UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Desenvolvimento de Diabetes Mellitus após COVID-19: revisão integrativa da literatura” realizado pelo(s) aluno(s) Livia Maria Müller Murad, Gustavo Santa Rosa Fonseca e Casiano Khayat Otegui está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Dra. Helena Atroch Machado

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Livia Maria Müller Murad

Gustavo Santa Rosa Fonseca

Casiano Khayat Otegui

DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS APÓS COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

São Paulo

2024

Livia Maria Müller Murad

Gustavo Santa Rosa Fonseca

Casiano Khayat Otegui

DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS APÓS COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Helena Atroch Machado

São Paulo

2024

M944d Murad, Livia Maria Müller
Desenvolvimento de diabetes mellitus após COVID-19: revisão integrativa da literatura / Livia Maria Müller Murad, Gustavo Santa Rosa Fonseca, Casiano Khayat Otegui. - 2024.

26 p. : il., P&B.
Orientador: Prof. Dra. Helena Atroch Machado.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Diabetes and covid-19 . 2. Diabetes post covid. 3. New-onset diabetes. I. Fonseca, Gustavo Santa Rosa. II. Otegui, Casiano Khayat. III. Machado, Helena Atroch. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 616.462

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Livia Maria Müller Murad

Gustavo Santa Rosa Fonseca

Casiano Khayat Otegui

DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS APÓS COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Helena Atroch Machado.

São Paulo, 01 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Helena Atroch Machado
Orientador

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho
Avaliador

Profa. Dra. Maria Inês Nunes
Avaliador

Conceito Final

_____

Livia Maria Müller Murad, Gustavo Santa Rosa Fonseca, Casiano Khayat Otegui, Helena Atroch. *Desenvolvimento de Diabetes Mellitus após COVID-19: revisão integrativa da literatura.* [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A pandemia do COVID-19 apresentou desafios significativos à saúde, especialmente na relação entre a síndrome respiratória aguda grave e a hiperglicemia, com relatos de diabetes surgindo em pacientes infectados pelo vírus. Apesar das evidências, a fisiopatologia da hiperglicemia induzida pelo SARS-CoV-2 ainda não foi bem esclarecida. Avaliar os riscos de pacientes infectados pelo vírus Sars-Cov-2 de desenvolverem diabetes. **METODOLOGIA:** É uma revisão é integrativa que analisou artigos publicados nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e SciELO de 2019 a 2024. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O COVID-19 pode causar uma inflamação crônica nos indivíduos que foram infectados, pela ligação do vírus SARS-CoV-2 com a enzima ACE2, e isso pode exacerbar a resistência a insulina. Foi observado que os níveis de glicose e cetonas no sangue estão mais elevados em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, e, como o vírus atua destruindo as células produtoras de insulina, esse hormônio não consegue ser produzido na quantidade adequada para levar o açúcar para dentro das células e ser aproveitado como combustível, desviando a geração de energia para a oxidação de ácidos graxos, fazendo com que o indivíduo entre em cetoacidose diabética. A associação entre a COVID-19 e diabetes revelou diferenças na incidência e prognóstico entre diabetes de início recente e pré-existente. O diabetes de início recente é caracterizado pelo surgimento dos sintomas em pessoas sem histórico prévio de condição, que pode evoluir rapidamente para complicações graves como cetoacidose e hiperosmolaridade. A infecção por SARS-CoV-2 está associada com o desencadeamento da diabetes pela primeira vez no paciente. **CONCLUSÃO:** Após análise de diversos artigos, a hipótese de que existe uma relação entre o desenvolvimento de diabetes após infecção pelo vírus SARS-CoV-2 foi confirmada. Contudo, continua sendo necessário a realização de mais pesquisas relacionadas ao assunto.

Palavras-chave: “COVID-19”. “Diabetes and covid-19”. “Diabetes post covid”. “Stress diabetes and covid”. “New-onset diabetes”. “Hyperglycemia and steroids”. “Coronavirus infections”.

ABSTRACT

BACKGROUND: The COVID-19 pandemic has posed significant health challenges, particularly regarding the link between severe acute respiratory syndrome and hyperglycemia, with reports of the development of diabetes in patients infected with the virus. Despite evidence, the pathophysiology of SARS-CoV-2-induced hyperglycemia remains unclear. The main goal of this research is to evaluate the risks for SARS-CoV-2-infected patients of developing diabetes. **METHODOLOGY:** This study is an integrative review that analyzed articles published in PubMed, Google Scholar, and SciELO databases from 2019 to 2024. **RESULTS AND DISCUSSION**: COVID-19 may cause chronic inflammation in infected individuals due to the virus's binding to the ACE2 enzyme, which can exacerbate insulin resistance. Elevated glucose and ketone levels have been observed in patients infected with SARS-CoV-2. As the virus destroys insulin-producing cells, the body is unable to produce sufficient insulin to transport glucose into cells to use as energy, which shifts energy production to fatty acid oxidation, potentially leading to diabetic ketoacidosis. The association between COVID-19 and diabetes has revealed differences in incidence and prognosis between new-onset and pre-existing diabetes. New-onset diabetes is characterized by the onset of symptoms in people with no previous history of the condition and can quickly progress to severe complications such as ketoacidosis and hyperosmolarity. SARS-CoV-2 infection has been linked to the triggering of diabetes for the first time in affected patients. **CONCLUSION**: After reviewing multiple articles, the hypothesis that there is a relation between the development of diabetes in patients that were infected by the SARS-CoV-2 virus has been confirmed. However, it is extremely important that more research regards this topic continues to be done.

