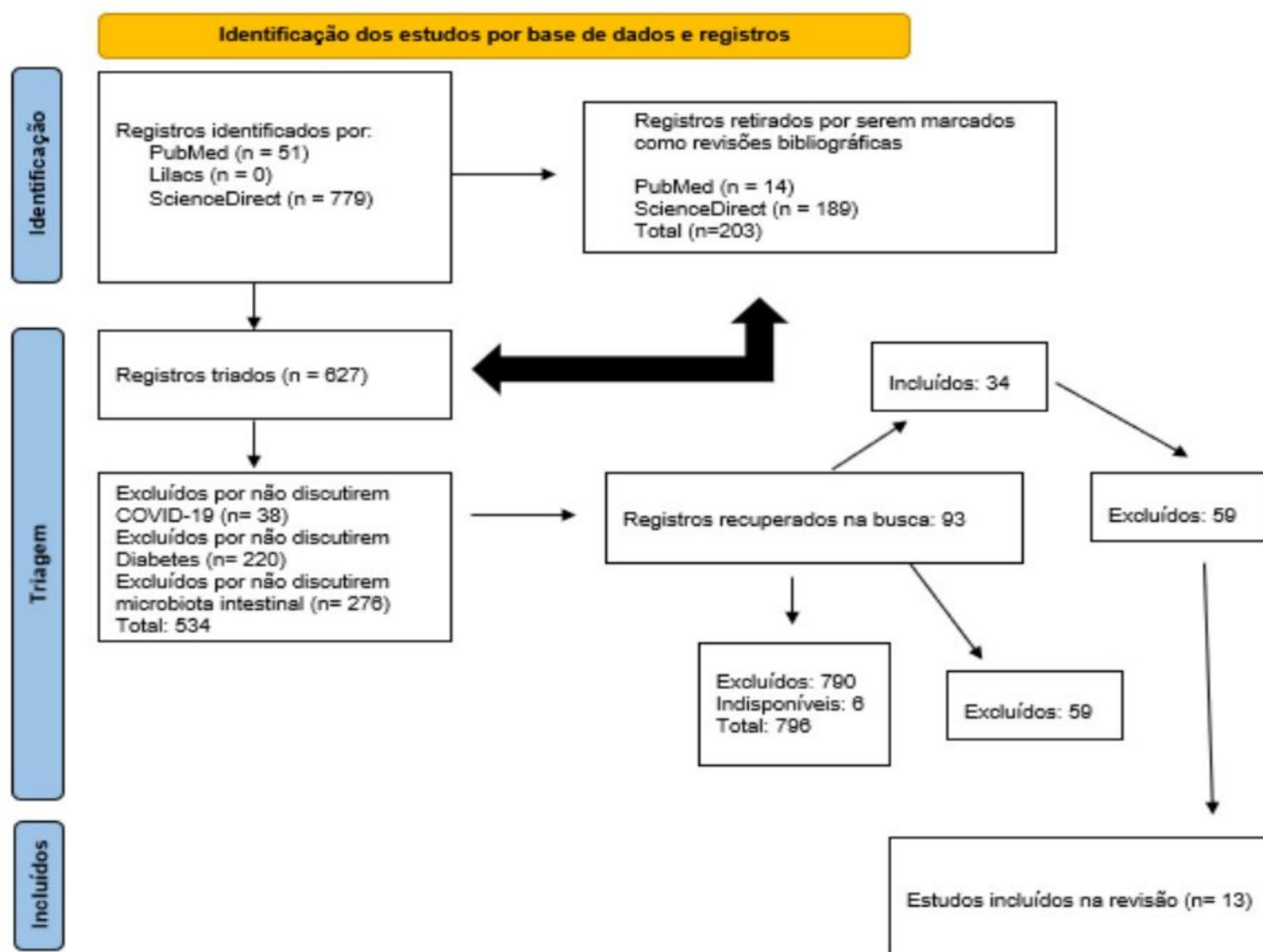
Inicialmente, a estratégia de busca foi dividida nas palavras-chaves para as primeiras pesquisas. A palavra “COVID-19” no pubmed, onde encontrou-se: 292,776 resultados, no Lillacs: 11.294, no Science direct: 150.503, na Scielo: 3.926. O segundo código a ser pesquisado foi: “microbiota” no PubMed: 42.117 resultados, Lilacs: 121, Science direct: 33.261, e por fim, o último código foi “diabetes”, no pubmed: 4.953 resultados, Lilacs: 19, Science direct: 23.857 resultados.

