



IX Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG
& VII Salão de Extensão

<http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao>

ISSN 2318-8014



EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS DA COVID-19 EM PRINCIPAIS COMORBIDADES ASSOCIADAS

Rosimári Deitos^a, Samantha Luise Frezarini^a, Vanira Leoni^a, William Felipe Dariz^{a,b*}

a) Curso Técnico em Enfermagem – Escola de Saúde do Hospital Pompéia (ESHP) – Caxias do Sul/RS

b) Fisioterapeuta. Mestrando PPG Ensino na Saúde – Univ. Fed. Ciências da Saúde de Porto Alegre/RS (UFCSPA)

Orientador

* Esp. William Felipe Dariz
Av. Júlio de Castilhos, 2030 - Centro, Caxias do Sul - RS, 95010-003.
E-mail: william.dariz@ufcspa.edu.br

Resumo

Os efeitos agravantes de saúde constantes da COVID-19 (*Corona Virus Disease*) no corpo humano são constantemente investigados pelas instituições pesquisadoras ao nível mundial, bem como a associação desses com comorbidades pré-existente e seus possíveis tratamentos. Essa pesquisa foi desenvolvida com o objetivo de descrever com base na literatura atual os efeitos fisiopatológicos da COVID-19 em determinadas doenças que pré-disponibilizam o indivíduo à contração do vírus SARS-CoV-2. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura descritiva nas bases de dados BVS e Google Acadêmico. Os artigos selecionados mostraram que comorbidades como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica estão entre as doenças associadas ao agravamento do quadro clínico de pacientes com COVID-19.

Palavras-chave:

Covid-19. Doença cardiopulmonar. DPOC.
Diabetes.

1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus ou COVID-19 é uma doença que apresenta sintomas como tosse, febre, dor de garganta, congestão nasal, perda de paladar e olfato, dores musculares, dor de cabeça, entre outros. Muitas vezes são sintomas comuns de gripe e aproximadamente 80% dos indivíduos passa pela doença sem necessidade de tratamento hospitalar (OPAS, 2020; ISER et al. 2020). Em contrapartida, há probabilidade de que uma em cada seis pessoas com COVID-19 possa desenvolver a forma mais grave da doença e evoluir com um comprometimento pulmonar significativo,

necessitando de atendimento hospitalar. A evolução do quadro clínico será particular em cada indivíduo e pode ser influenciada pela presença ou não de comorbidades (OPAS, 2020).

Para Li et al. (2020) as principais doenças que podem vir a agravar o quadro viral é a diabetes mellitus, hipertensão, doenças cardiovasculares, neoplasias, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), desnutrição e obesidade. Os idosos que apresentam comorbidades associadas ainda são o grupo com maior assistência em saúde e que tem a maior taxa de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Ainda, o autor mostra que essas doenças quando associadas à COVID-19 podem agravar os efeitos de adoecimento e elevar os fatores de risco.

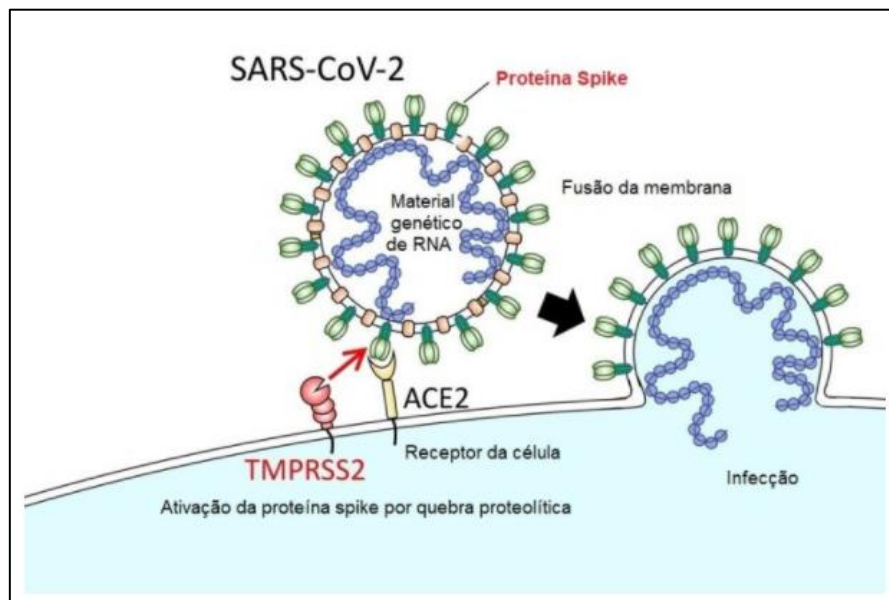
Quando o paciente com essas condições é acometido pela COVID-19, há um agravamento clínico que pode estar associado ao fato de que esses indivíduos já apresentam um comprometimento do sistema imunológico. É relatado que esses pacientes apresentam redução maior dos linfócitos em relação a pacientes mais jovens ou de meia-idade. Pesquisas mostram que 10 a cada 16 pacientes que vieram a óbito por COVID-19 apresentaram comorbidades pré-existentes (PORCHEDDU et al. 2020; NIU et al. 2020; NASCIMENTO et al. 2020).