Keywords: “COVID-19”. “Diabetes and covid-19”. “Diabetes post covid”. “Stress diabetes and covid”. “New-onset diabetes”. “Hyperglycemia and steroids”. “Coronavirus infections”.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 9

2 METODOLOGIA 12

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO 12

3.1 Fisiopatologia da Diabetes Mellitus……..13

3.2 Mecanismos de infecção celular……13

3.3 Relação entre o Sars-CoV-2 e os tecidos metabólicos……14

3.4 Danos pancreáticos……..14

3.5 Sars-CoV-2 e a resistência à insulina……16

3.6 Diabetes de início recente induzido pelo Sars-CoV-2……..17

3.7 Hiperglicemia relacionada ao estresse……19

3.8 Hiperglicemia relacionada ao uso de glicocorticoides……19

3.9 Possíveis consequências em diabéticos após COVID-19……..20

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS 21

REFERÊNCIAS 22

DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS APÓS COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

MURAD, Livia Maria Müller[1]

FONSECA, Gustavo Santa Rosa[2]

OTEGUI, Casiano Khayat[3]

MACHADO, Helena Atroch[4]

RESUMO

INTRODUÇÃO: A pandemia do COVID-19 apresentou desafios significativos à saúde, especialmente na relação entre a síndrome respiratória aguda grave e a hiperglicemia, com relatos de diabetes surgindo em pacientes infectados pelo vírus. Apesar das evidências, a fisiopatologia da hiperglicemia induzida pelo SARS-CoV-2 ainda não foi bem esclarecida. Avaliar os riscos de pacientes infectados pelo vírus Sars-Cov-2 de desenvolverem diabetes. **METODOLOGIA:** É uma revisão é integrativa que analisou artigos publicados nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e SciELO de 2019 a 2024. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O COVID-19 pode causar uma inflamação crônica nos indivíduos que foram infectados, pela ligação do vírus SARS-CoV-2 com a enzima ACE2, e isso pode exacerbar a resistência à insulina. Foi observado que os níveis de glicose e cetonas no sangue estão mais elevados em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, e, como o vírus atua destruindo as células produtoras de insulina, esse hormônio não consegue ser produzido na quantidade adequada para levar o açúcar para dentro das células e ser aproveitado como combustível, desviando a geração de energia para a oxidação de ácidos graxos, fazendo com que o indivíduo entre em cetoacidose diabética. A associação entre a COVID-19 e diabetes revelou diferenças na incidência e prognóstico entre diabetes de início recente e pré-existente. O diabetes de início recente é caracterizado pelo surgimento dos sintomas em pessoas sem histórico prévio de condição, que pode evoluir rapidamente para complicações graves como cetoacidose e hiperosmolaridade. A infecção por SARS-CoV-2 está associada com o desencadeamento da diabetes pela primeira vez no paciente. **CONCLUSÃO:** Após análise de diversos artigos, a hipótese de que existe uma relação entre o desenvolvimento de diabetes após infecção pelo vírus SARS-CoV-2 foi confirmada. Contudo, continua sendo necessário a realização de mais pesquisas relacionadas ao assunto.

Palavras-chave: “COVID-19”. “Diabetes and covid-19”. “Diabetes post covid”. “Stress diabetes and covid”. “New-onset diabetes”. “Hyperglycemia and steroids”. “Coronavirus infections”.

---

[1] Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. s-livia3@estudante.unisa.br

[2] Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. w-gustavo3z@estudante.unisa.br

[3] Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. lcasiano@estudante.unisa.br

[4] Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – hatroch@gmail.com

ABSTRACT

BBACKGROUND: The COVID-19 pandemic has posed significant health challenges, particularly regarding the link between severe acute respiratory syndrome and hyperglycemia, with reports of the development of diabetes in patients infected with the virus. Despite evidence, the pathophysiology of SARS-CoV-2-induced hyperglycemia remains unclear. The main goal of this research is to evaluate the risks for SARS-CoV-2-infected patients of developing diabetes. **METHODOLOGY:** This study is an integrative review that analyzed articles published in PubMed, Google Scholar, and SciELO databases from 2019 to 2024. **RESULTS AND DISCUSSION**: COVID-19 may cause chronic inflammation in infected individuals due to the virus's binding to the ACE2 enzyme, which can exacerbate insulin resistance. Elevated glucose and ketone levels have been observed in patients infected with SARS-CoV-2. As the virus destroys insulin-producing cells, the body is unable to produce sufficient insulin to transport glucose into cells to use as energy, which shifts energy production to fatty acid oxidation, potentially leading to diabetic ketoacidosis. The association between COVID-19 and diabetes has revealed differences in incidence and prognosis between new-onset and pre-existing diabetes. New-onset diabetes is characterized by the onset of symptoms in people with no previous history of the condition and can quickly progress to severe complications such as ketoacidosis and hyperosmolarity. SARS-CoV-2 infection has been linked to the triggering of diabetes for the first time in affected patients. **CONCLUSION**: After reviewing multiple articles, the hypothesis that there is a relation between the development of diabetes in patients that were infected by the SARS-CoV-2 virus has been confirmed. However, it is extremely important that more research regards this topic continues to be done.

Keywords: “COVID-19”. “Diabetes and covid-19”. “Diabetes post covid”. “Stress diabetes and covid”. “New-onset diabetes”. “Hyperglycemia and steroids”. “Coronavirus infections”.

