



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

LARISSA BRAGA DE VASCONCELOS

**DESENVOLVIMENTO DA DIABETES MELLITUS DEVIDO À
COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

Recife
2022

LARISSA BRAGA DE VASCONCELOS

**DESENVOLVIMENTO DA DIABETES MELLITUS DEVIDO À
COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Bruno Severo Gomes

Coorientador(a): Kêsia Xisto da Fonseca
Ribeiro de Sena

Recife
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Vasconcelos, Larissa Braga de.

Desenvolvimento da Diabetes Mellitus devido à COVID-19: Uma Revisão
Narrativa de Literatura / Larissa Braga de Vasconcelos. - Recife, 2022.
31p. : il., tab.

Orientador(a): Bruno Severo Gomes

Coorientador(a): Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. COVID-19. 2. Hiperglicemia. 3. Diabetes Mellitus. 4. SARS-COV-2. 5.
ACE2. I. Gomes, Bruno Severo. (Orientação). II. Sena, Kêsia Xisto da Fonseca
Ribeiro de. (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

LARISSA BRAGA DE VASCONCELOS

DESENVOLVIMENTO DA DIABETES MELLITUS DEVIDO À COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 21/11/2022

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Bruno Severo Gomes
UFPE – Departamento de Micologia

Orientador(a): Profa. Dra. Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena
UFPE – Departamento de Antibióticos

Esp. Danízia Menezes de Lima Silva
UFPE – LABCEN

Esp. Mônica Maria Cavalcanti Lima
UFPE – Hospital da Clínicas/PE

Dedico este trabalho a minha família, especialmente a meus pais pelo apoio nos estudos e por sempre acreditarem em mim, mesmo quando eu mesma não acreditava e me incentivaram a não desistir mesmo nos momentos mais difíceis. Gratidão!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais que nunca mediram esforços pela minha educação, nada foi em vão e tudo valeu a pena, agradeço a minha mãe, Monica, pelo amor e apoio incondicional de sempre, e ao meu pai, Glaudston (in memorian), que me ensinou tantos valores, que apesar de não estar aqui, seu amor atravessa as barreiras dos planos e dimensões e chega vibrante no meu coração. Agradeço, também, ao meu irmão André.

Agradeço às minhas amigas, Maria, Danízia, Eunnyce e Monielle, que não me deixaram desistir, por mais que fosse difícil a caminhada, sempre vieram com uma palavra de incentivo ou um puxão de orelha.

Agradeço ao meu namorado, Rhaldney, pela paciência e compreensão imensa que teve e tem comigo, que eu sei que não é fácil, por aguentar todas as indisposições, todos os surtos, agradeço por literalmente me ajudar em todo o processo do TCC.

Agradeço às minhas filhas gatas: Theresa, Maria das Neves e Joana Dark, por cada lambeijo de consolo, cada colinho, cada sentada no teclado pra mamãe parar de digitar e dar atenção, sem vocês, eu não sei o que seria da minha saúde mental.

Agradeço aos meus amigos do estágio que no meio daquela loucura, nos demos as mãos e seguramos os B.O.s de cada um, compartilhando cada momento, cada experiência e se incentivando para terminar esse trabalho. Assim, como também agradeço aos meus amigos da graduação.

Agradeço ao meu orientador, Professor Bruno, pela paciência e que apesar da intensa rotina de sua vida acadêmica aceitou me orientar neste trabalho. E, por fim, mas não menos importante, agradeço a minha querida Professora Kêsia, por me receber tão bem no seu laboratório como sua monitora, por todo conhecimento e ensinamentos que vão além da sala de aula, pois são para vida.

VASCONCELOS, Larissa Braga. **Desenvolvimento da Diabetes Mellitus devido à COVID-19: Uma Revisão Narrativa de Literatura**. 2022. 21. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

A COVID-19 foi caracterizada como uma doença infecciosa altamente contagiosa causada pela síndrome respiratória aguda grave do coronavírus-2 (SARS-CoV-2). Recentemente, acumularam-se evidências sugerindo uma ligação em potencial entre a diabetes mellitus (DM) e a COVID-19. Devido à transmissão rápida e persistente de humano para humano, a pandemia de COVID-19, declarada pela Organização Mundial de Saúde em Março de 2020, levou a uma crise global de saúde. Nas células humanas, o principal receptor de entrada para o SARS-CoV-2 é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é altamente expressa em células alveolares pulmonares, miócitos cardíacos, endotélio vascular e vários outros tipos de células como as pancreáticas. Investigações da expressão de ACE2 em órgãos humanos confirmaram a expressão de ACE2 no pâncreas de indivíduos saudáveis, e a expressão foi ligeiramente maior no pâncreas do que nos pulmões, assim, o SARS-CoV-2 pode se ligar ao ACE2 no pâncreas e levar a lesões diretas nas ilhotas de Langerhans, prejudicando o controle glicêmico em pacientes com COVID-19. Com isso o interesse principal é investigar uma possível correlação entre a infecção por SARS-COV-2 e o surgimento da Diabetes Mellitus. Este presente estudo é abordado em forma de uma revisão de literatura narrativa, na qual foram aplicados critérios de inclusão e exclusão, sendo os principais critérios de inclusão: artigos de pesquisa, artigos de revisão e que evidenciam a relação entre o SARS-COV-2 e o desenvolvimento da Diabetes, focando em seus mecanismos. Foi observado que os pacientes que são induzidos a um alto nível de estresse pela infecção do vírus SARS-COV-2, estão mais propensos a desenvolver Diabetes Mellitus, atuando, então, como um agente diabetogênico ao se ligar ao ACE2 em células-beta do pâncreas, causando disfunção aguda e alterações na glicemia.

