



O controle glicêmico em pacientes diabéticos com Covid-19 em uso de Dexametasona

Glycemic control in diabetic patients with Covid-19 using Dexamethasone

Control glucémico en pacientes diabéticos con Covid-19 utilizando Dexametasona

Najla Pinheiro Navarros¹, Marjorie Rafaelly de Paula Venzo^{1*}.

RESUMO

Objetivo: Revisar na literatura especializada como o gerenciamento adequado do controle glicêmico pode influenciar para melhores desfechos nos pacientes diabéticos com Covid-19 que estão recebendo tratamento com dexametasona. **Revisão bibliográfica:** A dexametasona demonstrou redução na mortalidade por Covid-19, com uso abrangente na prática médica no período revisado. Entretanto, por se tratar de um glicocorticoide, seu uso induz hiperglicemia importante, principalmente em pacientes previamente já diabéticos ou com predisposição ao seu desenvolvimento. Estados hiperglicêmicos têm sido associados à piores desfechos na doença causada pelo Sars-cov-2. É necessário um controle glicêmico eficiente no manejo dos pacientes com hiperglicemia e o uso de corticosteroides em pacientes diabéticos deve ser cuidadosamente indicado. **Considerações finais:** A dexametasona mostrou benefícios em pacientes com Covid-19 em uso de oxigenioterapia, entretanto seu uso em pacientes diabéticos pode causar hiperglicemia importante. O melhor controle glicêmico dos pacientes com Covid-19 é associado a melhores desfechos e menor mortalidade, devendo sempre ser considerado indispensável pela equipe assistencial.

Palavras-chave: Dexametasona, Diabetes mellitus, COVID-19.

ABSTRACT

Objective: To review the specialized literature on how adequate management of glycemic control can influence better outcomes in diabetic patients with Covid-19 who are receiving treatment with dexamethasone. **Bibliographic review:** Dexamethasone demonstrated a reduction in Covid-19 mortality, with widespread use in medical practice in the period reviewed. However, as it is a glucocorticoid, its use induces significant hyperglycemia, especially in patients who have previously had diabetes or are predisposed to developing it. Hyperglycemic states have been associated with worse outcomes in disease caused by Sars-cov-2. Effective glycemic control is required in the management of patients with hyperglycemia and the use of corticosteroids in diabetic patients should be carefully indicated. **Final considerations:** Dexamethasone has shown benefits in patients with Covid-19 using oxygen therapy, however its use in diabetic patients can cause significant

¹ Hospital Geral de Cuiabá, Cuiabá – MT. *E-mail: marjorievenzo@hotmail.com

hyperglycemia. Better glycemic control in patients with Covid-19 is associated with better outcomes and lower mortality, and should always be considered indispensable by the care team.

Key words: Dexamethasone, Diabetes mellitus, COVID-19.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la literatura especializada sobre cómo un adecuado manejo del control glucémico puede influir en mejores resultados en pacientes diabéticos con Covid-19 que se encuentran en tratamiento con dexametasona. **Revisión bibliográfica:** La dexametasona demostró una reducción de la mortalidad por Covid-19, con un uso generalizado en la práctica médica en el período revisado. Sin embargo, al ser un glucocorticoide, su uso induce una importante hiperglucemia, especialmente en pacientes que han tenido diabetes previamente o tienen predisposición a desarrollarla. Los estados hiperglucémicos se han asociado con peores resultados en la enfermedad causada por Sars-cov-2. Se requiere un control glucémico efectivo en el manejo de pacientes con hiperglucemia y se debe indicar cuidadosamente el uso de corticosteroides en pacientes diabéticos. **Consideraciones finales:** La dexametasona ha mostrado beneficios en pacientes con Covid-19 utilizando oxigenoterapia, sin embargo, su uso en pacientes diabéticos puede provocar una hiperglucemia importante. Un mejor control glucémico en pacientes con Covid-19 se asocia con mejores resultados y menor mortalidad, y siempre debe ser considerado indispensable por el equipo de atención.

