



**COVID-19 E DIABETES MELLITUS: REPERCUSSÕES METABÓLICAS,
INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS**

**COVID-19 AND DIABETES MELLITUS: METABOLIC, INFLAMMATORY AND
OXIDATIVE REPERCUSSIONS**

Ana Karolinne da Silva Brito¹, Andreanne Gomes Vasconcelos², João Sammy Nery de Souza³, Mariana Helena Chaves⁴, Maria do Carmo de Carvalho e Martins⁵, Daniel Dias Rufino Arcanjo⁶.

¹Mestre em Farmacologia. Discente do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia-RENORBIO, Rede Nordeste de Biotecnologia, Universidade Federal do Piauí. Email: anaksbrito@gmail.com

²Doutora em Ciências Médicas. CEO da empresa de base tecnológica People&Science, professora do Centro Universitário do Distrito Federal (UDF) e Pesquisadora colaboradora do Núcleo de Pesquisa em Morfologia e Imunologia Aplicada - NuPMIA/UnB. Email: andreanne.vasconcelos@udf.edu.br

³Doutor em Química, Professor Associado do Departamento de Química, Universidade Federal do Piauí. Email: sammyner@ufpi.edu.br

⁴Doutora em Química Orgânica. Professora Titular do Departamento de Química, Universidade Federal do Piauí. Email: mariana@ufpi.edu.br

⁵Doutora em Ciências biológicas. Professora Titular do Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí. Email: carminhamartins@ufpi.edu.br

⁶Doutor em Biotecnologia. Professor Adjunto do Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí. Email: daniel.arcanjo@ufpi.edu.br

Recebido: 01/08/2023

Publicado: 08/05/2024

RESUMO

A doença do coronavírus (Covid-19) concomitante a presença do diabetes é associada a maior gravidade e aumento da mortalidade. Esta revisão se propõe a compreender as repercussões glicêmicas, inflamatórias e oxidativas envolvidas na interação entre Covid-19 e Diabetes mellitus. Trata-se de uma revisão narrativa elaborada a partir de buscas na base de dados PubMed (Medline) utilizando as palavras chaves “Covid-19” e “Diabetes mellitus”, cobrindo o período de 2020 a 2022. A hiperglicemia foi relacionada ao aumento da replicação do vírus, intensificação do processo inflamatório e presença de estresse oxidativo, contribuindo para a disfunção imunológica e alterações nos receptores de ECA2. Os hipoglicemiantes metformina, agonistas de receptor peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e os inibidores de SGLT-2 foram associados a menores taxas de mortalidade. O processo inflamatório e estresse oxidativo decorrem de mecanismos que incluem o comprometimento de vias contraregulatórias da inflamação; facilitação da entrada e ligação do vírus com receptor na superfície celular; superprodução de citocinas inflamatórias; aumento da produção de superóxido; aumento da produção de óxido nítrico; e liberação de ferro livre pela quebra da hemoglobina. O uso de antioxidantes destaca-se por constituir uma perspectiva promissora de tratamento.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Hiperglicemia. Espécies Reativas de Oxigênio.

COVID-19 E DIABETES MELLITUS: REPERCUSSÕES METABÓLICAS, INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS

ABSTRACT

Coronavirus disease (Covid-19) concomitant with diabetes is associated with greater severity and increased mortality. This review aims to understand the glycemic, inflammatory and oxidative repercussions involved in the interaction between Covid-19 and Diabetes mellitus. This is a narrative review based on searches in the PubMed database (Medline) using the keywords "Covid-19" and "Diabetes mellitus". Narrative and systematic reviews published in English between 2020 and 2022 were preferably included. Hyperglycemia was related to increased virus replication, intensification of the inflammatory process and presence of oxidative stress, contributing to immune dysfunction and changes in ACE2 receptors. The hypoglycemic agents metformin, glucagon-like peptide (GLP-1) receptor agonists and SGLT-2 inhibitors were associated with lower mortality rates. The inflammatory process and oxidative stress arise from mechanisms that include the impairment of counterregulatory pathways of inflammation; facilitation of virus entry and binding with receptor on the cell surface; overproduction of inflammatory cytokines; increased production of superoxide; increased production of nitric oxide; and release of free iron by the breakdown of hemoglobin. The use of antioxidants stands out as a promising treatment perspective.

