

## Diabetes Mellitus e COVID-19: Qual sua relação?

*Diabetes Mellitus and COVID-19: What is their relationship?*

DOI: 10.47224/revistamaster.v8i15.411

**CAMILA ARAÚJO ALVES GARCIA**

**MARIANA DIAS DE RESENDE**

**KAMILLE VICTORIA FÉLIX ASSUNÇÃO**

**THAÍS BATISTA SANTANDA E MOURA**

**MARIA CLÁUDIA CÂNDIDA RODRIGUES.**

*e-mail: kamille.assuncao@aluno.imepac.edu.br;*

### Resumo

O Brasil enfrenta atualmente duas pandemias distintas, mas que se relacionam, sendo elas a COVID-19 e a Diabetes Mellitus. Verifica-se a correlação dessas duas patologias pela capacidade do vírus SARS-CoV-2 ligar-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), a qual tem considerável afinidade pelas células  $\beta$  do pâncreas produzindo disfunção celular com hiperglicemia aguda. Nesse sentido, o escopo deste artigo consiste em realizar uma revisão narrativa da literatura acerca da relação entre o vírus SARS-CoV-2 e o distúrbio metabólico da Diabetes Mellitus. Para isso foram selecionados artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola nas bases de dados Scholar Google, PUBMED, LILACS utilizando os descritores “diabetes” e “post covid”.

### Palavras-chave:

COVID-19; Diabetes; Pós-Covid; SARS-CoV-2; Hiperglicemia.

### Abstract

Brazil is currently facing two distinct but related pandemics: COVID-19 and Diabetes Mellitus. The correlation of these two pathologies is verified by the ability of the SARS-CoV-2 virus to bind to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which has considerable affinity for pancreatic  $\beta$  cells producing cellular dysfunction with acute hyperglycemia. Thus, the scope of this article is to carry out a narrative review of the literature on the relationship between the SARS-CoV-2 virus and the metabolic disorder of Diabetes Mellitus. For this, articles in Portuguese, English and Spanish were selected at Scholar Google, PUBMED and LILACS databases using the descriptors “diabetes” and “post covid”.

### Keywords:

COVID-19; Diabetes; Post-Covid; SARS-CoV-2; Hyperglycemia.

### 1 INTRODUÇÃO

Atualmente muito se pesquisa acerca de duas patologias com grande relevância epidemiológica: Diabetes e COVID-19. Segundo informações do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS, de 2022, o Brasil acumula mais de 33 milhões de casos do novo coronavírus desde o início de sua pandemia em 2020, sendo 579.536 o número de mortos em decorrência da doença. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (2021), o Brasil atualmente ocupa a quinta posição no ranking mundial de países

com maior número de diabéticos além disso, destaca-se que segundo o Global Burden of Disease a diabetes ocupou em 2017 a terceira posição no ranking de causas de morte no Brasil. Estes dados demonstram a relevância do estudo destas patologias e a necessidade do entendimento de sua inter-relação, nesse sentido, esse trabalho se justifica.

Conforme exposto por Tamayo et. al (2020), a diabetes é caracterizada como um processo inflamatório crônico capaz de gerar alterações vasculares e metabólicas. Sabe-se que devido a resistência à insulina e elevação da glicemia ocorre a síntese de produtos de glicosilação, estresse oxidativo, citocinas pró-inflamatórias, bem como o estímulo à produção de mediadores inflamatórios.

Por sua vez, Hussain, Bhowmik e Moreira (2020), destacam que o espectro clínico do COVID-19 é heterogêneo, envolvendo inflamações crônicas, aumento da atividade de coagulação e um potencial dano direto às células pancreáticas. Tendo em vista o contexto mundial e nacional envolvendo os casos de infecção pelo SARS-CoV-2 e os índices de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, bem como analisando as particularidades inflamatórias das duas patologias supracitadas, objetiva-se como escopo deste artigo verificar a provável associação entre o COVID-19 e o desenvolvimento de diabetes.

## 2 METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura com a intenção de identificar, em periódicos nacionais e internacionais, a incidência de diabetes mellitus tipo 2 após COVID-19. A pesquisa foi realizada no sistema da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) por meio da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), na base de dados LILACS (Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde) PUBMED (National Library of Medicine), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e nas bibliotecas eletrônicas SciELO (Scientific Electronic Library Online).