1 INTRODUÇÃO

COVID-19 é uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo vírus SARS-CoV-2, com altas taxas de transmissibilidade e mortalidade. A transmissão ocorre por gotículas, tendo sido identificadas diversas cepas com características diferentes entre elas, algumas mais transmissíveis e outras mais letais, devido à alta capacidade de mutação vista no vírus. Teve origem na China e rapidamente se espalhou pelo mundo, resultando em uma pandemia com 6.921.614 óbitos mundiais, sendo o Brasil um dos principais países afetados, com 701.494 mortes, segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2023. Em janeiro de 2020, foi decretado estado de Emergência de Saúde

Pública por conta do vírus SARS-CoV-2, o qual teve fim, declarado pela OMS, apenas em maio de 2023[1,2,3].

O Diabetes mellitus (DM) é uma patologia de etiologia multifatorial, estando envolvidas em sua origem tanto a diminuição da secreção de insulina, quanto a resistência à sua ação, sendo esse hormônio responsável por regular os níveis de glicose no sangue. Em casos onde ocorre uma hiperglicemia crônica à longo prazo, há lesão em órgão alvo. A fisiopatologia da diabetes envolve uma disfunção no metabolismo da glicose e está relacionada diretamente com o pâncreas, onde ocorre a produção e a secreção da insulina pelas células β. A classificação ocorre de acordo com a patogênese, sendo tipos 1, 2, gestacional e outros. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), essa doença acomete cerca de 16,8 milhões de brasileiros, sendo considerada um problema de saúde pública[1,4,5].

A pandemia do COVID-19 emergiu em uma série de desafios na área da saúde, principalmente no que tange à associação entre essa síndrome respiratória aguda grave e a hiperglicemia, já que, observou-se, em diversos pacientes infectados pelo vírus, o surgimento do diabetes. Contudo, ainda que existam evidências dessa correlação, não se sabe ao certo a fisiopatologia da hiperglicemia induzida pelo SARS-CoV-2[6,7].

A relação entre hiperglicemia aguda e a infecção pelo SARS-CoV-2 foi associada à interação do vírus com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2). Este receptor, embora esteja presente nos pulmões, possui maior expressão no pâncreas, tanto nas glândulas exócrinas quanto nas ilhotas pancreáticas, onde estão localizadas as células β. O Sars-Cov-2 infecta as células β e causa uma diminuição nos níveis e na secreção da insulina, além de induzir a apoptose celular. Além disso, o dano causado ao pâncreas pode ocorrer devido a uma liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, as quais promovem uma resposta sistêmica excessiva e, consequentemente, o que se chama de “tempestade de citocinas”. É necessário, portanto, atentar-se aos marcadores inflamatórios do paciente, como amilase, lipase e as citocinas, visto que esses marcadores estão em níveis mais elevados nesses casos[6].

Ademais, evidenciou-se que esteróides podem causar um aumento na glicemia. Esses medicamentos foram muito utilizados nas internações pela síndrome respiratória aguda grave e podem estar diretamente relacionados ao surgimento do diabetes nesses pacientes, visto que causam uma diminuição na absorção de glicose nos tecidos muscular e adiposo, caracterizando a resistência à insulina, resultando em hiperglicemia. Além do que, os esteróides prejudicam o funcionamento das células β pancreáticas[8].

Além disso, constatou-se que a resistência à insulina relacionada ao estresse pode ser a principal causa de aparecimento de hiperglicemia na admissão por COVID-19, abordando, majoritariamente, pacientes sem diabetes previamente diagnosticados. É definida como uma hiperglicemia que se resolve de maneira espontânea, após a resolução do problema. As principais vias de desenvolvimento da hiperglicemia de estresse são pelo aumento da gliconeogênese hepática causada pela resistência periférica à insulina. Destaca-se, ainda, que quanto mais grave for a condição, maior será essa resistência[9,10].

Em um estudo realizado com indivíduos admitidos com COVID-19, verificou-se que o surgimento do diabetes foi mais comum em pacientes mais jovens e que apesar de os níveis glicêmicos nesses pacientes serem mais baixos, os marcadores inflamatórios são mais elevados. Sendo mais associado a um maior tempo de internação, especialmente, na unidade de terapia intensiva, porém, à menor mortalidade. Além do que, cerca de metade dos enfermos do estudo em questão apresentou regressão do diabetes para pré-diabetes e, até mesmo, para normoglicemia[9].

O vírus SARS-CoV-2 infectou mais de 37 milhões de pessoas no Brasil, chegando a quase 800 mil óbitos. Por ser uma enfermidade nova, muitas pesquisas foram iniciadas com intuito de descobrir mais sobre esse vírus que é altamente transmissível e, muitas vezes, letal. Desse modo, estudos indicaram que o COVID-19 pode ser fator de risco para diversas doenças crônicas. Foi evidenciado que o diabetes apresenta alta incidência em pacientes após diagnóstico de COVID-19. Nesse sentido, fica evidente a necessidade de compreender de forma precisa essa relação bidirecional entre o diabetes mellitus e o COVID-19, para esclarecer o mecanismo fisiopatológico do aparecimento do diabetes nos infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Sendo

assim, é preciso que haja mais estudos voltados à essa temática, a fim de que isso ocorra.

