

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

O MECANISMO DA HIPERGLICEMIA DURANTE A INFECÇÃO DE COVID-19

GIOVANNA NOGUEIRA BONFANTE

MARINGÁ – PR
2024

GIOVANNA NOGUEIRA BONFANTE

O MECANISMO DA HIPERGLICEMIA DURANTE A INFECÇÃO DE COVID-19

Artigo apresentado ao Curso de Graduação da
Universidade Cesumar – UNICESUMAR
como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel(a), sob a orientação do Prof.
Dr. (Davi Thomé Filho)

MARINGÁ – PR

2024

O MECANISMO DA HIPERGLICEMIA DURANTE A INFECÇÃO DE COVID-19

Jose Afonso Ferreira, Davi Thomé

RESUMO

A pandemia do COVID-19 foi um dos grandes desafios de saúde pública no mundo, que teve seu início em dezembro de 2019. Essa doença é causada pela síndrome respiratória aguda grave do coronavírus-2 (SARS CoV-2), na qual sua disseminação trouxe um impacto significativo na vida das pessoas tanto na saúde quanto no estilo de vida. Ademais, essa infecção tem se entrelaçado com a pandemia de diabetes mellitus (DM), uma condição crônica caracterizada como um conjunto de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia proveniente de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. Diante do exposto, o presente trabalho investigou o que há de produção científica que explique o mecanismo da hiperglicemia durante a infecção do covid-19. O estudo trata-se de uma revisão sistemática, onde foi realizada uma busca nas bases de dados Scienti c Eletronic Library Online (SCIELO), PubMed e Uptodate por estudos publicados entre o período de 2017 a 2022. Os artigos usados para o desenvolvimento do trabalho mostraram que o vírus da COVID-19 além de predispor os pacientes infectados a uma hiperglicemia, o próprio estado hiperglicêmico pode levar a um pior desfecho da doença. Conclui-se assim, a relação fisiopatológica entre Covid-19 e diabetes mellitus tipo 2.

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

THE MECHANISM OF HYPERGLYCEMIA DURING COVID-19 INFECTION

The COVID-19 pandemic was one of the greatest public health challenges in the world, which began in December 2019. This disease is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), in which its The spread has had a signi cant impact on people's lives, both in terms of health and lifestyle. Furthermore, this infection has been intertwined with the diabetes mellitus (DM) pandemic, a chronic condition characterized as a set of metabolic disorders that have in common hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion and/or action. In view of the above, the present work investigated what scienti c production there is that explains the mechanism of hyperglycemia during Covid-19 infection. The study is a systematic review, where a search was carried out in the Scienti c Electronic Library Online (SCIELO), PubMed and Uptodate databases for studies published between 2017 and 2022. The articles used to develop the work showed that the COVID-19 virus, in addition to predisposing infected patients to hyperglycemia, the hyperglycemic state itself can lead to a worse outcome of the disease. Thus, the pathophysiological relationship between Covid-19 and type 2 diabetes mellitus is concluded.

Keywords: Pathology, Diabetes mellitus, COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

Ao final do ano de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou a descoberta de um novo coronavírus, denominado Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), responsável pela doença conhecida como COVID-19, onde rapidamente se tornou uma significativa preocupação de saúde pública. (MOHAMADIAN M, et al.,2021) Acredita-se que a invasão viral pelo COVID-19 acabou gerando casos de hiperglicemia por mecanismo inflamatório, e aqueles pacientes que apresentaram tal resposta foram relacionados a pior prognóstico, doença pulmonar mais grave, e aumento do risco de óbito, além de ficarem com sequelas orgânicas após melhora do quadro infeccioso. (BONANSEA, 2021). O diabetes é uma doença inflamatória crônica representada por inúmeras alterações metabólicas e vasculares, caracterizada principalmente pela hiperglicemia e a resistência à insulina, de maneira a promover um aumento de citocinas pro inflamatórias e estresse oxidativo, o que, consequentemente, pode implicar em uma maior propensão para infecções. (Tamayo et al., 2020). Existem diversos mecanismos pelos quais o COVID-19 pode trazer um mau prognóstico e desencadear um quadro de maior estresse em pacientes diabéticos, dentre eles destaca-se: uma menor eliminação viral, a maior capacidade do vírus de se ligar a enzima conversora de angiotensinogênio (ECA 2), presente na superfície celular de diversos órgãos e, assim, infectar as células humanas.(Marinho et al., 2021). Dada a alta prevalência da diabetes no mundo e a realidade contínua da pandemia de COVID-19, este artigo pretende fazer uma revisão sistemática para explorar a interação entre essas duas condições. O objetivo é esclarecer como a diabetes mellitus e a hiperglicemia estão relacionadas com a infecção pelo SARS-CoV-2. A questão central a ser discutida é de como o mecanismo do controle glicêmico ocorre e de que modo contribui para uma maior gravidade da COVID-19 em indivíduos com diabetes

