

## Vias metabólicas e hiperinflamação na COVID 19 em obesos diabéticos renais crônicos e sua reabilitação física pós-infecção

### Metabolic pathways and hyperinflammation in COVID 19 in obese and chronic renal diabetic patients and their post-infection physical rehabilitation

DOI:10.34117/bjdv7n7-167

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 07/07/2021

#### **Lívia Maria Borges Amaral**

Título de Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela SBEM, Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/ Faculdade de Medicina, UFAL, Campus AC Simões, BR 104 Norte, Km 96,7 Tabuleiro dos Martins 57072-970 Maceió AL.  
E-mail: livia\_medufal@hotmail.com

#### **Juliana Célia de Farias Santos**

Doutorado em química e biotecnologia PPGQB UFAL, Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/ Faculdade de Medicina, UFAL, Campus AC Simões, BR 104 Norte, Km 96,7 Tabuleiro dos Martins 57072-970 Maceió AL.  
E-mail: jcfsnut@hotmail.com

#### **Antônio Filipe Pereira Caetano**

Doutorado e pós-doutorado em História, Universidade Federal de Alagoas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/ Faculdade de Medicina, UFAL, Campus AC Simões, BR 104 Norte, Km 96,7 Tabuleiro dos Martins 57072-970 Maceió AL.  
E-mail: filipe.caetano@iefe.ufal.br

#### **Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira**

Doutorado em Ciências Médicas, Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/ Faculdade de Medicina, UFAL, Campus AC Simões, BR 104 Norte, Km 96,7 Tabuleiro dos Martins 57072-970 Maceió AL.  
E-mail: michellejcoliveira@gmail.com

#### **RESUMO**

A COVID-19 representa um grande risco para pessoas com obesidade e diabetes, que podem apresentar as formas graves da doença. O tecido adiposo de obesos é alvo e potencial reservatório para o coronavírus, uma vez que apresenta *upregulation* da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), um receptor para a entrada do vírus na célula. Sujeitos obesos, subcronicamente inflamados, destacam-se por pior prognóstico. A dipeptidil peptidase 4 (DPP4) também funciona como ligante para o vírus e contribui com a clivagem do *glucagon like peptide-1*, reduzindo a sensibilidade à insulina. Assim, indivíduos obesos diabéticos apresentam um somatório de disfunções metabólicas e inflamatórias que são intensificadas e agravadas durante a infecção. Na

presença de doença renal crônica, os tecidos renais que possuem receptores ACE2 sofrem ataque direto do vírus, além de servir de porta de entrada para espécies reativas e para produtos da hiperinflamação. Esse cenário, decorrente do ataque ao vírus, agrava-se com a hiperinflamação, a hipercoagulabilidade, o estresse oxidativo e a disfunção epitelial tecidual. Nesse contexto, um comprometimento corporal poderá ser observado especialmente em pacientes mais graves, com diminuição de força e de massa celular funcional. O comportamento ativo e monitorado trará benefícios à saúde desta população, promovendo melhores condições motoras, função física e respostas metabólicas mais favoráveis, com recuperação acelerada.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus, doença renal crônica, COVID- 19, obesidade.

## ABSTRACT

COVID-19 represents a great risk for people with obesity and diabetes, who may show the severe forms of the disease. The adipose tissue of obese individuals is both a target and potential reservoir for the coronavirus, as it presents an upregulation of the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), a receptor for the entry of the virus into the cell. Obese individuals, sub-chronically inflamed, are of note because of worst prognoses associated to them. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) also functions as a ligand for the virus and contributes to the cleavage of glucagon-like peptide 1, reducing insulin sensitivity. Following this understanding, obese diabetic individuals present a sum of metabolic and inflammatory disorders that are intensified and aggravated during the infection. In the presence of chronic kidney disease, kidney tissues that have ACE2 receptors are directly attacked by the virus, in addition to serving as an entry point for reactive species and for the products of hyperinflammation. Such a scenario, which is a result from the virus attack, is aggravated by hyperinflammation, hypercoagulability, oxidative stress, and epithelial tissue dysfunction. In this context, body impairments may be noticed, especially among patients in severe conditions of the disease, with a decrease in strength and in functional cell mass. Active and monitored behavior will bring benefits to the health of such population, promoting better motor conditions, physical function, and more favorable metabolic responses, with accelerated recovery.

**Keywords:** Diabetes mellitus, chronic kidney disease, COVID-19, obesity.

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pela COVID-19 vem sendo um grande desafio para a saúde pública nos últimos tempos. Centenas de milhares de vidas perdidas e inúmeras consequências foram trazidas aos sobreviventes da doença que, de acordo com vários estudos (KRAUSE, 2020; PETRILLI *et al*, 2020; CARFI, 2020), vêm apresentando sequelas, por vezes permanentes, no que se poderia chamar de “síndrome pós-COVID” (CARFI, 2020). Dentre os indivíduos acometidos pela infecção do SARS-CoV-2, aqueles que são portadores de condições crônicas de saúde, como a obesidade, o diabetes e a doença renal, evoluem com quadros clínicos mais graves e, por isso, merecem maiores cuidados e atenção pós-infecção (GUO W *et al*, 2020). A obesidade associada ao diabetes

leva a uma situação de inflamação crônica com repercussão renal que culmina em fibroneogênese e glomeruloesclerose, levando à doença renal crônica. Numa situação de infecção pelo SARS-CoV-2, esse perfil clínico torna-se um agravante, resultando em desfechos desfavoráveis. Este artigo tem como foco principal descrever as vias metabólicas e a hiperinflamação, além das medidas de reabilitação física para as consequências e repercussões sistêmicas causadas pela COVID-19, dando prioridade aos indivíduos obesos, portadores de diabetes e doença renal crônica. A revisão também buscará abordar a consequente redução da massa magra e da força muscular, bem como tratar da reabilitação por meio de atividade física, o que se mostra importante nesse grupo de pacientes.