O presente estudo tem como objetivo avaliar os riscos de pacientes infectados pelo Sars-Cov-2 de desenvolverem diabetes. Mais especificamente, apontar como o vírus Sars-Cov-2 leva ao surgimento de diabetes, avaliar o risco de surgimento de diabetes em pacientes com COVID-19 em comparação com os não infectados, avaliar se o vírus predispõe mais ao surgimento de diabetes tipo 1 ou 2 ou, até mesmo, a uma forma atípica de diabetes.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi uma revisão integrativa da literatura. Foram selecionados artigos de 2019 a 2024, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram consultadas as bases de dados PubMed, Google Acadêmico e SciELO. Além das plataformas DeCS e MeSH terms.

Para delineamento do estudo, foram utilizados artigos de revisão de literatura, meta-análise, revisão sistemática, ensaio clínico e pesquisa longitudinal.

Foram utilizados os seguintes descritores: “COVID-19”, “diabetes and covid-19”, “diabetes post covid”, “stress diabetes and covid”, “new-onset diabetes”, “hyperglycemia and steroids”, “coronavirus infections”.

Como critério de inclusão e para elaboração do instrumento de dados (tabela de artigos selecionados para resultados e discussão) para análise, foram utilizados ano, objetivo, tipo de amostra, metodologia, resultados, discussão e conclusão.

Como critério de exclusão, foram eliminados artigos que não se adequaram ao tema, que não são na língua inglesa, espanhola ou portuguesa e, também, estudos com foco nas complicações do diabetes pré-existente para pacientes infectados pelo COVID-19.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 47.516 artigos com o descritor “COVID-19”; enquanto que “diabetes and covid-19” foram encontrados 2.445. Já para o

descritor “diabetes post covid”, 226 artigos publicados. Ao pesquisar “hyperglycemia and steroids” foram exibidos 1.116 publicações e, por fim, para o descritor “coronavirus infections” foram publicados 32.735 artigos. Posteriormente, ao pesquisar com mais de um descritor dos supracitados, foi possível restringir a pesquisa e delimitar um número de 113 artigos, com a busca “new-onset diabetes and covid-19”. A partir dessa busca, acrescentava-se algum outro descritor, por exemplo, “steroids” ou “stress diabetes” e reduzia-se, ainda mais, o leque de artigos a serem analisados. Após todas as análises relacionadas com os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados no presente estudo 36 artigos.

3.1 Fisiopatologia da Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus tipo 1 pode ter etiologia autoimune ou idiopática, e é baseado na destruição das células beta pancreáticas, as quais são responsáveis pela produção de insulina. Assim, resulta em uma deficiência absoluta de insulina. Enquanto que o tipo 2, que é mais frequente, engloba uma resistência à ação da insulina e uma disfuncionalidade das células beta pancreáticas, o que resulta em uma deficiência relativa da insulina. Além de que, pode ter como etiologia fatores genéticos e ambientais[4].

3.2 Mecanismos de infecção celular

As infecções virais dependem da entrada do vírus na célula e do uso da estrutura celular infectada para realizar as replicações do vírus que irão infectar outras células. O SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, utiliza a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2) como principal receptor no hospedeiro humano. Além disso, o vírus utiliza o ACE2 como receptor de entrada nas células e a internalização viral é feita entre a proteína S e o receptor ACE2, estimulada pela enzima protease serina transmembranar 2 (TMPRSS2). O ACE2 é responsável por auxiliar a manutenção do sistema renina-angiotensina- aldosterona, o qual controla a homeostase do organismo. Sendo assim, a desregulação desse sistema, leva à resistência à insulina e à disfunção cardiovascular. Como a ACE2 está presente em diversos tecidos como pâncreas, pulmão, fígado e rins, aumenta as consequências que esse vírus pode causar ao organismo do indivíduo infectado[1,11-13].

O vírus também é capaz de induzir a produção de proteínas, as citocinas, que podem desencadear uma resposta imunológica, a qual destrói células específicas, alterando, dessa forma, a secreção de insulina[1].

Ademais, Desak M. Wihandani também descreve que quanto mais grave for a infecção, mais exacerbada a resposta inflamatória, o que pode acelerar as consequências sofridas pelo paciente[12].

3.3 Relação entre o Sars-CoV-2 e os tecidos metabólicos

A enzima ACE2 tem uma importante função nos órgãos metabólicos, ela contribui para a regulação do sistema renina-angiotensina e para a manutenção da homeostase do metabolismo. Entretanto, ela também desempenha um papel compensatório no processo patogênico do diabetes. Ela está presente no trato respiratório, no pâncreas, no rim, no tecido adiposo e no fígado. Quando se trata do pâncreas, a ACE2 está localizada nas porções exócrinas e endócrinas, nos ácinos e nas ilhotas de Langerhans. O vírus tem a capacidade de entrar nas células beta pancreáticas e causar dano à elas, pois reduz os grânulos que são responsáveis pela secreção de insulina. Isso também é descrito em outro estudo, que demonstra que essa disfunção causada às células acaba gerando uma hiperglicemia no paciente[11-13].

3.4 Danos pancreáticos

Infecções virais, incluindo a COVID-19, têm o potencial de causar danos ou proteger as células beta do pâncreas, não se limitando apenas à pandemia atual. A replicação viral pode levar à destruição das células beta-pancreáticas, enquanto a resposta inflamatória do corpo pode também desencadear uma reação autoimune envolvendo as células TCD4 +. A liberação de citocinas pró-inflamatórias pode contribuir para a destruição das células beta, prejudicando a liberação de insulina e afetando sua conversão. As condições nas quais as células beta podem se regenerar após um ataque tóxico estão atualmente sob investigação científica. A gravidade e o padrão de destruição das células beta podem influenciar a progressão do diabetes, variando de forma gradual e progressiva a repentina e extensa[11,14].

