



e-ISSN 2446-8118

OBESIDADE, COMORBIDADES E COVID19: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA

OBESITY, COMORBITIES AND COVID19: A BRIEF LITERATURE REVIEW

OBESIDAD, COMORBILIDADES Y COVID19: UNA BREVE REVISIÓN DE LITERATURA

Thainan Amadeu de Souza¹
Bruna Schumaker Siqueira²
Sabrina Grassioli³

72

RESUMO: Objetivo: Identificar artigos científicos que explorem os fatores moleculares e fisiológicos que associam a obesidade e comorbidades ao pior prognóstico de pacientes com COVID19. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura com busca nas bases de dados Science Direct e Pubmed usando os termos: “*Obesity*” “*COVID*” “*Blood Glucose*” “*Inflammation*” e “*Immune System*”. **Resultados:** Foram encontrados 164 artigos. Após aplicação dos critérios de exclusão 35 artigos foram submetidos a leitura na íntegra para extração dos principais achados com relevância para o tema. A maioria dos estudos apontou o processo inflamatório, alterações na ação e expressão da Enzima Conversora de Angiotensina do tipo 2 (ECA2) e hiperglicemia como principais fatores relacionados ao pior prognóstico e aumento da mortalidade em pacientes obesos com infecção por COVID19. **Conclusão:** As anormalidades fisiopatológicas provocadas pela COVID19 tornam-se mais acentuadas na obesidade e suas comorbidades por alterações pré-existentes nos mecanismos imunológicos, da expressão e/ou função da ECA2 e pelo desequilíbrio da homeostase glicêmica. O controle destes elementos em indivíduos obesos pode melhorar o prognóstico durante a contaminação pela COVID19.

DESCRITORES: Obesidade; Fatores Prognósticos; Covid19.

ABSTRACT: Objective: Identify scientific articles that explore the molecular and physiological factors that associate obesity and comorbidities with the worst prognosis of patients with COVID19. **Materials and methods:** A literature review was carried out by searching the Science Direct and Pubmed databases using the terms: "Obesity" "COVID" "Blood Glucose" "Inflammation" and "Immune System". **Results:** 164 articles were found. After applying the exclusion criteria, 35 articles were read in full to extract the main findings relevant to the topic. Most studies have pointed out the inflammatory process, changes in the action and expression of type 2 angiotensin-converting enzyme (ACE2) and hyperglycemia as the main factors related to the worse prognosis and increased mortality in obese patients with COVID infection19. **Conclusion:** The pathophysiological abnormalities caused by COVID19 become more accentuated in obesity and its comorbidities due to pre-existing changes in the immune mechanisms, expression and / or

¹ Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus Cascavel.

² Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus Cascavel.

³ Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus Cascavel.

function of ECA2 and the imbalance of glycemic homeostasis. The control of these elements in obese individuals can improve the prognosis during contamination by COVID19.

DESCRIPTORS: Obesity; Prognostic Factors; Covid19.

RESUME: Objetivo: Identificar los artículos científicos que exploran las grasas moleculares y fisiológicas que asocian la obesidad y las enfermedades y el pronóstico de pacientes con COVID19.

Materiais e métodos: Foi realizada uma breve revisão de literatura com busca nas bases de dados Science Direct e Pubmed usando os termos: “Obesity” “COVID” “Blood Glucose” “Inflammation” e “Immune System”. **Resultados:** Encontramos 164 artigos. Após aplicação dos critérios de exclusão 35 artigos foram submetidos a leitura na íntegra for extração dos principais achados com relevância for o theme. A maioria dos estudos apontou o processo inflamatório, alterações na ação and expressão da Enzima Conversora de Angiotensina do tipo 2 (ECA2) e hiperglicemia como principais fatores relacionados ao pior prognóstico e aumento da mortalidade em pacientes obesos com infecção por COVID19. **Conclusión:** Como anormalidades fisiopatológicas provocadas por la COVID19, se pueden ver más acentuadas en la obesidad y las comorbilidades por alteraciones pré-dispositivos nos mecanismos inmunológicos, la expresión y / o la función de ECA2 y el pelo desequilíbrio de homeostase glicêmica. O controle destes elementos em indivíduos obesos pode melhorar or prognóstico durante a contaminação pela COVID19.