Keywords: SARS-CoV-2. Hyperglycemia. Reactive Oxygen Species.

1 Introdução

A doença do coronavírus (Covid-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2, propagou-se rapidamente pelo mundo, e passou a ser um problema global de saúde pública por sua elevada taxa de transmissão e pela elevada morbimortalidade. Inicialmente foi considerada uma doença respiratória, mas consiste em doença com repercussões em diversos órgãos e sistemas orgânicos, incluindo coração, vasos sanguíneos, fígado, rins, sistema nervoso central e trato gastrointestinal (Guan et al., 2020; Peiris et al., 2021).

Várias comorbidades são consideradas como fatores de risco para o desenvolvimento de formas graves de Covid-19, incluindo o diabetes mellitus tipo 2 (Hu; Wang, 2021). O diabetes mellitus tipo 2, resultante de um estado de hiperglicemia crônica associada a deficiência secreção e/ ou ação da insulina (SBD, 2022), tem sido relacionado a piores desfechos da doença, sendo demonstrada ainda maior risco de morte por Covid-19 entre diabéticos com baixo controle glicêmico em relação àqueles com glicemia bem controlada (Zhu et al., 2020).

A presença de diabetes mellitus com baixo controle glicêmico parece estar associada com risco de maior gravidade e mortalidade por Covid-19. Além disso, risco de infecção pulmonar, Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda e falência de múltiplos órgãos é maior em indivíduos com diabetes ou tolerância diminuída a glicose (Varikasuvu et al., 2021).

A descompensação glicêmica combinada com o processo inflamatório exacerbado e desregulação da resposta imune pela infecção, podem agravar as alterações metabólicas e imunológicas pré-existentes no diabetes mellitus (Kang et al., 2020). Adicionalmente, a presença de hiperglicemia e resistência à insulina presentes no diabetes reforçam os mecanismos inflamatórios e oxidativos desencadeados pela infecção viral, fortalecendo as evidências de ligação entre a Covid-19 e Diabetes mellitus tipo 2 (Donath, 2021; Sharma et al., 2022).

Nesse contexto, compreender os mecanismos envolvidos na interação entre Covid-19 e Diabetes mellitus é primordial para encontrar os caminhos que possam levar a redução do risco de infecção por SARS-CoV-2 e da mortalidade a ela associada. Esta revisão tem por objetivo identificar as repercussões glicêmicas, inflamatórias e oxidativas envolvidas na infecção por SARS-CoV-2 associada ao Diabetes mellitus.

2 Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa com a proposta de reunir e sumarizar o conhecimento disponível em revisões narrativas e sistemáticas, dado o grande volume de revisões publicadas. As buscas foram realizadas na base de dados PubMed (Medline) utilizando como palavras chaves “Covid-19” e “Diabetes mellitus” conectadas pelo truncador “and”, utilizando filtros “review” e “systematic review”. Foram incluídos artigos de revisão e revisões sistemáticas publicados em inglês nos anos de 2020 a 2022 que explanassem os mecanismos envolvidos nas desregulações glicêmicas, inflamatórias e oxidativas presentes na coexistência do diabetes mellitus e infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, as listas de referências dos artigos encontrados também foram revisadas para identificar estudos adicionais elegíveis. A seleção foi feita após leitura dos títulos e resumos dos estudos disponíveis, sendo excluídos aqueles não se adequaram a proposta deste estudo.

3. Desregulação glicêmica e resistência à insulina na infecção por Covid-19 em diabéticos

A hiperglicemia característica do diabetes tem sido associada ao aumento da replicação do SARS-CoV-2 por seu efeito indutor da expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), receptor usado para a entrada do vírus em monócitos

COVID-19 E DIABETES MELLITUS: REPERCUSSÕES METABÓLICAS, INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS

acumulados no pulmão. Nesse processo também ocorre aumento da produção de espécies reativas de oxigênio mitocondriais com ativação do fator 1α 20 induzível por hipóxia e aumento da glicólise. A sustentação da replicação viral mediada pela hiperglicemia contribui para redução da disponibilidade de glicose para a célula e aumenta a necessidade de insulina (Codo et al., 2020; Lim et al., 2021; Pranata et al., 2021).

