

# IMPACTO DA HIPERGLICEMIA E DO POLIMORFISMO GENÉTICO EM PACIENTE DIABÉTICOS ACOMETIDOS PELA COVID-19.

## IMPACT OF HYPERGLYCEMIA AND GENETIC POLYMORPHISM IN DIABETIC PATIENTS AFFECTED BY COVID-19.

Piola, BL<sup>1</sup>, Roessler, C<sup>1</sup>, Carvalho Filho, IG<sup>1</sup>, Lucio, LC<sup>2</sup>

**Afiliações:**

1- Discente do Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade do Oeste do Paraná – UNIOESTE – Unidade Francisco Beltrão

2- Docente do Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade do Oeste do Paraná – UNIOESTE – Unidade Francisco Beltrão

Endereço do autor de correspondência: Rua Peru, 120, Luther King, Francisco Beltrão, Paraná, Brasil, CEP: 85605470.  
[biancapiola20@outlook.com](mailto:biancapiola20@outlook.com)

### Resumo

O mundo enfrenta uma das piores pandemias na atualidade, onde cerca de 4,7 milhões de pessoas perderam suas vidas devido a COVID-19. No entanto as pessoas portadoras de doenças crônicas estão mais suscetíveis ao agravamento de seu quadro clínico quando acometidas pelo novo coronavírus. Os portadores de Diabetes mellitus (DM) promovem um estado crônico inflamatório e quando acometidos pela COVID-19 ficam mais propensos a alterações no sistema imunológico inato, podendo ainda ativar uma tempestade de citocinas deletéria ao hospedeiro. Nosso objetivo foi abordar o impacto do polimorfismo genético envolvendo ACE 2 e a gravidade clínica em pessoas com hiperglicemia acometidas pela COVID-19. Trata-se de uma revisão de literatura de abordagem qualitativa, realizada no portal PUBMED. Utilizou-se a seguinte string de pesquisa: Polymorphism genetic, Diabetes, COVID-19, Hyperglycemia e Critical Care. Em relação ao polimorfismo observou-se que algumas variações podem desempenhar um papel na influência da entrada do vírus no corpo do hospedeiro e outros podem ser uma ferramenta útil para prever o desenvolvimento da doença e tratamento contra o COVID-19.

**Palavras chaves:** COVID-19; Hiperglicemia; Cuidados Críticos; Polimorfismo genético; Diabetes.

### Abstract

The world is facing one of the worst pandemics today, where around 4.7 million people lost their lives due to COVID-19. However, people with chronic diseases are more susceptible to worsening their clinical condition when affected by the new coronavirus. Patients with Diabetes mellitus (DM) promote a chronic inflammatory state and when affected by COVID-19, they are more prone to changes in the innate immune system, which can even trigger a storm of cytokines that is harmful to the host. Our objective was to address the impact of genetic polymorphism involving ACE 2 and clinical severity in people with hyperglycemia affected by COVID-19. This is a literature review with a qualitative approach, carried out on the PUBMED portal. The following search string was used: Polymorphism genetic, Diabetes, COVID-19, Hyperglycemia and Critical Care. Regarding polymorphism, it was observed that some variations may play a role in influencing the entry of the virus into the host body and others may be a useful tool to predict disease development and treatment against COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; Hyperglycemia; Critical Care; Genetic polymorphism; Diabetes.

## Introdução

A doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19) é uma infecção causada por um vírus envelopado com um genoma de RNA de fita simples, que pode levar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Essa síndrome ocasionada, pelo SARS-CoV-2 foi descrita inicialmente em um mercado público em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Com a disseminação do vírus, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou a condição de disseminação viral como a pandemia de COVID-19<sup>1</sup>.

Durante a pandemia foi observado que pacientes com doenças crônicas tiveram desfechos devastadores, especialmente em indivíduos com diabetes mellitus (DM) com grande número de internações hospitalares e de mortes em comparação com a população em geral. A hiperglicemia, principalmente em pacientes com DM, compromete seu sistema imunológico inato, de forma que pacientes hospitalizados com COVID-19 com controle glicêmico deficiente poderiam estar associados a maior mortalidade<sup>1</sup>. O comprometimento imunológico pode desencadear reações hiperinflamatórias inespecíficas com um número

acentuadamente elevado de citocinas e quimiocinas<sup>2</sup>. Acredita-se que essa resposta imune excessiva e deletéria do hospedeiro contribua para a falência de múltiplos órgãos nesses pacientes<sup>3</sup>. A relação entre alteração do metabolismo da glicose e COVID-19 pode ser atribuída a mecanismos específicos da infecção por SARS-CoV-2<sup>4</sup> e que a hiperglicemia e as flutuações glicêmicas podem ser causadas pela cascata inflamatória do ataque de SARS-CoV-2 ao pâncreas e a função das células  $\beta$  potencialmente prejudicada, potencializando a condição de DM em indivíduos com COVID-19<sup>5</sup>.

A entrada do SARS-CoV-2 na célula ocorre pela ligação das proteínas de pico viral aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) da membrana do hospedeiro. Foi sugerido que o aumento da suscetibilidade à infecção por COVID-19 está associado à expressão do receptor ACE2 alvo no epitélio exposto ao vírus. Em especial, se verifica um efeito do polimorfismo do gene ACE2, embora ainda não completamente esclarecido, na expressão do receptor ACE2 humano e a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 bem como no desfecho da doença COVID-19<sup>6</sup>.