DESCRIPTORES: Obesidad; Factores Prognósticos; Covid19.

INTRODUÇÃO

A obesidade, definida como acúmulo excessivo de tecido adiposo corporal, é uma patologia complexa que exerce influência negativa sobre o funcionamento de diferentes sistemas fisiológicos, resultando na instalação precoce de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), em especial aquelas que afetam o sistema cardiovascular e endócrino. Deste modo, hipertensão arterial e resistência à insulina (RI) são fenômenos comuns aos indivíduos obesos, fatores que associados a maior adiposidade visceral, dislipidemia e hiperglicemia caracterizam a Síndrome Metabólica (SM)^{1,2}.

Obesidade e SM são fatores de risco bem estabelecidos para as Doenças Cardiovasculares (DCV) e Diabetes Mellitus (DM), estas condições representam atualmente a principal causa de morte em adultos do mundo todo³.

Para complicar este quadro, em 2019 na província de Wuhan na China surgiu um novo vírus capaz de infectar humanos, o denominado Sars-cov2, do inglês “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*” ou em português, Síndrome Respiratória Aguda Severa. O Sars-cov2 é parte da família beta corona vírus, que tem como membros

outros vírus também responsáveis por infecções respiratórias em humanos, o Sars-cov1 e o Mers, do inglês *Middle East Respiratory Syndrome* ou Síndrome Respiratória do Oriente Médio. Embora, os Sars-cov1 e Mers também tenham provocado efeitos pandêmicos, nada comparável ao atual quadro de milhões de infectados e mortos pelo Sars-cov2^{4,5}.

Maior velocidade de contágio associada a acentuados efeitos sobre o sistema respiratório tem sido apontados como elementos da elevada patogenicidade do Sars-cov2 em relação ao Sars-cov1 e Mers⁶.

A doença causada pelo Sars-cov2 foi denominada de COVID19, termo derivado do inglês *Coronavirus Disease 19*, podendo manifestar-se de diferentes maneiras. Assim, em alguns pacientes a COVID19 é assintomática, em outros pode apresentar-se como uma infecção média do trato respiratório superior, associada a tosse, febre, fadiga, encurtamento da respiração e calafrios⁷. Em casos severos, as complicações mais comuns são: sepse, síndrome do desconforto agudo respiratório, falha cardíaca e choque séptico. A pneumonia viral com falha respiratória pode evoluir para morte. Além disso, a resposta inflamatória aguda pode levar para disfunções em outros órgãos.

Outros sintomas, menos frequentes do COVID19 tem sido anosmia (perda do olfato), agnosmia (perda do sabor) e infarto^{4,7,8}.

Diferentes revisões sistemáticas e meta-análises realizadas em países do mundo todo, tem demonstrados que hipertensão, DM e obesidade figuram entre as principais comorbidades presentes em pacientes hospitalizados com a COVID19, sendo estas condições também relacionadas ao maior risco de severidade e morte nestes indivíduos^{1,9,10}.

Interessantemente, embora ainda não sistematizado, no Brasil, o segundo país em número de casos confirmados da COVID19 e índices de morte no mundo, os dados do Ministério da Saúde também apontam a hipertensão, o DM e obesidade como comorbidades frequentes naqueles que foram a óbito por causa da infecção¹¹.

Deste modo, o presente artigo consiste em uma revisão de literatura com o intuito de identificar artigos científicos que explorem os fatores moleculares e fisiológicos que associam a obesidade e comorbidades ao pior prognóstico de pacientes com COVID19.

Materiais e Métodos

Revisão de literatura, na qual apresentamos estudos que exploraram os elementos moleculares e fisiológicos que podem estar relacionados à obesidade e suas comorbidades e o pior prognóstico na COVID-19.

Para tal, foram realizadas pesquisas de busca em duas bases dados, a Science Direct e o Pubmed; ambas disponíveis na Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), fundação vinculada ao Ministério da Educação (MEC) do Brasil.

Foram pesquisados todos os artigos publicados até o dia 20 de junho de 2020 com os descritores: “*Obesity*” “*COVID*” “*Blood Glucose*” “*Inflammation*” e “*Immune System*”, utilizando a pesquisa avançada e intercalando as palavras – chaves com “AND”, para a identificação dos artigos relacionados ao tema e a remoção das duplicatas.