Os descritores utilizados para busca das publicações nas bases Scholar Google, PUBMED, LILACS foram “diabetes” and “post covid”. Com o intuito de refinar a busca, em todas as bases de pesquisas foram empregados os seguintes filtros: assunto principal, sendo diabetes mellitus tipo 2 e COVID-19; idiomas inglês, espanhol e português; intervalo de publicação sendo nos últimos 5 anos; espécie humana. Na plataforma de pesquisa Scholar Google foram encontrados 2550 resultados. Já na base de dados PUBMED foram encontrados 497 resultados, enquanto na LILACS obteve-se 452 resultados.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra em meios eletrônicos e artigos que evidenciaram a correlação entre a diabetes e a infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Por outro lado, os critérios de exclusão foram publicações em PowerPoint (PPT), publicações sem data, editoriais, cartas ao leitor, artigos com a metodologia mal esclarecida e as publicações que não tinham o enfoque desejado.

Dessa forma, após a exclusão das publicações citadas foram selecionados para o desenvolvimento do estudo 20 artigos científicos. Com base nesta ação, os artigos foram classificados, compilados e direcionados segundo os objetivos para a construção do artigo e, posteriormente, os resultados encontrados foram sintetizados considerando a similaridade de conteúdo.

## 3 REVISÃO

### 3.1. PANORAMA DE DIABETES MELLITUS

Norris (2021) aponta que a Diabetes Mellitus (DM) está relacionada com um conjunto de distúrbios metabólicos comuns, que tem como característica a hiperglicemia relacionada à insulina, a qual pode apresentar problemas em sua secreção ou responsividade celular. O DM tipo 2 é determinado por três

anormalidades metabólicas: resistência à insulina, anormalidade na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e aumento da produção de glicose pelo fígado.

O autor ressalta ainda que a DM2 é uma doença multifatorial, podendo ocorrer por fatores genéticos ou até mesmo ambientais, os quais estão relacionados com a destruição das células beta, o que se confirma com o fato de que em áreas geográficas isoladas, mesmo com genéticas semelhantes, têm-se incidências diferentes desta doença. Dentre estes fatores ambientais, destaca-se a presença de determinados vírus que podem atacar tais células.

Por conseguinte, Jaeckel, Manns e Von Herrath (2002) evidenciam a relação entre a incidência de diabetes e o acometimento de pacientes por vírus. Os estudiosos apontam que alguns vírus podem matar as células beta durante seu ciclo de vida, ou até mesmo ocasionar a liberação de mediadores inflamatórios tais como como interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e óxido nítrico, decorrente a uma resposta a infecção de um tecido próximo a estas células. Contudo, é válido pontuar que essa infecção não é necessariamente uma condição para o desenvolvimento da DM 2.

### 3.2. PANORAMA GERAL SOBRE COVID-19

Em dezembro de 2019, na China, o primeiro caso de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 foi registrado e 3 meses após, o estado de pandemia foi declarado pela Organização Mundial de Saúde (HABAS et. al 2020). Entretanto, este vírus não é uma novidade para a comunidade científica, uma vez que o Coronavírus foi descoberto em 1960 e suas variantes já foram responsáveis por outras pandemias enfrentadas em 2002 e 2012, respectivamente, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). Segundo Cheng et. al (2007), febre (87.9%), fadiga (69.6%), tosse seca (67.7%) e mialgia (34.8%), são os sintomas mais comuns, sendo compartilhados por tais síndromes.

O vírus SARS-CoV-2, responsável pela COVID-19, de RNA fita simples positivo, pertence à família Coronaviridae e possui seus genomas compostos de terminais 5' e 3'. O primeiro é responsável pela codificação das proteínas responsáveis por sua replicação e o segundo, apresenta as proteínas estruturais do vírus. Dentre estas, destaca-se a proteína de superfície, que atribui a conformação de coroa ao vírus e trouxe a inspiração de seu nome, conhecida como proteína Spike (S).

A proteína S é responsável pela ligação e fusão entre o vírus e a membrana da célula hospedeira e também entre as células infectadas e não infectadas adjacentes. Sua ação se dá por meio de mudanças conformacionais no núcleo de fusão da molécula Spike, permitindo a entrada de nucleocapsídeos virais na célula hospedeira para iniciar a replicação. (BENIAC et al, 2006)

### 3.3. RELAÇÃO ENTRE COVID E DIABETES MELLITUS II

Raveendran e Misra (2021) pontuam que a relação entre diabetes e o vírus da COVID-19 é ampla, uma vez que quando mal controlado, a diabetes aumenta a morbidade e mortalidade da arbovirose. Sabe-se também que devido aos efeitos psicossocioeconômicos da pandemia houve a redução do controle da diabetes neste período, além de alterações no metabolismo da glicose, decorrentes por exemplo, do aumento do estresse.