Graças a ferramentas de bioinformática e técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) estudos tem buscado avaliar esse efeito nas variações genótípicas da ACE<sup>6,7,8</sup>.

A ACE2 é uma proteína chave no sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), é altamente expressa no pâncreas<sup>9</sup>, podendo facilitar a entrada do SARS-CoV-2 nas células das ilhotas pancreáticas através desses receptores e causar diretamente lesão das células beta<sup>10</sup>. A afinidade de ligação do SARS-CoV-2 com o ACE2 humano é 10 a 20 vezes maior do que a do SARS-CoV. Esta disparidade pode resultar de diferenças na metilação da proteína de pico e/ou locais de clivagem<sup>11</sup>. A glicosilação induzida por hiperglicemia não controlada de ACE2 e a proteína S do SARS-CoV-2, pode facilitar a ligação da proteína S a ACE2, permitindo a entrada viral e conduzindo para desfechos ruins<sup>1</sup>. Esses fatores podem contribuir para a precipitação de cetoacidose em pacientes diabéticos com COVID-19<sup>9</sup>. Da mesma forma, a hiperglicemia aguda resulta na ativação do fator nuclear kB, produção de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo que aumentam a disfunção endotelial mitocondrial e vascular<sup>4</sup>.

Uma fisiopatologia exata para este

fenômeno não foi elucidada. Acredita-se que os níveis elevados de glicose nas secreções pulmonares suprimam a resposta imune antiviral. Além disso, é possível que a exposição de células epiteliais pulmonares a elevadas concentrações de glicose aumente a replicação viral, como acontece com a gripe<sup>10</sup>.

O equilíbrio da glicose no sangue é um requisito para que o corpo mantenha os processos metabólicos normais. Qualquer desvio da faixa normal de glicose no sangue pode ter consequências adversas e contribuir para a morbidade e mortalidade<sup>12</sup>. A hiperglicemia de longo prazo pode induzir função de coagulação anormal, disfunção endotelial e superprodução de citocinas inflamatórias causada por ativação imune anormal.

As evidências indicam que o controle glicêmico deficiente em pacientes com COVID-19 está associado a um maior risco de complicações ou letalidade<sup>13</sup>. Desta forma o diabetes se mostra como uma das principais comorbidades associadas à fatalidade em pacientes com COVID-19<sup>14</sup>.