Palavras-chave: COVID-19. Hiperglicemia. Diabetes Mellitus. SARS-COV-2. ACE2.

VASCONCELOS. Larissa Braga. **Development of Diabetes Mellitus due to COVID-19: A Narrative Literature Review.** 2022. 21. Course Conclusion Paper (Graduate in Biomedicine) - Federal University of Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

COVID-19 has been characterized as a highly contagious infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Recently, evidence has accumulated suggesting a potential link between Diabetes Mellitus (DM) and COVID-19. Due to rapid and persistent human-to-human transmission, the COVID-19 pandemic, declared by the World Health Organization in March 2020, has led to a global health crisis. In human cells, the main entry receptor for SARS-CoV-2 is angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which is highly expressed in lung alveolar cells, cardiac myocytes, vascular endothelium, and various other cell types such as pancreatic cells. Investigations of ACE2 expression in human organs confirmed the expression of ACE2 in the pancreas of normal people, and the expression was slightly higher in the pancreas than in the lungs, thus SARS-CoV-2 can bind to ACE2 in the pancreas and lead to direct injuries to the islets of Langerhans impairing glycemic control in patients with COVID-19. Therefore, the main interest is to investigate a possible correlation between SARS-COV-2 infection and the onset of Diabetes Mellitus. This present study is approached in the form of a narrative literature review, in which inclusion and exclusion criteria were applied, with the main inclusion criteria: research articles, review articles and articles that show the relationship between SARS-COV-2 and the development of Diabetes, focusing on its mechanisms. It is seen that patients who are induced to a high level of stress by the virus infection SARS-COV-2, are more likely to develop Diabetes Mellitus, then acting as a diabetogenic agent by binding to ACE2 in beta-cells of the pancreas, causing acute dysfunction and changes in blood glucose.

Key words: COVID-19. Hyperglycemia. Diabetes Mellitus. SARS-COV-2. ACE2.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Fluxograma do processo de busca e de seleção de dados. 16
- Figura 2** – Estruturas do Coronavírus. 19

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão narrativa 22

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	14
3	METODOLOGIA	15
4	REFERENCIAL TEÓRICO	17
1.1	MECANISMO DE ENTRADA NA CÉLULA PELO SARS-COV-2	17
1.2	DIABETES MELLITUS	20
1.3	ASSOCIAÇÃO ENTRE O COVID-19 E O DIABETES MELLITUS	20
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
6	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus-2019 (COVID-19) foi caracterizada como uma doença infecciosa altamente contagiosa causada pela síndrome respiratória aguda grave do coronavírus-2 (SARS-CoV-2) desde dezembro de 2019, quando um surto de casos de pneumonia surgiu em Wuhan, Hubei, China. Devido à transmissão rápida e persistente de humano para humano, a pandemia de COVID-19, declarada pela Organização Mundial de Saúde em Março de 2020, levou a uma crise global de saúde (JEONG; YOON; LEE, 2020; MUNIANGI-MUHITU et al., 2020). Em 25 de setembro de 2022, 620.178.414 pessoas com Covid-19 foram relatadas em mais de 213 países e territórios, causando mais de 6.540.217 de mortes (WORLDMETER, 2022).

O paciente infectado por COVID-19 continua sendo a principal fonte de infecção, exacerbada pelo contato próximo e a transmissão ocorre por disseminação de gotículas/aerossóis (GOVENDER et al., 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita positiva que é envolvido por uma bicamada lipídica repleta de proteína contendo um genoma de RNA de fita simples. Nas células humanas, o principal receptor de entrada para SARS-CoV-2 é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é altamente expressa em células alveolares pulmonares, miócitos cardíacos, endotélio vascular e vários outros tipos de células (LIM et al., 2021), como o pâncreas (BODDU; AURANGABADKAR; KUCHAY, 2020).

Mais recentemente, acumularam-se evidências para sugerir uma ligação em potencial entre diabetes mellitus (DM) e COVID-19. O diabetes mellitus tem sido descrito como um fator de risco para a forma grave da doença com risco aumentado de mortalidade. Curiosamente, a COVID-19 tem sido associada, também, a novos casos de diabetes mellitus (MAHMUDPOUR et al., 2022).

O diabetes mellitus (DM) ocorre quando os níveis de glicose no sangue estão elevados devido a uma falha/regulação inadequada pela insulina. Os dois tipos mais comuns de diabetes são o tipo 1 e o tipo 2 (GOVENDER et al., 2021).

Investigações da expressão de ACE2 em órgãos humanos confirmaram a expressão de ACE2 no pâncreas de pessoas normais, e a expressão foi ligeiramente maior no pâncreas do que nos pulmões. Além disso, dados de sequenciamento de RNA de célula única mostraram a expressão de ACE2 em ambas as ilhotas e

glândulas exócrinas do pâncreas. Assim, o SARS-CoV-2 pode se ligar ao ACE2 no pâncreas e levar a lesões diretas nas ilhotas, prejudicando o controle glicêmico em pacientes com COVID-19. Assim como também acontece de pessoas infectadas com SARS-COV-2 terem respostas inflamatórias superativadas contribuindo para a resistência à insulina e o nível elevado de glicose no sangue (LI et al., 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo é realizar uma possível correlação entre a infecção por SARS-COV-2 e o surgimento da Diabetes Mellitus.

2.2 Objetivos Específicos

Verificar a existência de evidências de que a Covid-19 é responsável por desencadear a doença Diabetes Mellitus.

Avaliar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre Diabetes Mellitus e Covid-19.