Após seleção inicial nos sites de busca foi realizada uma leitura de todos os resumos para uma etapa previa de seleção, na qual aqueles artigos com melhor enquadramento nos temas seriam explorados. Nesta fase foram excluídos artigos que não relacionavam à obesidade e COVID-19, também aqueles artigos que possuíam apenas comentários dos autores sem análise de dados e artigos onde havia algum distúrbio endócrino envolvido.

Foram inseridos artigos não encontrados na busca inicial, porém que apresentavam tema relevante para a pesquisa selecionados a partir das bibliografias dos textos lidos para revisão. Posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra de todos os artigos que exploravam os temas previamente indicados e sumarizados os principais achados. O fluxograma da figura 1 apresenta uma síntese dos mecanismos de busca e seleção dos artigos.

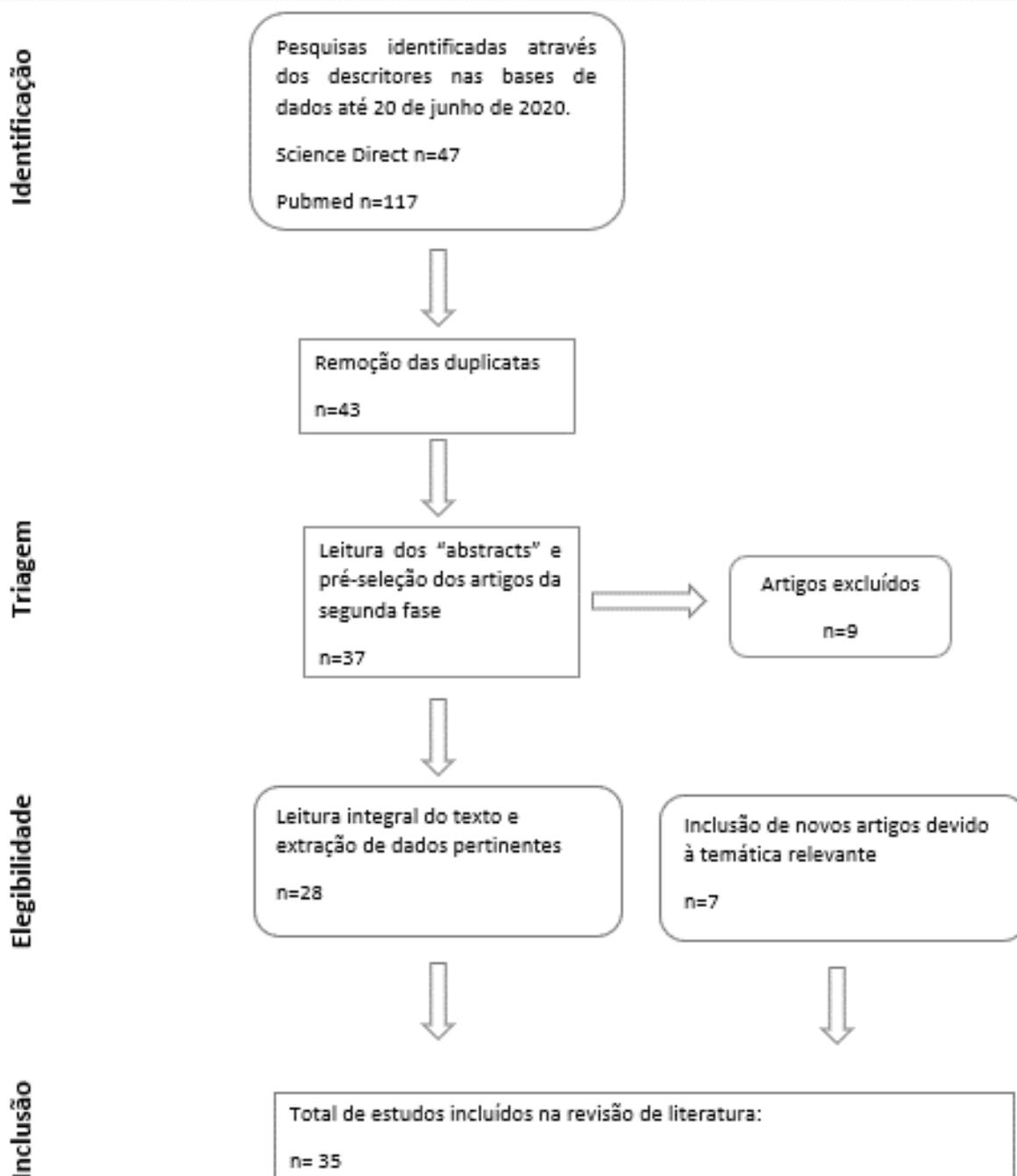


Figura 1: Fluxograma utilizado na coleta de dados.

RESULTADOS

Usando os termos: “*Obesity*” “*COVID*” “*Blood Glucose*” “*Inflammation*” e “*Immune System*” foram encontrados 164 artigos. Após remoção das duplicatas, nove foram excluídos por não apresentarem dados estatísticos ou serem apenas comentários e

sete artigos foram incluídos pela relevância dos dados ao tema selecionado.

Deste modo, foram submetidos a leitura 35 artigos os quais estão agrupados por categorias na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação dos artigos de acordo com tipo de estudo.

Tipo de Estudo	Autores	N	%
Ampla Revisão	Singh AK; Khunti K ¹⁰	4	11,4
	Pal R; Bhadada SK ¹²		
	Singh AK et al. ¹³		
	Peric S; Stulnig, TM ¹⁴		
Pequena Revisão	Filardi T; Morano S ¹⁵	7	23
	Gupta et al. ¹⁶		
	Scheen et al. ¹⁷		
	Lucena et al. ⁵		
	Michalakis K; Ioannis I ¹¹		
	Engin et al. ¹⁸		
Revisão Sistemática	Cuschieri S; Grech S ¹⁹	16	43
	Schofield et al. ²⁰		
	Zabetakis et al. ⁷		
