

# COVID-19, Diabetes e Vacinas

## COVID-19, Diabetes and Vaccines

L. Prada<sup>1</sup>, J. Ferreira<sup>1,2,3</sup>

1 – Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

2 – Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes, Lisboa, Portugal.

3 – CNS-Campus Neurológico Sénior, Torres Vedras, Portugal.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; diabetes *mellitus*; vacina.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; diabetes *mellitus*; vaccines.

COVID-19 é o nome atribuído pela Organização Mundial da Saúde (OMS) à doença provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2. O espectro clínico desta nova doença vai desde a ausência de qualquer sintoma até formas de pneumonia grave, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, choque séptico e morte. Os doentes mais velhos, do sexo masculino e que têm comorbidades associadas como doenças cardiovasculares (DCV), obesidade e/ou diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2 (DMT1, DMT2), têm um risco aumentado de apresentar um quadro clínico mais grave. Os estudos clínicos já publicados documentaram que as DCV e a diabetes *mellitus* (DM) são comorbidades mais frequentemente associadas com a necessidade de admissão em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) <sup>(1,2)</sup> e que os doentes com DM têm pior prognóstico e uma maior probabilidade de infeções graves por COVID-19. <sup>(1,3)</sup>

Em 2015, o Observatório Nacional da Diabetes estimou uma prevalência da diabetes em 13,3% da população na faixa etária dos 20-79 anos, afetando assim mais de 1 milhão de portugueses. <sup>(4)</sup> A DMT2 corresponde a 90% de todos os casos de diabetes, estando frequentemente associada a outros fatores de risco para COVID-19 grave como a obesidade e a hipertensão arterial. <sup>(5)</sup> A diabetes está também associada a uma maior suscetibilidade para patologia infecciosa. Em vários estudos foi documentado que quadros clínicos de hiperglicemia são fatores de risco para a proliferação do SARS-CoV-2. <sup>(1,3)</sup> Situações de hiperglicemia associam-se também à diminuição dos mecanismos imunológicos de defesa, tornando estes doentes mais vulneráveis. Desta forma, pode-se assumir que o pior controlo dos níveis de glicemia poderá aumentar a suscetibilidade e a gravidade da infeção por SARS-CoV-2. <sup>(1)</sup> Esta maior suscetibilidade pode-

rá também ser justificada pelo facto destes doentes apresentarem uma maior expressão da enzima convertora de angiotensina 2 (ECA-2), que funciona como um recetor para o SARS-CoV-2. <sup>(1)</sup> Os recetores ECA-2 são expressos em vários órgãos, nomeadamente, no pâncreas (particularmente nas células  $\beta$ ). A infeção por SARS-CoV-2 pode levar a lesão celular, comprometendo a secreção de insulina e, conseqüentemente, predispor para complicações metabólicas como hiperglicemia e cetoacidose diabética. <sup>(1,3,6)</sup>

O recetor dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) também pode atuar como alvo de ligação para o SARS-CoV-2. Contudo, os dados disponíveis não sugerem que o uso de inibidores DPP-4 tenha um efeito relevante na suscetibilidade à infeção por SARS-CoV-2. <sup>(1)</sup>

### > TRATAMENTO DA DIABETES EM DOENTES COVID-19

Relativamente ao tratamento de doentes diabéticos com COVID-19, os melhores dados disponíveis sugerem que a insulina e os inibidores DPP-4 podem ser usados com segurança. <sup>(1)</sup> Contudo, em doentes críticos, é recomendado o uso preferencial de insulina. Tendo em conta as propriedades farmacológicas dos inibidores do cotransportador sódio-glicose (SGLT) 2, por induzirem diurese osmótica e potenciar estados de desidratação (foram sugeridos como um fator de risco para lesão renal aguda e cetoacidose), não estão recomendados em doentes de alto risco de doença grave. <sup>(1)</sup>