## Métodos

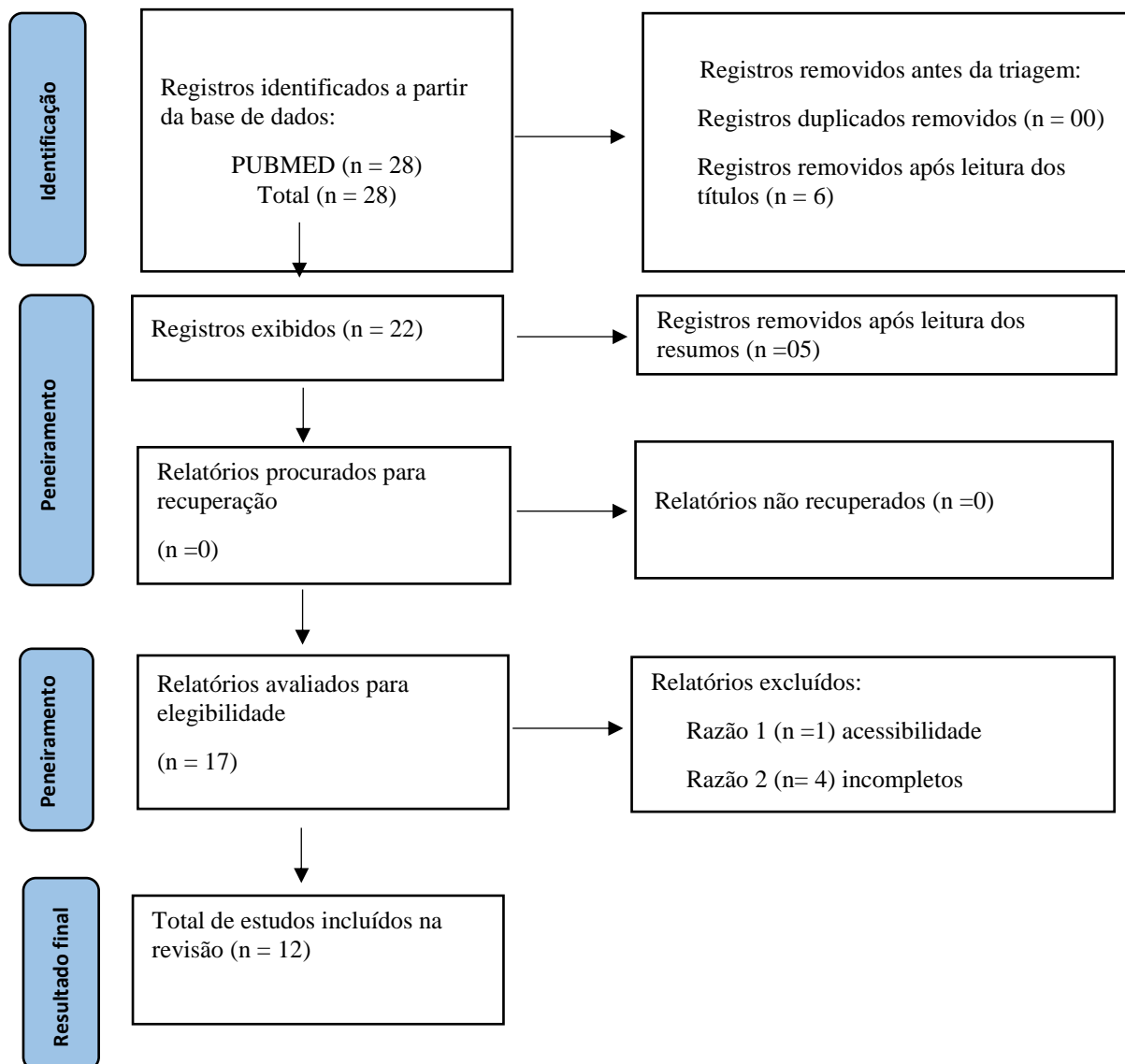
---

Trata-se de uma revisão integrativa com abordagem qualitativa. Para construção deste estudo utilizou-se como bases de dados do portal PubMed. As buscas na literatura ocorreram no período de julho a agosto de 2021, sendo norteadas pelos seguintes descritores: “Polymorphism Genetic”, “Diabetes”, “COVID-19”, “Hyperglycemia” e “Critical Care”. Recorreu-se ao operador booleano “AND”, para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações, os quais foram escolhidos para responder à pergunta central deste estudo, que avalia “A ação da hiperglicemia e a ação do polimorfismo genético em pacientes diabéticos acometidos pela COVID 19 pode ocasionar aumento de mortalidade?”.

Foi avaliado a pergunta de pesquisa e formulada da seguinte forma: P: Pessoas com diabetes I: Ação do polimorfismo genético, C: COVID-19 O: Complicações e mortalidade. A estratégia PICO auxilia nessas definições pois, orienta a construção da pergunta de pesquisa e da busca bibliográfica e permite que o profissional, da área clínica e de pesquisa ao ter uma dúvida ou questionamento localize de modo acurado e rápido, a melhor informação científica disponível<sup>15</sup>.

Através deste procedimento de busca, foram identificadas, inicialmente, 28 publicações potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão. Os critérios de inclusão foram: artigos nacionais e internacionais, em português e inglês, gratuitos e publicados em periódicos, no período de agosto 2020 a 2021, por se tratar de trabalhos mais recentes, disponíveis on-line em texto completo. Já os critérios de exclusão foram: artigos publicados não compatíveis com o tema, publicados fora do período pré-estabelecido, que não estavam disponíveis em texto completo ou se tratava de Trabalhos de Conclusão de Curso, Dissertações, Teses e Manuais de órgãos governamentais e de especialistas.

Após a primeira análise, com avaliação dos títulos, 28 artigos na PUBMED foram considerados elegíveis e 22 foram para a segunda fase desta revisão, que consistiu na leitura dos resumos. Após avaliação dos resumos, os estudos que pareciam preencher os critérios de inclusão foram lidos na íntegra. Nesta etapa, a revisão foi efetuada independentemente por Três pesquisadores. Ao final, 12 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão.



**Quadro 1.** Diagrama de fluxo do PRISMA 2020 sobre a extração das pesquisas dos bancos de dados, registros e outras fontes.

## Desenvolvimento

Dos doze estudos incluídos para avaliação do texto completo (Quadro 1), alguns

destacaram que os polimorfismos estudados e que constam na (Tabela 1) tem influência sobre o quadro clínico em pacientes com Diabetes.

Título	Autor (es)	Metodologia	Amostra Idade	Principais resultados
Flutuações glicêmicas causadas por COVID-19: Resultados do monitoramento contínuo de glicose	Shen, Yun et al	Estudo Série de Casos	31 indivíduos	Foi observado maior flutuação glicêmica, especialmente excursões pós-prandiais em pacientes não diabéticos com COVID-19, quando comparados a indivíduos saudáveis.
Controle da glicose com pâncreas artificial em paciente grave com COVID-19 em oxigenação por membrana extracorpórea: relato de caso	Hinoue et al.	Relato de Caso	01 indivíduo 66 anos	Constatado que infecção por COVID-19 está associada a um aumento notável de Cetoacidose Diabética concomitante.
Características glicêmicas e resultados clínicos de pacientes com COVID-19 hospitalizados nos Estados Unidos	Bode et al.	estudo observacional retrospectivo	1.122 pacientes	Pacientes com hiperglicemia não controlada tiveram uma taxa de mortalidade particularmente alta.
O polimorfismo de inserção / deleção do gene da enzima conversora da angiotensina-1 pode estar associado à gravidade clínica do COVID-19: um estudo de coorte prospectivo	Gunal et al.	Estudo de coorte prospectivo	90 pessoas	O polimorfismo genético da ACE pode estar associado com a gravidade da COVID-19