	Orioli et al. ²¹		
	Pititto et al. ²²		
	Bouhanick et al. ²³		
	Katulanda et al. ²⁴		
	Pal et al. ²⁵		
	Sardu et al. ²⁶		
	Ciavarella, et al. ²⁷		
	Costa et al. ⁸		
	Rebello et al. ¹		
	Cristelo et al. ²⁸		
	Finucane et al. ²⁹		
	Bornstein et al. ³⁰		
Maffetone et al. ³¹			
Sanchis-Gomar et al. ²			
Revisão Sistemática com Metanálise	Mantovani et al. ³²	2	5,7
	Kumar et al. ³³		
Revisão Sistemática com mineração de dados	Marhl et al. ³⁴	1	2,8
Revisão Sistemática de revisões (Overview)	Hamed MA ⁶	1	2,8
Estudo Retrospectivo com pacientes	Wang et al. ⁴	3	8,5
	Guo et al. ³⁵		
	Wu et al. ³⁶		
Estudo Observacional com pacientes	Yan, et al. ³⁷	1	2,8
Total:		35	100

DISCUSSÃO

Dados mundiais iniciais tem apontado que hipertensão, DCV, DM e obesidade são as principais comorbidades presentes em pacientes com a COVID19 no mundo todo^{6,24,34}.

Os primeiros trabalhos de 2020 em países como China, Itália, Estados Unidos têm confirmado um quadro similar de características nos infectados pela COVID19, a maioria pertence ao sexo masculino, tem mais 60 anos e apresenta alguma comorbidade: doença cardíaca, hipertensão,

DM e alterações do peso corporal. Em todos estes estudos há clara comprovação de pior prognóstico, maior mortalidade e severidade da COVID19, naqueles pacientes que apresentam qualquer uma destas condições^{4,29,32,35,37}.

Os estudos que exploram os prováveis mecanismos moleculares da relação comorbidade e COVID19 são ainda escassos, porém alguns achados já podem fornecer pistas dos elementos centrais neste processo. Assim, na maioria dos estudos que

exploraram mecanismos moleculares, fisiológicos ou vias metabólicas que inter-relacionam a COVID19 com obesidade e comorbidades foram frequentemente mais citados três elementos: 1) Inflamatório; 2) Enzima conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e 3) Hiperglicemia.