Após obtenção desses resultados, foi filtrado as buscas para que se tenha melhores resultados, assim foi escolhido a base de dados Pubmed, Lilacs e Science Direct. Na caixa de pesquisa do site foi inserido os códigos de busca um a um, e entre as palavras foram inseridos os booleanos “GUT” e “AND” para melhor

selecionar os artigos. E assim ficou: (COVID-19) and (gut microbiota) and (diabetes). Também foram inseridos os anos para a busca, entre 2019 e 2022

Com a estratégia de busca pronta, na base de dados do Pubmed foram encontrados no total 51 artigos, Science direct: 779, portanto totalizando: 830 artigos, nas bases de dados Lilacs e Scielo não foram encontrados resultados para a estratégia de busca: COVID-19 and gut microbiota and diabetes de forma completa, somente a busca pelos códigos individuais como descrito acima.

Após avaliados os critérios de inclusão e exclusão dos resultados buscados, foram selecionados no total 13 artigos incluindo todas as bases de dados, sendo: PubMed incluídos: 7 artigos, Science Direct: 6 como será representado no fluxograma 1 abaixo.



Fluxograma 1. Seleção dos artigos. Fonte: Próprio autor.

Estudando a microbiota intestinal de pacientes diabéticos com e sem COVID-19. Dos estudos selecionados, pode-se selecionar dois artigos em que falam da microbiota intestinal de pacientes diabéticos com idade acima de 50 anos de uma

forma geral (SPAGNOLELLO et al., 2021) e (WHANG et al., 2020). Ao comparar a microbiota intestinal de pacientes diabéticos com COVID-19 e pacientes sem COVID-19, foi possível compreender que o paciente diabético já possui naturalmente um estado inflamatório crônico de baixo grau que afeta a regulação da glicose e a sensibilidade à insulina, incluindo em seu intestino. (WHAG et al., 2020).

(SPAGNOLELLO e colaboradores (2021) observaram que a composição do microbioma intestinal foi significativamente alterada em pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos não COVID-19, independentemente de os pacientes terem recebido medicação ($p < 0,01$). O estudo mostra que esses pacientes apresentam baixa quantidade de *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*, que são bactérias com propriedades anti-inflamatórias extremamente importantes para uma boa saúde intestinal, o estudo ainda traz que permaneceram baixos os níveis de *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*, em amostras coletadas até 30 dias após a resolução da doença, o que pode causar ainda mais piora a esses pacientes.

Outro prejuízo que os baixos níveis de *Bifidobacterium* pode trazer, é que essa bactéria regula os níveis de hormônios sexuais, regulando o intestino em pacientes com Síndrome Ovário Policístico. Pois existe uma potencial interação entre os hormônios sexuais e a microbiota intestinal. (PAVIO et al., 2022). As bactérias pró-inflamatórias, contendo *Bacteroides*, desempenham um papel fundamental na Regulação intestinal, distúrbios hormonais e inflamação. As bactérias Gram-negativas, pertencentes aos filos *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*, foram relativamente elevadas em DM2 (MARIA et al., 2022) *Lactobacilos* dominam o intestino de pacientes com DM2. A abundância de algumas bactérias produtoras de butirato diminui, incluindo *Roseburia intestinalis* e *Faecalibacterium prausnitzii*, e vários patógenos oportunistas aumentam incluindo *Lactobacillus gasseri* e *Streptococcus mutans*. (MATHEUS et al., 2021). Causando infecções e conseqüentemente, diarreia.