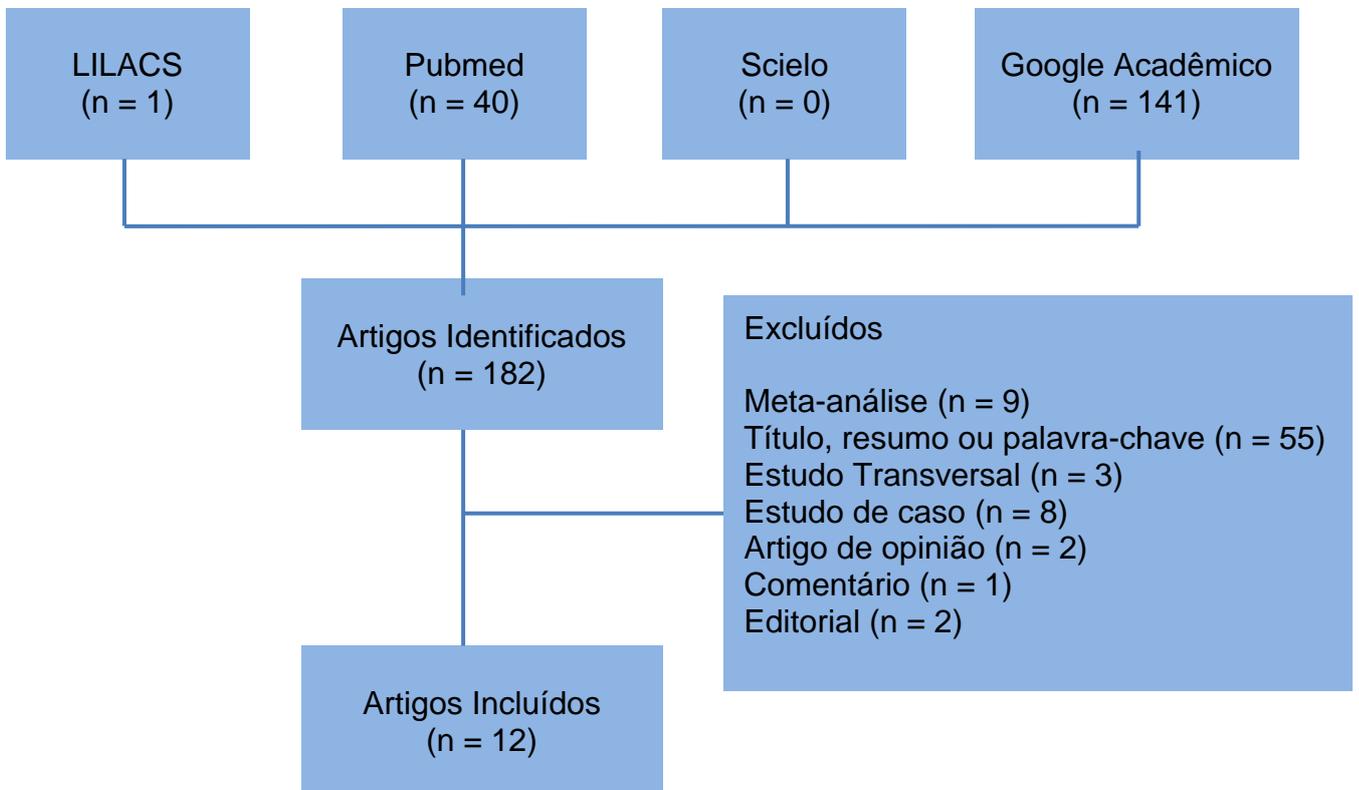
3 METODOLOGIA

Este presente estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa com a finalidade de correlacionar COVID-19 e o desenvolvimento da Diabetes Mellitus. O levantamento bibliográfico para esta revisão foi feito de 21 de janeiro de 2022 a 28 de janeiro de 2022 utilizando as bases de dados Scielo (Scientific Eletronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed e Google Acadêmico. Para realização da pesquisa empregaram-se os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Covid-19”, “Hiperglicemia”, “Diabetes Mellitus”, “SARS-COV-2” e “ACE2”.Essa busca inicial encontrou 182 artigos compreendendo os anos de 2020 a 2022.

Foram aplicados os critérios de exclusão: artigos em outro idioma que não o português e o inglês; estudos que não sugerissem no título, resumo ou palavras-chave, concordância com o tema desta revisão em questão, inacessibilidade dos textos completos e gratuitos em bibliotecas públicas e trabalhos classificados dentre os seguintes tipos de estudo: meta-análises, editoriais, comentários, cartas ao editor, guidelines, protocolos, artigos de opinião, estudos transversais e relatos de casos.

Os critérios de inclusão foram: Serem artigos de pesquisa, artigos de revisão e que evidenciassem a relação entre o SARS-COV-2 e o desenvolvimento da Diabetes. Por fim, esse processo permitiu a seleção de 12 artigos como mostra a figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de busca e de seleção dos dados.



Fonte: A autora (2022).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Mecanismo de Entrada na célula pelo SARS-COV-2

O Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é o agente causador do COVID-19 (LIMA-MARTÍNEZ et al., 2021). O vírus pode ser adquirido por meio da exposição a gotículas ou aerossóis, liberados quando um indivíduo infectado tosse, espirra ou fala (PRATHER; WANG; SCHOOLEY, 2020). Essas partículas virais podem ficar suspensas no ar por algum tempo, podendo se espalhar por alguns metros, e se depositar nas superfícies, mantendo-se viáveis fontes de vírus por dias (KAMPF et al., 2020). Com isso, a infecção também pode ocorrer se uma pessoa tocar uma superfície infectada e depois os olhos, nariz ou boca (LI et al., 2020b).