A hiperglicemia de admissão em não diabéticos prediz mortalidade e gravidade da doença em COVID-19: uma análise agrupada e um meta-resumo da literatura	Sachdeva et al	Pesquisa bibliográfica	----- -----		Observado o risco aumentado de doença crítica ou COVID-19 grave e mortalidade em pacientes que apresentavam níveis elevados de glicose e sem história prévia de diabetes, em comparação com aqueles com níveis normais de glicose.
Hiperglicemia na admissão como preditor de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19, independentemente do status de diabetes: dados do Registro SEMI-COVID-19 da Espanha	Carrasco-Sánchez et al	Estudo multicêntrico retrospectivo	11.312 indivíduos ≥18 anos		A Hiperglicemia na admissão foi um preditor independente de progressão para condição crítica e mortalidade por todas as causas em pacientes não críticos hospitalizados com COVID-19.
Diabetes and COVID-19: Global and Regional Perspective	Jeong et al	Pesquisa Bibliográfica	----- -----		Diabetes leva a um pior prognóstico do COVID-19
Is diabetes mellitus a risk factor for Coronavirus Disease 19 (Covid-19)?	Pugliese et al	Pesquisa Bibliográfica	----- -----		Diabetes não é fator de risco para COVID-19, mas piora seu desfecho.
Does Inpatient Hyperglycemia predict a worse outcome in Covid-19 Intensive Care Unit Patients?	Saand et al	Estudo Coorte Retrospectivo	495 indivíduos Idade média 68 anos		Hiperglicemia está associada a piora do prognóstico da Covid-19. Controle da glicemia pode melhorar resultados.
The impact of type 2 diabetes and its management on the prognosis of patients with severe COVID-19	Xu et al	Estudo Série de Casos	114 indivíduos		Diabetes tipo 2 agravou Covid-19. Glicemia plasmática em jejum >11,1 mmol/L e uso de glicocorticoide se mostraram fatores de risco.
Could Exogenous Insulin Ameliorate the Metabolic Dysfunction Induced by Glucocorticoids and COVID-19	Whyte et al	Pesquisa Bibliográfica	----- -----		Uso de corticosteroides no tratamento do Covid-19 tem potencial de aumentar a resistência insulínica.
Impacto do polimorfismo I / D do gene da enzima conversora de angiotensina 1 (ACE1) na gravidade de pacientes com COVID-19	Verma et al	Estudo Coorte	269 pessoas		Polimorfismo da ACE1 tem potencialidade de explicar a suscetibilidade da resposta à infecção por SARS-CoV-2 do hospedeiro

Tabela 1: Artigos extraídos para subsídio da análise e discussão.

## Hiperglicemia e diabetes e o prognóstico do COVID-19

Entre os resultados encontrados, destaque-se estudos clínicos e metanálises

apontando que a diabetes é um fator de risco para progressão do COVID-19 em quadros graves, com aumento da necessidade de tratamento intensivo, uso de ventilação mecânica e desenvolvimento de SRAG<sup>16,17,18</sup>. Em conformidade, a hiperglicemia, se mostrou como fator que leva a maior uso de ventilação mecânica e maior mortalidade, independentemente da existência prévia de diabetes, embora a doença seja um fator de risco para hiperglicemia<sup>12,17,19</sup>. Além de que se suspeita que a hiperglicemia pode levar a um estado de maior replicação viral<sup>19</sup>. Pacientes com DM têm um risco aumentado de necessitar de cuidados intensivos na unidade de terapia intensiva, de ventilação mecânica invasiva ou de mortalidade após infecção por SARS-CoV-29<sup>1</sup>.

### **Hemoglicoteste (HGT) e monitorização da glicemia**

Desta forma, como se verifica que a COVID-19 tem se relacionado com descontrole glicêmico (JEONG et al. 2020), alguns estudos mostram que a glicemia de jejum na admissão do paciente foi fator preditor de gravidade no Covid-19<sup>16,19,20</sup>. Além de que o controle glicêmico rígido se mostrou um fator protetor para paciente com hiperglicemia<sup>17,18</sup>. Em

conformidade, o estado hiperglicêmico piora a gravidade da doença, aumenta a necessidade de hospitalização, ventilação mecânica e prolonga o tempo de internação<sup>17,19</sup>.

Como sugere KESAVADEV<sup>12</sup>, a glicemia deve ser medida em todos os pacientes hospitalizados e pode ser considerada como quinto sinal vital e a variabilidade da glicose sanguínea deve ser levada em consideração no protocolo de tratamento para diminuir a mortalidade em indivíduos sem diabetes.

### **Insulina e controle glicêmico**

Quanto ao controle glicêmico, o uso da insulina tem se mostrado adequado para pacientes diabéticos<sup>20,17</sup>, sendo que a terapia de infusão contínua de insulina é o esquema preferido para pacientes de UTI com hiperglicemia, incluindo aqueles sem diagnóstico de diabetes, e para a maioria dos pacientes com crises hiperglicêmicas<sup>2</sup>. Ainda, estudos apontam que o controle glicêmico deficiente em pacientes com COVID-19 está associado a um maior risco de complicações ou letalidade<sup>13</sup>.