## 2 OBESIDADE E INTERAÇÕES ENTRE SISTEMAS

A obesidade é um dos principais fatores de risco para o diabetes em todo o mundo. A perda de peso, mesmo modesta (de 5 a 10%), leva a uma redução das complicações causadas pelo diabetes (APOVIAN, 2018). Estudos têm mostrado uma relação importante entre as duas condições, com a presença de resistência insulínica, citocinas pró-inflamatórias, disfunção endotelial, alteração no metabolismo dos ácidos graxos com disfunção mitocondrial e estresse no retículo endoplasmático, a nível celular (MANCINI, 2015; BURGOS-MORÓN, 2019).

O tecido adiposo tem um papel central na homeostase, pois produz as adipocitocinas e hormônios, sendo metabolicamente ativo e muito mais do que apenas um estoque de energia (MANCINI, 2015). O adipócito do tipo marrom produz uma proteína mitocondrial que, através de fosforilação, leva à produção de ATP e à liberação de calor, com atividade termogênica. Já o tecido adiposo branco (TAB), de distribuição generalizada pelo organismo, está associado à resistência insulínica por diversos possíveis mecanismos: a sensibilidade à leptina estar reduzida; os níveis de adiponectina estarem diminuídos; os estoques de ácidos graxos estarem aumentados; além do aumento das citocinas inflamatórias (HOCKING *et al*, 2013). A produção disfuncional das adipocitocinas como o excesso da resistina, do angiotensinogênio, do inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), das interleucinas e a redução da adiponectina (proteína anti-inflamatória, com ação de sensibilização à insulina) podem ser responsáveis por estados patológicos, como a síndrome metabólica e o *diabetes mellitus* (GELONESE, 2015).

Um estudo em uma população indiana mostrou que a adiposidade visceral (composta por TAB) está relacionada à resistência insulínica e à intolerância à glicose, além de níveis séricos elevados de PCR e TNF  $\alpha$  (INDULEKHA, 2013). Os indivíduos obesos com resistência insulínica têm maiores níveis de PCR, TNF $\alpha$  e IL 6 quando comparados a não obesos (HOCKING, 2013).

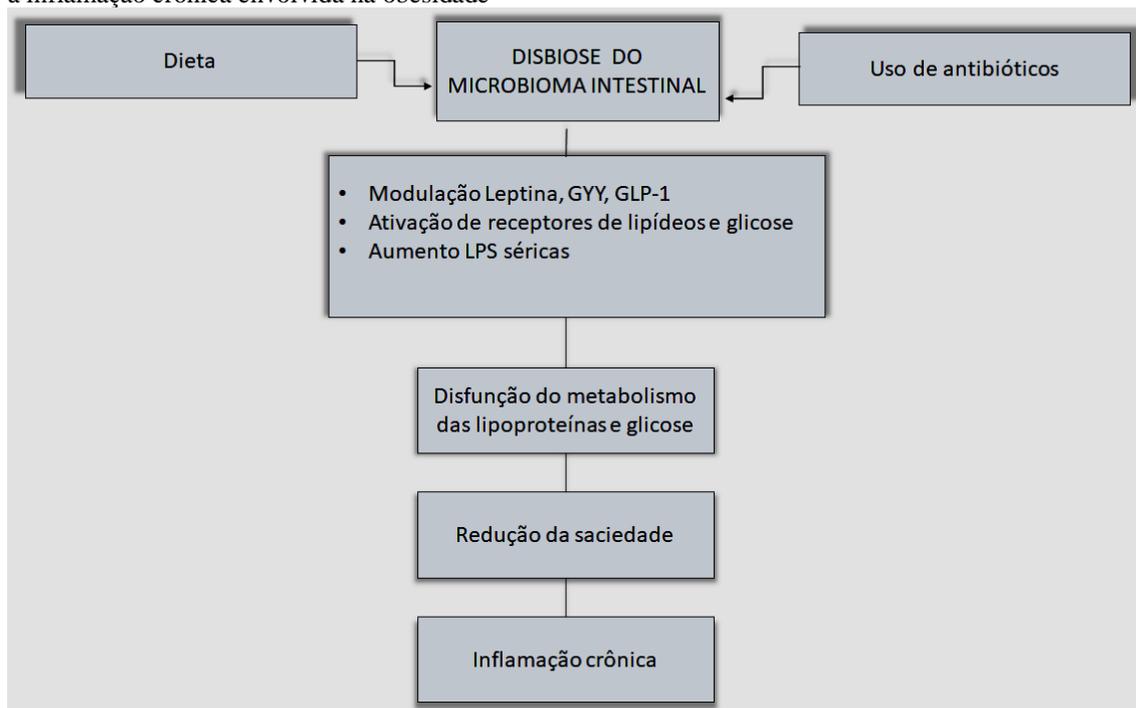
A disfunção pancreática associada à obesidade é outro fator que contribui para a resistência insulínica e o diabetes. Os níveis circulantes elevados de AGL associam-se à menor fosforilação em receptores específicos de ligação da insulina (IRS-1) e à menor ligação ao fosfatidilinositol 3-quinase I (P3q), com consequente redução da translocação do GLUT 4 (transportador de glicose tipo 4) e subsequente hiperglicemia e hiperinsulinemia (SOUZA *et al*, 2012; ANSTEE; GOLDIN, 2006; SOLÍS HERRUZO *et al*, 2006). Além disso, a demanda aumentada de substrato energético para as mitocôndrias eleva sua capacidade de trabalho, a ponto de ocasionar disfunção desta organela com produção exacerbada de ROS (radicais livres de oxigênio) e alterações na liberação de insulina. O estresse oxidativo passa a acontecer no retículo endoplasmático, uma vez que o equilíbrio redox-celular está desfeito, com consequentes mutações genéticas, como a produção de proteínas celulares alteradas e a maior liberação de insulina devido ao acúmulo de glicose intracelular, explicando o surgimento do diabetes tipo 2 nos obesos (BURGOS-MORÓN, 2019).