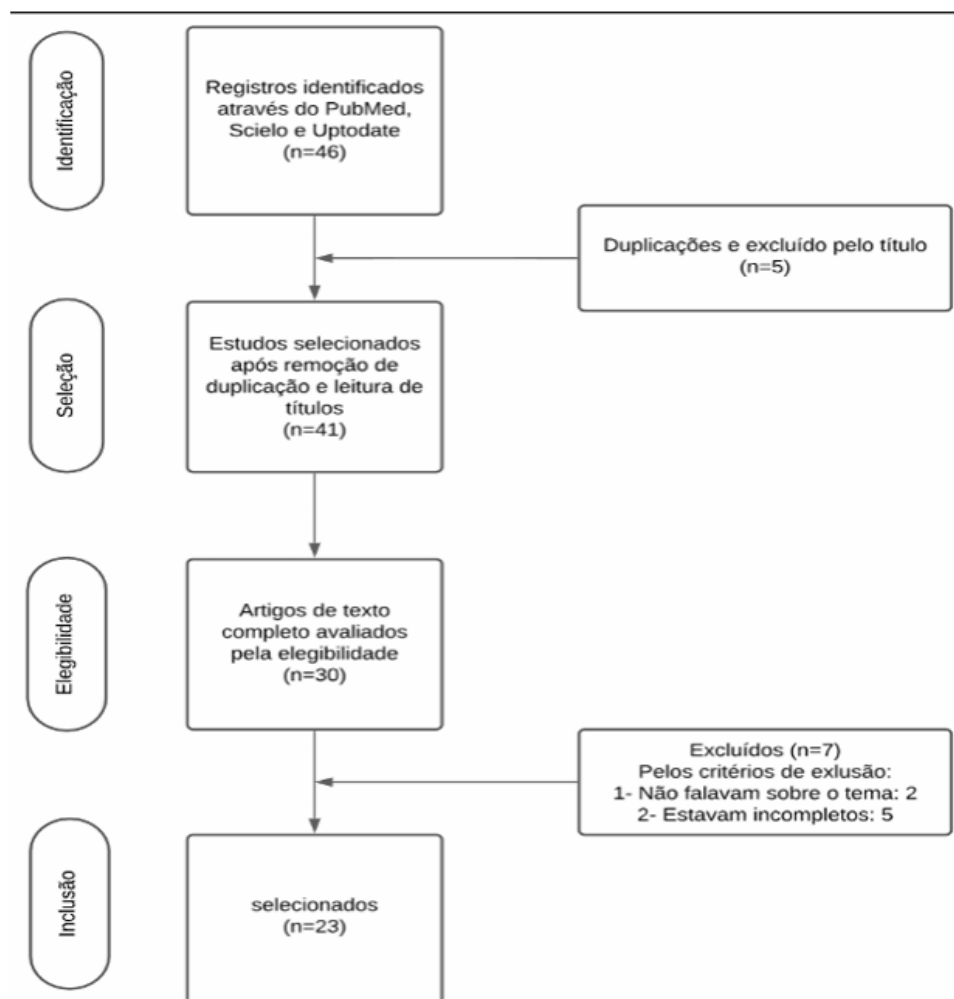
2 DESENVOLVIMENTO

Para a realização do presente trabalho, uma revisão sistemática, foi investigado o que há de produção científica nas bases de dados Científica Eletrônica Library Online (SCIELO), PubMed e Uptodate por artigos publicados entre o período de 2017 a 2022. Os Descritores em Ciência e Saúde (DeCS) utilizados para a busca de dados foram “Patologia”, “Diabetes mellitus” e “COVID-19” e suas variantes em inglês e espanhol. Após a leitura do título e resumo foram selecionados os artigos, os quais apresentaram maior relevância e afinidade com o tema em estudo. Diante disso, foram seguidos os seguintes critérios de inclusão:

escritos em português, inglês e espanhol, data de publicação do estudo (2023 2024), tipo de estudo (artigo científico, revisão sistemática e descritivos), estudos baseados na temática proposta. Já os critérios de exclusão abrangeram publicações que não responderam a questão específica desta revisão, os que se repetem nas inúmeras bases de pesquisa e os que não abordavam a relação do diabetes mellitus e COVID-19.

3 APRESENTAÇÃO DOS DADOS (RESULTADOS)

O total de 46 artigos foram encontrados nos bancos de dados selecionados para a busca. Contudo, 5 artigos foram excluídos após leitura de título, restando 41, nos quais 30 estudos , para avaliação na fase de elegibilidade. Assim, no total de 23 trabalhos, foram incluídos para o desenvolvimento do presente estudo, conforme demonstrado na Figura 1. Figura 1: Processo de seleção de artigos para a condução do presente estudo de revisão sistemática.



Fonte: De própria autoria

4 DISCUSSÃO

Covid-19 e hiperglicemia na proliferação viral

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome crônica, com predisposição genética e não transmissível caracterizada pela deficiência e/ou inabilidade da insulina desempenhar seus efeitos sobre a glicose sanguínea adequadamente, o que resulta em um estado de hiperglicêmico, tornando assim o corpo humano em um ambiente inflamatório propício a infecções. Embora a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares tenha diminuído, a pneumonia tem se tornado uma causa significativa de mortalidade entre indivíduos com DM, com diversos agentes etiológicos envolvidos, dentre eles o COVID-19.

De acordo com Lima et. al. 2020, o coronavírus pertence a uma família de vírus chamada Coronaviridae, os quais podem ser transmitidos entre animais e humanos causando infecções respiratórias. Descobertos em 1965, pelo seu perfil na microscopia onde são visualizados como círculos com projeções se assemelhando a uma coroa, que origina assim a expressão “corona”.

Monteiro A.R. et al revela que a infecção por sars-cov-2 inicia no trato respiratório superior invadindo as células epiteliais onde se penetra por meio de uma proteína localizada em sua superfície, conhecida como proteína S. A partir disso, essa proteína tem capacidade de se ligar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) a qual está presente em diversos sistemas vitais do corpo humano como pulmão, coração, rim e intestino, de modo a iniciar assim o ciclo de replicação viral no organismo.

Essa inflamação metabólica, a hiperglicemia e a obesidade tornam pacientes diabéticos com COVID-19 mais propensos a apresentarem um longo período de internação hospitalar em comparação aos pacientes não diabéticos com COVID-19 (Marinho et al., 2021). Justamente pela redução da capacidade do corpo de localizar a infecção e enfim combatê-la, o que prolonga o processo de recuperação e propiciando a replicação do SARS-coV-2.

O Coronavírus-19 é a doença responsável pela pandemia viral que se espalhou rapidamente pelo mundo em dezembro de 2019, sendo que, atualmente, permanece lutando contra o diabetes mellitus. (Anghebem et al., 2020). Ademais, é importante salientar que a infecção pelo covid-19 traz uma ampla gama de apresentações clínicas, tanto assintomáticas como sintomáticas, inclusive, podendo culminar em doenças graves e potencialmente letais (Pugliese et al., 2020).

A DM pode abalar o curso da doença por meio de seus efeitos nos receptores que medeiam a entrada do vírus dentro da célula. Cabe observar que os receptores do coronavírus

incluem ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) e a DPP 4, nas quais se encontram envolvidas também no metabolismo da glicose, além da regulação de outros processos fisiológicos (Drucker DJ 2020).