Para melhor compreender o motivo dos indivíduos com comorbidades estarem mais sujeitos as formas graves da doença, o desenvolvimento desse estudo tem como objetivo descrever com base na literatura atual quais são os efeitos fisiológicos e fisiopatológicos da COVID-19 em indivíduos com comorbidades pré-existentes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Apesar da fisiopatologia da COVID-19 não estar totalmente esclarecida, foi confirmado que o vírus causador, SARS-CoV-2, se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) em humanos. A ECA2 desempenha um papel fundamental no controle do tônus vascular, pressão sanguínea, inflamação e reparo do tecido, por meio da conversão de Angiotensina II em Angiotensina I (WATSON et al. 2021). Após a infecção por SARS-CoV-2, a ECA2 se liga ao vírus por meio da proteína Spike (responsável pela penetração do vírus nas células hospedeiras) e é internalizada. A entrada do vírus nas células também depende de uma serina protease, a Protease Transmembrana serina 2 (TMPRSS2). O SARS-CoV-2 também utiliza este receptor para infectar as células (SUNGNAK et al. 2020).

Fig. 01 - Ligação da Proteína Spike ao receptor ECA2 sendo ativada pela proteína TMPRSS2, presente nas células pulmonares, para iniciar processos de fusão e infecção, liberando assim seu material genético dentro da célula.



Fonte: (JUNIOR, CARNEIRO-RAMOS, 2021)

Quando comparado a outros tipos de coronavírus, foi mostrado que o SARS-CoV-2 influencia na baixa regulação da ECA2, o que leva a angiotensina II a se armazenar em grande quantidade no plasma, gerando toxicidade e induzindo a síndrome do desconforto respiratório agudo e a miocardite fulminante (WU et al. 2020). Estudo que analisou dados de sequenciamento do RNA das células dos principais sistemas fisiológicos humanos mostrou que os órgãos que se mostraram mais vulneráveis à infecção por SARS-CoV-2 foram pulmões, rins, coração, bexiga e esôfago. Isso ocorre devido aos níveis de expressão de ECA2, fator que pode influenciar ainda nas manifestações extrapulmonares associadas à infecção (ZHOU et al. 2020).

No pulmão, a ECA2 faz parte da composição dos pneumócitos tipo II e corresponde seu local de maior dominância. Também pode ser encontrada em grande quantidade no coração quando há ativação excessiva do sistema renina-angiotensina, em casos de hipertensão arterial, Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e aterosclerose. Demais locais em que a ECA 2 se faz presente são: epitélio intestinal, endotélio vascular e rins. A falência de múltiplos órgãos que pode ocorrer em indivíduos com a forma grave da COVID-19 está amplamente associada à ECA 2 (ASKIN, TANRIVERDI, ASKIN, 2020).

Em indivíduos com diagnóstico de COVID-19, análises macroscópicas e microscópicas indicaram obstrução da artéria pulmonar por material trombótico. Também houve presença de sinais de microangiopatia trombótica generalizada, lesão endotelial grave associada à presença de vírus intracelular e rompimento de membranas celulares. Demais achados incluem broncopneumonia, embolia pulmonar, hemorragia alveolar e vasculite. É possível diferenciar a infecção por SARS-CoV-2 de uma infecção por influenza grave devido a angiogênese intussusceptiva, que se refere a divisão de um vaso sanguíneo maior e outros menores (BMJ, 2020).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura descritiva do tipo qualitativa que segundo Mancini e Sampaio (2006) são estudos caracterizados pela análise e pela síntese da informação disponibilizada por todos os estudos relevantes publicados sobre um determinado tema, de forma a resumir o corpo de conhecimento existente e levar a concluir sobre o assunto de interesse.