O SARS-CoV-2 faz parte da família Coronaviridae, que é uma família de vírus envelopados com genoma de RNA de cadeia simples de sentido positivo (CUI, LI, SHI, 2019), tem um diâmetro que varia entre 60 e 140 nm, possui um envelope proteico, constituído principalmente pela proteína E, a sua superfície possui grandes projeções semelhantes à uma coroa, assim deu-se a origem do seu nome corona, que do latim significa a palavra coroa (CORONA, 2022; PRAJAPAT et al., 2020). Essas estruturas em forma de coroa são as grandes glicoproteínas que são como espículas de superfície, chamadas proteínas S (JIN et al., 2020).

O SARS-CoV-2 entra na célula através da ligação da proteína S (Spike) com as células que possuem o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). O ACE2 é o receptor primário para entrada de SARS-CoV-2 em vários tecidos. (ASHRAF et al., 2021). O coronavírus é formado pelas proteínas HE (hemaglutinina-esterase), nucleocapsídeo (N), membrana (M), envelope (E) e spike (S), que são proteínas estruturais como mostra a figura 2 (PENG et al., 2021).

Uma vez lá dentro, o vírus captura o sistema genético da célula hospedeira para produzir proteínas virais e seu material genético. As etapas de entrada das partículas virais são mediadas pela glicoproteína S. A proteína S é formada como um homotrímero, ou seja, as três subunidades da proteína são idênticas, e esse homotrímero é inserido em múltiplas cópias na membrana do vírion, A unidade S é clivada nas subunidades S1 e S2 durante sua biossíntese nas células infectadas, por convertases pró-proteínas, como a furina presente na célula-alvo. Então, a

subunidade S1 se liga ao ACE2 e a subunidade S2 ancora a proteína S à membrana celular. (HOFFMANN, KLEINER-WEBER, PÖHLMANN, 2020; SHANG et al, 2020)

A ligação do receptor ACE2 com o vírus induz alterações conformacionais na subunidade S1 e expõe o sítio interno S2' da subunidade S2, que este será clivado pela protease transmembranar serina do tipo 2 (TMPRSS2) na superfície celular ou pela catepsina L no compartimento endossomal após endocitose mediada por ACE2, liberando, assim, o peptídeo de fusão (PF), iniciando a formação de poros de fusão. O genoma viral só poderá acessar o citoplasma quando esse poro se expandir e as membranas viral e celular se combinarem perfeitamente, por isso, cada etapa desse processo é importante. A entrada na célula pelo vírus é, portanto, dependente das proteases da célula-alvo, e TMPRSS2 e catepsina L são as duas principais proteases envolvidas na ativação da proteína S. Como o TMPRSS2 está presente na superfície celular, a ativação da proteína S mediada pelo TMPRSS2 ocorre na membrana plasmática, enquanto a ativação mediada pela catepsina ocorre quando há formação do endolisossomo. (BAYATI et al, 2021; JACKSON et al, 2022)

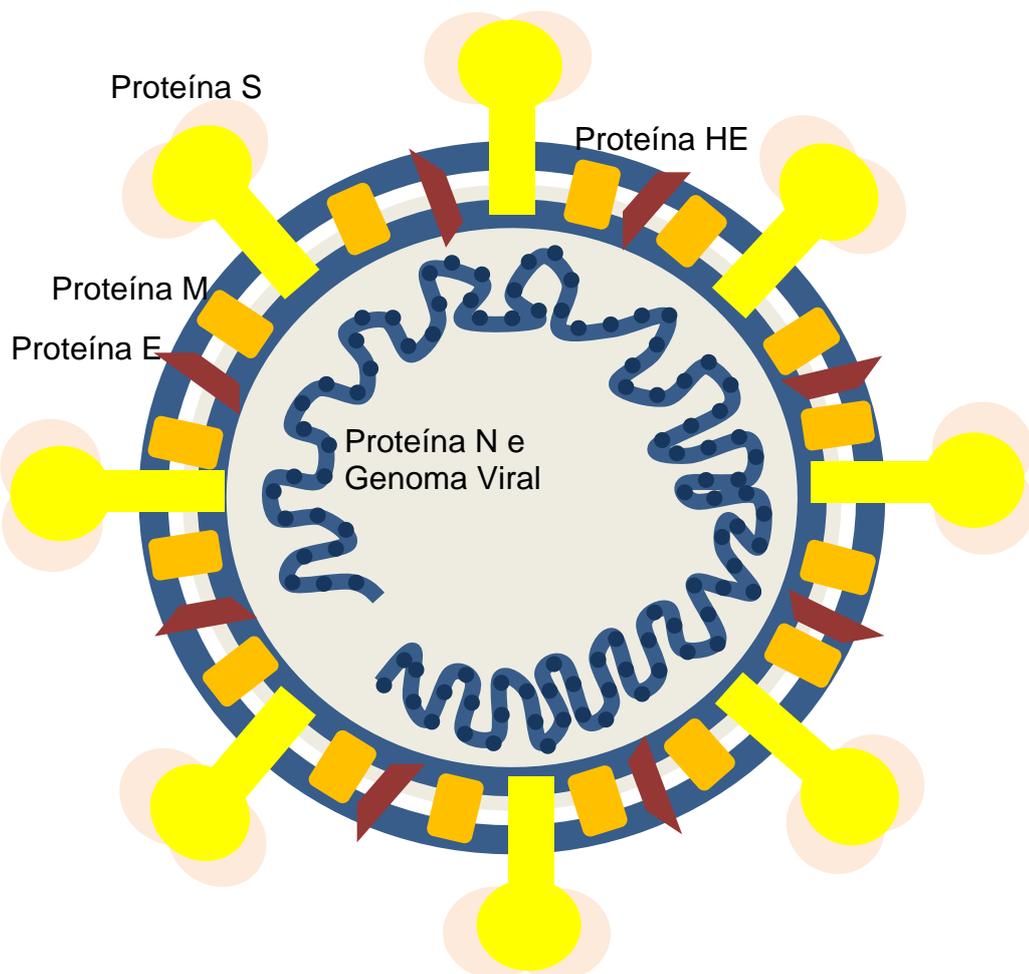
Portanto, dois eventos de clivagem de proteína spike (S) são normalmente necessários para o processo de entrada do coronavírus: um na junção das subunidades S1 e S2 e outro no sítio S2' interno à subunidade S2. Se a célula-alvo expressa protease transmembrana serina tipo 2 (TMPRSS2) insuficiente ou se o complexo vírus-ACE2 não encontra TMPRSS2, o complexo vírus-ACE2 é internalizado via endocitose nos endolisossomos, onde a clivagem S2' é realizada por catepsinas, que requerem um ambiente ácido para sua atividade. Quando há presença de TMPRSS2, a clivagem S2' ocorre na superfície da célula. Em ambas as vias de entrada, a clivagem do sítio S2' expõe o peptídeo de fusão (FP), e a dissociação de S1 de S2 induz mudanças conformacionais dramáticas na subunidade S2, impulsionando o peptídeo de fusão para frente na membrana alvo, iniciando a fusão da membrana. A fusão entre as membranas viral e celular forma um poro de fusão através do qual o RNA viral é liberado no citoplasma da célula hospedeira para desnudamento e replicação. (JACKSON et al, 2022; LU, et al., 2020).