A hiperglicemia também é agravada pela invasão e danos às ilhotas pancreáticas causada pela ligação do SARS-CoV-2 com os receptores de ECA2 expressos nessas células, o que indica que o vírus pode causar hiperglicemia independente de diabetes mellitus pré-existente. A infecção das células beta pode causar aumento de angiotensina II e vasoconstrição levando a hipoperfusão das ilhotas de Langerhans, causando uma disfunção transitória com redução da produção de insulina e hiperglicemia. Esse mecanismo é reforçado no diabetes tipo 1 pela disfunção de células beta de origem imunológica ou idiopática, e no diabetes tipo 2 pelo esgotamento dessas células causada pela hiperinsulinemia compensatória. Não está claro, contudo, se os danos pancreáticos causados pelo SARS-CoV-2 são transitórios ou permanentes (Abranczyk et al., 2022; Gęca et al., 2022).

A resistência à insulina, por sua vez, aumenta graças a inflamação produzida pelo vírus, à medida que o infiltrado inflamatório pode afetar a captação de glicose no fígado e músculo esquelético. No diabetes, o estado inflamatório crônico de baixo grau preexistente é agravado pela infecção viral, reforçando a desregulação glicêmica e o comprometimento da sensibilidade periférica à insulina. Em combinação, esses processos contribuem para o aumento de marcadores inflamatórios, e conseqüentemente para o aumento do risco de complicações vasculares (Lim et al., 2021; Lima-Martínez et al., 2021).

A função do sistema imune também é afetada pela hiperglicemia. O aumento da produção de interferon gama ($IFN\gamma$), desencadeado pela infecção viral, intensifica a resistência à insulina por ativação de células *natural killer* (NK), exacerbando a resposta inflamatória no músculo esquelético e tecido adiposo, comprometendo adicionalmente a captação de glicose. A hiperinsulinemia compensatória, mecanismo que mantém a funcionalidade das células T CD8 por estímulo direto da insulina está comprometida no diabetes, assim como a atividade de células NK, que está diminuída em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 ou tolerância a glicose diminuída (Wang; Meng, 2020; Lim et al., 2021).

O uso da insulina no tratamento da forma grave da Covid em pacientes diabéticos, parece atenuar a expressão da ECA2, o que pode reforçar a importância do controle glicêmico na redução do risco de infecção (Muniyappa; Gubbi, 2020). O controle glicêmico usando infusão de insulina tem sido relacionado com redução de interleucina-6 (IL-6) e dímero D, bem como da gravidade da Covid-19 em pacientes com ou sem diabetes mellitus (Sardu et al., 2020).

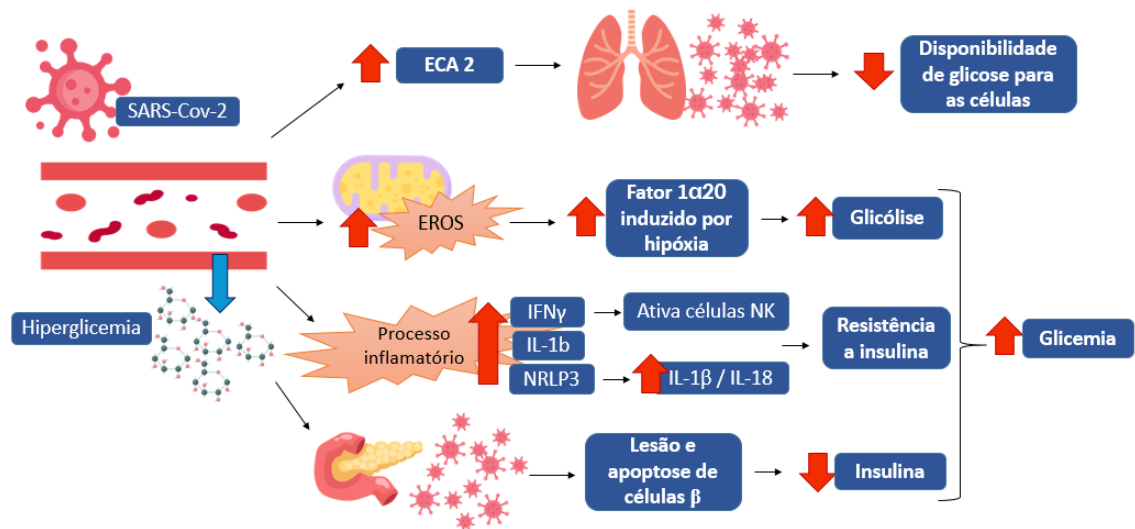
Contudo, o uso da insulina parece controverso, também sendo descrito possível relação com a pior evolução clínica. Isso porque, a insulina pode estimular a maturação de pró-Interleucina-16 de inflamassoma NLRP3 em macrófagos ativadas, que também são estimulados pelo SARS-CoV-2, exacerbando esse efeito (Dro et al., 2017; Donath, 2021). Os efeitos da infecção associados a hiperglicemia no metabolismo da glicose estão ilustrados na figura 1.