Palabras clave: Dexametasona, Diabetes mellitus, COVID-19.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a pandemia da Covid-19, causada pelo vírus Sars-Cov-2, já vitimou mais de 633 mil pessoas até o momento. Doença por corona vírus é o termo utilizado para se referir a uma enfermidade provocada por infecção do coronavírus (LIMA BC, et al., 2021). As quatro cepas de coronavírus mais comumente desenvolvidas nos pacientes tendem a levar a consequências leves da doença, porém, existem outros coronavírus ligados à síndrome respiratória aguda grave (RED ARGENTINA PÚBLICA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (REDARETS), 2020).

A Covid-19, como parte do seu processo fisiopatológico, produz uma intensa resposta inflamatória que afeta primeiramente o sistema respiratório. Na sua forma mais grave, pode provocar lesões nos pulmões, e consequentemente levar à insuficiência respiratória. O que talvez muitos não saibam é que a doença não se limita a afetar apenas as células do trato respiratório superior, mas suas consequências também são observadas em relação ao sistema cardiovascular, e nos sistemas nervoso central e periférico (LIMA BC, et al., 2021). A resposta exacerbada causada pela infecção leva a impermeabilidade intestinal, a falência de múltiplos órgãos e a consequente mortalidade (GARCÍA-JULLOA AC, et al., 2021).

Desde o início da pandemia um dos maiores desafios para autoridades de saúde e pesquisadores da área, no enfrentamento à Covid-19, esteve associado à inexistência de medicamentos específicos para combater, ou ao menos amenizar, os efeitos catastróficos da doença. Nesse contexto, o uso de corticoides, como a dexametasona, como alternativa no tratamento da doença tem sido discutido entre a literatura especializada que busca analisar a sua eficácia nesses casos (TOMAZINI BM, et al., 2020). Além disso, a literatura também procura avaliar se os efeitos adversos do seu uso são ligados a piores desfechos (GARCÍA-JULLOA AC, et al., 2021).

Pesquisas têm apontado o uso da dexametasona como uma alternativa terapêutica capaz de atenuar as lesões pulmonares em alguns casos específicos (TOMAZINI BM, et al., 2020). De maneira específica, um estudo patrocinado pela Universidade de Oxford, intitulado de RECOVEY, em tradução portuguesa Avaliação da Terapia Randomizada da Terapia Covid-19, revelou que a administração desse medicamento, em baixas doses pode reduzir em até um terço a mortalidade em pacientes que necessitam de ventilação mecânica. Para os pacientes que apresentem necessidade de oxigenoterapia, a redução na mortalidade pode chegar em até um quinto (HORBY P, et al., 2020; RAYMAN G, et al., 2021; REDARETS, 2020).

Em contrapartida, nos pacientes que desenvolvem doenças leves e autolimitadas ao trato respiratório, o medicamento não exerce benefícios. Percebe-se que as doses de dexametasona têm se mostrado eficazes nos casos em que o acometido pela Covid-19 necessita de cuidados intensivos e apresentam quadro respiratório mais grave (REDARETS, 2020).

O uso da dexametasona intravenosa também apresentou bons resultados em relação aos pacientes acometidos com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), moderada ou grave, em decorrência da Covid-19, resultando no aumento estatisticamente significativo em 28 dias sem ventilação mecânica (TOMAZINI BM, et al., 2020).

Em que pesem os benefícios apresentados preliminarmente, organizações e autoridades de saúde se mostraram contrários à incorporação desse medicamento no tratamento da Covid-19, isso porque, o uso da dexametasona não só se mostrou ineficaz em relação a outras infecções virais, como a influenza e vírus sincicial respiratório, provocando diversos efeitos adversos, como também levou ao aumento da mortalidade em alguns desses casos (REDARETS, 2020).