Além do envolvimento dos ácidos graxos com a resistência à insulina, estes estão relacionados com a inflamação em diferentes órgãos e com o desenvolvimento de doenças. No intestino, por exemplo, a obesidade aumenta a permeabilidade intestinal, promovendo maiores níveis circulantes de lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias gram positivas, iniciando uma cascata de inflamação por meio da ativação dos receptores TLR4 (*toll like receptors*) nos adipócitos (SATIEL, 2017). Alguns tipos de ácidos graxos estão sendo relacionadas à inflamação, já que se ligam aos receptores TLR2 e TLR4, resultando em ativação das células *natural killers* (NK-kB e JNK1) e em aumento da síntese e da secreção de quimiocinas nos adipócitos (SHI, 2006). As citocinas causam quimioatração de macrófagos pró-inflamatórios nos adipócitos viscerais e do subcutâneo, com maior absorção do LPS e mudança do microbioma intestinal (RUSSO, 2018).

O microbioma intestinal vem sendo relacionado à obesidade há mais de meio século (SAVAGE, 1977) e sofre alterações influenciadas pela dieta do indivíduo e por outros fatores, como o uso de antibióticos (TSENG, 2018). Essas alterações podem levar à disbiose dessa microbiota com consequências, como a ativação de receptores de lípidos

e glicose, modulação hormonal relacionada à leptina, GYY e GLP-1, e o aumento das LPS séricas, cujo resultado é a disfunção do metabolismo das lipoproteínas e glicose, redução da saciedade e indução de inflamação crônica, respectivamente (TSENG, 2018; AOUN, 2020). A Figura 1 ilustra a relação entre a disbiose do microbioma intestinal e a inflamação crônica que está presente na obesidade.

Figura 1. Alterações hormonais e metabólicas que ocorrem na disbiose do microbioma intestinal, levando à inflamação crônica envolvida na obesidade



### 3 OBESIDADE, DIABETES E DRC

A relação entre glicose, insulina e rim é complexa, podendo esses três elementos se associarem à obesidade numa condição chamada de diabetes. Mudanças similares às causadas pelo diabetes (esclerose focal mesangial, espessamento focal das membranas basais glomerulares e tubulares) são observadas em obesos não diabéticos (PRAGA, 2016), evidenciando que a obesidade, por si só, induz a mudanças estruturais e funcionais dos rins. Esta condição causa a maior reabsorção renal de sódio, com prejuízo à natriurese e ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), o que ocasiona maior expansão de volume e hipertensão arterial (SIKORSKA, 2017). Além disso, a gordura visceral ocasiona compressão renal, com o aumento da pressão intrarrenal, maior pressão hidrostática no fluido intersticial renal e, ainda, aumento da matriz extracelular. Os rins, uma vez que são envoltos pela cápsula renal de baixa complacência, não toleram esse aumento da pressão intrarrenal, sofrendo danos diretos importantes com maior

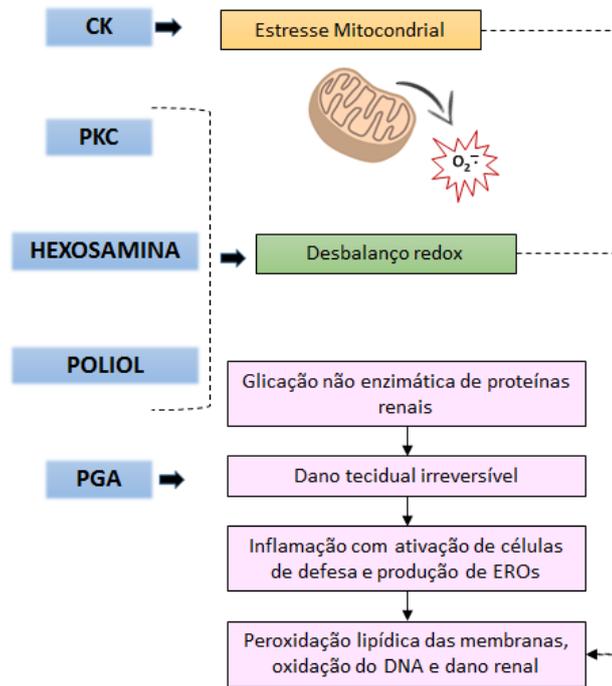
compressão na alça de Henle e nos capilares peritubulares, levando a menor fluxo nos túbulos renais e a menor reabsorção de sódio (SILVA JUNIOR, 2017). Outras alterações incluem a hiperfiltração e a redução da resistência vascular pré-glomerular, tendo como resultado a hipertensão glomerular, glomerulomegalia e proliferação microvascular com perda de podócitos e surgimento da glomerulosclerose segmentar e focal – GESF (CHAGNAC, 2019), chamada, nesta condição, de glomerulopatia relacionada à obesidade.