Essas afirmações, podem ser confirmadas em excelente levantamento com análise gráfica realizado no recente trabalho de Marhl et al. 2020³⁴. Portanto, aqui vamos explorar mais em detalhes estes três aspectos.

Inflamação

É bem estabelecido na literatura que obesidade, DCV incluindo hipertensão e DM são patologias com perturbações na resposta imunológica^{7,12,15}.

A infecção pelo Sars-cov2 exige ampla e coordenada resposta do sistema imunológico, e os dados iniciais apontam que a ativação de células T, com subsequente migração de diferentes células imunes linfócitos, neutrófilos e macrófagos, com paralela produção de diferentes citocinas são respostas importantes para conter a infecção viral. Neste contexto, em particular na obesidade e DM tem sido encontrada alterada função das células T, um evento relacionado ao prejuízo do metabolismo, como a hiperglicemia e dislipidemia, nestas condições⁷.

Além disso, obesidade é caracterizada por um processo inflamatório crônico de baixo grau. Assim, em indivíduos obesos há elevação na produção de diferentes citocinas pró-inflamatórias, tais como, Fator Tumoral de Necrose alfa (TNF- α , do inglês Tumoral Necrose Factor); Interleucinas (IL) em particular IL1 e IL6. Obesidade é o principal fator para desenvolvimento de DM, sobretudo o DM do tipo 2, no qual há RI e hiperglicemia. Neste quadro, o excesso de TNF- α , ILs e as adipocinas leptina e resistina derivadas dos adipócitos são elementos fundamentais^{5,25}.

A tempestade de citocinas é responsável por danos teciduais graves na COVID19, em particular no tecido pulmonar, logo é provável que o estado pró-inflamatório crônico da obesidade, agravada

pelo DM2 esteja contribuindo com a maior severidade da COVID19 nestes indivíduos.

Usando o Índice de Massa Corpórea (IMC) Schenn et al. 2020 demonstraram que quanto maior o IMC, maior a gravidade da COVID19 e maior a necessidade de suporte mecânico ventilatório durante a hospitalização¹⁷. Elevada presença de IL6 também foi correlacionada com pior prognóstico da COVID19^{35,37}.

Além disso, algumas revisões destacam que o tecido adiposo pode ser depósito viral. Estudos anteriores mostraram que alguns vírus têm habilidade de invadir adipócitos. Os adipócitos apresentam a ECA2, considerada a principal porta entrada do vírus Sars-cov2, logo avaliar a possibilidade da infecção direta no adipócito, seu impacto na produção de citocinas pró-inflamatórias e espalhamento do vírus a partir do depósito adiposo, são possibilidades a serem exploradas. Outra citocina importante para coordenar a resposta a infecção viral é o Interferon (IFN). Obesos e diabéticos tem alterações na liberação e ação do IFN, contribuindo, portanto, para prejuízo ao combate viral^{5,27}.

Outro aspecto desta relação imune com obesidade, pode envolver uma proteína central produzida pelo adipócito, a leptina. A leptina tem potente ação sobre as células imunológicas e na obesidade há hiperleptinemia e resistência a leptina, fator que pode contribuir pra o desajuste na resposta inflamatória frente a COVID 19^{1,11}.

Marhl et al. 2020 mostraram, pela análise de dados, que a inflamação é uma importante ligação entre DM e Sars-cov2, sendo a fibrose, a IL6 e os linfócitos os principais elementos desta ligação, formando o eixo da inflamação. Os autores apontam que este eixo inflamatório é bem reconhecido no DM e enfatizam que grande parte dos DM com Covid19 são idosos. Neste caso, eles acreditam que o envelhecimento, associado ao DM e ao COVID19 estão interligados pelo processo inflamatório que se acentua³⁴.

Embora para o SARS-cov2 não tenhamos ainda nenhum dado efetivo desta relação, na infecção pelo SARS-cov1 foi notado alterações no gene NFKBIA (NF-kB inibitor alfa) e as comorbidades^{34,38}.

Interessante, também nas doenças inflamatórias crônicas o NFKBIA e o AKT1 (genes cujas proteínas regulam a sensibilidade a insulina) parecem os primeiros genes a sofrer alterações nas condições de inflamação. Estes achados sugerem que mecanismos genéticos comuns podem estar sendo alterados em situações de inflamação e comorbidades, tal como aquela do DM e SARS-CoV³⁸.