Ademais, há de se considerar também uma preocupação com todo o fervor midiático em torno do medicamento, no momento em que muitas pessoas buscam se proteger do vírus, até mesmo de forma irresponsável. Medicamento classificado no grupo dos corticoides, a dexametasona sob hipótese alguma deve ser usado para automedicação. Seu uso indevido pode ocasionar consequências das mais graves (ALESSI J, et al., 2020).

Outra questão levantada, foco deste artigo, refere-se aos impactos do uso da dexametasona nos pacientes diabéticos (CARDOZA-JIMÉNEZ KJ, et al., 2021). O medicamento embora eficaz para a redução nas mortes causadas por coronavírus, apresenta entre seus efeitos adversos à resistência à insulina e a hiperglicemia (GARCÍA-ULLOA AC, et al., 2021).

A importância do controle glicêmico nesses pacientes, isto é, o monitoramento e manejo do nível de glicose no sangue, ainda tem sido um assunto pouco explorado entre os especialistas, sobretudo no Brasil. Este artigo teve por objetivo revisar nos artigos publicados entre 2020 e 2021 como o gerenciamento adequado do controle glicêmico pode influenciar para melhores desfechos nos pacientes diabéticos com Covid-19 que estão recebendo tratamento com dexametasona.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O uso de corticoides no tratamento de infecções severas tem sido muito discutido e um tanto controverso. Com a pandemia do SARS-CoV-2, evidenciou-se a necessidade de avaliar a eficácia e possível benefício desse tipo de fármaco no tratamento da doença. Os estudos conduzidos evidenciaram uma menor mortalidade em pacientes críticos com necessidade de suporte de oxigênio, invasivo ou não-invasivo, em comparação ao placebo (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2020).

As propriedades anti-inflamatórias dos corticoides podem reduzir a inflamação sistêmica, a presença de fluídos no tecido pulmonar e prevenir eventuais danos alveolares. Entretanto, o uso de esteroides pode prolongar a excreção viral pelo organismo devido suas propriedades imunossupressoras (SINGH AK, et al., 2020). Até esse momento, a dexametasona tem se apresentado como a melhor alternativa terapêutica na redução significativa do risco de mortalidade em pacientes com Covid-19, em decorrência da sua poderosa ação anti-inflamatória, pode atenuar o aumento na quantidade de citocinas provocado pelo SARS-CoV-2 (CHEN F, et al., 2021).

Nos estudos que demonstram a eficácia da dexametasona é descrito que seu uso em terapia deve ser realizado com “baixas doses”, contudo, a quantidade de dose indicada é de 6 mg por dia ao longo de 10 dias (YOUNES YR, et al., 2021). De acordo com Rayman G, et al. (2021), essa dosagem equivale a uma dose cinco a seis vezes maior do que a dose terapêutica de reposição de glicocorticoides.

O tratamento com dexametasona é problemático, pois se por um lado apresenta benefícios aos pacientes com quadro mais grave de infecção por Covid-19, por outro, revela-se altamente perigoso em decorrência

dos seus efeitos adversos. Entre os efeitos adversos causados pela administração desse medicamento em diferentes organismos, Chen F, et al. (2021) esclarecem que o uso de dexametasona pode intensificar ainda mais a gravidade das sequelas nos sobreviventes da Covid-19, sobretudo com relação a doenças como hipertensão, hemorragia intestinal, hiperglicemia e diabetes.

Os dados epidemiológicos sobre fatores predisponentes ou prevalência de diabetes induzida pelo uso desmedido de corticoides são pouco consistentes, porém, em alguns estudos, são estimados que pode ocorrer diabetes em até 54% dos pacientes tratados com anti-inflamatórios esteroidais. Entretanto, é considerado imperativo a presença de predisposição para o desenvolvimento da diabetes em si, tendo em vista que os fatores de risco são basicamente os mesmos observados naqueles pacientes com predisposição para a diabetes mellitus do tipo 2 (ALESSI J, et al., 2020).