Nesse sentido, uma abordagem sugerida é o uso do pâncreas artificial, STG-55 (Nikkiso Co. Ltd., Tóquio, Japão), um dispositivo de



circuito fechado que realiza monitoramento contínuo da glicose no sangue usando uma veia periférica, mantém um nível de glicose no sangue alvo através da administração de insulina e glicose por via intravenosa<sup>22</sup>.

### **Hiperglicemia e inflamação**

Além de ser um estado pró-inflamatório e pró-coagulante verificado no DM<sup>23,16</sup>, a COVID-19 tem se mostrado capaz de elevar marcadores inflamatórios dos pacientes<sup>18,20</sup>, confirmando, então, se relacionar a alterações inflamatórias<sup>16</sup>. Mecanismos da hiperglicemia de curto prazo, que incluem alteração das defesas celulares do hospedeiro ao afetar a função leucocitária (fagocitose, quimiotaxia, explosão respiratória e atividade antimicrobiana) levando a infecções hospitalares e recuperação insuficiente<sup>4</sup>. Pacientes com hiperglicemia, independentemente da presença de diabetes evidente, tinham risco significativamente maior de sofrer de COVID-19 grave e de ter uma grande resposta inflamatória do que aqueles com normoglicemia<sup>21</sup>.

### **Covid-19 e Pâncreas**

Ainda de interesse no controle glicêmico, verifica-se que o pâncreas expressa o receptor ACE2, desta forma, o SARS-CoV-2

pode agredir as células das ilhotas, em especial as células betas<sup>18,20</sup>. Uma cascata inflamatória do ataque de SARS-CoV-2 ao pâncreas leva a disfunção das células beta<sup>19</sup>. Isso pode levar a um início de diabetes precipitado pelo COVID-19, verificado em especial por presença de hiperglicemia e flutuações glicêmicas<sup>5</sup>.

### **Covid-19, corticosteroides e hiperglicemia**

Quando se avalia o uso de glicocorticoides no tratamento do COVID-19, tem se verificado ser um fator de desregulação do controle glicêmico, mostrando um aumento da mortalidade dos pacientes, em especial diabéticos, que apresentam hiperglicemia e fazem uso desses medicamentos<sup>18,22</sup>. Além de que pacientes em uso de corticoides tem maior chance de apresentar hiperglicemia<sup>17</sup>. Isso se deve diante do fato de os glicocorticoides levarem a uma resistência hepática à insulina, resultando em aumento da produção hepática de glicose e induzirem resistência periférica à insulina, que reflete predominantemente a ação da insulina no músculo esquelético<sup>13,19</sup>.

### **Hiperglicemia e mortalidade**

Em comparação entre os pacientes com COVID-19, estudos em diversas nacionalidades mostram que os pacientes com diabetes

apresentam maior número de eventos severos e óbitos<sup>20</sup>, em especial, paciente com hiperglicemia mal controlada (glicemia maior que 140 mmol/L)<sup>20</sup>. Quando em comparação entre pacientes hospitalizados com COVID-19 sem diabetes, aqueles com a doença apresentam perfis e desfechos clínicos piores, como aumento da glicose sanguínea, da HbA1c, da contagem de leucócitos, da proteína C reativa de alta sensibilidade e da mortalidade<sup>1</sup>.

### **O polimorfismo genético e mortalidade**

Variações genéticas que modificam a morfologia da ACE1 e ACE2 podem estar relacionadas com aumento de suscetibilidade ou resistência ao vírus SARS-CoV-2<sup>14</sup>. A inserção ou deleção de íntrons no gene a ACE1 leva a mudança nas concentrações da expressão tecidual da ACE<sup>7</sup>, além de que se verificou diferentes apresentações genótípicas nas diferentes gravidades da Covid-19 (assintomática, leve e grave)<sup>7,8</sup>. A ocorrência de SRAG do SARS-CoV-2 é facilitada pela interação com a Enzima Conversora da Angiotensina-2 (ACE2) e possíveis polimorfismos na ACE2 podem ser um fator determinante na interação hospedeiro-proteína viral<sup>14</sup>.

## **Discussão**

---

Segundo o estudo de CARRASCO-SÁNCHEZ<sup>24</sup> a hiperglicemia na admissão independente de diabetes pré-existente é responsável por um alto índice de mortalidade de pacientes hospitalizados, comparado com pacientes normoglicêmicos. Também está associada a uma maior necessidade do uso de ventilação mecânica e na admissão à unidade de terapia intensiva. BODE<sup>25</sup> afirma, através de um estudo envolvendo 1.122 pacientes com COVID-19 em 88 hospitais dos EUA, que 38,5% tinham diabetes ou hiperglicemia não controlada. Nesse grupo combinado, uma taxa de mortalidade mais de quatro vezes maior foi observada em comparação com suas respectivas contrapartes sem diabetes ou hiperglicemia não controlada. Outro estudo populacional na Inglaterra mostrou uma taxa de mortalidade de 31,4% para pacientes com diabetes tipo 2 que sofrem de infecção por COVID-19<sup>26</sup>.