Assim de um modo geral, os diferentes estudos concordam que o prejuízo da resposta imunológica em condições alteradas de metabolismo, como obesidade e suas comorbidades estão contribuindo para pior prognóstico pela COVID19.

Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2)

A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) foi descoberta em 2000, como um elemento no Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), um eixo central na regulação da pressão arterial²⁹.

Em situações fisiológicas normais, o SRAA é ativado em situações de queda da pressão arterial, o que leva liberação da renina pelos rins, a qual converte o angiotensinogênio plasmático em angiotensina I, a qual posteriormente é convertida pela ECA1 em angiotensina II. A angiotensina II age em receptores AT1, fazendo vasoconstrição, estimulando a aldosterona, que promove reabsorção renal de sódio com consequente retenção de volume²¹. A maior ativação do SRAA é vista em obesos, podendo ter estreita relação com hipertensão¹¹.

Em contrapartida a ECA2 faz a degradação da Angiotensina II em angiotensina 1-7, sendo portanto, um regulador da ação da angiotensina II. Adicionalmente, a angiotensina 1-7, oriunda da ação da ECA2 atua em outros receptores, o MASr, desta ação ocorrem ações anti-inflamatórias, anti-fibrose e vasodilatadoras^{25,26,30}.

Logo, os estudos sugerem que a ECA2 e seus produtos sejam importantes vias contra regulatórias e protetoras vasculares e pulmonares¹¹. Obesidade e DM têm alterações na expressão da ECA2, condições

que parecem favorecer anormalidades vasculares e inflamatórias nestes indivíduos^{8,30}.

Importantes estudos recentes confirmaram que ECA2 é também a principal porta de entrada do vírus SARS-cov2^{1,8}. Deste modo, compreender melhor como a expressão e/ou atividade da ECA2 em indivíduos com comorbidades participa da resposta a COVID19 é um ponto importante.

Neste sentido, o trabalho de Marhl et al 2020 aponta esta enzima com elemento chave na inter-relação COVID19 e comorbidades. Importante, neste aspecto destacar que a ECA2 é expressa em vários tecidos incluindo, coração, vasos, rim e pâncreas endócrino^{17,19,22}.

No caso especificamente do pâncreas, já foi demonstrada a elevada presença da ECA2 e a capacidade do vírus SARS-cov1 infectar estas células causando inflamação e apoptose e como mencionado a seguir a hiperglicemia é condição frequente de pacientes com COVID19^{26,28,36}. Portanto, futuros experimentos precisarão explorar especificamente a ECA2 e comorbidades.

Hiperglicemia

A manutenção da homeostase glicêmica, isto é, preservar as concentrações de glicose plasmáticas entre 75-99 mg/dL em condições de jejum, é um dos principais desafios diários do organismo. Para tal, a ação da insulina é insubstituível, por ser o único hormônio hipoglicemiante.

Como mencionado acima a hiperglicemia, que representa níveis de glicose acima dos valores de referência, é evento frequentemente observado nas infecções, incluindo a infecção causada pelo COVID19, o que resulta em maior risco de severidade da doença e necessidade de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados^{13,19,21}.

A hiperglicemia é elemento chave no diagnóstico do DM1 e DM2, sendo a hemoglobina glicada (HbA1c), um marcador importante do adequado controle glicêmico em diabéticos. A HbA1c >9% eleva em 60% o risco para a severidade da pneumonia em infecções bacterianas¹⁶. As pandemias virais

passadas também mostraram maior mortalidade e morbidade em DM, incluindo H1N1, SARS-cov1 e Mers. A hiperglicemia pode atuar negativamente em diferentes aspectos da resposta a inflamação de um modo geral^{10,17,21,24}.

O excesso de glicose circulante prejudica a capacidade de resposta das células T, além de provocar nas células imunes aumento do estresse oxidativo levando a piora na liberação de citocinas por estas células^{7,19,24}.

A hiperglicemia também está relacionada a menor capacidade de resposta imune e reduzida atividade fagocítica e polimorfonuclear dos linfócitos^{7,33,35}.