Além disso, ressalta-se que a COVID-19 também gera alterações neste metabolismo devido a tempestade de citocinas, esteroides usados no tratamento e possivelmente da lesão direta das células beta pelo vírus. Assim, em alguns casos, estes fatores resultaram na progressão do pré-diabetes para diabetes, aumento no número de novos casos de diabetes e aumento do diabetes induzido por corticosteroides. (MISTRA, GHOSH e GUPTA, 2021)

Wang et al (2020) realizaram um estudo com 52 pacientes admitidos com COVID-19 em um hospital na China. Destes, 29% apresentaram lesão pancreática, caracterizada por qualquer anormalidade nos níveis de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase,  $\gamma$ -glutamilttransferase ou fosfatase alcalina e, além disso, 6 destes pacientes apresentaram níveis anormais de glicose no sangue.

Os autores ainda sugeriram que a lesão pancreática pode ter sido causada por diversos fatores. Um deles é o efeito citopático mediado pela replicação local do SARS-CoV-2. Por outro lado, a lesão pancreática pode ser causada indiretamente por respostas sistêmicas à insuficiência respiratória ou pela resposta imune prejudicial induzida pela infecção por SARS-CoV-2, que também levou a danos em vários órgãos. Outra possibilidade apresentada por Wang et al (2020) é de que a lesão pode ter sido causada pelo uso de medicamentos antipiréticos antes da admissão.

Buscando identificar o efeito citopático do vírus, Singh et al (2021) relatam que o monômero da proteína S presente no SARS-CoV-2, consiste em duas subunidades (S1 e S2), a S1 contém dois domínios, o N-terminal (NTD) e o C-terminal (CTD), envolvendo o domínio de ligação ao receptor (RBD), enquanto a subunidade S2 contém os elementos básicos necessários para a fusão da membrana. Sabe-se que o RBD de S1 entra em contato direto com o receptor humano da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) expressa por células epiteliais e pulmonares.

Singh et. al (2021), verificaram que o vírus SARS-CoV-2 liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), o que leva a diminuição da atividade desse receptor, acarretando o aumento da permeabilidade vascular. Esse receptor apresenta maior expressão nos tecidos do coração e do pulmão, fazendo com que qualquer alteração ocorrida neste, modifique o funcionamento desses sistemas. Dessa forma, os achados de Santos et. al (2021) corroboram com Singh et. al (2021), uma vez que ambos os pesquisadores confirmaram a interação do RBD S1 com e a ECA2 ocasionando o aumento da permeabilidade vascular.

Por outro lado, pesquisas realizadas por Liu et al. (2020) na China demonstraram que a expressão de ECA 2 no pâncreas (principalmente nas células das ilhotas) é ainda maior do que nos pulmões. Desse modo, concluiu-se que o SARS-CoV-2 pode se ligar a esse receptor e entrar nas células  $\beta$  do pâncreas produzindo disfunção celular com hiperglicemia aguda, como demonstra a imagem abaixo.

Figura 1: Fisiopatologia da COVID-19 nas células  $\beta$  pancreáticas



Fonte: Adaptado de Lima-Martinez et. al (2020)

De maneira oposta aos pesquisadores mencionados anteriormente, o autor Accili (2021), afirma que a diabetes secundária a COVID-19 pode ocorrer semanas ou meses após a infecção por SARS-CoV-2 e há poucos indicativos de que ela possa decorrer diretamente pela infecção das células  $\beta$  ou indiretamente, como por exemplo, pelo prejuízo no metabolismo da glicose causado pela inflamação e gerando resistência à insulina ou aumento da produção hepática de glicose. O autor destaca que a resistência à insulina pode ser causada por qualquer estado inflamatório, desencadeando também o aumento da produção hepática de glicose por meio do aumento de hormônios contrarreguladores, liberação de citocinas e lipídios e lesão direta dos hepatócitos. Ressalta-se ainda que a inflamação pode prejudicar a captação periférica de glicose

por meio de imobilização, perda de massa muscular, citocinas e anormalidades de fluidos/eletrólitos que alteram a permeabilidade da membrana.

Accili (2021) pontua em seu trabalho que, para que o vírus sozinho cause perda suficiente da função das células  $\beta$  e prejudique a secreção de insulina, a extensão da entrada viral deve ser extensa. Além disso, se o vírus causasse a perda permanente da função das células  $\beta$ , a cetoacidose diabética pós-covid exigiria rotineiramente tratamento com insulina, o que não é o caso. Desse modo, o autor discorda com os demais trabalhos citados anteriormente, e pontua que não se tem fortes evidências que corroboram com a relação entre o aumento da diabetes no pós-covid.