Pesquisando as possíveis causas da alteração da microbiota intestinal de pacientes diabéticos, foi encontrado um estudo de CERDA e colaboradores (2021) que mostra que dos 905 pacientes admitidos em um hospital devido à infecção por SARS-CoV-2, em 26 de agosto de 2020, dez deles desenvolveram complicações gastrointestinais graves. A taxa de mortalidade dos pacientes analisados foi de 50%.

Pode-se compreender que esses pacientes possuem uma maior quantidade de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em seu intestino, devido a inflamação crônica do diabetes, o que facilita e aumenta a infecção da COVID-19, além de aumentar os sintomas de náuseas, vômitos e diarreia (GARCIA, et al., 2021).

Histologicamente o tubo digestório é formado por 4 camadas, ou túnicas, principais: (1) uma camada mucosa interna, ao redor do lúmen, (2) uma camada submucosa, (3) uma camada muscular externa, e (4) uma camada adventícia ou serosa. A camada mucosa interna apresenta variações significativas ao longo do tubo digestório e é subdividida em três componentes: (1) uma camada epitelial, (2) uma lâmina própria de tecido conjuntivo, e (3) uma camada muscular da mucosa de músculo liso. (GARCIA et al., 2019).

Com a microbiota intestinal desequilibrada, devida a quantidade de (ACE2), os pacientes que possuem diabetes, tendem a ter uma piora até mesmo no quadro depressivo. A relação entre depressão e microbiota é conhecida há várias décadas, quando estudos em animais relataram que camundongos estressados apresentavam reduções acentuadas no número de lactobacilos intestinais (TANNOCK et al., 2020). Recentemente, estudos em humanos confirmaram essa observação inicial, relatando uma diversidade microbiana menos representada, com relativa abundância de *Bacteroidetes* e redução de *Lachnospiraceae*, em pacientes deprimidos (SUDO N ey al., 2019). Além disso, indivíduos deprimidos crônicos apresentam altos níveis plasmáticos de anticorpos imunoglobulina (Ig) A e IgM contra o LPS de *Enterobacteriaceae*, apoiando assim a hipótese de que a microbiota poderia desempenhar um papel na ocorrência de depressão provavelmente sustentando um estado inflamatório crônico (MARIA et al., 2019). Sendo assim a diabetes se torna mais uma comorbidade de fator risco para mais uma doença.

O DM2 está associado a um risco aumentado de infecções bacterianas e virais por isso, o paciente diabético é considerado um grupo de risco para a COVID-19. O DM2 também é uma comorbidade associada a resultados adversos em pacientes hospitalizados. O estudo de ARTUR e colaboradores (2020) traz, que os pacientes hiperglicêmicos com COVID-19 apresentaram maior risco de ventilação mecânica, choque e falência múltipla de órgãos que requerem assistência na unidade de terapia intensiva (UTI) e apresentaram taxas de mortalidade mais altas do que os pacientes normoglicêmicos com COVID-19. Pacientes hiperglicêmicos

