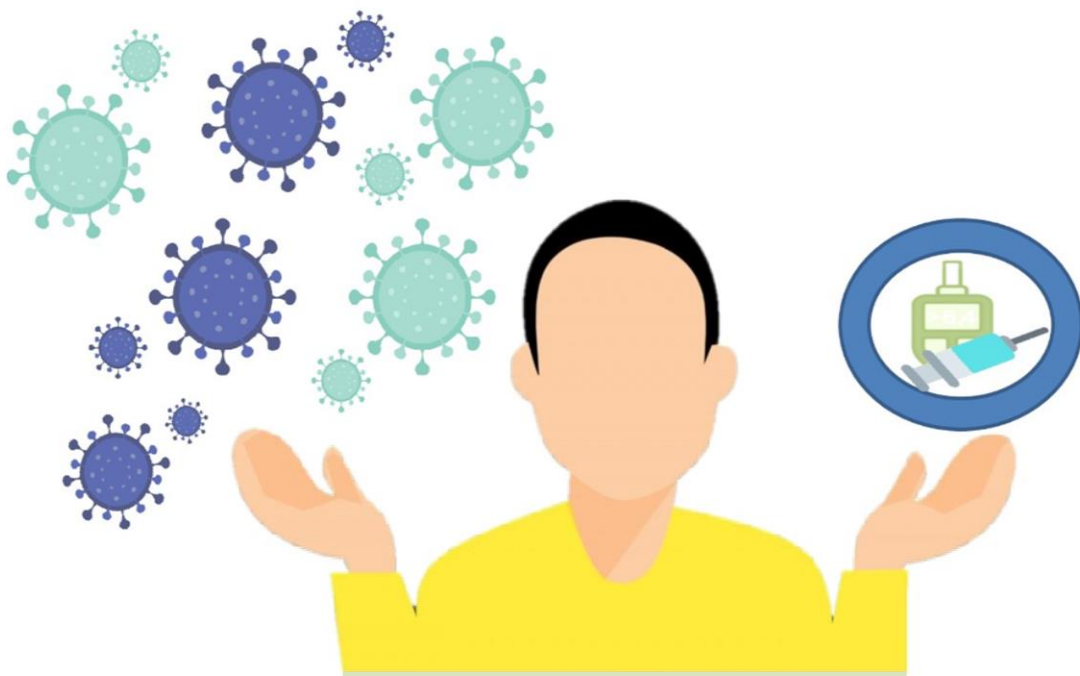
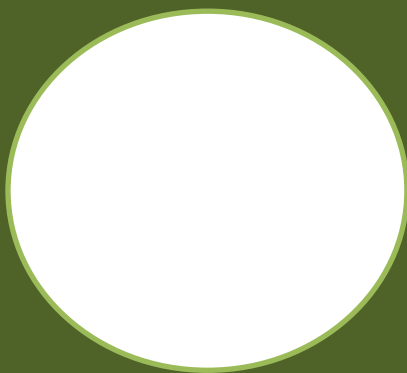
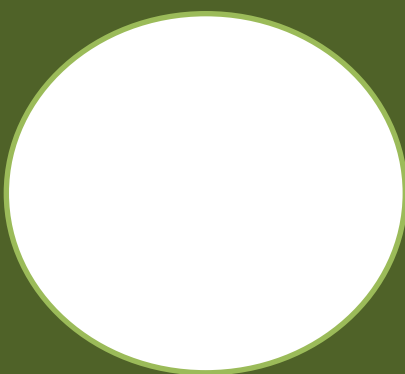
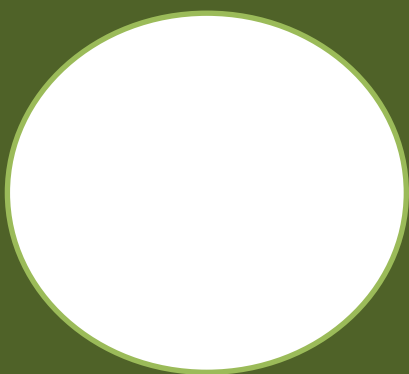


DIABETES MELLITUS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A COVID-19: O QUE SABEMOS ATÉ AGORA?

Cartilha de Divulgação Científica
1ª Edição





DIABETES *MELLITUS* E SUA ASSOCIAÇÃO COM A COVID-19: O QUE SABEMOS ATÉ AGORA?

**Cartilha de Divulgação Científica
1ª Edição**

Jessica da Silva Campos
Jéssica Barletto de Sousa Barros
Nayane Soares de Lima
Caroline Christine Pincela da Costa
Jaqueline Correia Pontes
Juliana Guimarães de Freitas Cruvelo D'Ávila
Profa. Dra. Angela Adamski da Silva Reis
Prof. Dr. Rodrigo da Silva Santos

Editora Uniedusul - PR
2020

Editor-Chefe: Prof. Dr. Rodrigo da Silva Santos
Diagramação: Jessica da Silva Campos
Capa: Nayane Soares de Lima e Caroline Christine Pincela da Costa
Elaboração: Os autores
Revisão: Conselho Editorial
Imagens: Extraídas do site www.freepik.com com exceção das figuras 1, 2, 3, 4 e 5.

Esta obra está disponibilizada gratuitamente no site da editora (www.uniedusul.com.br). É permitido fazer download, compartilhamento, bem como reprodução parcial ou total, desde que seja atribuído crédito aos autores, bem como a citação da fonte. A violação dos direitos autorais (Lei nº 9610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do código penal.

Elaboração, Distribuição e Informação:

Laboratório de Patologia Molecular (LPM); Instituto de Ciências Biológicas II (ICB II); Universidade Federal de Goiás - Campus II; Goiânia-Goiás, CEP: 74001-970 Tel.: +55 62 35211431/ +55 62 98169-4000/ E-mail: rdssantos@ufg.br / rdssantosgo@gmail.com

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

D536 Diabetes Mellitus e sua associação com a Covid-19 [recurso eletrônico] : o que sabemos até agora? / Organizadores Jessica da Silva Campos... [et al.]. – Maringá, PR: Uniedusul, 2020.

Inclui bibliografia
ISBN 978-65-86010-37-4

1. Diabetes. 2. Covid-19. 3. Saúde. I. Campos, Jessica da Silva. II. Barros, Jéssica Barletto de Sousa. III. Lima, Nayane Soares de. IV. Costa, Caroline Christine Pincela da. V. Pontes, Jaqueline Correia. VI. D'Ávila, Juliana Guimarães de Freitas Cruvelo. VI. Reis, Angela Adamski da Silva. VII. Santos, Rodrigo da Silva.