Alguns dos fármacos utilizados no tratamento da COVID-19 podem afetar o metabolismo da glicose, particularmente em doentes com DM. Merece referência particular a utilização de dexametasona ou outros cor-

ticosteróides que podem agravar a hiperglicemia. Contudo, são escassos ainda os dados que permitam a emissão de recomendações mais robustas sobre a utilização destes tratamentos farmacológicos em doentes com diabetes e COVID-19. <sup>(1)</sup>

É de salientar que, atendendo à elevada prevalência da DMT2, a maioria da evidência disponível não faz distinção entre os dois tipos de diabetes. De igual forma, os dados epidemiológicos e as orientações terapêuticas sobre COVID-19 e diabetes focam-se, quase exclusivamente, nos doentes com DMT2. <sup>(1,3)</sup>

### > IMUNIDADE DE GRUPO

Uma estratégia de combate à COVID-19 que dividiu inicialmente a comunidade científica foi a imunidade de grupo. Esta pode ser definida como um estado de proteção de uma população contra uma doença infecciosa. Esta proteção sucede quando uma percentagem suficiente da população está imune contra um microrganismo, contribuindo para que este agente patogénico não se dissemine na comunidade. Existem duas formas de adquirir esta imunidade: através da vacinação e da imunidade natural. A imunidade natural surge quando uma proporção mínima da população desenvolve imunidade natural, depois de ser infetada. Deste modo, as cadeias de transmissão são interrompidas. Este estado de imunização da população acaba por beneficiar os grupos mais vulneráveis, como idosos, grávidas e pessoas imunodeprimidas, em virtude do contacto com pessoas infetadas ser diminuído. Contudo, para que uma doença consiga atingir um estado de imunidade de grupo é necessário que uma percentagem significativa da população esteja imunizada (limiar da imunidade de grupo), de forma a conseguir diminuir ou interromper o contágio. <sup>(7)</sup>

Vários países como o Brasil, o Reino Unido, a Suécia e a Holanda, tentaram usar esta estratégia para combater o SARS-CoV-2, deixando que o vírus se disseminasse, de forma natural, entre os indivíduos de menor risco de doença grave. Contudo, tendo em conta as características clínicas da COVID-19 e a sua elevada contagiosidade, esta estratégia acarreta um elevado risco de aumento da mortalidade nos grupos mais frágeis e na população em geral. <sup>(8)</sup> A incapacidade de resposta dos serviços de saúde para o aumento de admissões hospitalares e a necessidade de admissão em unidades de cuidados intensivos, contribuiria, também, para aumentar a mortalidade associada à doença.

### > VACINAS

A vacinação é um dos maiores sucessos de Saúde Pública, constituindo uma forma simples, eficaz e segura de nos proteger contra doenças potencialmente graves. A vacinação em massa da população é uma das formas de adquirir imunidade de grupo ou imunidade indireta.

Antes de ser comercializada, uma nova vacina tem de passar por várias etapas do seu desenvolvimento, para garantir que, ao ser administrada, seja não apenas eficaz, mas também segura. <sup>(9)</sup> São várias as fases de desenvolvimento de uma vacina:

- **Ensaio pré-clínico:** a vacina é testada, em modelos animais, para avaliar a imunogenicidade, eficácia e segurança, incluindo "*challenge studies*" (estudos em que a vacina é administrada e depois é realizada uma exposição intencional do animal à doença a prevenir). Os resultados determinam a decisão de passagem para a fase seguinte: ensaios clínicos em humanos;
- **Ensaio clínico – Fase I:** A vacina é administrada a um pequeno grupo de voluntários saudáveis (geralmente entre 20 a 80 indivíduos), para testar a sua imunogenicidade e segurança;
- **Ensaio clínico – Fase II:** Nesta fase pretende-se avaliar a imunogenicidade, segurança, quais as doses a administrar e o melhor calendário de imunizações. Nesta fase são incluídos indivíduos com características semelhantes àquelas para as quais a vacina é indicada. Nesta fase a vacina é, em geral, administrada a centenas de pessoas;
- **Ensaio clínico – Fase III:** A vacina é administrada a milhares de pessoas para testar a sua eficácia e segurança. O principal objetivo desta fase é avaliar a eficácia e segurança da vacina num grupo significativamente maior de pessoas e naquelas para as quais a vacina vai estar indicada;
- **Ensaio clínico – Fase IV (Estudos pós-comercialização):** O principal objetivo é avaliar continuamente a segurança da vacina e detetar novos efeitos secundários, após aprovação e comercialização;
- **Human challenge studies (ensaio de infeção humana controlada):** Ensaio em que a vacina é administrada e depois é induzida uma exposição intencional do indivíduo à condição testada. Estes ensaios são pouco frequentes e apresentam grandes desafios éticos.