O uso de hipoglicemiantes orais tem sido proposto como alternativa ao uso da insulina com a finalidade de manter o controle glicêmico do paciente, porém também são descritos efeitos colaterais associados com seu uso. Nesse sentido, o uso de metilformina tem sido relacionado com aumento do risco de acidose láctica, e os inibidores de α -glicosidase e dipeptilpeptidase (DPP-4i) não apresentaram eficácia para casos graves. Ademais, o uso de sulfonilureias aumentou o risco de hiperglicemia, e os inibidores de proteínas de transporte de sódio-glicose isoforma 3 (SGLT-3) podem levar à cetoacidose. Além disso, medicamentos usados no tratamento da Covid-19 como corticosteroides sistêmicos e agentes antivirais parecem agravar a hiperglicemia (Donath, 2021; Lim et al., 2021).

Contudo, Nguyen et al. (2022) demonstrou em metanálise que os diferentes hipoglicemiantes apresentam diferentes desfechos entre pacientes diabéticos, sendo a metformina, agonista de receptor peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e inibidores de SGLT-2 associados a menores taxas de mortalidade enquanto que DPP-4i e insulina produziram maiores mortalidade. Sulfonilureia, tiazolidinediona e inibidores de alfa-glicosidase foram descritos como neutros em termos de mortalidade.

COVID-19 E DIABETES MELLITUS: REPERCUSSÕES METABÓLICAS, INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS

Figura 1. Repercussões da Covid 19 e hiperglicemia no metabolismo da glicose



4. Inflamação e estresse oxidativo na interação entre Covid-19 e Diabetes Mellitus

A infecção pelo SARS-Cov-2 ocorre principalmente pela invasão celular usando o receptor ECA2, cuja principal função é contrarregular o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e produzindo efeitos anti-inflamatório, antifibrótico e vasodilatador. No diabetes mellitus é descrito o aumento da expressão de ECA2 no pulmão, bem como aumento da protease Furim circulante, envolvida na facilitação da entrada do vírus na célula pela clivagem dos domínios S1 e S2, o que pode contribuir para ao aumento do risco da infecção pelo novo coronavírus em diabéticos (Wang; Meng, 2020; Sayed, 2021).

A hiperglicemia tem sido associada à facilitando da ligação do vírus com o receptor, através da glicosilação do receptor ECA2 na membrana, alterando sua estrutura (Abranczyk et al., 2022). Esse dado corrobora em parte com os achados de que indivíduos hiperglicêmicos ou diabéticos tem maior predisposição à infecção e ao desenvolvimento de doença de maior gravidade (Lim et al., 2021). Estudos em diferentes populações reportaram vários polimorfismos nos genes da ECA2 que foram associados a maior risco de desenvolver diabetes mellitus e hipertensão, e esses polimorfismos podem ter impacto na entrada viral das células hospedeiras, acelerando ou impedindo a detecção da ECA2 pelo vírus (Sayed, 2021).

A ligação do vírus à ECA2 resulta em redução da expressão deste receptor na superfície das células epiteliais alveolares, o que impede a degradação da angiotensina II em angiotensina1-7. Isso produz efeitos pró-inflamatórios pela sinalização da angiotensina II em excesso ligada ao receptor de Angiotensina II tipo 1 (AT1R) e o compromete os efeitos

Ana Karolinne da Silva Brito, Andreanne Gomes Vasconcelos, João Sammy Nery de Souza, Mariana Helena Chaves, Maria do Carmo de Carvalho e Martins, Daniel Dias Rufino Arcanjo

anti-inflamatórios exercidos pela ligação da angiotensina1-7 ao receptor MasR, conduzindo a ativação do sistema imunológico e produzindo inflamação (Govender et al., 2021).