Pacientes com DM1 têm também maior cetoacidose diabética durante infecções, o que prejudica a resposta dos indivíduos. A hiperglicemia eleva a presença de glicose nas secreções das vias aéreas, além do DM causar alterações pulmonares^{19,39}.

Como consequência de menor expressão da ECA2, indivíduos com COVID19 podem apresentar ainda hipocalcemia (redução dos níveis plasmáticos de potássio), um evento ligado a menor ativação da ECA2, com aumento da angiotensina II e consequente aldosterona³⁰. A hipocalcemia é prejudicial ao controle glicêmico em DM1 e DM2^{12,19}.

É bem sabido que algumas infecções virais atacam o pâncreas endócrino e podem levar ao surgimento do DM tipo 1, pela morte de células beta e ausência da insulina. Interessantemente, a hiperglicemia é um fenômeno que tem sido observado com frequência na infecção pela COVID19^{20,30,37}.

A hiperglicemia associada a COVID19 favorece pior prognóstico e eleva o risco de morte dos pacientes hospitalizados. Neste caso, a hiperglicemia pode ser decorrente de mecanismos endócrinos, tais como, ação de hormônios hiperglicemiantes como os glicocorticoides e as catecolaminas associado a menor sensibilidade a insulina decorrente do processo inflamatório³⁷.

Além disso, a invasão das ilhotas pancreáticas pode levar à morte destas células como mencionado acima. Em relação a este efeito direto pancreático, foi recentemente registrado um caso de infecção pela

COVID19 que resultou em posterior aparecimento do DM tipo 1. Finalmente, durante quadros inflamatórios é comum a instalação de RI, o que piora o controle glicêmico^{28,29}.

Outros Aspectos Relevantes

Em alguns artigos foram mencionados aspectos relacionados a obesidade e DM e problemas na cascata de coagulação^{12,26}. Nestes casos sabe-se que a COVID19 tem forte impacto na coagulação sanguínea com eventos trombolíticos frequentes, os quais podem estar relacionados a formação de D-dímeros e fibrinogênio¹⁵.

Também são enfatizadas mudanças no funcionamento do sistema respiratório na obesidade, tais como, redução na capacidade de reserva expiratória e funcional, e menor complacência. Além disso, menor movimento do diafragma na posição supina²⁹. Depois destaca-se a inflamação e a gordura epicardial e pulmonar que podem favorecer estados patológicos²¹.

Todas estas condições podem contribuir para pior prognóstico e maior mortalidade em obesos acometidos pela COVID19. Uma revisão também enfatizou o papel das alterações hepáticas, destacando principalmente a ALT como biomarcador da COVID19 e lembrando que a esteatose hepática é mecanismo frequente na obesidade e DM³⁴. Complicações hematológicas também foram confirmadas em pacientes com DM e COVID19, tais como, apresentaram significativa diminuição de linfócitos, células vermelhas, hemoglobina, com elevação de neutrófilos, sedimentação de eritrócitos e dímeros e alterações na ferritina¹⁰.

CONCLUSÕES

O quadro clínico de pacientes com a COVID19 hospitalizados, bem como, aqueles que vieram a óbito revelam que a alterações vasculares e cardíacas, acompanhadas de rompimento da homeostase glicêmica e obesidade representam as comorbidades mais frequentemente presentes nestes casos.

Aspectos que levam ao prejuízo da resposta imunológica, alterações na ação e/ou expressão da ECA2 e hiperglicemia podem ser fatores comuns em todas as comorbidades relacionadas a obesidade, condições que são provavelmente agravadas pela COVID19 favorecendo pior prognóstico e elevada mortalidade nestes casos.

Este quadro reforça a necessidade de maior acompanhamento das DCNT, em particular nos indivíduos com mais de 60 anos e com obesidade. É importante, reafirmar a necessidade de maiores esclarecimentos dos mecanismos celulares e fisiológicos desencadeados pela COVID19 e que podem ser acentuados ou inibidos por comorbidades, levando a pior desfecho.

AGRADECIMENTOS

Nosso mais profundo agradecimento a todos os profissionais da saúde da linha de frente no enfrentamento a covid19, aos cientistas que permitiram os achados que aqui descrevemos e em especial, a todos que perderam a vida na luta contra esta doença.