CDD 616.462

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Conselho Editorial

Profa. Dra. Vivian Siqueira Santos Gonçalves (UnB)

Profa. Dra. Aline Andrade Mourão (UFG)

Profa. Dra. Aline Helena da Silva Cruz (UniAraguaia)

Profa. Dra. Ludimila Cristina Souza Silva (UNIFAN)

Profa. Dra. Mônica de Oliveira Santos (Instituto RTG e Presidente da SBSCSaúde)

Prof. Dr. Yves Mauro Fernandes Ternes (IPTSP/UFG)

Profa. Dra. Cristiana da Costa Luciano (FEN/UFG)

Profa. M.Sc. Marília Cordeiro de Sousa (FEN/UFG)

Profa. M.Sc. Ana Cássia Ferreira (HRSM/IGESDF)

Profa. M.Sc. Vanessa Guimarães de F. Cruvelo D'Àvila (UFG)

Prof. M.Sc. Filipe Reis Dias de Jesus (PPGCI-UFMG)

Prof. MD. Rodrigo Oliveira Rosa Ribeiro de Souza - Membro Ativo da *International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery* (ISMICS) e Revisor da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.

SUMÁRIO

Apresentação.....	7
1.Diabetes <i>Mellitus</i> , o que é?.....	8
1.1Diabetes <i>Mellitus</i> na perspectiva genética	8
1.2 Diabetes <i>Mellitus</i> e suas manifestações clínicas	10
1.3 Tipos comuns de Diabetes <i>Mellitus</i>	10
1.4 Outros tipos de Diabetes.....	12
1.5 Principais complicações associada ao Diabetes <i>Mellitus</i>	14
2. Covid-19, o que é?	15
2.1 Covid-19, como surgiu?	16
2.2 As complicações causadas pelo novo Coronavírus	19
2.3 Tratamentos para covid-19: o que sabemos até agora?.....	19
2.4 Medidas de prevenção da Covid-19.....	20
2.5 Covid-19: como o vírus atua no organismo?.....	20
3. Diabetes <i>Mellitus</i> é um fator de risco para covid-19?	22
3.1 Diabetes <i>Mellitus</i> e sua associação com o agravamento da Covid-19	23
3.2 Diabetes <i>Mellitus</i> : Cuidados frente à Covid-19	26
4. Referências.....	27
5. Quem somos?	31
5. 1 Sobre os organizadores e líderes do grupo de pesquisa	31

APRESENTAÇÃO

Esta cartilha foi elaborada com o intuito de proporcionar à população, principalmente aos portadores de diabetes *mellitus*, um maior esclarecimento sobre a própria doença, tanto na perspectiva clínica, quanto na genética. Além disso, buscamos fornecer informações relevantes sobre este público frente à COVID-19, uma vez que é considerado um grupo de risco.

Diante do cenário caótico em que estamos vivendo devido à pandemia causada pelo novo Coronavírus (Sars-CoV-2), também consideramos relevante trazermos informações fundamentadas na literatura científica sobre a associação do diabetes *mellitus* com a COVID-19, a fim de sanar dúvidas, bem como orientar quanto aos cuidados necessários diante desse cenário.

Procuramos trazer as informações de forma clara, objetiva e ilustrativa, através de uma linguagem simples e acessível. Esperamos que essa cartilha possa atingir seu propósito, amenizando a angústia e o medo gerado pelas falsas informações (“*Fake News*”) que são divulgadas nas mídias sociais.

1. DIABETES MELLITUS, O QUE É?

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica, ou seja, que se desenvolve gradualmente, de forma lenta, podendo permanecer por longos anos ou por toda vida.

É caracterizada por apresentar de forma persistente altos níveis de glicose (açúcar) no sangue (hiperglicemia). Isso ocorre quando o pâncreas não consegue produzir insulina suficiente ou quando o nosso organismo não é capaz de fazer bom uso dela, ou em ambos os casos.

Segundo a Federação Internacional de Diabetes, existem no mundo 463 milhões de pessoas vivendo com essa doença e a estimativa para 2045 é de 700 milhões de portadores de diabetes.



1.1 DIABETES MELLITUS NA PERSPECTIVA GENÉTICA



Os fatores genéticos são determinantes no surgimento do diabetes, uma vez que está comprovada a associação de vários genes na susceptibilidade à doença.

Fatores ambientais, tais como um estilo de vida desregrado, o sedentarismo e a obesidade podem influenciar na expressão desses genes.

Além disso, são vários genes que também atuam de forma secundária na manutenção dos níveis de glicose no sangue, através da sua ação mútua nos diferentes locais do corpo, como fígado, pâncreas, adipócitos e outros.

Mas afinal, o que é “gene” e “susceptibilidade genética”?



Clara, o gene é responsável pelas características que herdamos dos nossos pais (cor dos olhos, cabelos e etc.). Já a susceptibilidade genética é o mesmo que predisposição genética, o que significa que uma determinada pessoa apresenta mais chances de desenvolver alguma doença ou algo por causa da influência genética.



Entendi, Davi! Isso significa que o gene e a susceptibilidade podem influenciar tanto no desenvolvimento da doença quanto no surgimento das complicações relacionadas ao diabetes.



Sim, Clara. Também!



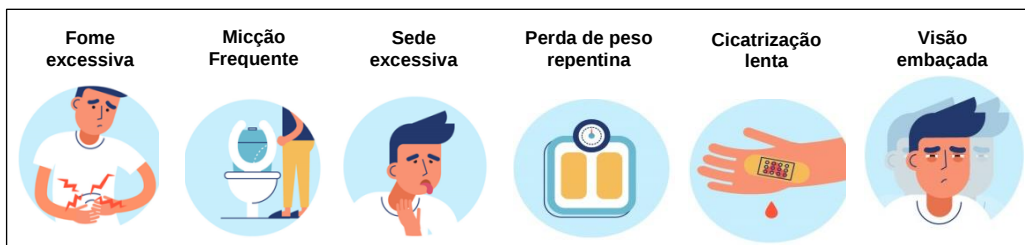
1. 2 DIABETES MELLITUS E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas clássicos do diabetes *mellitus* estão ilustrados logo abaixo, sendo os principais: micção frequente, perda de peso repentina, sede e fome excessiva.