com COVID-19 tratados com infusão de insulina tiveram redução da inflamação e marcadores de coagulação e um melhor prognóstico. Em outro estudo conduzido por Omar e colaboradores (2021), traz 177.133 indivíduos com COVID-19, e as chances de positividade para SARS-CoV-2 foram maiores em indivíduos afetados por DM2, com mais de 65 anos e do sexo masculino. Ao avaliar a idade, foram observadas chances reduzidas de positividade para SARS-CoV-2 em pacientes com menos de 40 anos, mas ao explorar sua interação com o DM2, observou-se um aumento da probabilidade de infecção por SARS-CoV-2. Consequentemente, aumenta a probabilidade de sintomas gastrintestinais, levando os pacientes diabéticos a maiores prejuízos quando infectados pela COVID-19 (MARIA et al., 2021). Esses estudos tornam possível observar e analisar a piora do prognóstico de pacientes diabéticos com COVID-19. Os pacientes que testaram positivo para COVID-19 tiveram uma proporção maior de obesidade (17,4%), diabetes (14,5%) e hipertensão (18,9%) em comparação com aqueles sem diagnóstico confirmado. (EDGAR et al., 2020). Os resultados mostraram que as pessoas de MHO convivem com inflamações. Enquanto isso, os indivíduos MUN e MUO (obeso metabolicamente insalubre) desenvolvem metainflamação. Tanto a inflamação quanto a metainflamação causam modificações imperceptíveis nos parâmetros hematológicos (SAMEUL et al., 2022). A maior gravidade clínica do COVID-19. No entanto, não pode passar despercebido que outros aspectos sociais e costumes de estilo de vida, que podem contribuir substancialmente para a probabilidade de hospitalização entre indivíduos com COVID-19 e comorbidades associadas, conforme discutido anteriormente por LUCAS e colaboradores (2021).

Em uma análise de regressão de Cox ajustada ao risco, tanto os pacientes com hiperglicemia quanto os pacientes com diabetes apresentaram maior risco de doença grave do que aqueles sem diabetes e com normoglicemia. A análise de regressão de Cox evidenciou que pacientes com hiperglicemia tratados com infusão de insulina apresentaram menor risco de doença grave do que pacientes sem infusão de insulina. (CELESTIN et al., 2020).

Observando as possíveis intervenções em diabéticos com COVI-19. Um estudo conduzido por LALY e colaboradores (2021) traz a importância da metformina, um medicamento utilizado para tratar a diabetes, e também bastante usado no contexto da COVID-19. Pacientes que fazem o uso correto da medicação, tem menores

chances de piora no prognóstico da doença, comparado aos pacientes que não fazem uso. Sendo possível usar essa medicação como uma intervenção em pacientes diabéticos com COVID-19 e alteração da microbiota intestinal. Conseqüentemente, pacientes que mantem sua comorbidade em controle, tem menores sintomas, e uma melhor qualidade de vida.

Uma outra alternativa para o controle do diabetes e uma melhor qualidade de vida para o paciente, seria o uso de probióticos. sabe-se que a translocação de LPS do lúmen intestinal para o sistema circulatório é impedida pela barreira intestinal durante a homeostase. O tratamento com o probiótico *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 por 6 semanas pode reduzir o metabolismo endotoxemia, inflamação e translocação de LPS e melhorar o metabolismo geral. Além disso, alguns estudos mostraram que uma mistura de diferentes probióticos e cepas tem um impacto melhor e mais amplo na saúde humana. (MATHEUS et al., 2019).

A tabela 1 traz os artigos utilizados para a obtenção dos resultados desse estudo, contendo o título dos artigos, ano de publicação, autor e os resultados de forma resumida.

Tabela de extração de dados de estudos utilizada para obtenção de resultados.

Identificação do estudo	Autor / Ano	Base de dados	Desfecho
Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control?	CELESTIN O et al., 2020	PubMed	Em uma análise de regressão de Cox ajustada ao risco, tanto os pacientes com hiperglicemia quanto os pacientes com diabetes apresentaram maior risco de doença grave do que aqueles sem diabetes e com normoglicemia. A análise de regressão de Cox evidenciou que pacientes com hiperglicemia tratados com infusão de insulina apresentaram menor risco de doença grave do que pacientes sem infusão de insulina.