Esses mecanismos são agravados pelo diabetes mellitus, uma vez que a doença em si induz disfunção pulmonar, caracterizada por redução dos volumes pulmonares, e da complacência, e aumento da resistência das vias aéreas. Essa disfunção relaciona-se com a hiperglicemia e resistência à insulina, os quais induzem alterações estruturais no tecido pulmonar por glicosilação de suas proteínas e aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, contribuindo para o colapso do tecido (Lecube et al., 2017).

O estresse metabólico desencadeado pelo excesso de glicose no diabetes descompensado também tem papel importante na hiperinflamação e desregulação imune. Esse quadro conduz a aumento da ativação de IL-1b, da proliferação linfocitária e do sistema complemento, além de prejudicar a função de monócitos, macrófagos e células NK, inibir a fagocitose, reduzir a atividade de macrófagos e a quantidade de interferon (IFN- γ). O interferon antiviral tem seu efeito suprimido pela hiperglicemia, levando a diminuição de quimiotaxia de neutrófilos, o que pode estar associado à maior gravidade da infecção nesses pacientes (Narasimhulu; Singla, 2022; Geça et al., 2022).

Adicionalmente, a hiperglicemia induz diretamente o inflamassoma NRLP3, um importante componente do sistema imunológico responsável pela ativação da caspase-1 e da secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β / IL-18. O SARS-CoV-2 parece também ativar o inflamassoma NRLP3, o que pode exacerbar o processo inflamatório (Donath, 2021).

A ativação inflamatória ocorre após apoptose ou necrose das células infectadas. O SARS-CoV-2 causa hiperinflamação por ativação excessiva de macrófagos, que pode suprimir as células T. Ocorre também infecção de linfócitos T CD4 e CD8, produzindo apoptose e linfocitopenia. Em conjunto, esse processo implica em aumento rápido de inúmeras citocinas inflamatórias, desencadeando uma tempestade de citocinas (Wang; Meng, 2020).

A tempestade de citocinas é frequentemente observada em formas graves de Covid-19 grave com descompensação glicêmica. Nesses casos, ocorre liberação descontrolada de citocinas mediada pela hiperglicemia, que causa o aumento na produção de macrófagos inflamatórios, desregulando a relação entre células T e macrófagos. O aumento de IL-6, IL-2R, TNF α , IL-10, proteína C reativa (PCR), dímero D e ferritina, induzem ativação contínua

COVID-19 E DIABETES MELLITUS: REPERCUSSÕES METABÓLICAS, INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS

das células T auxiliares tipo 1 e em última instância, a super-ativação imunológica (Lim et al., 2021).

O estresse oxidativo é considerado um dos elementos chave na relação entre Covid-19 e diabetes mellitus. O aumento das espécies reativas de oxigênio (EROS) no diabetes ocorre por diversas vias que incluem aumento da atividade de NAPH oxidases, da produção intracelular de produtos finais de glicação avançada (AGES), do fluxo da via do poliol e da atividade da via de hexosamina. Em conjunto, essas alterações metabólicas apresentam efeito acumulativo na superprodução de superóxido na mitocôndria, induzindo à disfunção endotelial (Stadler, 2012; Kountouri et al., 2021).

As alterações das vias oxidativas mediadas pela hiperglicemia e a resistência a insulina também induzem dano ao glicocálice, camada superficial do endotélio, aumentando ainda mais a adesão de leucócitos e células inflamatórias. Tendo em vista o papel do SARS-CoV-2 em causar dano direto às células endoteliais, esses processos quando concomitantes comprometem a microcirculação e a função endotelial, contribuindo na patogênese da forma grave da Covid-19 (Kazakou et al., 2022).