No entanto, existem outros sintomas que permitem suspeitar-se da possibilidade da doença, tais como: fadiga, fraqueza, sono excessivo, coceira na pele e na parte externa do órgão genital feminino, inflamação na glândula (cabeça do pênis) e prepúcio (pele que recobre a glândula) e infecções frequentes.

O diabetes também compromete a cicatrização de feridas, fazendo com que esse processo ocorra de forma bem lenta.

SINAIS E SINTOMAS DO DIABETES MELLITUS



1. 3 TIPOS COMUNS DE DIABETES MELLITUS

❖ DIABETES DO TIPO I & II



Ambas se manifestam na forma poligênica

Isso significa que muitos genes estão sendo expressos e interagindo simultaneamente em diferentes locais do corpo, tais como: fígado, células betas pancreáticas, entre outros. Esses genes podem sofrer influência do ambiente, o que aumenta as chances do indivíduo desenvolver a doença.

TIPO 1

As células betas estão presentes no pâncreas e são responsáveis pela produção de insulina. A insulina é um hormônio que possui a finalidade de levar glicose até o interior das células para que ela seja utilizada como fonte de energia. No tipo I, o sistema imunológico agride as células betas pancreáticas, comprometendo assim a produção de insulina, ou seja, produz-se pouca ou nenhuma quantidade de insulina, o que causa aumento na quantidade de glicose no sangue.

TIPO 2

É o tipo mais predominante na população, representando de 80% a 90% dos casos. Trata-se de uma doença que é frequentemente diagnosticada em adultos acima de 40 anos, porém com possibilidade de ocorrer em qualquer idade. Esse tipo é caracterizado pelos elevados níveis de glicose no sangue devido à diminuição da sensibilidade das células à insulina, ou seja, as células do nosso organismo não são capazes de responder a insulina como deveriam.

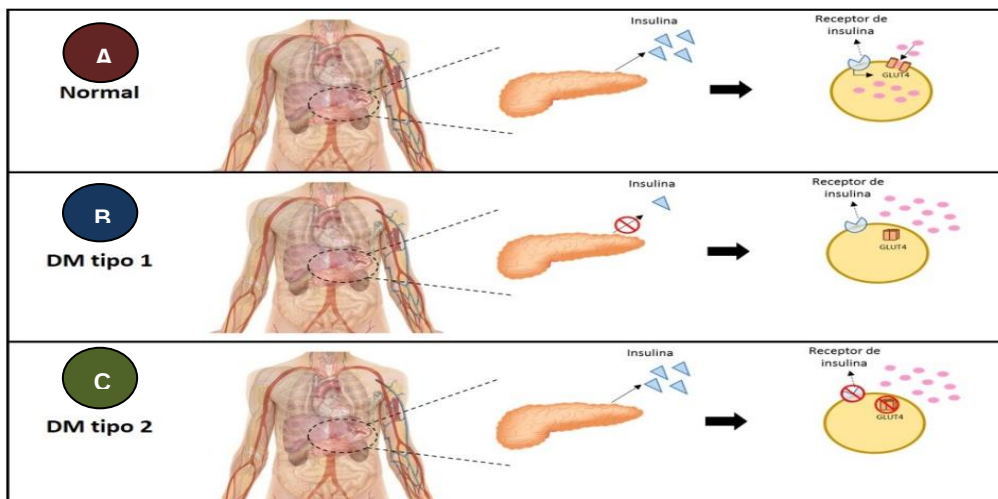


Figura 1: **A** = Demonstra o mecanismo normal da ação da insulina. Esse hormônio é produzido pelas células betas pancreáticas no pâncreas; mediante a presença de glicose em nosso organismo, a insulina se conecta no seu receptor, possibilitando assim a entrada de glicose na célula. **B** = Não há produção de insulina, portanto a glicose não consegue entrar no interior da célula causando hiperglicemia. **C** = O pâncreas produz insulina, porém a célula do nosso organismo tornou-se resistente ao hormônio. A insulina não consegue conectar-se com seu receptor, portanto, a glicose permanece no sangue sem conseguir entrar no interior da célula, provocando assim um estado de hiperglicemia. **Fonte:** Elaborado pelos autores.

1.4 OUTROS TIPOS DE DIABETES

DIABETES GESTACIONAL

Pode acontecer em qualquer momento da gestação, sendo mais comum após a vigésima quarta semana e normalmente desaparece ao final da gravidez. Sendo assim, é essencial que as grávidas realizem o pré-natal para que possíveis casos de diabetes gestacional sejam tratados corretamente, uma vez que, nesse período, é aumentado em até seis vezes o risco de desenvolver o diabetes tipo 2.

DIABETES DO TIPO MODY

A sigla MODY significa “*Maturity Onset Diabetes of the Young*”, ou seja, diabetes de maturidade dos jovens. Sua prevalência é de 1% a 5% dos casos de diabetes. Trata-se de uma doença rara e de início precoce, geralmente manifestada antes dos 25 anos de idade. É conhecida como diabetes familiar, pois o pai ou a mãe que possuir a doença apresenta 50% de chance de passar o gene modificado (mutação) para seus filhos e assim sucessivamente, sendo, na maioria dos casos, descoberto na terceira geração da linhagem afetada.

MODY é classificada em seis subtipos



Cada tipo está relacionado a uma mutação em um gene específico, o qual acarretará diferentes graus de mau funcionamento das células beta (responsáveis pela produção da insulina).

Cada um desses subtipos apresenta características próprias quanto à idade do diagnóstico da doença, deficiência da secreção da insulina, intensidade da hiperglicemia, susceptibilidade às complicações crônicas e outros.