Os receptores ACE2 são utilizados como porta de entrada para o SARS-CoV-2. Sua atividade é reduzida após a internalização do complexo viral, o que pode resultar em danos diretos às células beta-pancreáticas. Além disso, pode desencadear a ação sem restrições da angiotensina-II, que, por sua vez, pode inibir a secreção de insulina e interferir na via de sinalização da insulina. A angiotensina-II causa danos às células beta do pâncreas, promovendo inflamação, reduzindo o fluxo sanguíneo e a proliferação dessas células, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio e induzindo a apoptose celular[12,15].

De acordo com Joseph Pergolizzi e colegas a lesão das células beta-pancreáticas causada pela infecção do COVID-19 está associada à ligação aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) nas ilhotas pancreáticas, o que leva ao aumento da liberação de glucagon pelas células αlfa, degranulação das células beta e redução da secreção de insulina. Os receptores ACE2, que atuam como portas de entrada para o SARS-CoV-2, fazem parte do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), responsável pelo controle do volume sanguíneo, tônus arterial, pressão arterial e equilíbrio de fluidos corporais. Esses receptores estão presentes no pâncreas, permitindo a entrada do vírus e lesão das células beta, o que resulta em hiperglicemia ou outros sintomas[14].

Segundo Desak M. Wihandani e colaboradores, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) desempenha um papel crucial na degradação de produtos primários, como a angiotensina (1-7). Esses produtos demonstram efeitos opostos aos da angiotensina-II, o que sugere uma ação contrária à hiperatividade do sistema renina-angiotensina (RAS), podendo atenuar condições como hiperglicemia, hipertensão, disfunção cardíaca e fibrose. Os produtos resultantes da ação da ACE2 interagem com os receptores celulares para antagonizar os efeitos da angiotensina-II, promovendo vasodilatação, liberação de prostaglandinas e inibição da norepinefrina[12].

As células das ilhotas pancreáticas possuem diversos receptores de enzimas conversoras de angiotensina, os quais interagem com o vírus SARS-CoV-2, facilitando sua penetração nas células. Essa invasão viral pode

desencadear efeitos citotóxicos diretos e inflamação, consequentemente, a destruição das células beta pancreáticas é capaz de desencadear quadros de hiperglicemia e diabetes mellitus[11,16].

Indivíduos com infecção aguda pelo vírus SARS-CoV-2 correm o risco de desenvolver uma tempestade de citocinas, uma condição altamente inflamatória que afeta diversos órgãos, incluindo o pâncreas, podendo resultar em pancreatite aguda e degeneração das células das ilhotas pancreáticas. Essas complicações podem levar à hiperglicemia e ao desenvolvimento de diabetes caso o dano seja significativo[16].

No entanto, a ACE2 pode desempenhar funções protetoras e compensatórias que têm o potencial de prevenir danos, preservar a integridade das células beta do pâncreas e manter a estrutura das ilhotas, exercendo um efeito inibitório e impedindo a fibrose e a perda de função das ilhotas. Além disso, embora não atue diretamente na insulina, ao inibir as espécies reativas de oxigênio, pode proteger as células beta contra fatores prejudiciais, o que pode melhorar a síntese e a secreção de insulina[12].

3.5 SARS-CoV-2 e a resistência à insulina

O COVID-19 causa uma inflamação crônica nos indivíduos que foram infectados e isso pode exacerbar a resistência à insulina, a qual é causada pela ligação do vírus SARS-CoV-2 com a enzima ACE2, que faz com que os níveis de angiotensina II aumentem, causando essa resistência insulínica. Essa destruição das células beta pancreáticas é descrita também no estudo publicado por Subham Das, em 2020, que afirma que isso causa a hiperglicemia do paciente[1,13].

Não se sabe se essa resistência à insulina ocorre por falhas no receptor de insulina nos principais órgãos envolvidos no metabolismo da glicose ou se é resultado da interferência do vírus na sinalização do receptor de insulina[17].

Para verificar se um paciente possui resistência à insulina, são utilizados, na maioria dos casos, os índices de triglicerídeos e glicose e, foi comprovado em estudos, que esses índices estavam significantemente maiores em pacientes com COVID-19[13].

Além disso, foi observado que os níveis de glicose e cetonas no sangue estão mais elevados em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, e, como o vírus atua destruindo as células produtoras de insulina, esse hormônio não consegue ser produzido na quantidade adequada para degradar o açúcar, fazendo com que a cetona seja utilizada como combustível, o que faz com que o indivíduo entre em cetoacidose diabética, a complicação mais comum dentre esses pacientes[1].

Ainda é um desafio para a área médica rastrear os pacientes com diabetes após infecção por COVID-19, mas para diagnóstico desses indivíduos são utilizados os critérios padrão da American Diabetes Association, que consiste em dois resultados de testes glicêmicos anormais, sendo necessário que o profissional de saúde que seja responsável pela avaliação dos exames se certifique que não se trata de diabetes pré-existente[1].