Recentemente, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou um documento, "*EMA considerations on Covid-19 vaccine approval*" <sup>(10)</sup>, que explicita os critérios a aplicar ao desenvolvimento e avaliação dos dados

clínicos para aprovação das vacinas contra a COVID-19. Encontram-se atualmente em desenvolvimento mais de 200 potenciais vacinas. Destas, onze encontram-se em fase III de desenvolvimento.

### > VACINAS PARA COVID-19 EM FASE III

#### **Pfizer em Colaboração com a BioNTech. Nome: BN-T162b2**

É uma vacina de ácidos nucleicos, baseada na tecnologia do ARN mensageiro (ARNm). São administrados fragmentos do material genético do vírus, neste caso ARNm, que contém uma mensagem do código genético do SARS-CoV-2. As células irão produzir e expressar uma proteína do SARS-CoV-2 na sua superfície, a qual permite desencadear uma resposta imunitária. São administradas duas doses, por via intramuscular, com um intervalo de 28 dias. Não existe ainda nenhuma vacina comercializada que tenha utilizado este tipo de tecnologia.

Foram, muito recentemente, apresentados os resultados preliminares (ainda não publicados) do ensaio de fase III comparativo com placebo. Dos 43,661 voluntários incluídos, em 170 foi posteriormente diagnosticado COVID-19 (162 casos no grupo placebo e 8 casos no grupo de indivíduos a quem foi administrada BNT162b2), tendo sido reportada uma taxa de eficácia na prevenção da COVID-19 de 95% (94% em adultos com mais de 65 anos). A frequência de critérios de infeção por SARS-CoV-2 (parâmetro primário de avaliação) foi avaliada 7 dias após a administração da segunda dose (cerca de 5 semanas após primeira administração). Não foram apresentados dados de eficácia em outros grupos de risco, nomeadamente doentes com DM. Foi também reportado que, dos 10 casos de COVID-19 severos, 9 casos ocorreram no braço placebo. Os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram fadiga e cefaleias. Não foram reportados efeitos secundários que constituam uma limitação para a continuação do desenvolvimento da vacina.

No dia 2 de novembro de 2020, o Reino Unido aprovou o uso de emergência, tornando-se o primeiro país ocidental a aprovar uma vacina contra o COVID-19. Além disso, constitui a primeira vacina baseada na tecnologia de ARNm a ser aprovada.

#### **Moderna Therapeutics em Colaboração com o National Institutes of Health – Nome mRNA-1273**

Tal como a candidata da Pfizer/BioNTech, esta vacina também recorre à tecnologia do ARNm que, através de

fragmentos de ARNm, transporta instruções para as células. Está planeado serem administradas duas doses por via intramuscular com um intervalo de 28 dias.

O ensaio de fase III (estudo COVE) incluiu 30.000 participantes. Os resultados preliminares (ainda não publicados) reportaram 196 casos de infeção por COVID-19 (185 casos no grupo placebo e 11 casos no grupo ativo) com uma eficácia estimada de 94,1%. Foi também reportado que todos os 30 casos de COVID-19 severos ocorreram no braço placebo sugerindo também uma elevada eficácia na prevenção de doença grave. Não foram apresentados ainda dados relativos a grupos de risco nomeadamente eficácia em doentes com DM.

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram reações locais (dor e eritema no local da injeção), fadiga, mialgias, artralgias e cefaleias.