No entanto, as pesquisas na área são iniciais e sem dados clínicos comprobatórios. Em um estudo realizado no Hospital Leishenshan na cidade de Wuhan, China, em 2021, comparou dois grupos divididos em

pacientes com COVID-19 leve (13), saudáveis com monitoramento contínuo de glicose (18). Todos esses participantes receberam um regime alimentar padronizado. Foi possível observar que os perfis glicêmicos dos indivíduos previamente normoglicêmicos (por exemplo, TAR > 140 mg / dL: 13,9%) não podem mais ser considerados "normais" após a infecção por COVID-19, especialmente no estado pós-prandial. Consequentemente, a medição da glicose pós-prandial é garantida para lidar melhor com a carga da hiperglicemia nesses pacientes. A maior flutuação glicêmica e a exposição à hiperglicemia foram associadas ao COVID-19 entre indivíduos previamente normoglicêmicos, caracterizados com tolerância à glicose potencialmente prejudicada<sup>5,21</sup>.

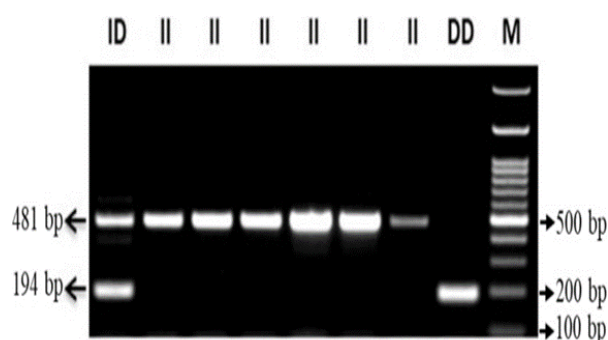
O agravamento clínico destes pacientes acontece devido a indução de um estado inflamatório no organismo devido a hiperglicemia, diretamente relacionada a resposta imune associada ao coronavírus. Evidências relatam que a cada aumento de 2 mmol/L dos níveis de glicose no plasma em pacientes em jejum aumentam a gravidade do COVID-19, sendo estes diabéticos ou não diabéticos, com uma maior severidade neste

último grupo<sup>27</sup>. Diante disso, durante a epidemia surgiram algumas opções de controle glicêmico como exemplo, a utilização de um pâncreas artificial<sup>22</sup>.

Em análise na Turquia com 90 pessoas (30 assintomáticas, 30 casos leves e 30 casos graves) todas com COVID-19, confirmadas através de RT-qPCR, foi investigado a relação entre o polimorfismo I (inserção) / D (deleção) do genótipo da ECA1 e a gravidade clínica do COVID-19. Os genótipos da ACE foram determinados por reação em cadeia da polimerase (PCR) e eletroforese em gel de agarose (Figura 1). O genótipo ACE1 II foi o genótipo dominante (50%) em pacientes assintomáticos, enquanto o genótipo DD foi o genótipo dominante (63,3%) na doença grave. O genótipo ACE II foi protetor contra COVID-19 grave. Além disso, idade avançada, diabetes mellitus e presença de doença cardíaca isquêmica foram fatores de risco independentes para COVID-19 grave<sup>7</sup>.

De acordo com VERMA<sup>8</sup>, em um estudo realizado na Índia com 269 pessoas com Covid-19 confirmados com RT-PCR e genotipados para o polimorfismo ACE1 I/D usando a reação em cadeia da polimerase, conclui que o genótipo

ACE1 pode impactar na incidência e o resultado clínico do COVID-19 e servir como um marcador preditivo para o risco e a gravidade do COVID-19. A presença de diabetes e hipertensão foram significativamente maiores em pacientes com COVID-19 grave, além da presença do alelo D no genótipo da ACE1. Isso sugere que polimorfismo ACE I/-D pode ser uma ferramenta útil para prever o desenvolvimento da doença e pode ter uma influência nos resultados do tratamento contra o COVID-19 para estabelecer um desenvolvimento terapêutico de base populacional.



**Figura 1.** Gel de agarose mostrando produtos de PCR diferentes genótipos de ACE1 / D (II: 481 bp; ID: 481, 194 bp; DD: 194 bp) M: DNA Ladder (100 bp) Fonte: Verma et al 2021

Uma das possíveis explicações para a maior gravidade dos pacientes com diabetes é que possam ocorrer variações nos genes do receptor ACE2<sup>28</sup>. Estudos populacionais têm relatado polimorfismo na ACE2 e associando

essas diferenças com maior risco para diabetes e hipertensão<sup>14</sup>. Isso poderia ocorrer uma vez que alguns aminoácidos substituídos podem aumentar ou diminuir a localização do ACE2 pelo vírus. Em especial, estudo com simulação computacional demonstrou essa possibilidade<sup>14</sup>. Importante frisar que ainda não foi verificada ocorrência de alguma variação que iniba a infecção do vírus<sup>14,29</sup>.

No entanto, no estudo de GÓMEZ<sup>30</sup> realizado na Espanha com 204 pacientes com COVID-19, sendo 137 casos não graves, 67 casos graves em UTI e 536 controles pareados por idade, avaliou os polimorfismos da ACE1, inserção/-deleção, e da ACE2, através do polimorfismo rs2285666. As frequências das variáveis foram comparadas entre os grupos por regressão logística. Também foi sequenciado os nucleotídeos codificadores de ACE2 em um grupo de pacientes. Em análise com controles de mesma idade, os pacientes com COVID-19 não diferiram do polimorfismo da ACE2. Desta forma, o sequenciamento de ACE2 não mostrou ser um risco aumentado de desenvolver COVID-19, enquanto a hipertensão, hipercolesterolemia sexo masculino e o genótipo da ACE1 se

mostraram relevantes para risco de quadros graves de COVID-19.