Após a conclusão da replicação, o vírus deixa a célula por exocitose; o estresse do vírus desencadeia a apoptose da célula. A apoptose ou necrose das células infectadas desencadeia uma resposta inflamatória através da produção e

liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Essas altas quantidades de citocinas eventualmente levam a uma “tempestade de citocinas” no corpo, causando um efeito patogênico, dentre elas podemos citar algumas interleucinas como: IL1B, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10 , IL12p70, IL13, IL15, IL17A, CCL11(Eotaxina), FGF2 básico, GCSF (CSF3), GMCSF (CSF2), IFN γ , IP10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP1A (CCL3), MIP1B (CCL4), PDGFB, RANTES (CCL5), TNF α e VEGFA (SERRA, MIGUEL, 2020; VIEIRA, 2020).

A tempestade de citocinas causa falência de múltiplos órgãos e hiperinflamação como dano alveolar pulmonar difuso, infiltração de células inflamatórias com membranas hialinas, inflamação miocárdica, infiltração de linfócitos no fígado e pancreatite são alguns dos principais achados inflamatórios durante o curso da COVID-19 generalizada (WAN et al, 2020).

Figura 2 – Estruturas do Coronavírus.



Fonte: A autora (2022).

1.2 Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus (DM) ocorre quando os níveis de glicose no sangue são altos devido a uma falha ou regulação inadequada da insulina (CORREIA et al, 2021). Os dois tipos mais comuns de diabetes são tipo 1 e tipo 2 (DE ALMEIDA GROTA et al, 2021).

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica que ocorre quando o pâncreas é incapaz de sintetizar insulina, devido a uma mutação genética nos genes responsáveis pela ativação das células beta pancreáticas ou devido a uma destruição autoimune de células beta pancreáticas (OKIDO et al., 2017; GOVENDER et al, 2021). Mundialmente, o DM1 é bem mais frequente na infância e na adolescência (GOVENDER et al, 2021).

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é conceituado como um distúrbio metabólico que provoca a elevação da glicose na corrente sanguínea. Este distúrbio é comumente associado a fatores genéticos ou ambientais que afetam a função fisiológica das células beta e a sensibilidade à insulina (GALICIA-GARCIA et al, 2020). A incidência mais comum de DM2 ocorre em indivíduos obesos, uma vez que o tecido adiposo libera leptina, resistina, adiponectina e tumor fator de necrose (TNF-), que interrompe o metabolismo da glicose diminuindo a sensibilidade à insulina (MARHL et al, 2020). O fator de necrose tumoral também diminui a expressão do GLUT4, que é necessário para translocação de glicose (WANG et al, 2020).

Uma diminuição na sensibilidade à insulina leva à resistência à insulina, uma característica do DM2, enquanto uma deficiência na secreção e função da insulina resulta em uma resposta exagerada dos níveis de glicose no sangue (CORREIA et al, 2021; ANTUNES et al, 2021). A insulina é um hormônio secretado pelas ilhotas de Langerhans no pâncreas; estimula o transporte de glicose para o músculo, tecido adiposo e fígado. Uma falha na regulação da glicose pode levar à diabetes e problemas cardiovasculares (DAVIDS et al, 2020)

1.3 Associação entre o COVID-19 e o Diabetes Mellitus

Os processos patológicos que medeiam o dano crônico das células b são variáveis. Investigações da expressão de ACE2 em órgãos humanos confirmou a expressão de ACE2 no pâncreas de pessoas, e a expressão era ligeiramente maior

no pâncreas do que nos pulmões. Além disso, dados de sequenciamento de RNA de célula única mostraram a expressão de ACE2 nas ilhotas e glândulas exócrinas do pâncreas (LIU et al, 2020). Portanto, o SARS-CoV-2 pode se ligar ao ACE2 no pâncreas e levar a lesões diretas às ilhotas de Langerhans, prejudicando o controle glicêmico em pacientes com COVID-19 (KROGVOLD, 2022).