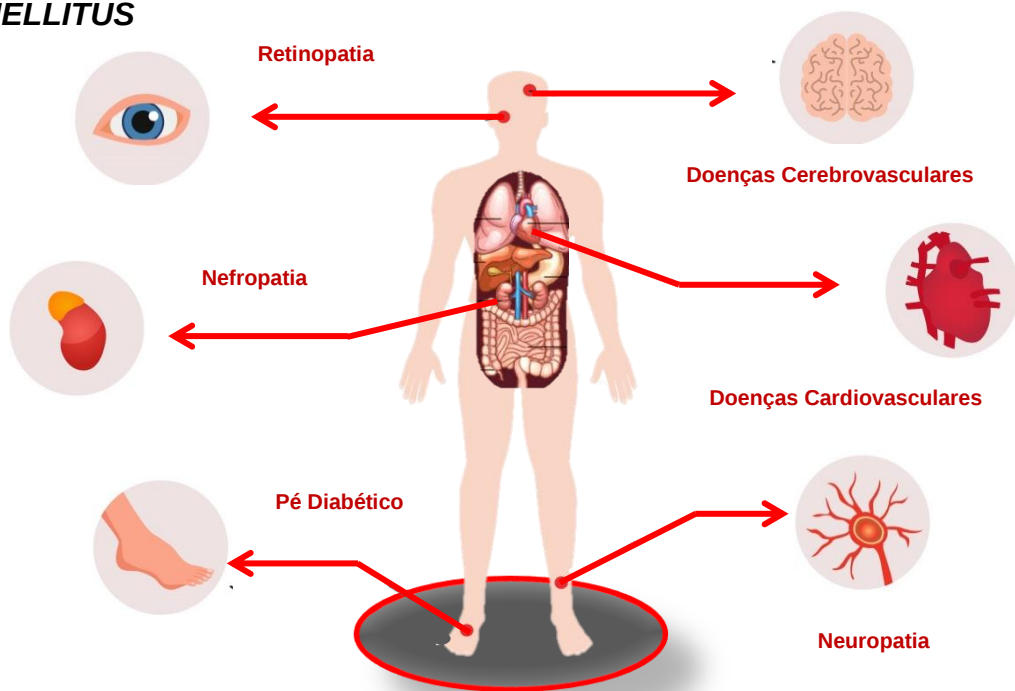
Dados clínicos e genéticos dos subtipos de MODY conhecidos e do MODY-X (onde ainda não se esclareceu qual (quais) genes (s) causador (es)).					
Tipo de MODY	GENE	% DOS MODY	Hiperglicemia	Idade do Diagnóstico	Defeito Primário
MODY1	HNF-4 α	Raro	Progressiva	Pós-puberal	Pâncreas/ outros?
MODY2	GCK	10-65%	Leve	Infância	Pâncreas/ fígado
MODY3	HNF-1 α	20-75%	Progressiva	Pós-puberal	Pâncreas/ outros?
MODY4	IPF-1	Raro	Progressiva	Adultos jovens	Pâncreas/ outros?
MODY5	HNF-1 β	Raro	Progressiva	Pós-puberal	Pâncreas/ outros?
MODY6	NEUROD	Raro	?	Adultos jovens	Pâncreas/ outros?
MODYX	?	10-20%	Progressiva	Variável	Desconhecido

Fonte: (Oliveira; Furuzawa; Reis, 2002, adaptado)



Esses genes se manifestam na forma monogênica, ou seja, **um dos genes MODY** listados acima está envolvido no desenvolvimento da doença.

1. 5 PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES ASSOCIADA AO DIABETES MELLITUS



As complicações agudas: São mais comuns no diabetes tipo I e ocorrem em um prazo curto. Referem-se a níveis extremamente altos de glicose no sangue.

As complicações crônicas: São mais comuns no diabetes do tipo II e se manifestam a longo prazo.

Dentre as complicações, a **angiopatia diabética é a mais grave**, sendo dividida em dois subtipos:

Microangiopatia: Afeta os capilares e arteríolas da retina (retinopatia), dos nervos (neuropatia) e do rim (nefropatia). A nefropatia afeta de 20% a 40% dos diabéticos e pode levar à terapia de substituição renal (hemodiálise).

Macroangiopatia: São as doenças cerebrovasculares que afetam artérias no cérebro, bem como as doenças cardiovasculares que afetam vasos sanguíneos importantes (arteriais) e o próprio coração. Exemplo de doenças cardiovasculares: doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva e doença arterial periférica (menor extremidade).

Essas doenças cardiovasculares são responsáveis por 70% dos óbitos dos portadores de diabetes.

2. COVID-19, O QUE É?

A COVID-19 é a doença causada pelo novo Coronavírus, oficialmente denominado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por Sars-CoV-2, que significa Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2. O Sars-CoV-2 pertence à família *Coronaviridae*, que, por sua vez, é composta por quatro gêneros virais: alfa, beta, gama e delta Coronavírus.

Os gêneros alfa e beta são responsáveis por causar diversas infecções respiratórias em humanos. Os demais são encontrados em outros animais. As primeiras infecções por esses agentes microbiológicos foram descobertas em 1937, no entanto, o termo Coronavírus só foi determinado em 1965 devido a sua aparência em forma de coroa.

ENTENDENDO A ESTRUTURA VIRAL

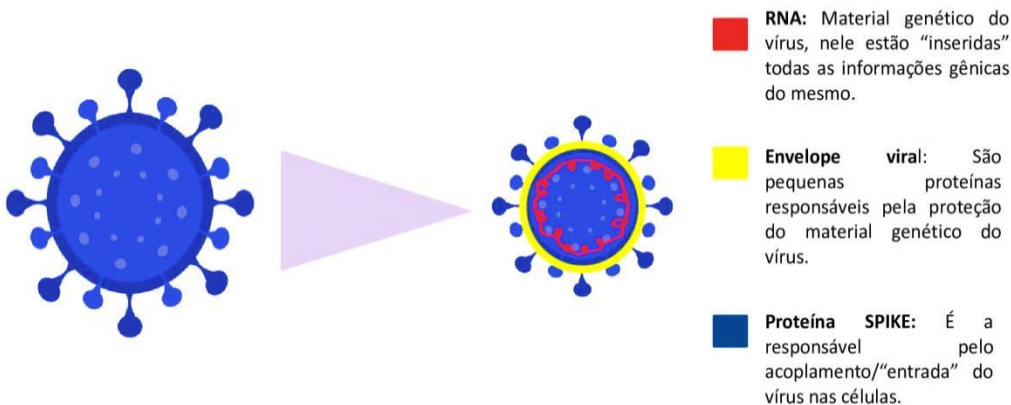


Figura 2: Estruturas virais do SARS-COV-2. **Fonte:** Elaborada pelos autores

2.1 COVID-19, COMO SURTIU?



A origem do vírus ainda é desconhecida e não se sabe da existência de um hospedeiro intermediário entre seu reservatório natural e o ser humano. Contudo, alguns animais como cobras, ouriços, morcegos, marmotas, pangolins e frangos são citados como possíveis hospedeiros intermediários, mas não há nada comprovado. O surto da doença iniciou-se na província de Wuhan, na China, e disseminou-se mundialmente, caracterizando o atual estado da pandemia.