Ainda, a inflamação crônica, descrita na obesidade, ocasiona lipólise e hiperlipidemia, promovendo acúmulo de lipídeos nas células mesangiais, podócitos e células epiteliais do túbulo proximal. Há, como consequência, o aumento da permeabilidade do capilar glomerular e albuminúria, com indução da fibroneogênese e glomeruloesclerose. (SIKORSKA, 2017).

Outros mecanismos envolvidos na doença renal crônica ocasionada pela obesidade é a ativação do sistema renina-angiotensina, o aumento da atividade simpática, o da leptina e a redução da adiponectina, com lesão renal e consequentes, hiperinsulinemia e resistência insulínica (CHAGNAC, 2019). A figura 2 ilustra esses mecanismos envolvidos no surgimento da doença renal crônica relacionada à obesidade.

Figura 2. Hiperglicemia, obesidade e nefropatia diabética. CK: Ciclo de Krebs; PKC: Proteína Quinase C; PGA: Produtos de Glicação Avançada; EROs: Espécies Reativas de Oxigênio; TGF: Taxa de Filtração Glomerular. Adapted from Kopple & Feroze, 2011; Silva Junior *et al*, 2017.

### DIABETES/HIPERGLICEMIA



### OBSIDADE



**ALTERAÇÕES GERAIS**  
Lipotoxicidade  
↑ adipócitos  
Resistência à insulina

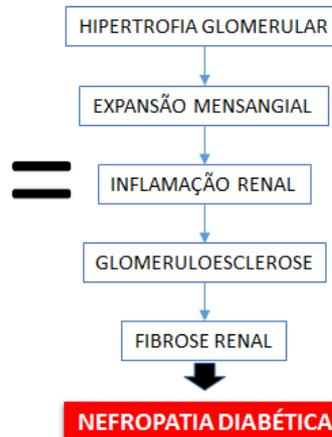
#### Specific kidney changes

**ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS**  
↑ fluxo plasmático efetivo  
↑ TFG  
↑ Fração Filtração  
↑ Albuminúria/ proteinúria

**ALTERAÇÕES ANATÔMICAS**  
↑ peso renal  
Glomerulopatia  
↓ Número de podócitos  
↑ comprimento dos podócitos

**PATOLOGIA**  
Obesidade associada à glomerulopatia

**DOENÇA RENAL CRÔNICA/ GLOMERULOPATIAS**  
Nefropatia diabética  
Nefrosclerose hipertensiva  
FSGS, Nefropatia IgA



A doença renal crônica diabética é induzida pela hiperglicemia persistente que leva à alterações de vias metabólicas e à disfunção hemodinâmica de forma combinada e integrada. Entre essas alterações estão a auto-oxidação da glicose, as vias do polioliol e das hexosaminas, a formação de produtos de glicação avançada (PGA), a produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), oxidase (NOX), a ativação da proteína quinase C (PKC) e a ação anormal da angiotensina II (AMORIM *et al*, 2019).

Os produtos de glicação avançada (PGA) são toxinas urêmicas produzidas de forma acelerada em estados de hiperglicemia e são altamente reativos com grupos amino e íons metálicos por reação de glicoxidação. Esse *pool* elevado de PGA, após metabolização em peptídeos solúveis de baixo peso molecular, precisa ser eliminado pela excreção urinária. No entanto, em vigência de insuficiência renal, a remoção é inadequada e ocorre acúmulo destes compostos nos tecidos (CASTRO, 2011). Esses PGAs causam danos celulares diretos com modificação da estrutura das proteínas celulares e, no meio extracelular, levam ao acúmulo de matriz extracelular, glomeruloesclerose e fibrose renal (RHEE, 2018). Nos pacientes com diabetes, há maior expressão dos receptores dos PGA, chamados RPGA, em lesões endoteliais causadas por aterosclerose, agravando a tendência à trombose e complicações vasculares (RHEE, 2018).

O estresse oxidativo gerado pela ativação PGA–RPAG causa, ainda, uma resposta inflamatória que está associada à progressão para a nefropatia diabética (TESCH, 2017). A inflamação glomerular está associada à perda de podócitos, à hipertrofia glomerular, à atrofia tubular e à fibrose intersticial. À medida que a nefropatia progride, mais episódios de isquemia renal podem acontecer com infiltração de neutrófilos e macrófagos. A inflamação da nefropatia diabética tem uma complexa relação com a imunidade inata (TESCH, 2017).

Em resumo, a obesidade atua como fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia devido à maior susceptibilidade de síndrome metabólica e diabetes, bem como favorece o acúmulo de ácidos graxos nos rins e a maior evolução para glomeruloesclerose.

### **3 COVID- 19 NO OBESO RENAL DIABÉTICO: VIAS METABÓLICAS E HIPERINFLAMAÇÃO**

A pandemia da COVID-19 representa um grande risco para pessoas com comorbidades, como obesidade e diabetes. Pesquisas demonstram que a presença de diabetes aumenta o risco de COVID-19 grave, conforme estudo retrospectivo com 174

pacientes em Wuhan, na China, em que um grupo com diabetes foi comparado com outro sem comorbidades. Neste trabalho, foi visto que os pacientes diabéticos que tiveram a COVID-19 apresentaram mais morbidades cardiovasculares, com resultados de 32,4% vs 14,6%, além de níveis séricos mais elevados dos marcadores de inflamação, como a IL-6 e a proteína C reativa (GUO *W et al*, 2020).