O dano pancreático pela COVID-19 não só leva ao comprometimento da secreção de insulina, mas também ao desenvolvimento de hiperglicemia mesmo em pacientes não diabéticos (CAPRONI, 2021). Segundo Fadini et al (2020), durante a infecção anterior por SARS-CoV, pacientes não-DM podem desenvolver hiperglicemia no 3º dia de infecção aguda, no entanto esse quadro foi transitório, sendo revertido em 2 semanas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1 – Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão narrativa.

Estudo	Nome do Artigo	Autores	Ano de Publicação	Recomendações/ Conclusões
1	COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas	Anghebem, M. I.; Rego, F.G. M.; Picheth, G.	2020	Pessoas com diabetes têm risco aumentado para infecções severas produzidas por diferentes agentes, incluindo o SARS-CoV-2. Os mecanismos propostos para explicar a associação entre DM e COVID-19 incluem um processo inflamatório exacerbado, alterações na coagulação e na resposta imune, e agressão direta do SARS-CoV-2 às células das ilhotas pancreáticas, responsáveis pela regulação glicêmica.. Os autores recomendam monitoramento rigoroso da glicose e avaliação cuidadosa das interações medicamentosas.
2	The COVID-19-diabetes mellitus molecular tetrahedron	Mahmudpo ur, M. et al	2022	O tetraedro molecular COVID-19-diabetes mellitus apresentado pelos autores fornecem suporte para a hipótese de um potencial efeito diabetogênico do COVID-19, além da resposta ao estresse associada a doenças graves, diabetes pré-existente não diagnosticada, hiperglicemia induzida por esteróides e SARS-

				<p>CoV comprometendo as células β. Assim, é plausível que o COVID-19 possa criar uma perturbação no sistema glicometabólico resultando em hiperglicemia e resistência à insulina que pode não apenas complicar a fisiopatologia do diabetes pré-existente, mas também pode levar ao diabetes de início recente.</p>
3	<p>COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes</p>	<p>Khunti, K et al</p>	<p>2021</p>	<p>Os autores apontam que o COVID-19 está associado a um início de diabetes recente, podendo o paciente apresentar hiperglicemia ou diabetes de início recente, podendo ser devido a respostas imunomediadas e inflamatórias, ou o efeito direto do SARS-CoV-2 nas células β, ou uma combinação complexa de mecanismo. Os autores recomendam acompanhamento de um maior número de pacientes.</p>
4	<p>Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19</p>	<p>Steenblock, C. et al</p>	<p>2021</p>	<p>Os autores apresentaram autópsia de tecido de ilhotas pancreáticas humanas de pacientes que morreram de COVID-19, fornecendo provas claras de que as células-beta são permissivas à infecção por SARS-CoV-2. Mostrando claramente que o SARS-CoV-2</p>

				pode induzir uma inflamação local e pode ser associada à morte celular necroptótica em ilhotas.
5	New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19	Boddu, S. K.; Aurangabdkar, G.; Kuchay, M. S.	2020	O próprio vírus pode induzir/agravar hiperglicemia, culminando em um ciclo vicioso.
6	Type 1 Diabetes Mellitus in the SARS-CoV-2 Pandemic: Oxidative Stress as a Major Pathophysiological Mechanism Linked to Adverse Clinical Outcomes	Kountouri A. et al	2021	Os autores concluem que o receptor ACE2 também poderia contribuir para o desenvolvimento de diabetes de início recente e a indução de DKA em pacientes com DM1.
7	Desenvolvimento de Diabetes Mellitus pós COVID: Causas e Efeitos	Caproni, L. M. E. et al	2021	A infecção com coronavírus aumenta a produção de mediadores inflamatórios no sangue, além de aumentar a expressão de angiotensina, causando resistência à insulina, hiperglicemia e dano endotelial vascular. Devido a uma inflamação das ilhotas de langerhans do pâncreas acontece uma hiperglicemia transitória, através da ligação do vírus com o receptor ACE2, resultando em uma diabetes mellitus insulino dependente que pode ou não se resolver com o fim da doença.
8	Indirect and Direct Effects of SARS-CoV-2 on	Nasr, M. B. et al	2022	Os autores sugerem que a hiperglicemia de início recente em

	Human Pancreatic Islets			pacientes com COVID-19 pode ser devido ao meio pró-inflamatório iniciado por uma tempestade de citocina em combinação com a presença do SARS-CoV-2 nas células b pancreáticas.
9	Levantamento bibliográfico do mecanismo de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo II após infecção pelo SARS-COV-2	Carvalho, F. S.	2022	É visto que os pacientes que são induzidos a um alto estresse pela infecção do vírus SARS-COV-2, estão mais propensos a desenvolver Diabetes Mellitus tipo II. Os autores concluíram que existe uma alta afinidade entre SARS-COV-2 pelas células-beta pancreáticas. Estudos também mostraram que ao trazer uma disfunção das células beta pancreática, o SARS-COV-2 induz a uma hiperglicemia aguda transitória.
10	COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship	Lima-Martínez, M. M. et al	2021	Apontaram que pessoas com diabetes têm maior risco de desenvolver complicações quando estão com COVID-19 e, por outro lado, SARS-CoV-2 poderia atuar como um agente diabetogênico ao se ligar ao ACE2 em células-beta do pâncreas, causando disfunção aguda e alterações na glicose.
11	COVID-19 and hyperglycemia/diabetes	Michalakis, K.; Ilias, I.	2021	A hiperglicemia na COVID-19, independentemente da resistência à insulina ou

				histórico de DM, é um presságio de pior prognóstico.
12	Glycemia, Beta-Cell Function and Sensitivity to Insulin in Mildly to Critically Ill Covid-19 Patients	Ilias, I. et al	2021	Os autores apontaram que um número substancial de pacientes com e sem diabetes tiveram hiperglicemia de admissão e aqueles que estavam gravemente doentes podem apresentar secreção de insulina comprometida e sensibilidade diminuída à insulina.