Como ocorre a transmissão da COVID-19?



A transmissão do vírus que causa a COVID-19 ocorre principalmente por:

1. Gotículas de saliva espalhadas através da tosse e de espirros de pessoas contaminadas;
2. Contato das mãos contaminadas com as mucosas dos olhos, nariz ou boca;
3. Contato com superfícies contaminadas;
4. Contato pessoal próximo: abraços, beijos e apertos de mão.



Em 31 de dezembro de 2019, o governo chinês relatou o primeiro caso de Sars-CoV-2. O primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi confirmado pelo governo brasileiro no dia 26 de fevereiro de 2020.



Quais são os sintomas da COVID-19?

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são eles:

Sintomas Comuns	Sintomas Menos Comuns	Sintomas Graves
• Febre (>37,8°C) • Tosse seca • Cansaço/fadiga	• Dores e desconforto no corpo; • Dor de garganta/de cabeça; • Diarreia; • Conjuntivite; • Perda de paladar/de olfato; • Erupções cutâneas e/ou descoloração dos dedos dos pés ou das mãos.	• Dificuldade para respirar; • Falta de ar; • Dor ou pressão no peito; • Perda da fala/movimento do corpo.





O período de incubação do vírus varia entre um a quatorze dias, no entanto, é comum os sintomas surgirem em até cinco dias. Vale ressaltar que algumas pessoas não apresentam sintomas (assintomáticos).

Cerca de 90% da população que possui a doença não precisa de internação hospitalar, sendo que a maioria das internações refere-se ao grupo de risco. Esse grupo possui maior índice de mortalidade pela COVID-19.



Quem faz parte desse grupo de risco?

Portadores de doenças crônicas e algumas condições biológicas especiais, tais como:

Diabéticos

Hipertensos

Pacientes com câncer

Gestantes e puérperas

**Pacientes com doenças autoimunes ou imunossupressoras
Ex. HIV; Esclerose múltipla.**

**Pacientes com algum distúrbio respiratório
Ex. Asma.**

2.2 AS COMPLICAÇÕES CAUSADAS PELO NOVO CORONAVÍRUS

Embora a infecção causada pelo Sars-CoV-2 apresente principalmente complicação respiratória (lesão pulmonar aguda), outras complicações envolvendo o sistema cardiovascular e cerebrovascular vêm sendo relatadas na literatura científica. Alguns estudos indicam que tal infecção pode estar associada à lesão no músculo do coração (miocárdio), bem como a alteração no ritmo cardíaco (arritmia). Além disso, elevadas taxas de complicações tromboembólicas foram observadas nos pacientes hospitalizados com COVID-19.

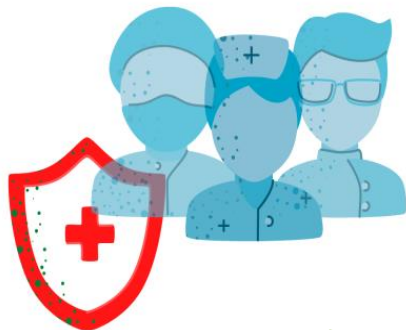


Foram também identificadas manifestações neurológicas em pacientes afetados pela COVID-19, envolvendo desde quadros mais leves (dor de cabeça, tontura, dor no corpo) até casos mais graves (encefalopatia, acidente vascular cerebral, encefalite e outros). Em geral, evidências indicam que todas as manifestações (respiratória, cardiovascular e cerebral) sofrem a influência de fatores virais, bem como de fatores relacionados ao hospedeiro (idade, comorbidades e outros).

2.3 TRATAMENTOS PARA COVID-19: O QUE SABEMOS ATÉ AGORA?

O tratamento é paliativo. Em caso de intervenção hospitalar, é muito comum uso de oxigênio de forma suplementar, bem como de ventilação mecânica na forma mais grave da doença. As comorbidades (diabetes, hipertensão e outros) de cada paciente devem ser consideradas de modo individualizado para que se possa proporcionar uma assistência de qualidade.

Em alguns casos, pode ser necessária a administração de fluidos de acordo com o quadro clínico do paciente, como por exemplo: soros (fisiológico, glicosados e etc.), hemoderivados (concentrado de hemácias, plasma, plaquetas e outros), bem como antimicrobianos, para evitar a infecção por outros prováveis patógenos que possam causar problemas respiratórios, colaborando assim para o agravamento da doença. Exemplo: infecção generalizada (sepsis).



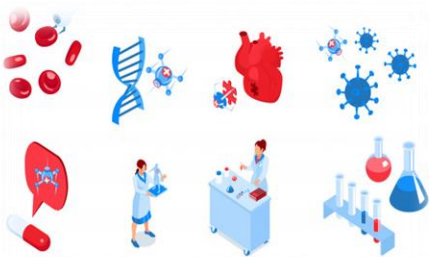
Para o Sars-CoV-2 em si não existe nenhum medicamento desenvolvido, seja com objetivo profilático ou curativo. Diversas vacinas estão em desenvolvimento e sendo estudadas.

2.4 MEDIDAS DE PREVENÇÃO DA COVID-19

- ✓ Distanciamento social;
- ✓ Evitar o contato das mãos com as mucosas dos olhos, do nariz e da boca;
- ✓ Lavar as mãos com água e sabão. Na falta desses, utilizar álcool 70%;
- ✓ Evitar compartilhar objetos pessoais;
- ✓ Usar máscara;
- ✓ Manter ambientes bem ventilados;
- ✓ Evitar aglomerações.



2.5 COVID-19: COMO O VÍRUS ATUA NO ORGANISMO?



Em 2003, houve um surto pelo Sars-CoV-1, causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Na ocasião, os pesquisadores descobriram que a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) era fundamental para a entrada do vírus na célula do hospedeiro (homem). Esse mesmo mecanismo foi observado no novo Coronavírus (Sars-CoV-2).

A ECA-2 é uma proteína expressa na superfície das células e presente em vários órgãos do corpo humano, tais como: pulmão, coração, rins e cérebro (Figura 3). Essa enzima é extremamente relevante na ativação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona que, por sua vez, é fundamental para regulação da pressão arterial, do balanço hídrico e de outros processos.

Ao gene *ECA-2* que codifica essa proteína é atribuída a mesma denominação. Esse gene possui um código genético que é repassado para o RNA mensageiro. Esse RNA é responsável por transferir essas informações (códigos genéticos) até o citoplasma da célula, para que possa ser possível a produção da proteína ECA-2. O novo Coronavírus se conecta nessa proteína para infectar as células, desencadeando assim a COVID-19.