A pesquisa foi desenvolvida por meio do levantamento de artigos científicos sobre efeitos fisiológicos/fisiopatológicos causados no corpo humano em decorrência da COVID-19 e comorbidades. Para fazer esse levantamento foram utilizados os descritores: “COVID-19, efeitos fisiopatológicos, comorbidades”. Para abordar e embasar o tema foram pesquisados artigos publicados entre 2020 e 2021. Primeiramente foi realizada a busca dos artigos nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Alguns artigos foram excluídos e outros selecionados seguindo os critérios de exclusão e inclusão, os quais foram:

- Critérios de inclusão: artigos e ebooks publicados entre 2020 e 2021, em português e inglês, disponíveis na íntegra e gratuitos.
- Critérios de exclusão: estudos que não tratavam diretamente dos efeitos fisiológicos/fisiopatológico da COVID-19 em comorbidades e que não se encaixavam nos critérios de inclusão.

Ao serem qualificados a partir da leitura do resumo, os artigos foram lidos na íntegra chegando assim aos artigos finais que fizeram parte desse estudo.

4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus (DM) é uma doença que vem tendo muita repercussão na pandemia da COVID-19. Indivíduos infectados com SARS-CoV-2 que tem a DM tipo 1 ou tipo 2 acabam evoluindo com sérias complicações, principalmente pessoas com idade superior a 60 anos, com instabilidade glicêmica e outras enfermidades associadas como hipertensão arterial sistêmica e obesidade (SILVA et al. 2020). Estudo mostrou que a presença de hiperglicemia e o diagnóstico de diabetes mellitus influenciam diretamente na mortalidade em pacientes com COVID-19. Isso se refere ao fato de que os pacientes evoluem para um estado de inflamação metabólica que leva a liberação aumentada de citosinas (BORNSTEIN et al. 2020). Destaca-se também possíveis alterações fisiopatológicas no pulmão de pacientes diabéticos que influenciam na mudança do curso clínico da COVID-19. Estudo que observou todo o genoma de 5.515 indivíduos revelou que os pacientes com DM tipo I e tipo II apresentaram maior expressão de ECA2 (RAO et al. 2020).

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes com diabetes hiperglicêmica mostrou-se equivalente a pacientes normoglicêmicos. O estudo das alterações anormais no organismo durante a doença indica que a ECA2 é semelhante em células da mucosa nasal e oral nos pacientes normoglicêmicas e hiperglicêmicas. No entanto, é importante destacar as que as alterações fisiopatológicas no pulmão de pacientes diabéticos são suficientes para mudar a condição clínica na presença da COVID-19 (OLIVEIRA et al. 2020). Para Jeong et al. (2020), o aumento de ECA2 em pneumócitos tipo I e tipo II relaciona-se diretamente ao agravamento do quadro de COVID-19 em diabéticos quando comparado a população normoglicêmica, refletindo na maior mortalidade de pacientes diabéticos e possibilitando o agravamento da doença devido à maior expressão de ECA2 nos pneumócitos.

O maior risco de desenvolver resultados piores na população diabética infectada com SARS-CoV-2 também pode estar associado à redução da razão ECA2 /ECA na condição diabética, que pode ser crítica para vários mecanismos fisiopatológicos de COVID-19 (ROCA-HO et al. 2017; APICELLA et al. 2020). Para contrariar os efeitos opostos da ECA, é importante enfatizar que a expressão da ECA2 é fundamental para promover ajustes anti-inflamatórios, antioxidantes e antifibróticos no pulmão e para manter a integridade vascular dos capilares pulmonares. No entanto, a redução da razão ECA2 / ECA é uma característica clássica do comprometimento dos sistemas anti-inflamatório e antioxidante no pulmão de camundongos diabéticos (ROCA-HO et al. 2017).