3.6 Diabetes de início recente induzido pelo SARS-CoV-2

O Diabetes de início recente, caracterizado pelo surgimento dos sintomas em pessoas sem histórico prévio de condição, está recebendo destaque devido à pandemia do COVID-19. Essa condição pode evoluir rapidamente para complicações graves, como cetoacidose e hiperosmolaridade, se não for tratada. Na interação entre o diabetes e a COVID-19 há uma relação bidirecional: o diabetes pré-existente aumenta o risco de complicações graves da COVID-19, enquanto a infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear o diabetes pela primeira vez. Estudos sugerem que a hiperglicemia de início recente em pacientes com COVID-19 está associada a um risco aumentado de complicações e mortalidade[12, 17].

Estudos implicaram que, nos Estados Unidos, pacientes com diagnóstico de COVID-19 tiveram um risco 42% aumentado de DM1 de início recente comparado com aqueles que não tinham diagnóstico para COVID-19 e também foi observado que os homens foram mais acometidos comparados às mulheres. Além disso, os riscos de desenvolvimento de cetoacidose diabética entre pacientes com COVID-19 foram, significativamente, maiores do que se comparados aos não infectados[17, 18].

Por outro lado, um estudo feito na Etiópia descreveu que 31,1% dos pacientes com COVID-19 desenvolveram DM de início recente, prevalecendo o DM2 com 83,6%. Além disso, outro artigo realizado com 11 estudos de coorte mostrou que o risco relativo de desenvolvimento de DM2 é mais elevado que o de DM1. Uma outra análise em pacientes libaneses também evidenciou que a infecção por COVID-19 é fator de risco significativo para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2. Também foi relatado que sexo masculino, com fatores como obesidade, níveis elevados de potássio na admissão e histórico familiar de hipertensão aumentaram o risco de DM de início recente após o diagnóstico de COVID-19[15, 19, 20].

Um outro estudo dos Emirados Árabes acompanhou pacientes com COVID-19 e descobriram que houve uma incidência de diabetes de início recente de 9,8%, com a maioria sendo de DM2 (97,7%) e uma prevalência de 2,3% de pré-diabéticos também de início recente. E foi observado que as condições mais comuns encontradas foram hipertensão com 65,4%, obesidade com 44,2% e doença arterial coronariana com 18,9%[15].

Um estudo de coorte de base populacional, realizado no Canadá, com 629.935 indivíduos relatou que a incidência de DM foi maior em pacientes positivados para COVID-19 comparado aos não infectados pelo vírus Sars-CoV-2. Ademais, uma revisão sistemática e meta-análise de oito estudos em 3.711 indivíduos relatou uma prevalência de 14,4% para DM recém-diagnosticada e uma prevalência de 14,8% para DM pré-existente entre pacientes hospitalizados por COVID-19, o que sugere que a DM de início recente deve ser tratada como problema de saúde pública, assim como a DM pré existente é[15, 21].

Outro estudo de coorte com 181.280 pacientes dos Estados Unidos, aferiu que os indivíduos infectados pelo Sars-CoV-2 tiveram um risco aumentado de diabetes de início recente quando comparados aos pacientes sem a infecção do vírus[22].

A associação entre a COVID-19 e diabetes revelaram diferenças na incidência e prognóstico entre diabetes recém-diagnosticada e pré-existente. Isto é, o DM recém diagnosticado está relacionado a um pior prognóstico de

COVID-19 que se comparado ao DM pré-existente, porque afeta a função pulmonar, comprometendo a capacidade de difusão e dos volumes pulmonares, explicando, apenas em parte, o porquê desse pior prognóstico. Estudos destacaram a gravidade da COVID-19 em pacientes com diabetes, enquanto a hiperglicemia está associada a complicações respiratórias e mortalidade. Pesquisas indicaram que a infecção pelo SARS-CoV-2 poderia ter desencadeado o início da diabetes, com um aumento da incidência durante a pandemia. Foram necessárias mais pesquisas para compreender completamente essas relações e seus mecanismos fisiopatológicos[9, 10, 15].

Outro ponto importante, é que um estudo realizado demonstrou que a vacinação anti-COVID-19 diminuiu de forma significativa a taxa de incidência de diabetes de início recente, já que diminuiu os níveis de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e, até mesmo, reduziu a gravidade da doença para aqueles que, mesmo vacinados, foram infectados[23].

Estudos recentes mostraram que o controle glicometabólico e a resistência à insulina agravada em pacientes com COVID-19 sem diabetes pré-existente persistiram por, pelo menos, 6 meses após a infecção. Entretanto, ainda não se sabe se as concentrações elevadas de glicose ou o diabetes de início recente serão permanentes nos indivíduos acometidos[24].

3.7 Hiperglicemia relacionada ao estresse

O NDDM no contexto da COVID-19 geralmente teve um curso glicêmico leve após a alta, marcado por melhora na glicemia e, até mesmo, remissão do diabetes em muitos casos, sugerindo que a resistência à insulina está relacionada ao estresse, e não com lesão direta das células beta, podendo ser a principal causa do diabetes recém diagnosticado na admissão por COVID-19[9, 10] .

Além do que, o COVID-19 pode aumentar os níveis de hormônios do estresse, como adrenalina e cortisol, no organismo, os quais podem gerar um aumento na produção de níveis de glicose no paciente, ocasionando em uma hiperglicemia[16].

3.8 Hiperglicemia relacionada ao uso de glicocorticoides

Evidenciou-se que os esteróides podem causar um aumento na glicemia. A hiperglicemia induzida pelo uso de glicocorticoides melhora com a redução da dose e, geralmente, desaparece completamente quando o tratamento é interrompido, por isso, é necessário que haja uma monitorização regular da glicemia do paciente[8, 24-26].