Nessa direção, Rayman G, et al. (2021), destacam que nos pacientes diabéticos a grande quantidade de glicocorticoides pode desencadear exacerbação da hiperglicemia, além disso, o uso de dexametasona também tem efeitos em pacientes não diabéticos, podendo desmascarar diabetes não diagnosticada, antecipar e exacerbar a hiperglicemia e diabetes em pessoas em estágio inicial da doença, ou que tenham risco já pré-existente de desenvolvê-la. Ademais, continuam os autores, os glicocorticoides geralmente tendem a ser um fator primordial no desenvolvimento do Estado Hiperosmolar Hiperglicêmico (EHH), estado esse que ocasionalmente leva a complicações agudas e potencialmente mortais nas pessoas com diabetes hospitalizadas.

Essas consequências podem acontecer por vários motivos. Conforme García-Ulloa AC, et al. (2021), os glicocorticoides levam a hiperglicemia porque, entre outros fatores, impossibilitam a absorção de glicose no músculo, bem como provocam vários efeitos sobre as atividades das células pancreáticas.

Notavelmente, todos os estudos consultados destacaram o controle glicêmico associado a melhores desfechos em pacientes hospitalizados com Covid-19, com ou sem diabetes. Não obstante, a descompensação dos níveis de glicose no sangue pode levar pacientes diabéticos a quadros ainda mais graves. A esse respeito, Chen F, et al. (2021) asseguraram que o diabetes atingiu gravemente o prognóstico de pacientes com Covid-19 e, de maneira global, esses pacientes em comparação com não-diabéticos apresentam maiores complicações e menor tempo de vida. Entre as possíveis explicações para que isso aconteça os autores apontaram que geralmente as doenças infecciosas tendem a ser mais recorrentes e/ou graves em diabéticos, porque as altas taxas de glicose no sangue acarretam em disfunções imunológicas, doenças vasculares e deficiências no trato digestivo.

O próprio vírus da Covid-19 pode causar hiperglicemia no infectado (CHEN F, et al., 2021). Além disso, ao atingir o tecido do pâncreas, o SARS-CoV-2 pode afetar a capacidade de a insulina agir adequadamente no organismo, causando deficiência desse hormônio e conseqüente déficit na manutenção do metabolismo da glicose (GARCÍA-ULLOA AC, et al., 2021).

Os pacientes diabéticos tratados com dexametasona para Covid-19 tiveram seus índices de glicose aumentados diariamente. Foi observado ainda que esses índices estão especialmente elevados na primeira e na última aferição do dia. Pacientes portadores de obesidade, mas que não era diabéticos, apresentaram queda nos níveis de glicose após o uso de dexametasona, um desfecho pouco esperado nessa população (CARDOZA-JIMÉNEZ KJ, et al., 2021).

Segundo Asiri AA, et al. (2021), o controle glicêmico em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de dexametasona resultou na menor mortalidade causada por Covid-19. A faixa de nível de glicose entre 70 e 180 mg/dL já foi associada a menor taxa de mortalidade por Covid-19 em pacientes hospitalizados. Como se vê, o controle glicêmico aparece como fator associado à redução nas taxas de mortalidade por Covid-19. Assim, existe hoje na literatura uma discussão muito pertinente acerca do melhor manejo e controle glicêmico nesses pacientes. Se a medição da glicose no sangue é extremamente necessária para o tratamento dos pacientes com Covid-19 em uso de dexametasona, qual a melhor forma de fazê-la? (ASIRI AA, et al., 2021).

No que se refere à prescrição de dexametasona, García-Ulloa AC, et al. (2021) sugerem que sua dose seja administrada no paciente pela manhã, entre sete e oito da manhã, mas alertam que cada caso deve ser

analisado individualmente, a fim de avaliar a hiperglicemia no paciente e evitar a hipoglicemia noturna. Quanto às metas e monitoramento da glicose em pacientes hospitalizados, esses autores recomendaram para pré-refeição o nível entre 100-140 mg/dl, e de maneira geral <180 mg/dl. Em pacientes diabéticos o monitoramento deve ocorrer 4 vezes ao dia, que seria antes das refeições e no horário das vinte e duas horas da noite.