<p>Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19</p>	<p>SPAGNOL ELLO et al., 2021</p>	<p>PubMed</p>	<p>A composição do microbioma intestinal foi significativamente alterada em pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos não COVID-19, independentemente de os pacientes terem recebido medicação (p <0,01). Vários comensais intestinais com potencial imunomodulador conhecido como <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, <i>Eubacterium rectale</i> e bifidobactérias foram sub-representados nos pacientes e permaneceram baixos em amostras coletadas até 30 dias após a resolução da doença.</p>
<p>The Association of Obesity, Type 2 Diabetes, and Hypertension with Severe Coronavirus Disease 2019 on Admission Among Mexican Patients.</p>	<p>EDGAR et al., 2020</p>	<p>PubMed</p>	<p>Os pacientes que testaram positivo para COVID-19 tiveram uma proporção maior de obesidade (17,4%), diabetes (14,5%) e hipertensão (18,9%) em comparação com aqueles sem diagnóstico confirmado. Comparados com pacientes sem obesidade, aqueles com obesidade apresentaram chances 1,43 vezes maiores de desenvolver COVID-19 grave na admissão, enquanto indivíduos com diabetes e hipertensão apresentaram chances 1,87 e 1,77 vezes maiores de desenvolver COVID-19 grave na admissão ,</p>

			respectivamente.
Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019.	WHANG et al., 2020	Science Direct	Dos 84 pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, 26 (31%) tiveram diarreia. A duração da febre e dispnéia em pacientes com diarreia foi significativamente maior do que aqueles sem diarreia (todos $P < 0,05$).
High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation	ARTHUR et al., 2020	PubMed	O desfecho primário deste estudo foi a prevalência de pacientes em ventilação mecânica invasiva (VMI) após admissão em terapia intensiva. O uso de VMI foi determinado quando a oxigenoterapia (≥ 10 L/min) com pressão de saturação alvo em O ₂ (90-94%) foi ineficaz e quando a frequência respiratória estava acima de 25/min, com sinais de insuficiência respiratória aguda apesar da oxigenoterapia máxima.
A Pro-Inflammatory Gut Microbiome Characterizes SARS-CoV-2 Infected Patients and a Reduction in the Connectivity of an Anti-Inflammatory Bacterial Network Associates With Severe COVID-19.	LUCAS et al., 2021	PubMed	Foi analisado o microbioma intestinal de 212 pacientes de um hospital terciário (117 pacientes infectados com SARS-CoV-2 e 95 pacientes negativos para SARS-CoV-2) usando 16S <i>rRNA</i> sequenciamento gênico da região V3-V4. Marcadores inflamatórios e células imunes foram quantificados a partir do

			<p>sangue. O microbioma intestinal em pacientes infectados com SARS-CoV-2 foi caracterizado por uma menor riqueza bacteriana e diferenças distintas na composição do microbioma intestinal, incluindo um enriquecimento dos filos Proteobacteria e Bacteroidetes e uma diminuição de Actinobacteria em comparação com pacientes negativos para SARS-CoV-2</p>
<p>Metformin is Associated with Decreased 30-Day Mortality Among Nursing Home Residents Infected with SARS-CoV2</p>	<p>LALLY i et al., 2021</p>	<p>Science direct</p>	<p>Em relação àqueles que não receberam medicamentos para diabetes, os residentes que tomaram metformina apresentaram risco de morte significativamente reduzido [taxa de risco ajustada (HR) 0,48, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,28, 0,84] nos 30 dias subsequentes ao diagnóstico de COVID-19. Não houve associação com insulina (HR ajustado 0,99, IC 95% 0,60, 1,64) ou outros medicamentos para diabetes (HR ajustado 0,71, IC 95% 0,38, 1,32).</p>
<p>Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19.</p>	<p>OMAR et al., 2020</p>	<p>Science Direct</p>	<p>Entre 177.133 indivíduos em 18 de maio de 2020, observamos 51.633 indivíduos com SARS-CoV-2 e 5.332 mortes. Os fatores de risco para letalidade no COVID-19 incluem diabetes de início precoce, obesidade, DPOC, idade avançada, hipertensão, imunossupressão e DRC; observamos que a obesidade medeia 49,5%</p>