## Conclusão

---

Devido à escassez de estudos relacionados ao tema nas bases de dados, faz-se necessário mais pesquisas que busquem correlacionar a influência das alterações glicêmicas, em pacientes com DM que se encontram internados e foram acometidos pela COVID-19. É essencial que as instituições adotem protocolo para controle glicêmico e com a colaboração da equipe multidisciplinar para o reconhecimento precoce da hiperglicemia. A adoção de medidas de controle através do uso de insulina regular endovenosa ou subcutânea, visam o rápido controle glicêmico a fim de evitar a superexpressão de ACE2 e consequentemente diminuição da propagação do vírus da COVID-19 e essas medidas auxiliam na prevenção de morbimortalidade destas pessoas. Além disso, é de grande importância a busca por maior

conhecimento na relação entre variações genóticas na ACE1 e ACE2 e casos graves da infecção por SARS-CoV-2, em especial devido ao fato de a ACE estar relacionado também a morbidades como DM e hipertensão arterial sistêmica, fatores de risco para agravamento da COVID-19. Os polimorfismos do gene ACE I / D, foram associados à gravidade da infecção por COVID-19. Embora a expressão do gene do receptor ACE2 possa afetar a suscetibilidade ao COVID-19, não há evidências de que os polimorfismos do gene ACE ou ACE2 estejam diretamente associados à gravidade do COVID-19.

## Agradecimentos

---

Agradecemos a contribuição de todos os autores que participaram efetivamente na elaboração do manuscrito. A disponibilidade de dados e materiais, os termos de busca utilizados para esta revisão estão disponíveis no material suplementar desse artigo. Disponibilidade de código não aplicável.

## Referências

1. Liao, Yu-Huang et al. “Novel Molecular Evidence Relacionado a COVID-19 em Pacientes com Diabetes Mellitus.” *Journal of Clinical Medicine* vol. 9,12 3962. 7 de dezembro de 2020, doi: 10.3390 / jcm9123962.
2. Faulds, Eileen R et al. “Facilitadores e barreiras à implementação de enfermagem do monitoramento contínuo da glicose (CGM) em pacientes criticamente enfermos com COVID-19.” **Prática endócrina: jornal oficial do American College of Endocrinology e da American Association of Clinical Endocrinologists** vol. 27,4 (2021): 354-361. doi: 10.1016 / j.eprac.2021.01.011.
3. Badr M, Oliveira B, Abdallah K, et al. Effects of Methylprednisolone on Ventilator-Free Days in mechanically Ventilado Pacientes com acute respiratory distress syndrome and COVID-19: A Retrospective Study. **Journal of Clinical Medicine**. 2021; 10 (4): 760. <https://doi.org/10.3390/jcm10040760>.
4. Vargas-Vázquez A., Bello-Chavolla O. U, Ortiz-Brizuela E, et al Impacto do diabetes tipo 2 não diagnosticado e pré-diabetes na gravidade e mortalidade para infecção por SARS-CoV-2. **BMJ Open Diabetes Research and Care** 2021; 9: e002026. doi: 10.1136 / bmjdc-2020-002026.
5. Shen, Yun et al. “Flutuações glicêmicas causadas por COVID-19: resultados do monitoramento contínuo da glicose.”. **Obesity medicine** vol. 22 (2021): 100328. doi: 10.1016 / j.obmed.2021.100328.
6. Karakas, Celik, S, Cakmak Genc, G, Piskin, N, et al. Polimorfismos de ACE (I / D) e gene do receptor ACE2 (Rs2106809, Rs2285666) não estão relacionados ao curso clínico de COVID-19: Um estudo de caso. *J Med Virol*. 2021; 93: 5947 - 5952. <https://doi.org/10.1002/jmv.27160>
7. Gunal O, Seze O, Ustun G. U. et al. Angiotensin-converting enzyme-1 gene insertion/deletion polymorphism may be associated with COVID-19 clinical severity: a prospective cohort study. **Ann Saudi Med** 41(3):141-146. DOI: 10.5144/0256-4947.2021.141.
8. Verma, Sushma et al. “Impacto do polimorfismo I / D do gene da enzima conversora de angiotensina 1 (ACE1) na gravidade de pacientes com COVID-19.” **Infecção, genética e evolução: jornal de epidemiologia molecular e genética evolutiva em doenças infecciosas** vol. 91 (2021): 104801. doi: 10.1016 / j.meegid.2021.104801].
9. Kayina C. A, Maitra S, Anand R. K, Ray B. R, Baidya D. K, Subramaniam R. SARS-CoV-2 Infection Presenting with Hyperglycemia and Ketosis: A Case Series of Three Diabetic Patients. *Indian. J Crit Care Med*. 2020 Nov;24(11):1141-1142. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23595. PMID: 33384527; PMCID: PMC7751029. Barron E., Bakhai C., Kar P. et al. Type 1 and Type 2 Diabetes and COVID-19 Related Mortality in England: A Whole Population Study. NHS England. 2020. <https://www.england.nhs.uk/publication/type-1-and-type-2-diabetes-and-covid-19-related-mortality-in-england/>
10. Ditkowsky, Jared et al. “Infecção por SARS-CoV-2 e taxas associadas de cetoacidose diabética em um departamento de emergência da cidade de Nova York.”. **The Western Journal of Emergency Medicine** vol. 22,3 599-602. 25 de maio. 2021, doi: 10.5811 / westjem.2021.2.49634.
11. Trottein, François; Sokol, Harry. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. **Cell Reports**, v. 32, n. 3, p. 107915, 2020.
12. Kesavadev J., Misra A, Saboo B. et al. Blood glucose levels should be considered as a new