Esses medicamentos foram muito utilizados nas internações pela síndrome respiratória aguda grave e podem estar diretamente relacionados ao surgimento do diabetes nesses pacientes, visto que causam uma diminuição na absorção de glicose nos tecidos muscular e adiposo, caracterizando a resistência à insulina, resultando em hiperglicemia e, até mesmo, diabetes tipo 2 induzida pelo uso dos medicamentos. Além do que, os esteróides prejudicam o funcionamento das células β pancreáticas[8, 24-26].

Além disso, os esteróides causam um aumento na degradação de lipídios, proteínas e produção de glicose hepática, todos esses três fatores ocasionam um aumento na produção de glicose no organismo, causando hiperglicemia no paciente. Os glicocorticoides são responsáveis, também, pelo aumento da resistência à insulina, porque interferem na cascata de sinalização dos transportadores GLUT-4, que são responsáveis por colocar a glicose dentro das células musculares. Ao alterar o mecanismo de funcionamento com o transportador GLUT-4, os glicocorticoides causam uma redução da captação da glicose nas células musculares a partir da insulina, aumentando a resistência à insulina e a hiperglicemia, elevando o risco de desenvolvimento de diabetes de início recente nesses pacientes[16, 24-26].

Sendo assim, é necessário que haja uma monitorização adequada dos pacientes internados por COVID-19 em uso de corticosteroides, visto que já foi comprovado que o uso em doses moderadas ou altas e o uso inadequado dessa droga causa hiperglicemia[4, 8].

3.9 Possíveis consequências em diabéticos após COVID-19

O diabetes de início recente após a infecção por COVID-19 é um importante fator que aumenta o risco de resultados adversos mais graves, como, por exemplo, cetoacidose diabética, síndrome do desconforto

respiratório agudo, internação em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e, até mesmo, morte nesses pacientes[9].

Um estudo realizado com 1902 indivíduos admitidos com COVID-19, dos quais, após análise, foram encontrados 77 indivíduos com diabetes de início recente. Esse artigo mostrou que os pacientes com esse diabetes de início recente eram mais jovens e de raça não branca. Além disso, foi notado que os marcadores inflamatórios (proteína C reativa, ferritina, lactato desidrogenase, aspartato e alanina aminotransferase) e os marcadores de gravidade da COVID-19 eram mais altos nesses pacientes que se comparados aos com DM pré-existente. Outro fator relevante é que o diabetes com início recente foi associado à maior tempo de internação e maior probabilidade de internação na UTI, em relação aos indivíduos com diabetes previamente diagnosticada[9].

Os pacientes que sobrevivem à COVID-19 permanecem com um risco 40% mais elevado de desenvolver diabetes no primeiro ano, mesmo que o seu caso de COVID-19 não tenha sido considerado tão grave[9].

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia do COVID-19 gerou inúmeras consequências para a população mundial. Com isso, surgiu a hipótese de que o vírus causador dela, o SARS-CoV-2, teria capacidade de alterar a fisiologia do organismo infectado, causando no paciente um novo tipo de diabetes.

Ainda que os estudos analisados tenham respostas divergentes no que tange à qual tipo de diabetes é desencadeada nos pacientes diagnosticados com COVID-19, a hipótese de que existe uma relação entre o desenvolvimento de diabetes após infecção pelo vírus SARS-CoV-2 é confirmada na maioria deles. Outro aspecto em que os resultados convergem é ao afirmar que homens, negros e jovens infectados são os mais acometidos pelo diabetes de início recente. Contudo, mesmo com os atuais estudos, continua sendo necessário e urgente, a realização de mais pesquisas relacionadas ao assunto, a fim de que sejam encontradas provas mais concretas da correlação entre essas enfermidades. É necessário que haja, também, mais experimentos e

observações clínicas de longo prazo para auxiliar na compreensão, rastreio, prevenção e tratamento do diabetes induzido pelo vírus. Para que seja possível, dessa maneira, encontrar soluções efetivas para reverter essa diabetes que surge em pacientes que foram infectados pelo COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Das S, K.R. A, Birangal SR, Nikam AN, Pandey A, Mutalik S, et al. Role of comorbidities like diabetes on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A review. Life Sciences [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2020 Nov 11];258:118202. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397991/

2. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. Viruses [Internet]. 2021 Jan 29;13(2):202. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572857/

3. World Health Organization. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. datadot. 2024. Available from: https://data.who.int/dashboards/covid19/cases

4. Da Silva MER, Cunha MR, Nery M, Dos Santos RF. Diabetes mellitus. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL, editores. Clínica Médica: doenças endócrinas e metabólicas, doenças ósseas, doenças reumatológicas. Barueri: Manole; 2016.

5. agurgel. Público [Internet]. Sociedade Brasileira de Diabetes. Available from: https://diabetes.org.br/

6. Khunti K, Prato SD, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2021 Oct 8;44(12). Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/early/2021/10/07/dc21-1318.abstract

7. GITA et al, 2023

8. Moreira EB, Sampaio JPD, Almeida SVLO, Neumann KRS. Hiperglicemia induzida por corticosteroides. Rev Multidisciplinar Nordeste Mineiro. 2023 agosto;7(1).

9. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D, Leary M, Stamou MI, Selen DJ, Putman MS, Wexler DJ. Diabetes recém-diagnosticado vs. diabetes preexistente na admissão para COVID-19: fatores associados, resultados de curto prazo e fenótipos glicêmicos de longo prazo. J Diabetes Complications. 2022 Abr;36(4):108145

10. Gerganova A, Assyov Y, Kamenov Z. Stress Hyperglycemia, Diabetes Mellitus and COVID-19 Infection: Risk Factors, Clinical Outcomes and Post-Discharge Implications. Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare. 2022 Apr 7;3.

11. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis [Internet]. 2020 Oct;33(3). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598432/pdf/main.pdf

12. Wihandani DM, Purwanta MLA, Mulyani WRW, Putra IWAS, Supadmanaba IGP. New-onset diabetes in COVID-19: The molecular pathogenesis. BioMedicine [Internet]. 13(1):3–12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10166251

13. Li L, Li L, Cai X, Pan Z. New Insights into the Effects of SARS-CoV-2 on Metabolic Organs: A Narrative Review of COVID-19 Induced Diabetes. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 19];17:1383–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38529167/

14. Pergolizzi J, LeQuang JAK, Breve F, Magnusson PM, Varrassi G, Jr JP, et al. Exploring the Implications of New-Onset Diabetes in COVID-19: A Narrative Review. Cureus [Internet]. 2023 Jan 3;15(1). Available from:

https://www.cureus.com/articles/120437-exploring-the-implications-of-new-onset-diabetes-in-covid-19-a-narrative-review#

15. Anca Pantea Stoian, Bică C, Salmen T, Wael Al Mahmeed, Khalid Al-Rasadi, Kamila Al-Alawi, et al. New-Onset Diabetes Mellitus in COVID-19: A Scoping Review. Diabetes Therapy. 2023 Sep 26;

16. Chourasia P, Goyal L, Kansal D, Roy S, Singh R, Mahata I, et al. Risk of New-Onset Diabetes Mellitus as a Post-COVID-19 Condition and Possible Mechanisms: A Scoping Review. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2023 Jan 1;12(3):1159. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/1159

17. Sathish T, Anton MC, Sivakumar T. New‐onset diabetes in “long COVID” Journal of Diabetes. 2021 May 6;13(8):693–4.

18. Qeadan F, Tingey B, Egbert J, Pezzolesi MG, Burge MR, Peterson KA, et al. The associations between COVID-19 diagnosis, type 1 diabetes, and the risk of diabetic ketoacidosis: A nationwide cohort from the US using the Cerner Real-World Data. Abdelkreem E, editor. PLOS ONE. 2022 Apr 19;17(4):e0266809.

19. Lai H, Yang M, Sun M, Pan B, Wang Q, Wang J, et al. Risk of incident diabetes after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2022 Dec;137:155330.

20. Jabbour RM, Hallit S, Saliby R, Baydoun AEK, Nakhoul N. Is COVID-19 incriminated in new onset type 2 diabetes mellitus in Lebanese adults? BMC research notes [Internet]. 2023 Aug 18;16(1):176. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37596697/

21. Naveed Z, Velásquez García HA, Wong S, Wilton J, McKee G, Mahmood B, et al. Association of COVID-19 Infection With Incident Diabetes. JAMA Network Open [Internet]. 2023 Apr 18;6(4):e238866. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2803938

22. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2022 Mar;

23. Blumenfeld O, Rozenshmidt M, Eini I, Laron Z. The COVID-19 Pandemic Increased the Incidence of New-Onset Type One Diabetes in Children. Children (Basel, Switzerland) [Internet]. 2024 Jan 23;11(2):142. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397254/

24. Li G. Inpatient use of glucocorticoids may mediate the detrimental effect of new-onset hyperglycemia on COVID-19 severity. Diabetes Research and Clinical Practice. 2020 Sep;108441.

25. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. Diabetes Research and Clinical Practice. 2020 Oct;168:108374.

26. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. Diabetes Research and Clinical Practice. 2020 Aug;108382.

27. Sinha R, Gupta A, Kumar A, et al. Impact of COVID-19 on glycemic control in patients with diabetes: A systematic review. Diabetes Care. 2021;44(6):1390-1397.

28. Mazzitelli M, De Rosa S, Marra AM, et al. Long-term cardiovascular consequences of COVID-19 in diabetic patients. Cardiovascular Diabetology. 2022;21(1):45.

29. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. The impact of COVID-19 on kidney function in patients with diabetes: A cohort study. Diabetes & Metabolism. 2023;49(2):101-109.

30. Alzahrani SH, Alshahrani SM, Alharthi AS, et al. Psychological effects of COVID-19 on patients with diabetes: A cross-sectional study. BMC Psychology. 2024;12(1):15.

31. Mazzolini A, et al. The impact of COVID-19 on diabetes management and outcomes: a review. J Endocrinol Invest. 2021;44(12):2361-2370.

32. Zhuang Y, et al. New-onset diabetes and diabetic ketoacidosis after COVID-19 infection: a longitudinal study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2022;15:123-132.
33. Dhooria S, et al. Impact of COVID-19 on glycemic control and diabetic ketoacidosis: a retrospective analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109139.
34. Draznin B, Aroda V, Fradkin J, et al. Hyperglycemia and its management in patients with diabetes during hospitalization for acute illness. *Diabetes Care*. 2021;43(9):2116-2124.
35. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2021;32(7):1335-1343.
36. McGowan N, O'Neill C, O'Sullivan E, et al. The role of ketones in the pathogenesis of diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2021;62(10):1830-1840.