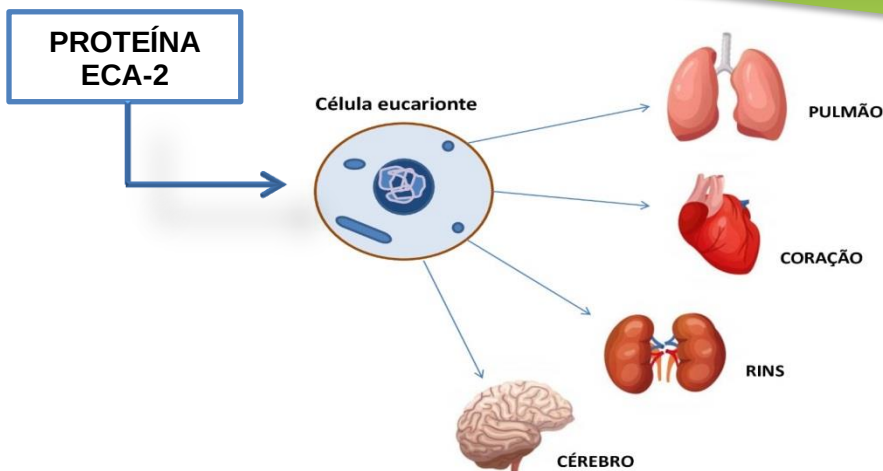


Figura 3: ECA-2 presente nas superfícies celulares dos órgãos ilustrados acima. Com exceção do coração, os demais órgãos são os que mais expressam a ECA-2. Essa atua como um receptor para a proteína *spike*, localizada no envelope viral do novo Coronavírus (Sars-CoV-2). **Fonte:** Elaborada pelos autores.

A ligação entre a enzima ECA-2 e o Sars-CoV ocorrem mediante a glicoproteína viral *Spike*, no envelope viral, que reconhece a enzima como o receptor celular e permite a replicação viral dentro das células do hospedeiro (Figura 4).

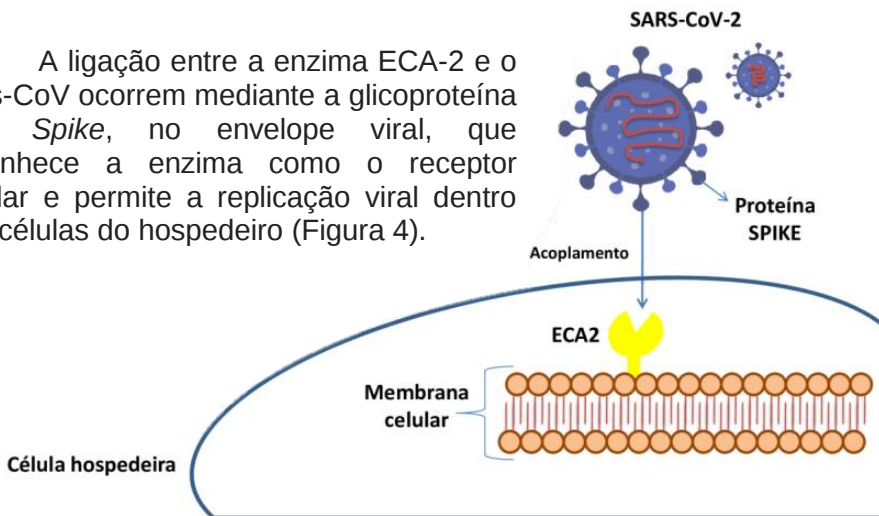


Figura 4: Imagem ilustrativa do mecanismo de entrada do Sars-CoV-2 na célula hospedeira. **Fonte:** Elaborada pelos autores.

3. DIABETES MELLITUS É UM FATOR DE RISCO PARA COVID-19?

O diabetes *Mellitus*, bem como outras comorbidades, é um fator de risco para agravamento da COVID-19, sendo comum e mais grave em portadores do Tipo 2.

Estudos têm demonstrado um risco elevado para complicações importantes nos indivíduos com DM2 em decorrência da infecção causada pelo novo Coronavírus.

Diabetes e glicemia não controladas são condições relevantes de gravidade e de mortalidade em portadores infectados por diferentes vírus, tais como: Influenza pandêmica A (H1N-2009), Sars-CoV (2013), MERS-CoV (2013) e Sars-CoV-2 (2020), sendo esse último responsável pela atual pandemia.



A mortalidade por COVID-19 de acordo com as comorbidades	
Doenças cardiovasculares	10,5 %
Diabetes	7,3 %
Doenças respiratórias crônicas	6 %
Hipertensão e câncer	6 %
Internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTIs)	22%

Fonte: BRUFSKY, 2020; GUPTA *et al.*, 2020.

Além disso, esses 22% das internações em UTIs são de pacientes diabéticos. É importante salientar que as taxas de mortalidade variam mundialmente, porém é irrefutável a demonstração da DM2 como fator de risco para a COVID-19.

3.1 DIABETES MELLITUS E SUA ASSOCIAÇÃO COM O AGRAVAMENTO DA COVID-19

O diabetes é uma condição inflamatória crônica caracterizada por diversas alterações no metabolismo, as quais podem ocasionar uma diminuição do sistema de defesa do organismo frente à presença de infecções. Pacientes com DM2 na maioria das vezes são obesos, sendo o tecido adiposo (gordura) comumente relacionado ao aparecimento de moléculas inflamatórias e oxidativas (que causam dano celular), levando ao desenvolvimento de um quadro inflamatório.

É também conhecido que a hiperglicemia e a diminuição da sensibilidade à insulina estimulam a liberação de mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias, pequenas moléculas do sistema imunitário responsáveis por realizar a comunicação entre todas as células imunes. Deste modo, pacientes diabéticos estão mais susceptíveis a um estado de hiperinflamação, o que torna o indivíduo mais vulnerável para se contaminar com agentes infecciosos, tais como os vírus, as bactérias e os fungos (Figura 5).