Fonte: A autora (2022).

De acordo com a síntese dos artigos, como mostra no quadro 1, o estudo de Anghebem, M. I.; Rego, F.G. M.; Picheth, G., aponta que a COVID-19 e o DM são duas pandemias distintas, mas que exigem cuidados específicos. Os autores apontam agressão do SARS-COV-2 às células das ilhotas pancreáticas, no qual o mecanismo proposto envolve um processo inflamatório exacerbado, promovendo alterações no metabolismo e na homeostasia da glicose e favorece o início do DM em indivíduos susceptíveis.

Mahmudpour, M. et al e Carvalho, F. S. et al também sustentam a hipótese do potencial diabetogênico da COVID-19, eles destacam que a COVID-19 e a Diabetes apresentam uma relação bidirecional, onde por um lado a Diabetes pré-existente acompanha quadros severos de infecção por SARS-COV-2, enquanto que, o próprio vírus degrada o controle metabólico gerando quadros de hiperglicemia temporária.

No estudo de Ilias, I. et al, um número substancial de pacientes com e sem diabetes tiveram hiperglicemia de admissão e aqueles que estavam gravemente doentes apresentaram secreção de insulina comprometida e sensibilidade diminuída à insulina, e a profunda ativação inflamatória que ocorre na COVID-19 tem sido apontada como causa.

Michalakis, K.; Ilias, I. traz outro estudo a cerca da hiperglicemia na COVID-19, deixando claro que a hiperglicemia, independentemente, da resistência à insulina ou histórico de DM, é um presságio de pior prognóstico.

Assim como Mahmudpour, M. et al, Lima-Martínez, M. M. et al aponta a relação bidirecional da COVID-19 e a Diabetes Mellitus, no entanto, destaca-se que não há dados robustos o suficiente que retratem as complicações associadas ao Diabetes de forma crônica, ou seja, quadros de hiperglicemia transitória são mais comuns de acontecer.

Caproni, L. M. E. et al conclui que a infecção com coronavírus aumenta a produção de mediadores inflamatórios sanguíneos, além de aumentar a expressão da ACE2, causando resistência à insulina, hiperglicemia e dano endotelial vascular, então, devido a uma inflamação das ilhotas de Langerhans do pâncreas acontece a hiperglicemia transitória, através da ligação do vírus com o receptor ACE2, resultando em uma diabetes mellitus insulino dependente que pode ou não se resolver com o fim da doença.

É importante destacar os achados de Steenblock, C. et al, na qual, apresentaram autópsia de tecido de ilhotas pancreáticas humanas de pacientes que morreram de COVID-19, fornecendo provas claras de que as células-beta são permissivas à infecção por SARS-CoV-2. Mostrando claramente que o SARS-CoV-2 pode induzir uma inflamação local e pode ser associada à morte celular necroptótica em ilhotas.

Khunti, K et al e Kountouri A. et al, assim como, Anghebem, M. I.; Rego, F.G. M.; Picheth, G. concluíram que a COVID-19 está associada a novos casos de Diabetes, no entanto, o artigo traz questões dos possíveis mecanismos como respostas imunomediadas e inflamatórias, ou o efeito direto do SARS-CoV-2 nas células-beta, ou uma combinação complexa de mecanismos associados. Os autores recomendam acompanhamento de um maior número de pacientes.

Segundo Boddu, S. K.; Aurangabadkar, G.; Kuchay, M. S., o vírus pode induzir/agravar hiperglicemia, enquanto a hiperglicemia aumenta a mortalidade e morbidade relacionada à COVID-19, culminando em um ciclo vicioso.

Nasr, M. B. et al citam a tempestade de citocina combinada com a presença do SARS-CoV-2 nas células b pancreáticas como a causa principal da hiperglicemia.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, evidenciamos que os pacientes que são induzidos a um alto nível de estresse pela infecção do vírus SARS-COV-2, estão mais propensos a desenvolver Diabetes Mellitus. Conclui-se que o principal receptor para a entrada de SARS-CoV-2 é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente em células alveolares, pulmonares, miócitos cardíacos, endotélio vascular, ilhotas pancreáticas e vários outros tipos de células. A expressão da ACE2 no pâncreas sugere que o coronavírus pode, de fato, danificar as ilhotas de Langerhans podendo levar a um quadro de hiperglicemia aguda transitória e também pode levar um indivíduo geneticamente predisposto a desenvolver DM.

Esta revisão pode abrir portas para novas discussões a respeito dessa temática, pois, atualmente, ainda não há evidências robustas para sustentar a hipótese de um potencial efeito diabetogênico crônico da COVID-19, sendo necessário mais estudos.

REFERÊNCIAS

ANGHEBEM, Mauren Isfer; REGO, Fabiane Gomes de Moraes; PICHETH, Geraldo. COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. **Rev bras anal clin**, v. 52, n. 2, p. 154-9, 2020.

ANTUNES, Ygor Riquelme et al. Diabetes Mellitus Tipo 2: A importância do diagnóstico precoce da diabetes Type 2 Diabetes Mellitus: The importance of early diabetes diagnosis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 116526-116551, 2021.

ASHRAF, Usman M. et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. **Physiological Genomics**, 2021.

BAYATI, Armin et al. SARS-CoV-2 infects cells following viral entry via clathrin-mediated endocytosis. **bioRxiv**, 2020.

JACKSON, Cody B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022.