Os resultados preliminares reportaram que a vacina induzia respostas imunitárias, quer ao nível das células T do sistema imunitário, quer na criação de anticorpos, tanto em jovens, como em idosos. <sup>(11)</sup>

Dados de imunogenicidade, documentaram a persistência de imunidade humoral 119 dias após a primeira administração da vacina (90 dias após a segunda administração). <sup>(12)</sup> Estes resultados ainda não permitiram estabelecer a correlação imunológica de proteção que corresponde à capacidade de avaliar a eficácia de uma vacina na proteção contra um vírus, medindo a frequência de vacinados que geram uma determinada resposta imunológica, sem ter de avaliar parâmetros clínicos.

#### **Universidade de Oxford em Colaboração com a AstraZeneca. Nome: ChAdOx1 nCoV-19**

É uma vacina de vetor viral. O vetor (adenovírus) é um portador que “entrega” o material genético de outro vírus numa célula. É removido material genético do adenovírus e é inserido o material genético do novo coronavírus (código da proteína *spike* do vírus SARS-CoV-2, que auxilia na invasão das células). São administradas duas doses, por via intramuscular, com intervalo de 28 dias.

Os ensaios de fase II (recrutaram adultos que não apresentavam comorbilidades graves ou não controladas, num processo de estratificação por idades: 18-55 anos, 56-69 anos e com mais de 70 anos) <sup>(13)</sup> documentaram que a vacina induzia respostas imunitárias, quer ao nível das células T, quer na criação de anticorpos, e com efeitos secundários não graves como fadiga, cefaleias e mialgias.

Os dados preliminares (ainda não publicados) dos ensaios de fase III (vacina ativa *versus* vacina conjugada meningocócica MenACWY) incluíram 23.000 voluntários

rios e reportaram uma eficácia média de 70% (131 casos de infeção por COVID-19), que resultou da combinação de dois regimes de dosagem. Um dos ensaios, realizado no Reino Unido, observou uma eficácia de 90%, quando a vacina era administrada com meia dose, seguido de uma dose completa, com pelo menos um mês de intervalo. Contudo, o ensaio, realizado no Brasil, reportou uma eficácia de 62%, quando a vacina era administrada com duas doses completas, com pelo menos um mês de intervalo.

Atualmente, a AstraZeneca tem ensaios a decorrer no Brasil, Reino Unido, Estados Unidos, Japão, Quênia e África do Sul, incluindo, assim, diversos grupos raciais e geográficos. No total, está previsto serem incluídos mais de 60.000 voluntários.

### **Johnson & Johnson – Nome: JNJ-78436735**

É uma vacina de vetor viral (adenovírus) que introduz nas células fragmentos de DNA do SARS-CoV-2, geneticamente modificados por forma a que o vírus não replique. Esta vacina é baseada na mesma tecnologia usada pela *Johnson & Johnson* para desenvolver a vacina contra a Ébola. São administradas por via intramuscular, e os ensaios clínicos irão avaliar a eficácia e segurança da administração de uma (ENSEMBLE) ou duas doses (ENSEMBLE 2), com um intervalo de 56 dias.

Estudos em macacos <sup>(14)</sup> documentaram que a vacina induz a produção de anticorpos com proteção completa ou quase completa, com apenas uma dose. Os ensaios de fase III em curso têm previsto incluir participantes de grupos de risco (idosos e indivíduos com comorbilidades, como DM).

### **Sinovac em Colaboração com o Centro de investigação brasileiro Butantan – Nome: CoronaVac**

É uma vacina inativada que usa uma versão não infecciosa do coronavírus, para provocar uma resposta imunológica. São administradas duas doses, por via intramuscular, com intervalo de 14 dias.

Estudos em modelos animais <sup>(15)</sup> documentaram que esta vacina produz anticorpos que neutralizam 10 estirpes de SARS-CoV-2. Estão a decorrer ensaios de fase III comparativos com placebo no Brasil (planeiam incluir 9.000 profissionais de saúde), na Indonésia e no Bangladesh. Os ensaios de fase I/II, que incluíram participantes saudáveis dos 18-59 anos de idade, <sup>(16)</sup> não evidenciaram problemas graves de segurança. Contudo, foi documentado que induzia uma resposta imunológica moderada, com níveis de anticorpos inferiores aos encontra-

dos em doentes que tinham recuperado de uma infeção pelo COVID-19.