			do efeito do diabetes na letalidade do COVID-19.
Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis.	LUOU et al., 2021	Science Direct	Descobriu que os usuários de metformina tiveram uma mortalidade significativamente menor em comparação aos não usuários, durante a sepse (OR 0,59; IC 95%, 0,43–0,79, p = 0,001).
Severe bowel complications in SARS-CoV-2 patients receiving protocolized care	CERDA et al., 2021	Science Direct	Dos 905 pacientes admitidos em nosso hospital devido à infecção por SARS-CoV-2, em 26 de agosto de 2020, dez deles desenvolveram complicações gastrointestinais graves. A taxa de mortalidade dos pacientes analisados foi de 50%
Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization	ZHANG et al., 2022	Science Direct	Os pacientes com COVID-19 tiveram alterações significativas nos microbiomas fecais em comparação com os controles, caracterizadas por enriquecimento de patógenos oportunistas e depleção de comensais benéficos, no momento da internação e em todos os momentos durante a internação.
Increased LPS levels coexist with systemic inflammation and result in monocyte activation in critically ill COVID-19 patients.	TEIXEIRA et al., 2021	Science Direct	Foi analisado as características basais e mediadores inflamatórios em controles e pacientes hospitalizados com COVID-19. Para isso, 66 pacientes internados na unidade de atendimento COVID-19 devido a complicações da COVID-

			<p>19 foram incluídos neste estudo. Além disso, 9 controles negativos COVID-19 foram analisados. Pacientes com COVID-19 apresentaram maior massa corporal e índice de massa corporal que os controles ($p < 0,01$), e 53,8% dos pacientes foram classificados como obesos. O tempo médio de permanência no hospital foi de 21,1 (15,6–26,6) dias para pacientes com COVID-19, 84,8% deles foram internados na unidade de terapia intensiva (UTI) devido a complicações do COVID-19 e 34,8% dos pacientes morreram devido a complicações da infecção por SARS-CoV-2.</p>
<p>Clinical monitored in subjects metabolically healthy and unhealthy before and during a SARS-CoV-2 infection– A cross-sectional study in Mexican population</p>	<p>SAMUEL et al., 2022</p>	<p>Science Direct</p>	<p>Os resultados mostraram que as pessoas de MHO convivem com inflamações. Enquanto isso, os indivíduos MUN e MUO (obeso metabolicamente insalubre) desenvolvem metainflamação. Tanto a inflamação quanto a metainflamação causam modificações imperceptíveis nos parâmetros hematológicos</p>

Tabela 01: Instrumento de coleta de dados: Apresentação dos resultados dos artigos incluídos na Revisão: Identificação do estudo, autores, ano, bases de dados e resultados.

7. CONCLUSÃO

O intestino desempenha um papel importante na homeostase metabólica, produzindo hormônios intestinais metabolicamente ativos, interagindo com a microbiota e por sua potencial capacidade de contribuir para a gliconeogênese. Portanto é de extrema importância a compreensão da microbiota intestinal relacionada a uma doença infecciosa como a COVID-19 e a diabetes, para que o paciente diabético tenha uma qualidade de vida, é crucial ter uma saúde intestinal e uma microbiota adequadas para alcançar a melhor absorção de medicamentos destinados a reduzir os níveis de glicose no sangue em pacientes com diabetes como a metformina.

Através dessa revisão integrativa, foi possível compreender o papel da microbiota intestinal na vida do paciente diabético e quão importante é a tratamento da comorbidade, para que assim ao ter contato com a COVID-19 o paciente tenha uma boa resposta imunológica. É crucial o entendimento da relação entre COVID-19, microbiota e diabetes para que se possa intervir, a fim de que esse paciente possa ter uma melhor qualidade de vida.

8. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

ARTHUR et al., 2020. **High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation**

BENDER A, Sprenger H, Gong JH, Henke A, Bolte G, Spengler HP, et al. **The potentiating effect of LPS on tumor necrosis factor-alpha production by influenza A virus-infected macrophages.** Immunobiology. (1993) 187:357– 71. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80350-5

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dia Nacional da diabetes**, Brasília, DF, 2020 Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-40>

CASTEILLA, L. et al., jul 2017. **Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulina resistance.** pp. 56(7):1761-72.

CHAN JASPER., et al (2020) **Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan** pp. 221–236.

CELESTINO et al., 2020 . **Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control?**

CERDA et al., 2021. Severe bowel complications in SARS-CoV-2 patients receiving protocolized care.

CORADO Aline et al., 2014. **Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus.** pp. (7): 384-386

DARYABOR Gholamreza et al., 2020. Daryabor et al. **The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System.** 22; 11:1582.

ERCOLI F et al., 2018. **Integrative review versus systematic review.** Revista Mineira de Enf. Disponível em: <https://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>. Acesso em: 17 fev, 2022

EDGAR et al., 2020 **The Association of Obesity, Type 2 Diabetes, and Hypertension with Severe Coronavirus Disease 2019 on Admission Among Mexican Patients**

ELENA et al., 2020 **Considerations for Gut Microbiota and Probiotics in Patients with Diabetes Amidst the Covid-19 Pandemic: A Narrative Review.** (10):1186-1195. doi: 10.4158/EP-2020-0336.

FENOLLAR et al., 2021. **Evaluation of the Panbio COVID-19 Rapid Antigen Detection Test Device for the Screening of Patients with COVID-19.** 59(2): e02589-20. doi: 10.1128/JCM.02589-20.

GILLY et al., 2022 **"COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment"** 314(1):1-15. doi: 10.1007/s00403-021-02190-6.

GOLBERT J et al., Sociedade brasileira de diabétes: **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes.** Clannad editora. 2019-2020

GUAN L et al., 2020 **Características clínicas da doença de coronavírus 2019 na China.** N Engl J Med. 2020; 382 :1708-1720.

GUBBI Siet al., 2020. **COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus 1;** 318(5): E736–E741.

GUAN WJ, et al., 2020. **Características clínicas da doença de coronavírus 2019 na China.** N Engl Med. 2020; 382 :1708-1720.

GUO et al., 2020. **Diabetes é um fator de risco para a progressão e prognóstico do COVID-19.** Diabetes Metab Res Rev. 2020: e3319.

HILL MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: **COVID-19 in patients with diabetes. Metabolism.** (2020).

LACOBELLIS G. **COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?** Diabetes Res Clin Pract. 2020; 162:108125.

LALLY i et al., 2021. **Metformin is Associated with Decreased 30-Day Mortality Among Nursing Home Residents Infected with SARS-CoV2**

LIU et al., 2020. **ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18:2128–2130.

LIU Julian et al., (2020) **The management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)** 10.1002/jmv.25965. PMC7267323

LUCAS et al., 2021. **A Pro-Inflammatory Gut Microbiome Characterizes SARS-CoV-2 Infected Patients and a Reduction in the Connectivity of an Anti-Inflammatory Bacterial Network Associates With Severe COVID-19**

LUOU et al., 2021. **Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis.**

LYUN et al., (2022) **Gut microbiota as the critical correlation of polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus**

MATÍNEZ Marcos et al., (2021) **COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship** PMC759843.

MD tanveer., et al (2020) **SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19.** Medic Journal. Issue 1144. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/97/1144/110> Acesso em: 22 março, 2022

MUNIYAPPA R., et al (2020) **COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus.** *Am J Physiol Endocrinol Metab.* PMC796538 pp. 22-23

METHA et al., (2010) **Experimental Endotoxemia Induces Adipose Inflammation and Insulin Resistance in Humans.** pp. (1): 172–181. PMC2797919

MATHEUS et al., (2019) **Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus**
pp 103:9229–9238

MAGALHÃES et al., (2021). **Gut Microbiota Dysbiosis Is a Crucial Player for the Poor Outcomes for COVID-19 in Elderly, Diabetic and Hypertensive Patients.**
pp. 8:644751. PMID: 34458281

MENA J et al., 2021 **Gut microbiota in a population highly affected by obesity and type 2 diabetes and susceptibility to COVID-19** (41):7065-7079. doi: 10.3748/wjg. V27.i41.7065.