Além disso, o diabetes mellitus também pode beneficiar a abertura e o avanço da infecção pelo coronavírus ao aumentar a reação inflamatória do sistema imunológico inato, ao passo de afetar, ao mesmo tempo, a resposta imune adaptativa ao vírus (Gupta R et al., 2020).

Sabe-se que a DM acompanha um estado pró-inflamatório e pró coagulante crônico, nas quais pode caracterizar também as complicações associadas (Hotamisligil GS, 2017). As anormalidades imunológicas estão relacionadas ao aumento da suscetibilidade da infecção pelo vírus, dentre elas temos a resposta antiviral de interferon gamma prejudicada, ativação tardia de células TCD4 com diminuição das células T reguladoras que contribuem para a inflamação, além da alteração para resposta Th17 (Muniyappa R et al., 2020).

Mecanismo fisiológico de controle glicêmico

De acordo com o Guyton e Hall 2017, a insulina e o glucagon, hormônios liberados pelo pâncreas endócrino, são cruciais para a regulação e controle glicêmicos. O pâncreas, em sua anatomia, se organiza em dois principais tecidos: os ácinos, que secretam o suco digestivo no duodeno; e as ilhotas de Langerhans, que ficam em torno de pequenos capilares pelos quais secretam seus hormônios. As ilhotas apresentam três tipos celulares: células beta, que correspondem a 60% de todas as células das ilhotas e secretam insulina; células alfa, em torno de 25%, secretam glucagon; e as células delta, com cerca de 10% do total, secretando somatostatina. Outrossim, observa-se que a insulina é um hormônio associado à abundância de energia, sendo assim, sua secreção aumenta no período pós-prandial, principalmente após ingestão excessiva de carboidratos, tendo um grande papel no armazenamento de energia. Assim, ela faz com que sejam armazenados sob a forma de glicogênio, principalmente no fígado e nos músculos. Logo, todo o excesso de carboidrato que não pode ser armazenado na forma de glicogênio é convertido em gordura e armazenado no tecido adiposo.

Em relação ao metabolismo de carboidratos, um dos principais efeitos da insulina é facilitar o armazenamento de glicose no fígado na forma de glicogênio após as refeições. O mecanismo ajuda a manter a estabilidade dos níveis de glicose no corpo, garantindo um suprimento adequado de energia para as células. A glicose é absorvida para o sangue, o que causa rapidamente a secreção de insulina, que por sua vez promove a captação, armazenamento e utilização dessa glicose pelo fígado na forma de glicogênio, em que sua função primária é servir como reserva imediata de energia que pode ser facilmente mobilizada

quando necessário. Em situação de jejum, quando a concentração de glicose sanguínea começa a diminuir, a secreção de insulina diminui rapidamente, e o glicogênio hepático é novamente convertido em glicose, a qual é liberada de volta para o sangue, impedindo assim que a concentração de glicose caia a níveis muito baixos (GUYTON, A.C. e Hall J.E, 2017).

O glucagon, por sua vez, tem funções opostas às da insulina, o que aumenta a concentração da glicose sanguínea sendo uma das mais importantes. Sua ação é feita por meio de dois principais efeitos, o primeiro; a quebra do glicogênio hepático (glicogenólise) e o segundo aumenta a gliconeogênese, processo pelo qual o organismo sintetiza glicose a partir de precursores não glicídicos, como aminoácidos, lactato e glicerol. (GUYTON, A.C. e Hall J.E, 2017)

Processos patológicos do aumento da glicemia no Covid-19

De acordo com Lim et al. 2021, a COVID-19 causada pela síndrome respiratória aguda grave do coronavírus-2 (SARS-CoV-2), além de predispor os pacientes infectados a uma hiperglicemia, o próprio estado hiperglicêmico pode modular as respostas imunológicas e inflamatórias, o que leva a um caso grave de infecção da coronavírus 2019. Ou seja, a fisiopatologia de ambas doenças estão interligadas.