- vital sign indicative of prognosis during hospitalization. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 1, p. 221–227, 2021.
13. Song S, Zhang S, Wang Z, et al. Associação entre a alteração longitudinal nos níveis anormais de glicose no sangue em jejum e o resultado de pacientes com COVID-19 sem diagnóstico prévio de diabetes. **Fronteiras em Endocrinologia**. 2021; 12: 640529. DOI: 10.3389/fendo.2021.640529.
  14. Sayed, Shomoita. “COVID-19 e diabetes; Possível papel do polimorfismo e aumento da telemedicina.” **Diabetes de atenção primária** vol. 15,1 (2021): 4-9. doi: 10.1016/j.pcd.2020.08.018.
  15. Santos C. M. C., Pimenta C. A. M., Nobre M.R. Cuce the PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 2007: 15, (3): 508-511.
  16. Pugliese, G., Vitale M., Resi V. et al. Is diabetes mellitus a risk factor for CoronaVirus Disease 19 (COVID-19)? **Acta Diabetologica**, v. 57, n. 11, p. 1275–1285, 2020.
  17. Saand A. R., Flores M., Kewan T. *et al.* Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? **Journal of Diabetes**, v. 13, n. 3, p. 253–260, 2021.
  18. Xu Z., Wang Z., Wang S. et al. The impact of type 2 diabetes and its management on the prognosis of patients with severe COVID - 19. **Journal of Diabetes**, v. 12, n. 12, p. 909–918, 2020.
  19. Whyte M. B., Vas P. R. J., Umpleby A.M. Could Exogenous Insulin Ameliorate the Metabolic Dysfunction Induced by Glucocorticoids and COVID-19? **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 649405, 2021.
  20. Jeong In-Kyung; Yoon Kun Ho; Lee Moon Kyu. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 166, p. 108303, 2020
  21. Zhang W, Li C, Xu Y. et al. Hyperglycemia and Correlated High Levels of Inflammation Have a Positive Relationship with the Severity of Coronavirus Disease 2019. **Mediators Inflamm**. 2021 Mar 18; 2021:8812304. doi: 10.1155/2021/8812304. PMID: 33814982; PMCID: PMC7977979.
  22. Hinoue T., Yatabe T., Fujiwara H. et al. Controle da glicose com pâncreas artificial em paciente grave com COVID-19 em oxigenação por membrana extracorpórea: relato de caso. **J Anesth** (2021). <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02965-1>
  23. Hotamisligil, Gökhan S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 2017.
  24. Carrasco-Sánchez, et al. Hiperglicemia na admissão como preditor de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19, independentemente do status de diabetes: dados do Registro SEMI-COVID-19 da Espanha. **Anais de Medicina**. 2021, vol. 53, n. 1, p. 103-116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1836566>.
  25. Bode B., Garrett V., Messler J. et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. [publicado online antes da impressão, em 9 de maio de 2020] **J. Diabetes Sci. Technol**. 2020 1932296820924469. doi: 10.1177 / 1932296820924469.
  26. Barron E., Bakhai C., Kar P. et al. Type 1 and Type 2 Diabetes and COVID-19 Related Mortality in England: A Whole Population Study. NHS England. 2020.

<https://www.england.nhs.uk/publication/type-1-and-type-2-diabetes-and-covid-19-related-mortality-in-england/>

27. Sachdeva S. et al. Hiperglicemia de admissão em não diabéticos prediz mortalidade e gravidade da doença em COVID-19: uma análise agrupada e um meta-resumo da literatura. **SN Compr. Clin. Med.** (2020) 2:2161–2166. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00575-8>.
28. Guilger-Casagrande, Barros M. C., Antunes V. A. N. et al. Perspectives and Challenges in the Fight Against COVID-19: The Role of Genetic Variability. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 150, 2021.
29. Othman H., Bouslama Z., Brandenburg J. T. et al. Interaction of the spike protein RBD from SARS-CoV-2 with ACE2: Similarity

with SARS-CoV, hot-spot analysis and effect of the receptor polymorphism. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 527, n. 3, p. 702–708, 2020.

30. Gómez, Juan et al. “Variantes do gene das enzimas de conversão da angiotensina (ACE, ACE2) e resultado do COVID-19.” **Gene** vol. 762 (2020): 145102. doi: 10.1016/j.gene.2020.145102.

### Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Reservado aos Editores

Data de submissão: 03/10/2022

Data de aprovação: 02/04/2023