Em relação à fisiopatologia da doença associado ao comprometimento pulmonar Aquino et al. (2020) e Guo et al. (2020) relataram que pacientes com COVID-19, sem outras doenças, mas com DM2 teriam mais disponibilidade de contrair uma pneumonia grave. Tal situação é devido ao estado inflamatório e ao descontrole glicêmico, a coagulação aumentada, a descompensação respiratória e a liberação de enzimas associadas ao dano tecidual. Os níveis sanguíneos de biomarcadores associados à inflamação, como IL-6, proteína C reativa, ferritina sérica, índice de coagulação e dímero D também podem estar consideravelmente maiores nos exames laboratoriais.

A hiperglicemia está associada ao agravamento do quadro de COVID-19 e, segundo Shrestha et al. (2020), isso ocorre porque o sistema imune fica cada vez mais fraco enquanto o estresse oxidativo e a inflamação tissular ficam aumentados pela glicosilação. Quando o paciente é obeso e diabético o quadro se agrava, visto que o quadro inflamatório acontece de maneira local e sistêmica decorrente da associação dessas comorbidades, o que, por sua vez, aumenta a quantidade e ativação de células da imunidade inata e adaptativa no tecido adiposo, além da elevação de quimiocinas e fatores pró inflamatórios (GUO et al. 2020; SIMÃO et al. 2021).

4.2 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NA COVID-19

Atualmente, não há evidências conclusivas de um aumento da incidência de COVID-19 em pacientes com DPOC. Contudo, estudo realizado por Guan et al (2020) ressaltou que houve identificação de casos de DPOC em pacientes com COVID-19 nos primeiros diagnósticos realizados após a descoberta da doença. Os pacientes apresentavam ainda maior risco de internação, ventilação invasiva e óbito. Estudos de revisão sistemática confirmaram a associação da DPOC com o desfecho clínico mais grave associado à COVID-19 (SANCHEZ-RAMIREZ et al. 2020; GERAYELI et al. 2021).

Sabe-se que a DPOC está associada a alterações nas respostas inflamatórias quando na presença de infecção viral, causando agravamento nos casos agudos, fator que eleva a taxa de óbito nesses pacientes. Isso pode ocorrer pela desregulação da resposta imune inata e/ou adaptativa (SANCHEZ-RAMIREZ et al. 2020). Há ainda evidências recentes de que a DPOC em indivíduos fumantes pode exibir maior número de receptores ECA2. A ECA2 apresenta-se em grande quantidade nas células alveolares do tipo 2 do pulmão e se encontra em equilíbrio fisiológico com demais enzimas vasoconstritoras, pró-inflamatórias e pró-fibróticas. Quando o indivíduo sofre de DPOC pode haver

um desequilíbrio entre essas enzimas e uma alteração significativa da ECA 2, o que aumenta a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 e compromete a resposta inflamatória do pulmão (WATSON et al. 2021).

A ECA-2 também foi observada em grande proporção em pacientes fumantes quando comparados a ex-fumantes e nunca fumantes. Estudo de Leung et al. (2020), investigou os níveis de expressão gênica de ECA-2 nas vias aéreas de 41 indivíduos com e sem DPOC e descobriram que a DPOC e os fumantes atuais tinham expressão significativamente aumentada de ECA-2. Uma possibilidade é de que o SARS-CoV-2 já começa a entrar em contato com a mucosa das vias aéreas mais comprometidas de pacientes com DPOC levando a um processo de infecção ativa.

Em contrapartida, estudo realizado por Watson et al. (2021) mostrou que os pacientes com DPOC que apresentaram agravamento clínico mais frequentes também estavam com a ECA2 aumentada, o que poderia representar maior risco de infecção pulmonar ou agravamento dos sintomas na presença do vírus SARS-CoV-2 independente do histórico de tabagismo. A desregulação de outros receptores de ligação, baixa imunidade, principalmente relacionada a respostas das células T fazem com que os pacientes com DPOC estejam mais suscetíveis à infecção e à inflamação.

Apesar dos benefícios da ECA-2 relacionados principalmente a proteção do indivíduo contra lesão pulmonar aguda, quando em situações crônicas pode aumentar os riscos de infecções por SARS-CoV-2 em pacientes fumantes e com DPOC, visto que esse utiliza a ECA-2 para entrar nas células epiteliais (LEUNG et al. 2020).