#### 4 CONCLUSÕES

Este artigo teve como objetivo verificar a existência de provável associação entre o COVID-19 e o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e, após análise dos artigos científicos selecionados, concluiu-se que existe discordância entre os autores em relação ao tema supracitado. Wang et al (2020), Singh et al (2021) e Santos et al (2021) apresentam conclusões concordantes em seus trabalhos, visto que os autores concluíram que existe relação entre a infecção por COVID-19 e o desenvolvimento de DM2 ao identificarem presença de lesão pancreática pós-covid. Os resultados diferem apenas no que se refere ao mecanismo causador da lesão de pâncreas que, para Wang et al (2020) pode ser multifatorial, envolvendo o efeito citopático mediado pela replicação local do vírus e, ainda, um efeito indireto das respostas inflamatórias sistêmicas à insuficiência respiratória, por resposta imune prejudicial causada pela infecção ou também pelo uso de medicamentos antipiréticos. Já Singh et al (2021) e Santos et al (2021) concluíram que o vírus SARS-CoV-2 liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), diminuindo a atividade desse receptor e acarretando o aumento da permeabilidade vascular, principalmente no coração e pulmão. De forma a corroborar com os resultados supracitados, Liu et al (2020) concluiu que a expressão da ECA2 no pâncreas é ainda maior que nos pulmões, fato que explicaria as lesões pancreáticas causadas pelo vírus. Entretanto, Accili (2021) destaca que a resistência à insulina pode ser causada por qualquer estado inflamatório e que, se o vírus causasse perda permanente de função das células beta pancreáticas, a cetoacidose diabética pós-covid exigiria rotineiramente tratamento com insulina, o que não ocorre. Dessa forma conclui-se que, apesar de estudos que comprovem interação entre partículas virais de SARS-CoV-2 com o tecido pancreático, ainda existe discordância entre autores no que se refere ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 pós-covid e, portanto, não se pode afirmar com certeza a relação entre o desenvolvimento da doença após infecção por COVID-19.

#### 5 REFERÊNCIAS

ACCILI, Domenico. Can COVID-19 cause diabetes?. **Nature metabolism**, v. 3, n. 2, p. 123-125, 2021.

BENAC, Daniel R. et al. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. **Nature structural & molecular biology**, v. 13, n. 8, p. 751-752, 2006.

CHENG, Vicente; et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. **Clinical Microbiology Review**, 2007.

COSTA, Amine Farias et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00197915, 2017.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. IDF Diabetes Atlas Group. IDF Diabetes Atlas, the Tenth Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas-presentation/?dlmodal=active&dlsrc=>. Acesso em: 10. out. 2022.

GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HABAS, Khaled; et. al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Expert review of anti-infective therapy vol. 18, 2020.**

HUSSAIN, Akhtar; BHOWMIK, Bishwajit; DO VALE MOREIRA, Nayla Cristina. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. **Diabetes research and clinical practice**, v. 162, p. 108142, 2020.

JAECKEL, Elmar; MANNIS, Michael; VON HERRATH, Matthias. Viruses and diabetes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 958, n. 1, p. 7-25, 2002.

LIMA-MARTÍNEZ, Marcos M. et al. COVID-19 e diabetes mellitus: uma relação bidirecional. **Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis**, v. 33, n. 3, pág. 151-157, 2021.

LIU, Furong et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 9, p. 2128-2130. e2, 2020.

MISRA, Anoop; GHOSH, Amerta; GUPTA, Ritesh. Heterogeneity in presentation of hyperglycemia during COVID-19 pandemic: a proposed classification. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 1, p. 403-406, 2021.

NORRIS, Tommie L. Porth. **Fisiopatologia**. Editora Guanabara Koogan. 10ª ed. Rio de Janeiro, 2021.

RAVEENDRAN, A. V.; MISRA, Anoop. Post COVID-19 syndrome (“Long COVID”) and diabetes: challenges in diagnosis and management. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 5, p. 102235, 2021.

SANTOS, Lucas. et al. Prevalence of Systemic Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus in Individuals with COVID-19: A Retrospective Study of Deaths in Pernambuco, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 117, n. 2, p. 416-422, 2021.

SINGH, Sataruda Praskash; et al. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: a comprehensive review. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 275-299, 2021.

TAMAYO, Margarida Torres; et al. Infección por coronavirus en pacientes con diabetes. **Archivos de cardiología de México**, v. 90, p. 67-76, 2020