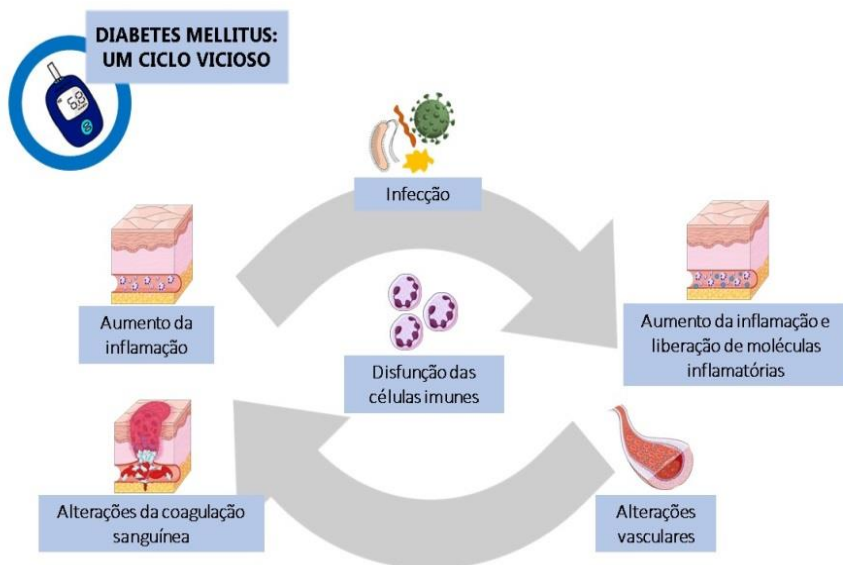


Figura 5: Ciclo vicioso entre a inflamação do DM2 e do SARS-CoV-2.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Além disso, estudos já demonstraram que o aumento dos níveis glicêmicos está relacionado com a inibição da multiplicação e disfunção das células de defesa, comprometimento de componentes da coagulação e dos vasos sanguíneos (Figura 5). Da mesma forma, o aumento da replicação viral, especialmente nas células do pulmão, foi associado a episódios de hiperglicemia, sendo esse um fator favorável para o estabelecimento da infecção pelo novo coronavírus.

Assim, a infecção pelo Sars-CoV-2 em indivíduos com DM2 promove um ciclo vicioso de inflamação, pois o vírus possui uma alta capacidade de infectar linfócitos (um tipo de célula de defesa). Esses, quando infectados, estimulam a liberação de mais moléculas inflamatórias, resultando em mais inflamação (Figura 5).

Além desse comprometimento imune, o que mais contribui para o agravamento pelo Sars-CoV-2 em pacientes com DM2?

Sabemos que a ECA-2 está expressa em vários órgãos, sendo uma porta de entrada para o Sars-CoV-2 nas células.

Jheni, normalmente pacientes com DM apresentam níveis maiores de ECA-2.

Então, Jheni, como os indivíduos com DM apresentam maior quantidade dessa enzima, uma elevada quantidade de vírus pode entrar na célula, contribuindo para o agravamento da doença.



Outra hipótese vem sendo avaliada por pesquisadores para explicar uma maior ocorrência de infecção pelo Sars-CoV-2 em diabéticos. Trata-se da presença de níveis elevados de dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) presentes nesses pacientes.

A DPP-IV é a enzima responsável por degradar o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), um hormônio que estimula a liberação de insulina pelo pâncreas.

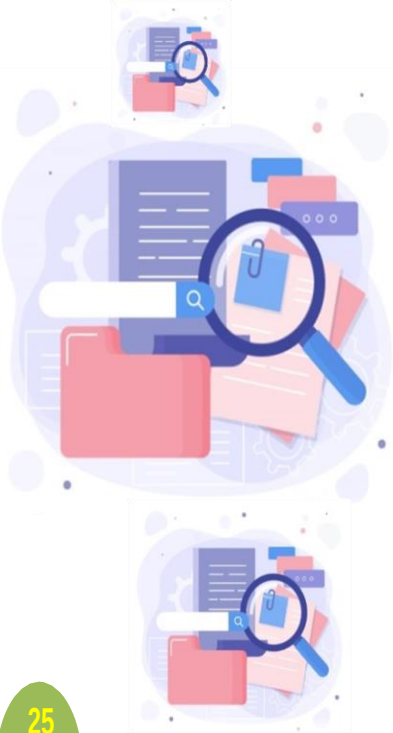
Mas afinal, o que isso tem a ver com o Sars-Cov-2?

Pesquisas descobriram que essa enzima também funciona como um receptor para a proteína *spike* do Sars-CoV-2. Assim, níveis maiores dessa enzima, juntamente com uma maior expressão de ECA-2 nos indivíduos com DM, promoveriam um ambiente favorável para invasão viral.



Além desses fatores, outros mecanismos estão sendo avaliados no possível agravamento da COVID-19 em pacientes diabéticos, tais como o estado de hipercoagulação, a ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona e a desregulação do sistema nervoso simpático (responsável pelas alterações no organismo que se encontra em situação de estresse, fuga e emergência). No entanto, essas são apenas hipóteses sem evidências.

Concluindo, pode-se dizer que entre alguns dos prováveis mecanismos que podem aumentar a susceptibilidade ao COVID-19 em pacientes com DM estão: maior afinidade na ligação celular com o vírus, diminuição da eliminação viral, diminuição das células de defesa, aumento da susceptibilidade à hiperinflamação e liberação de citocinas, bem como a presença de doenças cardiovasculares.



3.2 DIABETES MELLITUS: CUIDADOS FRENTE À COVID-19

- ✓ Manter o distanciamento social é imprescindível;
- ✓ Aderir a uma dieta balanceada e com restrição de carboidratos;
- ✓ Realizar atividade física regular, sem aglomerações;
- ✓ Manter a medicação padronizada;
- ✓ Manter o controle adequado da glicemia;
- ✓ Realizar o monitoramento da glicemia regularmente.



Atenção!



Consultas de rotina de forma presencial não são recomendadas, principalmente para as pessoas que se encontram no grupo de risco, como é o caso dos diabéticos. Esses devem evitar multidões, salas de espera e situações semelhantes. Além disso, é aconselhável garantir um estoque adequado de medicamentos e suprimentos para monitorar a glicemia durante o período de isolamento social.

4. REFERÊNCIAS

BOLLOGNANI, C. V.; SOUZA, S. S.; CALDERON, I. M. P. Diabetes Mellitus gestacional - enfoque nos novos critérios diagnósticos. **Com. Ciências Saúde**, - 22 Sup 1:S31-S42, 2011.

BOSE, M.; ALMAS, S.; PRABHAKAR, S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy. **J Investig Med**, v. 65, n. 8, p. 1093-1101, 2017.