Nos últimos anos, a terapia com insulina tem constituído a fonte básica no tratamento para manejo e controle da glicose em pacientes com hiperglicemia (PASQUEL FJ, et al., 2021). Nesse aspecto, García-Ulloa AC, et al. (2021) ressaltaram que pacientes em uso de corticosteroides, como a dexametasona, precisam de uma dose maior de insulina para compensar à resistência causada pelo medicamento. Tal proposição vai ao encontro das recomendações feitas nos estudos de Rayman G, et al. (2020), nesse caso, as doses de correção de insulina são mais altas do que em diretrizes anteriores, em decorrência da intensa resistência à insulina provocada nos pacientes que iniciam o tratamento com dexametasona.

Existindo diferentes regimes para tratamento com insulina, o basal-bolus (BB) foi apontado por García-Ulloa AC, et al. (2021) como o que tem se mostrado mais eficaz para a terapia hospitalar da hiperglicemia, devendo ser considerado em casos de pacientes com Covid-19 em uso de dexametasona. Sugere-se ainda o acompanhamento regular e avaliação das condições físicas desses pacientes, considerando as características de cada um deles, sobretudo em relação ao peso, idade, diagnóstico de diabetes, condições nutricionais e atividade renal. Protocolos de controle, metas e monitoramento da glicose também devem se atentar a um plano individualizado que considere as especificidades de cada caso.

Tal proposição é reiterada nos estudos de Cardoza-Jimenez KJ, et al. (2021), que afirmam que todos os aspectos ligados à coleta de dados do paciente devem ser considerados pelos médicos e equipe de serviços de saúde, avaliando cuidadosamente a realidade dos pacientes com diabetes e Covid-19 e criando procedimentos próprios. Contudo, isso não impede a construção de diretrizes e protocolos mais gerais desde que adequados, fundamentados em pesquisas já existentes e gradativamente adaptados (ASIRI AA, et al., 2021).

Shimizu N, et al. (2021) chama atenção ainda para a necessidade desse monitoramento da glicose ser realizado de maneira segura, sem expor demasiadamente tanto a equipe quanto o paciente aos riscos de contrair a doença. Assim, avaliou-se a eficácia do monitoramento glicêmico remoto por meio do dispositivo isCGM para smartphone em relação à forma tradicional de monitoramento do nível de glicose no dedo no Ponto de Atendimento (POC). Foi feita uma comparação entre a faixa de glicose mostrada pelo Sensor Digitalizado (SGL) e aquela registrada pelo teste POC, e posteriormente calculada a diferença absoluta e a diferença relativa absoluta entre as mediações isCGM e POC dos níveis de glicose por meio de recursos tecnológicos software.

Os autores constataram que embora a precisão do isCGM descoberta nos pacientes com Covid-19 seja menor em comparação a outros relatórios, e menor também em relação ao teste POC, sobretudo correlacionado aos pacientes sem diabetes, ela ainda assim foi considerada aceitável em contexto clínico e apresentou vários benefícios. Eles destacaram que a mensuração dos níveis de glicose com o teste POC oferece aferições descontínuas, mas ainda assim pode não conseguir identificar a digressão glicêmica induzida pelo tratamento com dexametasona (SHIMIZU N, et al., 2019).

A dexametasona demonstrou redução da mortalidade por Covid-19. O seu uso foi abrangente na prática por ter sido, durante o período, o único medicamento que comprovadamente reduzia a mortalidade dos pacientes. Entretanto, seu uso induz hiperglicemia em pacientes com diabetes, doença implicada a casos com piores desfechos da doença. O controle glicêmico ineficaz resultou em uma mortalidade maior na Covid-19, sendo necessária uma avaliação criteriosa antes de utilizar o corticosteroide no tratamento desses pacientes (RAFIULLAH M e SIDDIQUI K., 2020).