A hiperglicemia pode estar associada a proliferação viral, na qual em monócitos humanos, os níveis elevados de glicose aumentam a replicação do SARS-CoV-2, e a glicólise apoia a replicação do vírus por meio da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) mitocondriais e da ativação do fator 1 alfa que é induzido por hipóxia. Diante disso, a hiperglicemia ou uma história de DM são preditores independentes à gravidade da COVID-19 e ao aumento da mortalidade (Lim et al., 2021).

O SARS-CoV-2 pode causar uma tempestade inflamatória ao induzir a produção de citocinas e quimiocinas, o que conduz a danificação das células pancreáticas, além de predispor ao desencadeamento e agravamento da diabetes (Mallapaty, 2020). Além disso, durante a infecção, o vírus também pode destruir as ilhotas pancreáticas por meio dos receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), contribuindo para a progressão da doença (Guo et al., 2020). Vale observar que o processo de desencadeamento e agravamento da DM é devido a destruição das células beta responsáveis pela produção de insulina e, alfa pancreáticas que são responsáveis pela produção de glucagon, após infectá-las. Logo, a hiperglicemia causada pelo vírus pode ser transitória devido a disfunção aguda das células beta pancreáticas, conduzindo a estados de hiperglicemia e DM2 transitável, que podem se tornar crônicos (Mallapaty, 2020).

Ademais, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode causar um maior estresse em pessoas com diabetes, o que resulta em maior liberação de hormônios hipoglicêmicos, como glicocorticoide e catecolaminas, o que contribui para aumentar os níveis de glicose no sangue (Tamayo, et al., 2020).

Quadro de hiperglicemia permanente

A prevalência de diabetes associada à infecção do coronavírus 2019 é uma combinação de sensibilidade à doença associada a mecanismos específicos da covid-19 que afetam o metabolismo e as doenças crônicas (ACCILI D, 2021). Assim, o vírus pode desencadear distúrbios preocupantes no ciclo metabólico fisiológico da glucose, o que danifica as células e resultando em complicações metabólicas elevando o risco de lesão em múltiplos sistemas (De Azevedo et al., 2022).

Ademais, o vírus pode gerar o agravamento da resistência insulínica, a qual é caracterizada por um desequilíbrio entre a quantidade de insulina produzida e o funcionamento dela. Dessa forma, é essencial o controle da taxa glicêmica nos pacientes infectados para reduzir a incidência de complicações que a infecção pode causar (De Azevedo et al., 2022).

Qualquer estado inflamatório no corpo do paciente pode provocar a resistência insulínica e aumentar a produção do fígado de glucose por meio da elevação da atividade de hormônios contrarreguladores (glucagon, cortisol, epinefrina GH), liberação de citocinas e lipídeos, além da lesão direta dos hepatócitos (TADIC M, et al., 2020). Além disso, a captação da glucose na periferia pode ser desfavorecida pela inflamação através da perda de massa muscular, citocinas, imobilização e alterações de fluidos e eletrólitos que causam modificações na permeabilidade da membrana (ACCILI D, 2021)

5 CONCLUSÃO

Os artigos utilizados para o desenvolvimento do estudo destacaram a relação bidirecional entre a infecção do COVID-19 com o diabetes mellitus. As informações obtidas apresentaram como o DM pode causar complicações na doença do coronavírus e como a própria infecção pode levar ao estado hiperglicêmico piorando a saúde do paciente, além do risco da hiperglicemia se tornar permanente. Logo, a COVID-19 e o DM são pandemias distintas, sendo que a primeira é mais recente, aguda e transmissível, já a segunda é uma das mais antigas patologias conhecidas sendo uma síndrome crônica e não transmissível, com predisposição genética. O coronavírus de 2019 é um vírus recente que ainda está sendo amplamente pesquisado devido ao seu impacto direto e indireto em vários sistemas do corpo.

Além disso, ele está associado a outras condições de saúde, como o diabetes mellitus, o que torna a compreensão completa do vírus ainda mais complexa.

REFERÊNCIAS

MOHAMADIAN M, et al. COVID-19: Virologia, biologia e novo diagnóstico laboratorial. *Journal of Gene Medicine*, 2021; (23): e3303

Torres-Tamayo M., Caracas-Portillo N. A., Peña-Aparicio B., Juaárez-Rojas J., Medina-Urrutia A. & Martínez-Alvarado M.R. (2020). Infección por coronavirus en pacientes con diabetes. *Cardiovasc Metab Sci.*, 31(3), 235-246.