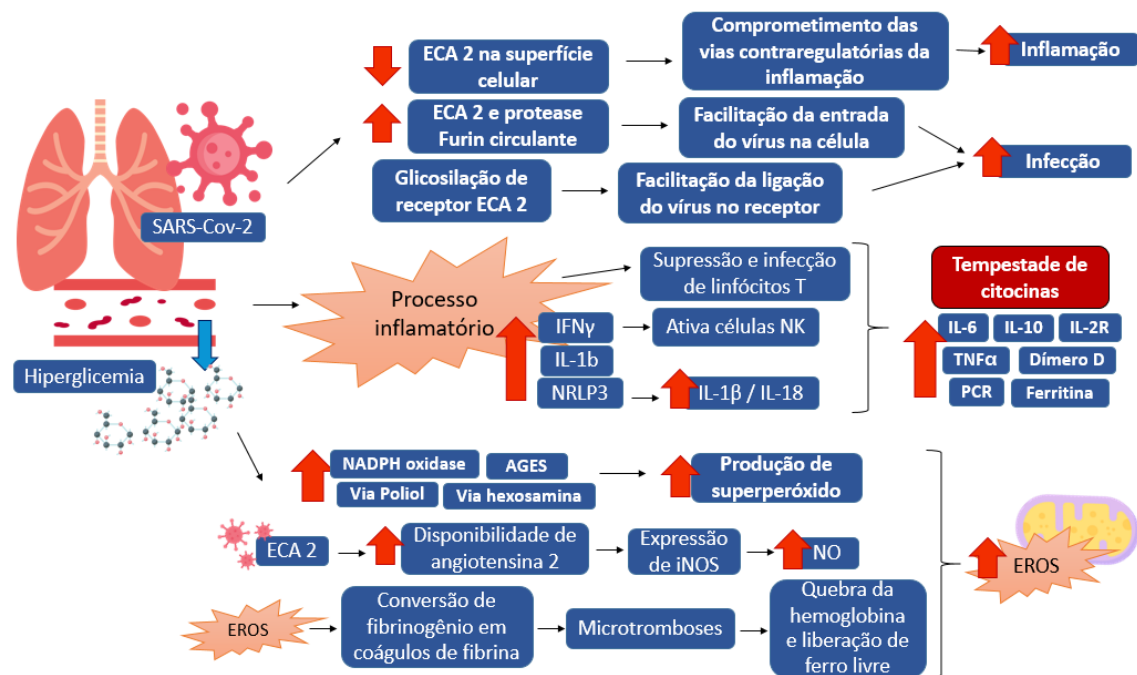
Na infecção por Covid-19, a elevada afinidade do vírus pela ECA2 aumenta a disponibilidade de angiotensina II, induzindo a NADPH oxidase, que associada a tempestade de citocinas reduz a disponibilidade de óxido nítrico piorando a inflamação, a disfunção endotelial e o estresse oxidativo. Adicionalmente, as EROS induzem a expressão de iNOS por ativação de NFkB e aumento de óxido nítrico resultando em hipóxia citopática que agrava à produção de EROS na cadeia respiratória mitocondrial. As EROS também levam a produção de mais citocinas pró-inflamatórias que ativam ciclo vicioso entre macrófagos e produção de EROS (Kountouri et al., 2021; Narasimhulu; Singla, 2022). Esse processo é agravado no diabetes tendo em vista o efeito da hiperglicemia em reduzir a disponibilidade de NO (Kazakou et al., 2022).

As EROS podem ainda converter o fibrinogênio plasmático em coágulos de fibrina produzindo microtromboses, além de causar ataques a grupamentos heme da hemoglobina, liberando o ferro livre e aumentando o estresse oxidativo. Na infecção por Covid-19, as proteínas de superfície do SARS-CoV-2 parecem ter maior afinidade pela hemoglobina glicada, uma forma desoxigenada que está aumentada no diabetes mellitus, mecanismo que pode estar relacionado com maior vulnerabilidade de pacientes hiperglicêmicos ao SARS-CoV-2 e que precisa ser melhor esclarecido (Sharma et al., 2022; Kountouri et al., 2021). As

repercussões inflamatórias e oxidativas da associação da hiperglicemia com a infecção com o SARS-CoV-2 estão apresentados na figura 2.

O uso de substâncias que apresentem efeito antioxidante é sugerido como alternativa de tratamento que pode contribuir para a redução do risco de complicações em pacientes diabéticos infectados com SARS-Cov-2 (Soto et al., 2020). Fitoquímicos como os flavonoides e polifenóis apresentaram efeitos em inibir a multiplicação do SARS-CoV-2, reduzir o dano oxidativo, reduzir a tempestade de citocinas, além de melhorar parâmetros clínicos, como tempo de internação e intensidade dos sintomas, sendo apontados como uma possível perspectiva de tratamento (Lv; Lv, 2021; Paul et al., 2022).