Em termos fisiológicos, a obesidade aumenta a pressão gástrica e esofágica; diminui a complacência pulmonar; aumenta a obstrução da apneia do sono; eleva o risco de hipóxia; aumenta a hiper-responsividade das vias aéreas; e diminui a capacidade residual pulmonar (LIM S, 2020). Além disso, cabe mencionar que a instalação da COVID-19 em conjunto promove a diminuição elevada da função pulmonar, o aumento da taxa metabólica, a elevação da concentração da glicose sanguínea e o aumento do risco de trombose, condições que alteram a modulação imunológica e agravam a inflamação e o aumento da produção de citocinas. Em termos musculares, a diminuição da oxidação de AGL e captação da glicose promove a hiperinflação, a resistência à insulina e o acúmulo de lipídios.

A obesidade, adicionalmente, é vista como uma inflamação crônica de baixo grau no tecido adiposo, bem como uma doença metabólica. Assim, o obeso é um paciente inflamado e os macrófagos do tecido adiposo desempenham um papel fundamental na patogênese da inflamação e nas complicações metabólicas. Em indivíduos com peso adequado, os macrófagos predominantes são do tipo M2 (IL-4, IL-6, IL-13, TGF-beta, glicórdios), responsáveis pela regulação hormonal e pelo gasto energético. Já em obesos, observa-se uma ocorrência de macrófagos do tipo M1 (IL-1-beta, IL-12, IL-18, IL-23 IFN-gama, LPS, TNF), relacionados ao aumento de ingestão alimentar e glicose hepática, corroborando para uma produção de adipocinas e citocinas, em especial as pró-inflamatórias, tais quais IL-6 e TNF-alfa, como decorrência das anti-inflamatórias. Desta maneira, desenvolve-se um efeito cumulativo da inflamação crônica e a hipercitocinemia, resultando numa resposta hiperinflamatória que poderá levar à síndrome do macrófago ativo, ao estresse oxidativo e à disfunção mitocondrial, especialmente em paciente graves com COVID-19 (LIM S, 2020; BRANDÃO *et al*, 2020; RUSSO; LUMENG, 2018).

Ademais, a ocorrência de disfunção imune associada leva a uma maior predisposição à infecção grave pela COVID-19, já que culmina em um desbalanço na linha de defesa contra este processo, no aumento da resposta inflamatória e em uma ativação anormal dos linfócitos T (BRANDÃO *et al*, 2020; RUSSO; LUMENG, 2018).

Destaca-se que o tecido adiposo de indivíduos obesos apresenta uma *upregulation* da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), a qual funciona como receptor de entrada do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) na célula. No processo infeccioso, o SARS-CoV-2 se liga ao receptor da ACE2 para a invasão intracelular; mecanismos de lesão foram postulados como sendo mediados pela ativação da renina-angiotensina sistema (RAS). Assim, o tecido adiposo se transforma em um alvo e em um reservatório viral em potencial (BRANDÃO *et al*, 2020; MALAVAZOS *et al*, 2020; LI *et al* 2003).

Interações complexas ocorrem entre o sistema imunológico e o tecido adiposo, mas diversas vias referentes à infecção pela COVID-19 ainda não foram elucidadas. Dipeptidil peptidase 4 (DPP4) é uma proteína transmembrana encontrada em diversos tecidos, entre eles o tecido adiposo humano (BASSENDINE *et al*, 2020). No trabalho de Stengel *et al* (2014), encontrou-se uma correlação entre massa corporal e níveis de DPP4 circulantes em obesos, bem como o índice concentração/atividade de DPP4. Recentemente, foi demonstrado que a estrutura da SARS-CoV-2 possuía interações com a DPP4, além da enzima conversora de angiotensina 2. A ativação da DPP4 contribuiu com a clivagem do *glucagon like peptide-1*, piorando a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose no adipócito. Assim, o aumento de sua expressão e atividade se associam ao diabetes e à obesidade (BASSENDINE *et al*, 2020; MALAVAZOS *et al* 2020; FILARDI, 2020).

No processo inflamatório, a DPP4 se liga à adenosina deaminase (ADA) no mesmo local que a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). A infecção por MERS-CoV é mediada pela ligação de sua proteína S1 ao domínio da hélice  $\beta$  de DPP4 localizado em macrófagos e células dendríticas clássicas (cDC), regulando positivamente sua atividade. Esta proteína também é capaz de clivar a CXCL10, responsável por prevenir a ativação de células T e CDc e, ainda, a DPP4 é capaz de estimular as células NK e células B. Postula-se que a proteína S1 Spike da SARS-CoV2 pode também se ligar à DPP4, compactuando vias comuns à da MERS-CoV (BASSENDINE *et al*, 2020).

Em um estudo de associação entre diabetes tipo 1 e 2 e mortalidade por COVID-19 na Inglaterra, um terço das mortes ocorreram em pessoas com DM, sendo 31,4% nas com DM tipo 2, demonstrando que ser diabético com COVID-19 estava independentemente associado a um aumento significativo de morte intra-hospitalar (BARRON *et al*, 2020). A partir desta mesma base populacional, outro trabalho avaliou os fatores de risco que se associaram à mortalidade, encontrando complicações

cardiovasculares, doença renal crônica, controle glicêmico e IMC como as variáveis associadas (HOLMAN *et al*, 2020). A hiperglicemia pode prejudicar as defesas do hospedeiro através do funcionamento de granulócitos e macrófagos e, com isso, piorar o risco de infecções graves (HOLMAN *et al*, 2020; LOCKHART, RAHILLY, 2020; CAREY *et al*, 2018). Além deste, sugere-se que outros mecanismos também estejam envolvidos com a associação da COVID-19 ao DM, como a maior afinidade da ligação celular e entrada mais eficiente do vírus, a diminuição da depuração viral e a da função das células T (BRANDÃO *et al*, 2020).