BRASIL. Coronavírus: O que você precisa saber. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/>> acesso em 15 de maio de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Protocolo de Manejo Clínico para a Covid-19 na atenção especializada**. Brasília, DF, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus: (2019-nCoV)**. Brasília, DF, 2020.

BRUFISKY, A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. **Journal of Medical Virology**, v. 92, p. 770-775, 2020.

CORBI, S. C. T; BASTOS, A. S; NEPOMUCENO, R. et al. Expression Profile of Genes Potentially Associated with Adequate Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Research**, 2017.

CAROD-ARTAL, F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. **Rev Neurol**. V. 70, n. 9, p. 311-322, 2020.

DHANANJAYAN, R; MALATI, T; RUPASREE, Y. Et al. Association of Aberrations in One Carbon Metabolism with Intimal Medial Thickening in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Indian Journal Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 3, p. 263-270, 2015.

FANG, L; KARAKIULAKIS, G; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. e21, 2020.

GUPTA, R; GHOSH, A; SINGH, A. K. et al. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 14, n. 3, p. 211, 2020.

GUO, W.; LI, M.; DONG, Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes Metab Res Rev**, p. e3319. 2020.

HUANG, C; WANG, Y; LI, X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

HOFFMANN, M; KLEINE-WEBER, H; SCHROEDER, S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280e8, 2020.

HUSSAIN, A; BHOWMIK, B; MOREIRA, N. C. V. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. **Diabetes research and clinical practice**, v. 162, p. 108142, 2020.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes atlas. 9. ed. Bruxelas, Bélgica: 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>>. Acesso em: 24 de maio de 2020.

KUMAR J; INGELSSON E; LIND L. et al. No Evidence of a Causal Relationship between Plasma Homocysteine and Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Study. **Front Cardiovasc Med**, v. 2, n. 11, p. 1-6, 2015.

KOCHI, A. N, et. al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 31, n. 5, p.1003-1008, 2020.

LIMA, de R. M. et. al., Do GST polymorphisms influence in the pathogenesis of diabetic nephropathy?. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 478, p. 10-16, 2018.

LODIGIANI, C. et. al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. **Thromb Res**. V. 191, p. 9-14, 2020.

MUNIYAPPA, R; GUBBI, S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 318, n. 5, p. E736-E741, 2020.

OLIVEIRA, C. S.V.; FURUZAWA, G. K. ; REIS, A. F. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 46, n. 2, p. 186-192, 2002.

PINHEIRO, D. S; FILHO, C. R. R; MUNDIM, C. A. et al. Evaluation of glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms on type-2 diabetes Mellitus risk. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e76262, 2013.

PUIG-DOMINGO, M.; MARAZUELA, M.; GIUSTINA, A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. **Endocrine**, v. 68, n. 1, p. 2-5, 2020.

REIS, A. F.; VELHO, G. Bases Genéticas do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 46, n. 4, p. 426-432, ago. 2002 .

SALLES, J. E. N; KALININ, L. B; FERREIRA, S. R. G. et al. Diabetes mellitus associado à mutação mitocondrial A3243G: frequência e caracterização clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 559-565, 2007.

SANTOS, A de L; CECÍLIO, H. P. M; TESTON, E. F. et al. Complicações microvasculares em diabéticos Tipo 2 e fatores associados: inquérito telefônico de morbidade autorreferida. **Ciência e saúde coletiva**, v. 20, n. 3, p. 761-770, 2015.

SHI, J; WEN, Z; ZHONG, G. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. **Science**, v. 368, n. 6494, p. 1016-1020, 2020.

STOIAN, A. P; BANERJEE, Y; RIZVI, A. A. et al. Diabetes and the COVID-19 pandemic: how insights from recent experience might guide future management. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 18, n. 4, p. 173-175, 2020.

TADIC, M; CUSPIDI, C; SALA, C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence?. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 00, p.1-6, 2020.

WALLS, A. C; PARQUE, Y; TORTORICI, M. A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281-292, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Department of communicable disease surveillance and response. **Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS)**. Geneva, Switzerland, 2003.

5. QUEM SOMOS?

Somos o Grupo de Pesquisa em Patologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás (UFG), composto por uma equipe multiprofissional, englobando biólogos, biomédicos, educadores físicos, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e médicos. Estudamos os aspectos interdisciplinares, pesquisando a genética de doenças crônicas, como a Diabetes e suas complicações, e distúrbios neurodegenerativos, como a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).



5. 1 SOBRE OS ORGANIZADORES E LÍDERES DO GRUPO DE PESQUISA

Prof^a. Dr^a. Angela Adamski da Silva Reis

Professora Adjunta da Universidade Federal de Goiás (UFG), no Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular (DBBM) do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) e Líder do Grupo de Pesquisa em Patologia Molecular (LPM-PATOMOL-ICB-Diretório CNPq). Possui graduação em Ciências Biológicas (Biomedicina) pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Mestrado em Ciências Biológicas (área de concentração: Genética), Doutorado em Ciências Biológicas (área de concentração: Biologia Celular e Molecular) pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Pós-Doutorado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

Atualmente trabalha com doenças crônicas, como Diabetes e complicações microvasculares e Genética de Doenças Neurodegenerativas: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

Prof. Dr. Rodrigo da Silva Santos

Professor Adjunto e Líder do Grupo de Pesquisa em Patologia Molecular da Universidade Federal de Goiás (UFG). Membro da Sociedade Brasileira de Genética (SBG). Biólogo Geneticista (CRBio: 104680/04-D) com Doutorado em Genética pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (Depto. de Genética, FMRP-USP) e Estágios de Doutorado na Espanha e na Alemanha. Pós-Doutorado em Ciências Biológicas (Farmacogenética) pelo Grupo de Farmacologia Bioquímica e Molecular, Depto. de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás (ICB-UFG). Tem experiência nas áreas de Genética e Bioquímica, com ênfase em Biologia Molecular. Atua nas áreas de Genética Humana e Médica e Biologia Molecular, com interesse nos temas: (i) Neurogenética - Bases Moleculares das Doenças Neurodegenerativas (Ex. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)) (ii) Bases Moleculares da Síndrome Metabólica (Ex. Diabetes Mellitus e suas Complicações) (iii) Divulgação Científica e Popularização da Ciência.



UFG

UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS

FF

FACULDADE DE
FARMÁCIA

PPGAAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO EM SAÚDE



Laboratório de Patologia Molecular

LPM-UFG