MARIA et al., (2021) **Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress**
Pp. 4730359.

MAYFIEL., (2020). **Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria** 15;58(6):1355-62, 1369-70. PMID: 9803200

PAVIO et al., (2022) **Immunoregulatory Intestinal Microbiota and COVID Patients with Type Two Diabetes: A Double-Edged Sword**
PIMD: 35336884

OMAR et al., 2020 **Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19.**

PONTES L et al., (2022). **Perfil clínico e fatores associados ao óbito de pacientes COVID-19 nos primeiros meses da pandemia.** Disponível em: http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-8145202200010020 Acesso em: 12 fev. 2022

SALIAN Vishali., et al (2021) **COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies** *acs. molpharmaceut.*0c00608. PMC7839412

SAMUEL et al., 2022 **Clinical monitored in subjects metabolically healthy and unhealthy before and during a SARS-CoV-2 infection– A cross-sectional study in Mexican population**

SCHMIDT A., 2019 **Highlighting Diabetes – the Epidemic Continues**
PMCID: PMC5776687

SECLÉN S et al., (2020). 0 169: 108463. **Incidence of COVID-19 infection and prevalence of diabetes, obesity and hypertension according to altitude in Peruvian population**

SPAGNOLELLO et al., 2021 Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19

SBD - Sociedade Brasileira de **Diabetes. Diretrizes** da Sociedade Brasileira de **Diabetes**: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019. Disponível em:
<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>

SOUZA M et al., (2010). **Revisão Integrativa: o que é e como fazer.**
10.1590/S1679-45082010RW1134. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/abstract/?lang=pt> Acesso em: 17 fev. 2022.

TORSTEN Pm; Et al (2020) **Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes** Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33178196/>

SUNGNACK Waradon., et al (2021) **SARS-CoV-2 Entry Factors are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together with Innate Immune Genes**
PMC8637938 Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8637938/>
Acesso em 25 Março 2022

SOTY M, et al., **Gut-Brain Glucose Signaling in Energy Homeostasis. Célula Metab.** 2017; 25 :1231-1242.

TEIXEIRA et al., 2021. **Increased LPS levels coexist with systemic inflammation and result in monocyte activation in critically ill COVID-19 patients.**

TOTURA et al., (2015). **A sinalização do receptor 3 do tipo Toll via TRIF contribui para uma resposta imune inata protetora à infecção por coronavírus da síndrome respiratória aguda grave. mBio.** 2015; 6 :e00638-15.

VILLAPOL S., (2020) **Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome.** 10.1016/j.trsl.2020.08.004

W, K et al., (2014) **Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus** (7):384-6. PMID: 25014088

WANG et al.,(2019). **O gerenciamento oportuno da glicose no sangue para o surto da doença do novo coronavírus de 2019 (COVID-19) é urgentemente necessário. Diabetes Res Clin Pract** . 2020; 162 :108118. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2020) **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(COVID-19)). Acesso em 27 Março 2022.

W KERNER et al., 2007 **Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi: 10.2337/db06-149**

ZHANG et al., 2022 **Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization**

ZHOU et al., 2020. **Pacientes diabéticos com COVID-19 precisam de melhores cuidados. Metabolismo**. 2020 doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216. Epub 2020/03/30. PubMed PMID: 32220612; PubMed Central PMCID: PMC7102634.

ZHOU et al., 2001. **Role of AMP-activated protein kinase in engine of metformin action. J Clin Invest**. 2001; 108 :1167-1174.