Figura 2. Repercussões inflamatórias e oxidativas da Covid-19 associada a hiperglicemia



5. Conclusões

Diversas evidências apontam para uma relação entre Covid-19 e Diabetes mellitus, em que um reforça os efeitos patológicos do outro por mecanismos que envolvem hiperglicemia, inflamação, estresse oxidativo e desregulação imunológica. O controle glicêmico com o uso de fármacos hipoglicemiantes é essencial no manejo da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com diabetes mellitus, sendo a metformina, os agonistas de receptor peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e os inibidores de SGLT-2 associados a

COVID-19 E DIABETES MELLITUS: REPERCUSSÕES METABÓLICAS, INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS

menores taxas de mortalidade. O uso de antioxidantes destaca-se por constituir uma perspectiva promissora de tratamento.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brasília, DF, Brasil) pelo suporte financeiro através do Edital nº 11/2020 - CAPES - Fármacos e Imunologia (Processo: 88887.507221/2020-00) no âmbito do Programa Estratégico Emergencial de Prevenção e Combate a Surtos, Endemias, Epidemias e Pandemias (CAPES-Epidemias).

Referências

- ABRAMCZYK, U.; NOWACZYŃSKI, M.; SŁOMCZYŃSKI, A.; WOJNICZ, P.; ZATYKA, P.; KUZAN, A. . Consequences of COVID-19 for the Pancreas. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 864, p. 1-14, 2022. doi: 10.3390/ijms23020864.
- CODO, A. C.; DAVANZO, G. G.; MONTEIRO, L. B.; SOUZA, G. F.; MURARO, S. P.; VIRGILIO-DA-SILVA, J. V. *et al.* Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis- dependent axis. *Cell Metabolism*, v. 32, n. 3, p. 437–446.e5, 2020. doi:10.1016/j.cmet.2020.07.007
- DONATH, M.Y. Glucose or Insulin, Which Is the Culprit in Patients with COVID-19 and Diabetes? *Cell Metabolism*, v.33, n.1, p. 2-4, 2021. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.015.
- DROR, E.; DALMAS, E.; MEIER, D. T., WUEEST, S.; THÉVENET, J.; THIENEL, C. *et al.* Postprandial macrophage-derived IL-1b stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nature Immunology*, v. 18, n. 3, 283–292, 2017. doi:10.1038/ni.3659
- GEÇA, T.; WOJTOWICZ, K.; GUZIK, P.; GÓRA, T. Increased Risk of COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus-Current Challenges in Pathophysiology, Treatment and Prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 6555, p. 1-17, 2022. doi: 10.3390/ijerph19116555.
- GOVENDER, N.; KHALIQ, O. P.; MOODLEY, J.; NAICKER, T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Primary Care Diabetes*, v. 15, n. 4, p. 629-634, 2021. doi: 10.1016/j.pcd.2021.04.004.
- GUAN, W.; NI, Z.; HU, Y.; LIANG, W.; OU, C.; HE, J. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

Ana Karolinne da Silva Brito, Andreanne Gomes Vasconcelos, João Sammy Nery de Souza, Mariana Helena Chaves, Maria do Carmo de Carvalho e Martins, Daniel Dias Rufino Arcanjo

HU, J.; WANG, Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*, v. 67, n. 3, p. 255-266, 2021. doi: 10.1159/000513400.

KANG, Y.; CHEN, T.; MUI, D.; FERRARI, V.; JAGASIA, D.; SCHERRER-CROSBIE, M. *et al.* Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*, v.106, n. 15. p. 1132-1141, 2020. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056.

KAZAKOU, P.; LAMBADIARI, V.; IKONOMIDIS, I.; KOUNTOURI, A.; PANAGOPOULOS, G.; ATHANASOPOULOSET, S. *et al.* Diabetes and COVID-19: A Bidirectional Interplay. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, v. 13, n. 780663, p. 1-12, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.780663.

KOUNTOURI, A.; KORAKAS, E.; IKONOMIDIS, I.; RAPTIS, A.; TENTOLOURIS, N.; DIMITRIADIS, G.; LAMBADIARI, V. Type 1 Diabetes Mellitus in the SARS-CoV-2 Pandemic: Oxidative Stress as a Major Pathophysiological Mechanism Linked to Adverse Clinical Outcomes. *Antioxidants (Basel)*, v. 10, n. 752, p. 1-20, 2021. doi: 10.3390/antiox10050752.