Bonanse, Teresa Cristina Piscitelli, et al. “Diabetes in the COVID-19 Pandemic Era.” *Revista Da Associação Médica Brasileira*, vol. 67, no. suppl 1, 2021, pp. 157–162, <https://doi.org/10.1590/1806-9282.67.suppl1.20200814>. Accessed 17 May 2022.

Anghebem, Mauren Isfer, Fabiane Gomes de Moraes Rego, and Geraldo Picheth. “COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas.” *Rev bras anal clin* 52.2 (2020): 154-9.

Marinho, Felipe Pereira, et al. “Inter-relação entre COVID-19 e diabetes mellitus: uma revisão sistemática.” *Pesquisa, sociedade e desenvolvimento* 10.2 (2021): e4810212191-e4810212191.

Lima-Martínez, Marcos M., et al. “COVID-19 e diabetes: uma relação bidirecional.” *Clínica e Investigación em Arteriosclerose (Edição em Inglês)* 33.3 (2021): 151-157.

Maddaloni, E., & Buzzetti R. (2020). Covid 19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev.*, e33213321.

Lima, Claudio Márcio Amaral de Oliveira. “Informações Sobre O Novo Coronavírus (COVID-19).” *Radiologia Brasileira*, vol. 53, no. 2, 1 Apr. 2020, pp. V–VI.

Monteiro , Amanda, et al. “DIABETES MELLITUS, OBESIDADE E MAUS HÁBITOS de VIDA: SUA RELAÇÃO COM a COVID-19 DIABETES MELLITUS, OBESITY and BAD LIFESTYLE HABITS: THEIR RELATIONSHIP with COVID 19.” *Revista Científica Da FMC*, vol. 15, no. 2, 2020, p. 2020.

South, Andrew Michael, et al. “COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences.” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 318, no. 5, 31 Mar. 2020.

Pugliese, Giuseppe, et al. “O diabetes mellitus é um fator de risco para a doença do COronaVirus 19 (COVID-19)?.” *Acta diabetologica* 57.11 (2020): 1275-1285.

Drucker, Daniel J. “Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes—Shared Pathways with Therapeutic Implications.” *Endocrine Reviews*, vol. 41, no. 3, 1 June 2020, pp. 457–470, academic.oup.com/edrv/article/41/3/457/5820492

Gupta, Ritesh, et al. “Clinical Considerations for Patients with Diabetes in Times of COVID-19 Epidemic.” *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14, no. 3, 1 May 2020, pp. 211–212

“Inammation, Meta amnation and Immunometabolic Disorders.” *Nature*, vol. 542, no. 7640, 8 Feb. 2017, pp. 177–185.

Muniyappa, Ranganath, and Sriram Gubbi. “COVID-19 Pandemic, Coronaviruses, and Diabetes Mellitus.” *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, vol. 318, no. 5, 1 May 2020, pp. E736–E741

Wang, Zhenzhou, et al. “Glycosylated Hemoglobin Is Associated with Systemic Inammation, Hypercoagulability, and Prognosis of COVID-19 Patients.” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 164, June 2020, p. 108214

GUYTON, A.C. e Hall J.E.— *Tratado de Fisiologia Médica*. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

Lim, Soo, et al. "COVID-19 and Diabetes Mellitus: From Pathophysiology to Clinical Management." *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 17, 13 Nov. 2020, pp. 1–20. Mallapaty, S. (2020). Evidence suggests the coronavirus might trigger diabetes. *Nature*, 583, 16-17.

Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., & Hu D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Ver.*, e3319

de Azevedo, Maria Clara Almondes, et al. "Relação siopatológica entre Covid-19 e diabetes mellitus tipo 2: uma revisão narrativa." *Revista Eletrônica Acervo Saúde* 15.4 (2022): e10154-e10154.

TADIC M, et al. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence?. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 2020; 22(6): 943-948. ACCILI D. O COVID-19 pode causar diabetes?. *Nature Metabolism*, 2021; 3(2): 123 125