### **The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology em Colaboração com o Fundo Russo de Investimento Direto – Nome: Sputnik V**

É uma vacina de vetor viral, utilizando o adenovírus como um portador. O vetor (adenovírus) é usado para transportar material genético de outro vírus (código da proteína spike do vírus SARS-CoV-2). O que distingue esta vacina, é o facto de utilizar dois vetores diferentes na primeira e segunda administração. São administradas duas doses por via intramuscular, com um intervalo de 21 dias.

Os resultados dos ensaios de fase I e II documentaram a capacidade de induzir uma resposta imunitária, quer ao nível das células T, quer na criação de anticorpos. <sup>(17)</sup>

Em agosto de 2020, recebeu o certificado de registo pelo Ministério de Saúde da Rússia, tornando-se, assim, a primeira vacina contra o COVID-19 registada, mesmo antes de iniciar os ensaios de fase III. Atualmente, encontram-se em curso ensaios de fase III que planeiam incluir 40.000 voluntários. Numa segunda análise interina (resultados ainda não publicados), reportaram uma eficácia de 91,4% (31 casos no grupo placebo e um caso no grupo ativo; *ratio* grupo placebo para o grupo vacinado de 1:3), sete dias após a administração da segunda dose e uma eficácia acima dos 95%, vinte e um dias após a segunda dose.

### **Bharat Biotech em Colaboração com o Indian Council of Medical Research e o National Institute of Virology – Nome: COVAXIN**

Esta vacina usa uma forma inativada do novo coronavírus. Esta vacina requer duas doses administradas por via intramuscular, com 28 dias de intervalo.

Em setembro de 2020, foi comunicado que a vacina induzia a produção de anticorpos em macacos. Em outubro, o diretor executivo da Bharat Biotech informou que, os resultados preliminares dos ensaios clínicos em humanos documentaram que mais de 90% dos participantes tinha desenvolvido anticorpos. A 23 de outubro, receberam aprovação para iniciar os ensaios de fase III planeado incluir 26.000 participantes na Índia.

### **Novavax – Nome: NVX-CoV2373**

Esta vacina candidata recorre a nanopartículas recombinantes para gerar antígenos, derivados das proteínas

virais presentes na superfície do SARS-CoV-2 (proteínas *sipke*). Contém ainda um adjuvante, designado de *Matrix-M*, que induz uma resposta imunológica e estimula a produção de anticorpos. São administradas 2 doses por via intramuscular, com um intervalo de 21 dias.

Os resultados do estudo de fase I reportaram a produção de anticorpos contra o coronavírus, superior ao observado entre aqueles que tinham recuperado de uma infeção por COVID-19. <sup>(18)</sup> Os ensaios de fase III estão a ser conduzidos no Reino Unido e planeiam incluir 10.000 indivíduos. Em paralelo, iniciaram um sub-estudo, em que 400 participantes também serão vacinados contra a gripe sazonal, determinando, assim, se será seguro administrar as duas vacinas em simultâneo.

### **Sinopharm em Colaboração com Wuhan Institute of Biological Products – Nome: Não Aplicável**

Esta vacina usa uma forma inativada de SARS-CoV-2. São administradas duas doses por via intramuscular, com um intervalo de 21 dias.

Os resultados preliminares de dois estudos de fase I/II não documentaram problemas de segurança relevantes e evidenciaram que a vacina pode desencadear a produção de anticorpos. <sup>(19)</sup>

Encontra-se em curso um ensaio de fase III que planeia incluir 15.000 voluntários nos Emirados Árabes Unidos (país com uma população heterogênea).

### **CanSino Biologics em parceria com o exército chinês – Nome: Ad5-nCoV**

É uma vacina de vetor viral. São administradas 2 doses por via intramuscular, com intervalo de 21 dias. Os resultados preliminares dos ensaios de fase II documentaram que as vacinas induziam uma resposta do sistema imunitária sem efeitos adversos graves ou relevantes. <sup>(20)</sup> Em junho de 2020, o governo chinês aprovou-a, apenas para uso militar, durante o período de um ano. Em 15 de agosto, a empresa biofarmacêutica russa Petrovax anunciou o início dos ensaios de fase III.