BEN NASR, Moufida et al. Indirect and direct effects of SARS-CoV-2 on human pancreatic islets. **Diabetes**, v. 71, n. 7, p. 1579-1590, 2022.

BODDU, Sirisha Kusuma; AURANGABADKAR, Geeta; KUCHAY, Mohammad Shafi. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 6, p. 2211-2217, 2020.

CAPRONI, Luana Marcondes Emergente et al. DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS PÓS COVID CAUSAS E EFEITOS. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 2, n. 10, p. e210804-e210804, 2021.

CORONA *In.*: **Dicio**, Dicionário Online de Português. Porto: 7Graus, 2022.

CORREIA, Alexandre Miguel Meirinhos Santos et al. **Diabetes Mellitus Tipo 2: identificação do pré-diabético e a importância do farmacêutico na sua detecção**. 2021. Dissertação de Mestrado.

CUI, J; LI, F.; SHI, ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nat Rev Microbiol.**;17:181–92, 2019.

DAVIDS, Saarah Fatoma Gadija et al. The 7-year change in the prevalence of insulin resistance, inflammatory biomarkers, and their determinants in an urban south african population. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, 2020.

DE ALMEIDA GROTA, Aline Joelma et al. Consulta e diagnóstico farmacêutico da Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e181101422087-e181101422087, 2021.

DOS SANTOS CARVALHO, Felipe et al. Levantamento bibliográfico do mecanismo de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo II após infecção pelo SARS-COV-

2. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, p. e13111233999-e13111233999, 2022.

FADINI, G. P. et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. **Journal of endocrinological investigation**, v. 43, n. 6, p. 867-869, 2020.

GALICIA-GARCIA, Unai et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GOVENDER, Nalini et al. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. **Primary Care Diabetes**, v. 15, n. 4, p. 629-634, 2021.

HOFFMANN, Markus; KLEINE-WEBER, Hannah; PÖHLMANN, Stefan. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. **Molecular cell**, v. 78, n. 4, p. 779-784. e5, 2020.

ILIAS, Ioannis et al. Glycemia, beta-cell function and sensitivity to insulin in mildly to critically ill Covid-19 patients. **Medicina**, v. 57, n. 1, p. 68, 2021.

JEONG, I. K.; YOON, K. H.; LEE, M. K.. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. **diabetes research and clinical practice**, v. 166, p. 108303, 2020.

JIN, Yuefei et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 372, 2020.

KAMPF, Günter et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. **Journal of hospital infection**, v. 104, n. 3, p. 246-251, 2020.

KHUNTI, Kamlesh et al. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. **Diabetes Care**, v. 44, n. 12, p. 2645-2655, 2021.

KOUNTOURI, Aikaterini et al. Type 1 diabetes mellitus in the SARS-CoV-2 pandemic: oxidative stress as a major pathophysiological mechanism linked to adverse clinical outcomes. **Antioxidants**, v. 10, n. 5, p. 752, 2021.

KROGVOLD, Lars et al. Detection of antiviral tissue responses and increased cell stress in the pancreatic islets of newly diagnosed type 1 diabetes patients: Results from the DiViD study. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, 2022.

LI, G. et al. Diabetes mellitus and COVID-19: associations and possible mechanisms. **International Journal of Endocrinology**, v. 2021, 2021.

LI, Huanjie et al. Transmission routes analysis of SARS-CoV-2: a systematic review and case report. **Frontiers in cell and developmental biology**, p. 618, 2020.

LIM, S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 1, p. 11-30, 2021.

- LIMA-MARTÍNEZ, Marcos M. et al. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)**, v. 33, n. 3, p. 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.
- LU, Roujian et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.
- MAHMUDPOUR, M. et al. The COVID-19-diabetes mellitus molecular tetrahedron. **Molecular Biology Reports**, p. 1-12, 2022.
- MARHL, Marko et al. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 4, p. 671-677, 2020.
- MICHALAKIS, Konstantinos; ILIAS, Ioannis. COVID-19 and hyperglycemia/diabetes. **World Journal of Diabetes**, v. 12, n. 5, p. 642, 2021.
- MUNIANGI-MUHITU, H. et al. Covid-19 and diabetes: a complex bidirectional relationship. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 582936, 2020.
- PENG, Ruchao et al. Cell entry by SARS-CoV-2. **Trends in biochemical sciences**, v. 46, n. 10, p. 848-860, 2021.
- PRAJAPAT, Manisha et al. Drug targets for corona virus: A systematic review. **Indian journal of pharmacology**, v. 52, n. 1, p. 56, 2020.
- PRATHER, Kimberly A.; WANG, Chia C.; SCHOOLEY, Robert T. Reducing transmission of SARS-CoV-2. **Science**, v. 368, n. 6498, p. 1422-1424, 2020.
- SERRA V., MIGUEL A.. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. **Rev haban cienc méd, La Habana** , v. 19, n. 3, e3379. 2020 .
- SHANG, Jian et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 2020.
- SOBRENOME, Nome. Título do trabalho. In: NOME DO EVENTO, número, ano, Local. **Anais...** Local de publicação: Editora, ano. p. inicial-final.
- STEENBLOCK, Charlotte et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2021.
- VIEIRA, Luisane Maria Falci et al. COVID-19-Diagnóstico Laboratorial para Clínicos. 2020.

WAN, Suxin et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). **MedRxiv**, 2020.

WANG, Tiannan et al. Current understanding of glucose transporter 4 expression and functional mechanisms. **World journal of biological chemistry**, v. 11, n. 3, p. 76, 2020.

WORLDOMETER. **Worldometer COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC**;
Disponível em: <<https://www.worldometers.info/coronavirus/>>. Acesso em: 25 set. 2022.