4.3 DOENÇAS CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS À COVID-19

Indivíduos com infecções respiratórias e influenza apresentam maiores condições de evoluírem com Infarto do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico em curto prazo (ELKIND et al. 2020). Quando há infecção por SARS-CoV-2 a patogenidade corrobora com o aumento dos danos no miocárdio causados pela infecção viral. Dados mostram ainda a presença de lesão cardíaca aguda, choque e arritmia em pacientes com COVID-19, sendo que a prevalência foi ainda maior nos indivíduos em UTI (WANG et al. 2020).

No sistema cardiovascular, o SARS-CoV-2 pode levar a danos graves por consequência da presença de ECA2, a qual irá atuar negativamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Xiong

et al. (2020) afirmam que, apesar de ser uma enzima de grande proporção nos tecidos cardíacos e de exercer proteção a essas, o vírus da COVID-19 utiliza da ECA 2 para entrar nas células e inibir os mecanismos de proteção, causando inflamação do miocárdio, edema pulmonar e insuficiência respiratória aguda. Nos primeiros casos de COVID-19 detectados na China, foram diagnosticados cinco pacientes com lesão do miocárdio associada à SARS-CoV-2. Frente à análise de biomarcadores, observou-se níveis de troponina cardíaca I de alta sensibilidade > 28 pg/ml (HUANG et al. 2020). Os relatórios de saúde divulgados pela China mostraram que aproximadamente 99% dos pacientes com doenças cardiovasculares apresentaram níveis aumentados de troponina (ASKIN, TANRIVERDI, ASKIN, 2020).

A recorrência de respostas inflamatórias sistêmicas, que podem acarretar tempestades de citosina também pode levar a lesão cardiovascular. Nos casos clínicos mais graves, o processo infeccioso geraria uma resposta desbalanceada dos linfócitos T, mais especificamente o Th1 e Th2. O aumento gradual de interleucina-6 (IL-6) foi associada como um dos possíveis fatores de mortalidade na COVID-19, possivelmente devido ao aumento da inflamação para tentar combater à infecção pelo SARS-CoV-2 (HUANG et al. 2020).

Há ainda o desencadeamento de arritmias em pacientes com COVID-19 e doença cardiovascular associada. Estudo de Wang et al. (2020) apresentou as arritmias cardíacas na COVID-19 como consequência dos quadros de miocardite aguda, injúria miocárdica e de efeitos colaterais da terapia farmacológica. Os autores realizaram estudo com 138 pacientes hospitalizados, 16,7% apresentaram arritmias, sendo mais prevalentes em pacientes internados em UTI (44,4% vs. 6,9%). Guo et al. (2020) corroboram com o estudo afirmando que, dos 66 pacientes que apresentavam doença cardiovascular e foram diagnosticados com COVID-19, 11,7% apresentavam arritmias malignas (taquicardias ventriculares ou fibrilação ventricular).

Para Kawahara et al. (2020), apesar dos diversos estudos já publicados sobre a COVID-19, por ser uma doença relativamente nova, ainda não é possível saber quais serão os impactos no sistema cardíaco dos pacientes no futuro. Entretanto, uma pesquisa de 12 anos mostrou que, os pacientes que sobreviveram a outras infecções por SARS-CoV, sofreram com alterações cardiovasculares e demais distúrbios metabólicos.

O aumento da resposta inflamatória sistêmica e as alterações imunológicas em pacientes com COVID-19 pode levar a sintomas cardiovasculares e a piora do quadro clínico. Assim, é essencial ter

uma atenção diferenciada a pacientes com doenças cardiovasculares infectados pelo novo coronavírus (FERRARI, 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Descreveram-se os principais efeitos fisiológicos e fisiopatológicos relacionados ao vírus SARS-CoV-2 em humanos, relacionando com a pandemia COVID-19. Diversos estudos apresentados reconhecem que a COVID-19 pode ter um agravamento clínico em pacientes com comorbidades pré-existentes. Isso se deve principalmente pela ligação do SARS-CoV-2 com a ECA 2, uma importante enzima que atua em vários órgãos e desempenha funções essenciais ao corpo.

Pelo fato de que a COVID-19 ainda está em fase de desenvolvimento de estudos e pesquisas, as constantes descobertas podem trazer novidades em relação aos efeitos fisiológicos e fisiopatológicos da doença em pessoas com comorbidades. Por essa razão, é essencial a continuidade das pesquisas sobre o tema, a fim de manter os dados atualizados e fomentar o meio acadêmico e científico, trazendo formação e informação para a área da saúde auxiliando na promoção de saúde coletiva nacional e internacional.