### **Murdoch Children's Research Institute em Colaboração com a Universidade de Melbourne – Nome: Bacillus Calmette-Guerin BRACE trial**

A vacina Bacillus Calmette-Guerin (BCG) é usada na prevenção da tuberculose. Em abril de 2020, o Murdoch Children's Research Institute deu início aos ensaios clínicos para avaliar a eficácia da vacina BCG na prevenção de doença por SARS-CoV-2 e de casos graves. De mo-

mento, encontram-se a decorrer os ensaios de fase III controlados com placebo (BRACE), com o intuito de recrutar mais de 10.000 profissionais de saúde (sem dados interinos disponíveis). Como as infeções respiratórias e a tuberculose comprometem a resposta imunitária do hospedeiro, assumiu-se a existência de um sinergismo que poderá contribuir para casos mais graves de coinfeção. <sup>(21,22)</sup> Além disso, o efeito "off-target" desta vacina poderá reduzir a virémia pós-exposição ao SARS-CoV-2, reduzindo a gravidade das infeções. <sup>(22,23)</sup> A 12 de abril, a OMS referiu que não havia evidência suficiente que demonstrasse que esta vacina garantia proteção contra o COVID-19. Alertou ainda para que o uso indiscriminado da vacina BCG poderia comprometer o *stock* da vacina e, conseqüentemente, prejudicar a proteção contra a tuberculose de crianças em zonas de risco. Até novos dados, a OMS não recomenda o uso da BCG para prevenção da infeção por SARS-CoV-2. <sup>(22,24)</sup>

### **> COMO SE AVALIA A EFICÁCIA DE UMA VACINA?**

A eficácia de uma vacina pode ser definida como a redução, atribuível à vacinação, na incidência da doença entre os indivíduos vacinados. O parâmetro primário de avaliação nas vacinas em desenvolvimento é a indução de doença COVID-19 confirmada laboratorialmente (RT-PCR). A taxa de proteção resulta da comparação entre o número de pessoas infetadas no grupo de controlo (indivíduos vacinados com placebo ou com uma vacina para outra doença) e o grupo de intervenção (indivíduos "verdadeiramente" vacinados). <sup>(25)</sup> As análises secundárias da eficácia devem também incluir o efeito na prevenção de doença grave (critérios de gravidade definidos pela OMS). <sup>(10,26)</sup>

Outro fator que contribui para a eficácia de uma vacina é a percentagem da população total que é vacinada. Um estudo recentemente publicado, reportou que, na ausência de outras intervenções para controlar uma epidemia, a vacina deve ter uma eficácia (probabilidade de prevenir infeção) de pelo menos 70% e uma cobertura vacinal de, pelo menos, 75% da população. <sup>(27)</sup> Para a extinção de uma epidemia e evitar a necessidade de quaisquer outras medidas, a vacina deve ter uma eficácia, de pelo menos 80% e uma cobertura vacinal de 75%. <sup>(25)</sup> Para atingir este objetivo, a mobilidade da população por diferentes áreas geográficas pode ser uma limitação a uma vacinação que cubra os diferentes continentes. Além disso, é importante salientar que, a eficácia observada nos ensaios, em geral é maior do que a obtida pela vacinação da população fora do contexto de estudo.