Pessoas com diabetes descompensado podem ter um ambiente favorável à proliferação viral. No diabetes, a quimiotaxia de neutrófilos e a fagocitose podem estar prejudicadas, predispondo esses pacientes a infecções. Como descrito na revisão de Singh *et al* (2020) para a COVID-19, vários mecanismos específicos podem estar relacionados ao pior prognóstico da doença em diabéticos, dentre os quais a expressão aumentada de ACE-2 no pâncreas e o dano transitório para células beta; aumento de Furin (proteína relacionada à cascata de replicação viral); função prejudicada de células T e citocinas aumentadas; além da alteração da via de resposta térmica ao choque. A via inflamatória conhecida como resposta térmica do choque (do inglês, *Heat Shock Response – HSR*), envolve uma série de proteínas de estresse responsáveis por uma ação anti-inflamatória e citoprotetora, reduzindo os danos causados pela resposta inflamatória exacerbada. Em pacientes com resistência insulínica, foi observado que a HSR se encontra suprimida e ocorre a ativação continuada da cascata de inflamação por meio da GSK-3 $\beta$  (enzima sintetase glicogênio quinase-3 $\beta$ ), dificultando a resolução do processo inflamatório (KRAUSE *et al*, 2020).

Grande parte dos indivíduos diabéticos podem desenvolver nefropatia diabética e a ACE2 pode ser expressa em outros tecidos, como o renal (LIN *et al*, 2020). No acometimento renal pela COVID-19, pode ocorrer hematúria, proteinúria e insuficiência renal aguda (IRA), principalmente nos pacientes críticos. Sugere-se que tais achados sejam consequência do choque inflamatório decorrente da cascata de citocinas, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, uso de medicações nefrotóxicas, além das alterações próprias do estado crítico. Outra implicação é que grande parte dos pacientes nefropatas faz parte do grupo de risco para complicações da doença (ABREU *et al*, 2020, *ebook*), formado por indivíduos com doenças pré-existentes e idosos, ou seja, cenário típico dos portadores de DRC.

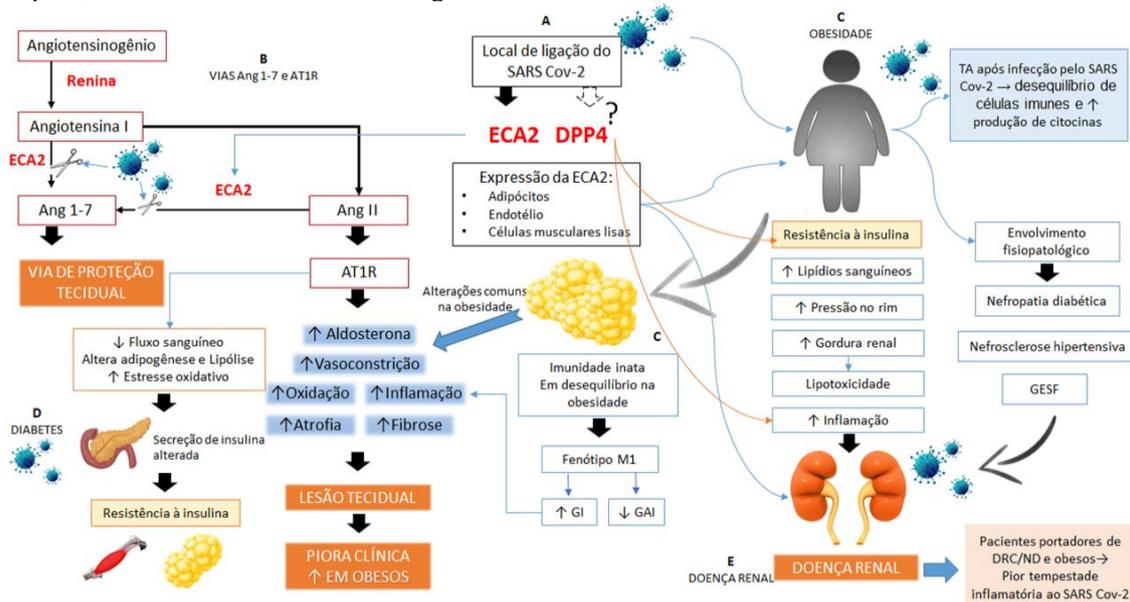
Apesar de muitos trabalhos discorrerem sobre a IRA na COVID-19, neste artigo vamos nos deter aos efeitos da pandemia sobre o paciente com a doença renal crônica pré-existente, demonstrando vias intermetabólicas que possibilitem maior propensão à doença e/ou ao seu agravamento.

O trabalho de LIN *et al* (2020), que investigou a expressão do gene ACE2 em células de rins e bexigas saudáveis, demonstrou a elevada expressão em subtipos de células do túbulo proximal, mas níveis baixos detectáveis em células epiteliais da bexiga. O autor relata que o dano renal em pacientes com SARS pode ser devido à infecção viral em células-alvo, exceto para as consequências da resposta imune do hospedeiro. Porém, o mecanismo detalhado ainda não está claro.

Além do ataque direto a células renais pelo vírus, vale destacar que a doença em si ocasiona, como anteriormente mencionado, hiperinflamação, hipercoagulabilidade, estresse oxidativo e disfunção epitelial. Alterações que, hipoteticamente para a COVID-19, podem prejudicar a estrutura e o funcionamento da barreira de filtração glomerular, acelerando a DRC e/ou provocando IRA em pacientes renais crônicos. Com este raciocínio teórico e sua associação a obesidade e diabetes, além da *upregulation* da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e maiores concentrações de DPP4 nos portadores desses quadros, o obeso renal diabético se torna paciente de alto risco à criticidade de sua condição de saúde e mesmo de morte.