6 REFERÊNCIAS

APICELLA, Matteo et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v.8, n.9, p. 782-792, 2020.

AQUINO, Pedro Augusto Grossi Quintão et al. Influência do DM2 e do controle glicêmico no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19. **Brazilian Journal Of Health Review**. Curitiba, p. 11120-11130, 2020.

ASKIN, Lutfu; TANRIVERDI, Okan; ASKIN, HusnaSengul. O efeito da doença de coronavírus 2019 nas doenças cardiovasculares. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 817-822, 2020.

BMJ. Best Practice. **Doença do Coronavírus 2019**. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201/aetiology>> Acesso em: 10 Jun, 2021.

BORNSTEIN, Stefan R. et al. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 6, p. 297-298, 2020.

ELKIND, Mitchell SV; HARRINGTON, Robert A.; BENJAMIN, Ivor J. The role of the American Heart Association in the Global COVID-19 pandemic. **Circulation**, v. 141, n. 15, p. e743-e745, 2020.

FERRARI, Filipe. COVID-19: dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 823-826, 2020.

GERAYELI, Firoozeh V. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **EClinical Medicine**, v. 33, p. 100789, 2021.

GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GUO, Weina et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes Metabolism Research And Reviews**, v. 36,31 mar. 2020.

GUO, Tao et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 811-818, 2020.

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

ISER, Betine Pinto Moehlecke et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020233, 2020.

JEONG, In-Kyung et al. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. **Diabetes research and clinical practice**, v. 166, p. 108303, 2020.

JUNIOR, Leandro Teodoro; CARNEIRO-RAMOS, Marcela Soreli. **Informações sobre a Covid-19. 2021**. Disponível: <https://epufabc.proec.ufabc.edu.br/como-detectar-o-novo-coronavirus/>> Acesso em: 06 Jun, 2021.

KAWAHARA, Lucas Tokio et al. Câncer e Doenças Cardiovasculares na Pandemia de COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 547-557, 2020.

LEUNG, Janice M. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, 2020.

LI, Ping et al. Clinical features and short-term outcomes of elderly patients with COVID-19. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 97, p. 245-250, 2020.

MANCINI, Marisa Cotta; SAMPAIO, Rosana Ferreira. Quando o objeto de estudo é a literatura: estudos de revisão. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 10, n. 4, p. 0-0, 2006.

NASCIMENTO, Victor Alves et al. Características clínicas e efeitos do Covid-19 nos pacientes idosos: uma revisão integrativa. **Archives of health investigation**, v. 9, n. 6, p. 617-622, 2020.

NIU, Shengmei et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 89, p. 104058, 2020.

OLIVEIRA, Tales Lyra et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2 in lung of diabetic patients. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 1506, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE- OPAS. **Folha informativa sobre Covid-19**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>> Acesso em: 15 Maio, 2021.

PORCHEDDU, Rossella et al. Similarity in case fatality rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 14, n. 02, p. 125-128, 2020.

RAO, Shitao et al. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a Mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. 1416-1426, 2020.

ROCA-HO, Heleia et al. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 3, p. 563, 2017.

SANCHEZ-RAMIREZ, Diana C.; MACKKEY, Denise. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Respiratory medicine**, v.171, p. 106096, 2020.

SHRESTHA, Ekta et al. Type 2 diabetes is associated with increased risk of critical respiratory illness in patients COVID-19 in a community hospital. **Elsevier Public Health Emergency Collection**, v. 22, p. 100316, 2020.

SILVA, Álef Lucas Dantas de Araújo et al. Medidas de prevenção da covid-19 em pessoas que vivem com diabetes mellitus. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 93, p. e02004, 2020.

SIMÃO, Mateus Camargos Silva Alves. Complicações pulmonares em pacientes diabéticos com infecção por covid-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.2, p. 4636-4646, 2021.

SUNGNAK, Waradon et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature medicine**, v. 26, n. 5, p. 681-687, 2020.

WANG, Dawei et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WATSON, Alastair et al. Dysregulation of COVID-19 related gene expression in the COPD lung. **Respiratory research**, v. 22, n. 1, p. 1-13, 2021.

XIONG, Tian-Yuan et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. **European heart journal**, v.41, n.19, p. 1798 – 1800, 2020.

ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.