LECUBE, A.; SIMÓ, R.; PALLAYOVA, M.; PUNJABI, N. M.; LÓPEZ-CANO, C.; TURINO, C. *et al.* Pulmonary function and sleep breathing: two new targets for type 2 diabetes care. *Endocrine Reviews*, v. 38, n. 6, p. 550–573, 2017. doi: 10.1210/er.2017-00173.

LIM, S.; BAE, J.H.; KWON, H.S.; NAUCK, M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 17, p. 11–30, 2021. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4.

LIMA-MARTÍNEZ, M. M.; BOADA, C. C.; MADERA-SILVA, M. D.; MARÍN, W.; CONTRERAS, M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)*, v. 33, n. 3, p. 151-157, 2021. doi: 10.1016/j.artere.2021.04.004

LV, Z.; LV, S. Clinical characteristics and analysis of risk factors for disease progression of COVID-19: A retrospective Cohort Study. *International Journal of Biological Sciences*, v. 17, n. 1, p. 1-7, 2021. doi:10.7150/ijbs.50654.

MUNIYAPPA, R.; GUBBI, S. COVID-19 pandemic, coronaviruses and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism*, 318, E736–E741, 2020. doi:10.1152/ajpendo.00124.2020.

NARASIMHULU, C. A.; SINGLA, D. K. Mechanisms of COVID-19 pathogenesis in diabetes. *American Journal of Physiology -Heart and Circulatory Physiology*, v. 323, n. 3, p. H403-H420, Sep, 2022. doi: 10.1152/ajpheart.00204.2022.

NGUYEN, N. N.; HO, D. S.; NGUYEN, H. S.; HO, D. K. N.; LI, H. Y.; LIN, C. Y. *et al.* Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*, v. 131, n. 155196, p. 1-17, 2022. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155196.

COVID-19 E DIABETES MELLITUS: REPERCUSSÕES METABÓLICAS, INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS

PAUL, A. K. HOSSAIN, M. K.; MAHBOOB, T.; NISSAPATORN, V.; WILAIRATANA, P.; JAHAN, R. *et al.* Does Oxidative Stress Management Help Alleviation of COVID-19 Symptoms in Patients Experiencing Diabetes? *Nutrients*, v. 14, n. 2, p. 1-17, 2022. doi: 10.3390/nu14020321.

PEIRIS, S.; MESA, H.; AYSOLA, A.; MANIVEL, J.; TOLEDO, J.; BORGES-SA, M.; ALDIGHERI, S.; REVEIZ, L. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*, v. 16, n. 4, p. 1-18, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0250708.

SARDU, C.; D'ONOFRIO, N.; BALESTRIERI, M. L.; BARBIERI, M.; RIZZO, M. R.; MESSINA, V. *et al.* Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care*, 43, 1408–1415, 2020. doi: 10.2337/dc20-0723.

SAYED, S. COVID-19 and diabetes: Possible role of polymorphism and rise of telemedicine. *Primary Care Diabetes*, v. 15, p. 4-9, 2021. doi: 10.1016/j.pcd.2020.08.018.

SHARMA, P.; BEHL, T.; SHARMA, N.; SINGH, S.; GREWAL, A. S.; ALBARRATI, A.; ALBRATTY, M. *et al.* COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 151, n. 113089, p. 1-10, 2022. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113089.

STADLER, K. Oxidative stress in diabetes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 771, p. 272–287, 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-5441-0_21.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2022. doi: 10.29327/557753. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/indice/>>.

SOTO, M. E.; GUARNER-LANS, V.; SORIA-CASTRO, E.; MANZANO PECH, L.; PÉREZ-TORRES, I. Is Antioxidant Therapy a Useful Complementary Measure for Covid-19 Treatment? An Algorithm for Its Application. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 56, n. 386, p. 1-29, 2020. doi: 10.3390/medicina56080386.

VARIKASUVU, S. R.; DUTT, N.; THANGAPPAZHAM, B.; VARSHNEY, S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Primary Care Diabetes*, v. 15, p. 24-27, 2021. doi: 10.1016/j.pcd.2020.08.015.

WANG, J.; MENG, W. COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia. *Molecular and Cellular Biology*, v. 12, n. 12, p. 958-963, 2020. doi: 10.1093/jmcb/mjaa054.

ZHU, L.; SHE, Z. G.; CHENG, X.; QIN, J. J.; ZHANG, X. J.; CAI, J. *et al.* Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, v. 31, n. 6, p. 1068-1077, 2020. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.