REFERÊNCIAS

1. Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL. Obesity , the most common comorbidity in SARS-CoV-2 : is leptin the link ? *Int. J. Obes.* 2020.
2. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin. Proc.* 2020.
3. Balakumar, P., Maung-u, K., Jagadeesh, G. & Pharmacologist, S. E. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol. Res.* (2016) doi:10.1016/j.phrs.2016.09.040.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323:1061-1069.
5. Lucena TMC, Santos AFS, Lima BR, Borborema MEA, Silva JA. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020; 14:597-600.
6. Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. *Bull. Natl. Res. Cent.* 2020; 44.
7. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. Covid-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients* 2020; 12:1-28.
8. Costa FF, Rosario WR, Farias ACR, Souza RG, Gondim RSD, Barroso WA. Metabolic Syndrome and COVID-19: an update on the associated comorbidities and proposed therapies Fernanda. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020.
9. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 164:108214.
10. Singh AK, Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 165.
11. Michalakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020.
12. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020; 14:513-517.
13. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020; 4:303-310.
14. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and

COVID-19: Disease-Management-People. Wien. Klin. Wochenschr. 2020.

15. Filardi T, Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? J. Endocrinol. Invest. 2020.
16. Gupta R, Hussain A, Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. Eur. J. Clin. Nutr. 2020; 74:864-870.
17. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. Diabetes Metab. 2020.
18. Engin AB, Engin ED, Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. Environ. Toxicol. Pharmacol. 2020; 78:103411.
19. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. J. Diabetes Complications, 2020:107637.
20. Schofield J, Leelarathna L, Thabit H. COVID-19: Impact of and on Diabetes. Diabetes Ther. 2020; 11:1429-1435.
21. Orioli L, Hermans MP, Thissen J-P, Maiter D, Vandeleene B, Yomb J-C. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. Ann. Endocrinol, Paris. 2020; 81:101-109.
22. Pititto BA, Ferreira SRG. Diabetes and covid-19: more than the sum of two morbidities. Rev. Saude Publica, 2020; 54:54.
23. Bouhanick B, Cracowski JL, Faillie JL. Diabetes and COVID-19. *Therapies*; 2020.
24. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. Diabetologia, 2020; 63:1440-1452.

25. Pal R, Bhadada SK. Managing Common Endocrine Disorders Amid COVID-19 Pandemic Rimesh. *Ann Oncol.* 2020.
26. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. J. Clin. Med. 2020; 9:1417.
27. Ciavarella C, Motta I, Valente S, Pasquinelli G. Pharmacological (or synthetic) and nutritional agonists of PPAR- γ as candidates for cytokine storm modulation in covid-19 disease. *Molecules.* 2020; 25:1-15.
28. Cristelo C, Azevedo C, Marques JM, Nunes R, Sarmiento B. SARS-CoV-2 and diabetes: New challenges for the disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 164:1-8.
29. Finucane FM, Davenport C. Coronavirus and Obesity: Could Insulin Resistance Mediate the Severity of Covid-19 Infection? *Front. Public Heal.* 2020; 8:1-5.
30. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8:19-21.
31. Maffetone, P. B. & Laursen, P. B. The Perfect Storm: Coronavirus (Covid-19) Pandemic Meets Overfat Pandemic. *Front. Public Heal.* 2020; 8:1-6.
32. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020; 1-13
33. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhaindi SA, Bansal N, Singla V et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis.

Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2020; 14:535-545.

34. Marhl M, Grubelnik V, Magdič M, Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2020; 14:671-677.

35. Guo W, Li W, Song Y, Zhou Z, Zhang Z et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes. Metab. Res. Rev. 2020; Mar:19.

36. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y *et al.* Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2020; 8:1-7.

37. Yan Y. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2020; 8:1-9.

38. Moni MA, Liò P. Network-based analysis of comorbidities risk during an infection: SARS and HIV case studies. BMC Bioinformatics. 2014; 15:1-23.

39. Philips BJ, Meguer JX, Redman J, Baker EH. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. Intensive Care Med. 2003; 29:2204-2210,

Recebido em: 16.07.2020.
Aprovado em: 25.07.2020.