A OMS sugeriu que uma vacina contra a COVID-19 precisaria de ter mais de 50% de eficácia para ajudar a conter a pandemia iniciada pelo novo coronavírus. <sup>(25)</sup>

### > EFICÁCIA DA VACINA PARA A GRIPE SAZONAL EM DIABÉTICOS

Apesar de alguns dados sugerirem que a resposta imune à vacinação está reduzida em pessoas com diabetes, <sup>(28-30)</sup> uma revisão sistemática recente de estudos observacionais, <sup>(30)</sup> concluiu que após a vacinação para a gripe sazonal, os doentes com diabetes (DMT1 e DMT2) têm uma redução relevante de complicações de infeção por Influenza. Outros estudos revelaram que a resposta imune humoral, após a vacinação, não era diferente da população geral. Há autores que colocam a hipótese da existência de uma imunidade cruzada entre o vírus Influenza e o SARS-CoV-2, facto que já foi observado, previamente, com outros coronavírus. <sup>(31)</sup> Foi também sugerida a possibilidade da imunidade induzida pela vacina contra o Influenza (*bystander immunity*) poder gerar uma imunidade mantida, que irá "auxiliar" no combate contra infeção pelo novo coronavírus. Este facto reforça o potencial benefício de a vacinação contra o Influenza poder reduzir a gravidade da doença por COVID-19.

### > EFICÁCIA DAS VACINAS CONTRA COVID-19 EM DIABÉTICOS

Não existem ainda quaisquer dados disponíveis sobre a eficácia das várias vacinas, em fases mais avançadas de desenvolvimento, na população de doentes com DM. De igual forma, não foram reportados quaisquer problemas de segurança nesta mesma população de doentes.

Em virtude das várias vacinas utilizarem mecanismos de ação diferentes, deverá também ser avaliado se a DM (ou as suas comorbilidades mais frequentes) poderá ser um fator que condicione uma eficácia diferente entre as várias vacinas. Desta forma, e num cenário em que sejam licenciadas várias vacinas, será importante avaliar se alguma vacina ou algum mecanismo de ação apresenta uma melhor relação benefício/risco em doentes com DM ou outros fatores de risco cardiovasculares.

Independentemente da população alvo, não sabemos o tempo que é necessário esperar até que a vacinação garanta proteção no indivíduo vacinado e também não se conhece a duração da imunidade conferida pela vacinação.

Um estudo observacional, <sup>(32)</sup> recentemente publicado, concluiu que, nem a diabetes *per se* nem a hiperglicemia, parecem prejudicar a resposta imune humoral con-

tra o SARS-CoV-2. Estes dados sugerem que, uma vacina para a COVID-19, poderá ser tão eficaz, em indivíduos com diabetes, quanto naqueles sem diabetes. Os autores verificaram que o estado de hiperglicemia não comprometia a resposta imune humoral. A evidência de produção de anticorpos IgG, contra a proteína *spike*, observada neste estudo, foi associada a um efeito protetor na mortalidade por COVID-19 em doentes com diabetes, com uma redução de aproximadamente 60%. A este propósito, os autores indicam que, a imunidade humoral poderá não estar relacionada com os piores *outcomes* observados nos doentes diabéticos infetados com COVID-19. Assim, esta nova evidência permite-nos ter um otimismo cauteloso sobre a eficácia das vacinas contra COVID-19, em pessoas com diabetes. No entanto, a resposta imunológica a uma futura vacina, apenas poderá ser avaliada, quando a vacina estiver disponível. A "Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19", responsável pela elaboração do "Plano de vacinação contra a COVID-19 em Portugal" colocou os doentes diabéticos (entre os 50 e os 64 anos) no segundo grupo de população de risco para ser vacinado.

### > CONCLUSÃO

A DM é uma das patologias que constitui um fator de risco para formas graves de COVID-19. Esta maior gravidade está também associada a comorbilidades frequentes nos doentes com DM (insuficiência cardíaca, doença coronária, insuficiência renal, obesidade) que constituem por si só fatores de risco adicionais. As recomendações terapêuticas para os doentes com diabetes durante o período de pandemia são consensuais na maior necessidade de um controlo rigoroso da glicémia. <sup>(33)</sup> Em contrapartida, não existem dados de segurança que desaconselhem o uso de determinados antidiabéticos.

Embora os dados preliminares de eficácia das vacinas para a COVID-19 que se encontram já em fase avançada de desenvolvimento sejam promissores, não foram ainda apresentados todos os resultados, nomeadamente os dados relativos a doentes com DM ou outras doenças cardiovasculares e doença renal. São também escassos os dados relativos à prevenção de doença moderada a grave. A curta duração do período de seguimento dos doentes incluídos nos ensaios de fase II e III impede que se conheça também a duração da imunidade conferida pela vacinação.