Em suma, a terapia com corticosteroides piora a glicemia do paciente diretamente, mas também pode servir de gatilho para uma possível diabetes latente. Os esteroides aumentam a lipólise, a excreção hepática de glicose e podem aumentar a resistência insulínica, todos esses mecanismos atuam na hiperglicemia

induzida por corticoides, agindo diretamente na cascata de receptores de GLUT-4. O médico assistente ao paciente diabético em uso de corticoide deve sempre estar atento ao agravamento da hiperglicemia, tomando medidas corretivas de forma efusiva para enfrentá-lo (SIGH AK, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dexametasona tem demonstrado benefícios em pacientes com Covid-19 que apresentam quadro mais grave da doença, com redução significativa da mortalidade nesses casos. Todavia, o uso desse medicamento a longo prazo pode provocar o surgimento da diabetes, e para aqueles pacientes que já são diabéticos, acarretar num desequilíbrio da doença, uma vez que afeta o metabolismo da glicose e está associado a um alto risco de hiperglicemia induzida por esteroides, além de antecipar o desenvolvimento do diabetes em pacientes com diagnóstico já pré-existente. O controle glicêmico está associado a melhores desfechos e menor mortalidade em pacientes diabéticos com Covid-19. Sugere-se ainda o acompanhamento regular e avaliação das condições físicas desses pacientes conforme os padrões de monitoramento e manejo, considerando as características de cada paciente, sobretudo em relação ao peso, idade, suas condições nutricionais. Qualquer protocolo de controle, metas e monitoramento da glicose deve tomar como ponto de partida um plano individualizado que respeite às especificidades de cada caso.

REFERÊNCIAS

1. ALESSI J, et al. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2020; 7(12): 80.
2. ASIRI AA, et al. Assessment of the Effectiveness of a Protocol to Manage Dexamethasone-Induced Hyperglycemia Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Endocr Pract*, 2021; 27(12): 1232-1241.
3. CARDOZA-JIMÉNEZ KJ, et al. Daily glucose variation influenced by the use of corticosteroids in COVID-19 patients treated in Lima-Peru. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2021; 15: 102188.
4. CHEN F, et al. Potential Adverse Effects of Dexamethasone Therapy on COVID-19 Patients: Review and Recommendations. *Infect Dis Ther*, 2021.
5. GARCÍA-ULLOA AC, et al. Recommendations for Glycemic Treatment for Patients Receiving Dexamethasone for Treatment of COVID-19. *International Journal of Diabetes and Endocrinology*, 2021; IJDE-111.
6. HORBY P, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.*, 2021; 384(8): 693-704.
7. LIMA BC, et al. Fisioterapia pulmonar: Reabilitação pulmonar e muscular pós COVID-19. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7(11): 107710- 107722.
8. RAFIULLAH M, SIDDIQUI K. Corticosteroid use in viral pneumonia: experience so far and the dexamethasone breakthrough in coronavirus disease-2019. *J Comp Eff Res*, 2020;9(18):1247-1254.
9. RAYMAN G, et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet Med.*, 2021; 38(1): e14378.
10. RED ARGENTINA PÚBLICA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (REDARETS). Uso de dexametasona en pacientes internados con COVID-19. 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1116529>. Acessado em: 10 de janeiro de 2022.
11. SHIMIZU N, et al. Clinical feasibility of remote intermittently scanned continuous glucose monitoring in coronavirus disease 2019 patients with and without diabetes during dexamethasone therapy. *Endocrine Journal Advance Publication*, 2021;EJ21-0540.
12. SINGH AK, et al. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr*, 2020;14(5):971-978.
13. TOMAZINI BM, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020; 324(13): 1307-1316.
14. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Health Organization rapid evidence appraisal for Covid-19 therapies (WHO REACT). Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, 2020; 324(13): 1330-1341.
15. YOUNES YR, et al. COVID-19 and dexamethasone-induced hyperglycaemia: Workload implications for diabetes inpatient teams. *Diabet Med.*, 2021; 39(2): e14716.