De acordo com a discussão de Nistala e Virginia (2017), a inibição de DPP4 está associada à diminuição da lesão renal diabética, hipertensiva e proteção de função renal. Por ser expresso em vários segmentos do néfron e túbulo intersticial, o DPP4 está envolvido na inflamação, ativação do sistema imunológico, função glomerular e do túbulo proximal, regulação de sal e fibrose renal. No entanto, vários questionamentos da sua ação renal ainda permanecem sem resposta.

Figura 3. Alterações metabólicas relacionadas à COVID-19 na nefropatia diabética associada à obesidade. Fenótipo M1 – pró-inflamatório, GI – genes inflamatórios, GAI – genes anti-inflamatórios, TA – tecido adiposo, GESF – Glomeruloesclerose segmentar e focal.



#### 4 CONSEQUÊNCIAS DA COVID-19: DIMINUIÇÃO DE FORÇA E REABILITAÇÃO

Doenças crônicas como obesidade, diabetes e doença renal promovem grandes danos à qualidade de vida dos indivíduos. As questões físicas, biológicas e diretamente relacionadas ao estilo de vida (alimentação, atividade física, estresse, relacionamento e comportamento preventivo), por serem de responsabilidade do próprio sujeito, são efetivamente afetadas com a ativação de vários agravos à saúde. Associada a isso, a infecção pelo SARS-CoV-2 e a instalação da COVID-19 em pessoas com tais comorbidades proporciona uma diminuição notável na percepção da qualidade de vida, seja pelos elementos de isolamento social (inerentes ao tratamento e ao combate à doença), seja pelas intervenções clínicas necessárias para o não desenvolvimento do estágio mais crítico da síndrome gripal aguda (SGA).

Os diversos fatores biomecânicos, sistêmicos e socioeconômicos que podem contribuir para suscetibilidade do organismo à COVID-19 são associados à baixa adesão à prática de atividade física, ainda mais prejudicada pelas medidas de isolamento social (LIM *et al*, 2020). Os benefícios da atividade física para o controle da obesidade, do diabetes *mellitus* tipo 2 e da doença renal crônica já foram largamente comprovados pela literatura.

Para a obesidade, Moraes e Zanescio (2013) destacaram a importância da atividade física como um recurso adjuvante ao uso de medicação, controle de ingestão de alimentos

e intervenções psíquico-comportamentais em obesos. Coquart (2008) apontou que, em termos de exercício aeróbio, deve-se priorizar o volume e a frequência em detrimento da carga. Sobre os exercícios de força, o *American College of Sports Medicine* (ACSM, 2008) sinalizou para a necessidade de associação destas atividades com as aeróbicas, tendo em vista a baixa perda ponderal de peso durante as práticas anaeróbicas, necessárias para a manutenção da massa magra. No que se refere ao diabetes, Burini e colaboradores (2013) reportaram a prática de atividade física como benéfica para a diminuição dos níveis de glicemia de jejum e da massa corporal. E, para os sujeitos com doença renal crônica, Ikitzler (2018) observou diminuição do peso e massa corporal, bem como a diminuição de marcadores inflamatórios renais (IL-6 e F<sub>2</sub>-Isoprofano) e aumento da capacidade respiratória (VO<sub>2</sub>picó) em sujeitos que alinharam exercício físico e controle alimentar.

Logo, a ausência de atividade física e o consequente sedentarismo traz danos físicos que corroboram para a instauração de diversas doenças crônicas. A razão da intercorrência destas comorbidades está associada à inatividade do sistema muscular, causando diminuição da absorção do oxigênio (VO<sub>2</sub>max), diminuição do volume cardíaco, perda de fósforo e cálcio, desequilíbrio hormonal, baixas no sistema imunológico e perda da massa muscular e função física (NARICI, 2020). Para além dos efeitos assinalados, Pinho *et al* (2020) apontou os prejuízos na força muscular, no equilíbrio, na mobilidade, na *performance* e no controle motor, na função cardiorrespiratória, na flexibilidade e na amplitude dos movimentos de pessoas sedentárias.

Os efeitos promovidos pelo comportamento sedentário e os agravos proporcionados pela pandemia da COVID-19 neste fator de risco são inúmeros. O distanciamento social, o autoisolamento na quarentena e as medidas restritivas governamentais ocasionaram, como visto, a diminuição da atividade física; o aumento do tempo sentado e o tempo de tela; o aumento do estresse e a ansiedade; a diminuição da qualidade do sono; e a desregulação alimentar, com maior frequência e consumo de alimentos ultraprocessados, *fast-foods* e a diminuição de ingestão de proteína. Vancini *et al* (2021) destacaram a necessidade da manutenção do movimento corporal a partir do respeito aos protocolos de biossegurança estabelecidos pelos órgãos institucionais. Todavia, o estilo de vida pandêmico acelerou mecanismos de perda da massa muscular a partir da diminuição da vitamina D, da sensibilidade à insulina, da emissão de hormônios anabólicos (testosterona) e da expressão da mTORc1, condicionantes para a síntese protéica. Além disso, o sedentarismo pandêmico aumentou a emissão de cortisol, o

estresse oxidativo e a emissão de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP) contribuindo para elevação da quebra da proteína muscular (KIRWAN, 2020). Esse quadro promove uma alteração na composição corporal, com a diminuição da quantidade e da função da massa magra no músculo esquelético e, conseqüentemente, a elevação da gordura corporal no tecido adiposo, instaurando um quadro de obesidade sarcopênica. O quadro de obesidade sarcopênica gera nos indivíduos maiores riscos à saúde em virtude do aumento da gordura visceral; da diminuição da função física e da capacidade funcional; aumento de doenças cardiovasculares, diabetes e osteoporose, com maiores riscos de fratura; elevação de danos cognitivos, com quadros de depressão, ansiedade e baixa autoestima; diminuição da qualidade de vida; e, conseqüentemente, maiores chances de quadros mais severos de contaminação pela COVID-19.