Todos os aspetos logísticos relativos à produção, distribuição e administração da vacina são ainda escassos, nomeadamente a adesão da população e dos grupos de risco à vacinação.

Apesar do tempo recorde em que foi conduzido todo o processo de desenvolvimento destas vacinas e do enorme progresso conseguido, tal como para as medidas não farmacológicas de controlo da pandemia, no momento presente o controle rigoroso dos níveis de glicose e a prevenção de complicações continua a ser a medida mais eficaz de tratamento da diabetes em tempos de pandemia. Embora, no melhor cenário, o processo de vacinação seja iniciado em janeiro 2021, até poder haver uma diminuição das medidas de proteção físicas será necessário aguardar alguns meses. <

## BIBLIOGRAFIA

1. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes *mellitus*: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;1-20.
2. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlasisvljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 166: 108347.
3. Diabetes. COVID-19 and diabetes: a co-conspiracy? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8:801.
4. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Observatório Nacional da Diabetes: Diabetes: Factos e Números 2015 . Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. [consultado em 25 novembro 2020]. Disponível em: <https://www.spd.pt/imagens/bolsas/dfn2015.pdf>.
5. Direção Geral da Saúde. Norma 002/2011. Diagnóstico e Classificação da Diabetes *Mellitus*. [acedido em 25 novembro 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/circulares-normas-e-orientacoes/norma-da-direccao-geral-da-saude-n-0022011-de-14012011-pdf.aspx>
6. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes *mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 164: 108166.
7. Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd immunity and implications for SARS-CoV-2 control. *JAMA*. 2020; 324: 2095-6.
8. Ashwanden C. The false promise of herd immunity for COVID-19. *Nature*. 2020; 587: 26-8.
9. Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med*. 2016; 62: 4-11.
10. Agency EM. EMA considerations on Covid-19 vaccine approval. EMA/592928/2020. [acedido em 25 novembro 2020]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/-/journal\\_content/56/15786/4104125](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/-/journal_content/56/15786/4104125). 2020.
11. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020.
12. Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 2020.
13. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2020.
14. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020; 586: 583-8.
15. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020.
16. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
17. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020; 396: 887-97.
18. Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
19. Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2020; 324: 951-60.
20. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020; 396: 479-88.
21. Crisan-Dabija R, Grigorescu C, Pavel CA, et al. Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the Past Viral Outbreaks and Possible Future Outcomes. *Can Respir J*. 2020; 2020: 1401053.
22. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet*. 2020; 395: 1545-6.
23. De Wals P, Menzies D, Divangahi M. Can BCG be useful to mitigate the COVID-19 pandemic? A Canadian perspective. *Canadian Journal of Public Health*. 2020: 1-6.
24. WHO. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19: scientific brief, 12 April 2020: World Health Organization; 2020.
25. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KR, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.

26. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
27. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, et al. Vaccine efficacy needed for a COVID-19 coronavirus vaccine to prevent or stop an epidemic as the sole intervention. *Am J Prev Med*. 2020; 59: 493-503.
28. Diepersloot RJ, Bouter KP, Beyer WE, Hoekstra JB, Masurel N. Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes *mellitus*. *Diabetologia*. 1987; 30: 397-401.
29. Heymann AD, Shapiro Y, Chodick G, et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2581-4.
30. Bechini A, Ninci A, Del Riccio M, et al. Impact of Influenza Vaccination on All-Cause Mortality and Hospitalization for Pneumonia in Adults and the Elderly with Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Vaccines*. 2020; 8: 263.
31. Salem ML, El-Hennawy D. The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19. *Med Hypotheses* 2020; 140: 109752.
32. Lampasona V, Secchi M, Scavini M, et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia* 2020; 63: 2548-58.
33. Choudhary P, Wilmot E, Owen K, et al. A roadmap to recovery: ABCD recommendations on risk stratification of adult patients with diabetes in the post COVID-19 era. *Diabet Med*. 2020: e14462.