Barazzoni e colaboradores (2021), elaboraram um *guideline* para manejo nutricional de indivíduos obesos com COVID-19, uma população que apresenta risco adicional de doença severa com maior mortalidade. A intervenção no comportamento dietético, mudanças no peso e prática de atividade física poderia impactar de forma preventiva contra os desfechos negativos da infecção pelo SARS-CoV-2 nas pessoas com obesidade.

De acordo com Lesser (2020), em um estudo canadense, 40,5% da população dos inativos se tornou menos ativa e 22,4%, que já tinha atividade física como algo regular, permaneceu com suas práticas regulares durante a pandemia da COVID-19. Peixoto e colaboradores (2020), em uma amostra com 5.827 brasileiros acima de 50 anos, identificou que 57,2% dos indivíduos que ficaram em casa não praticaram atividade física nos níveis recomendados pelas OMS. Logo, o isolamento social contribuiu para a diminuição desta prática e, conseqüentemente, aumentou os distúrbios cardiometabólicos e a obesidade sarcopênica, sendo necessária a realização de intervenção das associações médicas e dos profissionais de Educação Física, por meio de campanhas midiáticas, para estimular a população a se movimentar em casa em virtude da diminuição de acesso à ambientes particulares e públicos voltados para a prática de atividade física. Assim, orientações gerais foram feitas, recomendando a importância de realização de tarefas domésticas, ficar em pé a cada 30 minutos e realizar caminhadas ou subir escadas nos locais onde moravam.

Em sujeitos que não foram contaminadas pelo SARS-CoV-2, DIXT (2020) assinalou que os exercícios aeróbios de intensidade moderada, como a corrida em esteira

e a caminhada, podiam prevenir a incidência de COVID-19 em sujeitos sedentários saudáveis, pessoas com doenças crônicas não transmissíveis e usuários de tabaco. Recomendou-se o exercício cardiorrespiratório por aumentar o recrutamento de grandes grupos musculares, auxiliando na melhora da capacidade de trabalho aeróbico. Além disso, a inclusão de atividades de flexibilidade promoveria maior excitabilidade muscular e diminuiria o risco de lesões. Em termos fisiológicos, recomendou-se a atividade ser feita entre 40-65% da  $FC_{\text{reserva}}$ , com frequência de 3 a 5 vezes por semana, e duração de 20 a 60 minutos (DIXT, 2020). A prática de atividade física aumentaria a expressão da IL-10 e IL-37, citocinas que ativam a AMPK, promovendo a diminuição da inflamação dos adipócitos. Tais procedimentos podem desenvolver respostas fisiológicas acumulativas para auxiliar no sistema imunológico para contenção não só da COVID-19, como também da influenza, do adenovírus, de infecções agudas respiratórias, do rinovírus humano e do metapneumovírus (BARRETT, 2012; SLOAN, 2012).

Em pacientes com manifestação de doenças cardiovasculares, Souza, Bezerra e Reis (2021) reportaram a importância da manutenção da atividade física durante a pandemia para promover benefícios cardiovascular e neuro-humorais, especialmente no intuito de melhorar a capacidade funcional, a perfusão de oxigênio, a força muscular e o estado mental. Tal recomendação debruça-se na realização de exercícios de 3 a 5 vezes por semana, com uma progressão gradual de tempo de 20 a 60 minutos, com intensidade monitorada pela Escala de Percepção de Esforço de Borg e exercícios que utilizem o próprio peso corporal ou materiais domésticos (vassoura, cadeira) em modelo de circuito. Corroborando com essa perspectiva, mas realizando maiores reflexões, Nogueira (2021), a partir de uma revisão integrativa com 23 estudos, apontou a importância da prática de atividade física antes e durante a pandemia, mas destacou que ainda há inexistência de dados mais robustos para identificação do modelo adequado para sua realização, sendo o elemento uníssono realizar-se com uma intensidade moderada.

É de relevância apontar que em sujeitos que possuíam comorbidades associadas (obesidade, diabetes e doença renal crônica) e que foram contaminados pelo SARS-Cov-2, necessitando de uma internação hospitalar, se verificaram baixos níveis de atividade física relacionada à obesidade sarcopênica, o que pode levar a risco de graus mais severos da doença, com maiores chances de morte (MANCKIKO, 2020; BORGES, 2020; COBRE, 2020).

A sarcopenia é uma condição crônica resultado de uma diminuição de massa magra, gerando uma perda da força muscular, situação naturalmente observada em idosos

(ROSEMBERG, 1989). No entanto, esta circunstância física tem sido observada em outras doenças em virtude da falta de atividade física ou de condições de internação prolongada (UTI), resultando em uma inflamação sistêmica, na diminuição das condições de regeneração muscular e na resistência à insulina, mas não necessariamente associada à perda de peso. O quadro de sarcopenia instaurado em pacientes com COVID-19 promove a perda da função física e restrições de locomoção, prejudiciais à recuperação das condições fisiológicas, sobretudo em idosos (LIM, 2020). A perda da força muscular e massa muscular pode aumentar os índices de concentração plasmáticas de marcadores inflamatórios, gerando agravos de casos de síndrome metabólica (MARTINEZ-FERRAN, 2020). Além disso, quadros sarcopênicos na COVID-19 contribuíram para o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a resistência anabólica, exigindo uma recuperação a partir da associação entre ingestão mais elevada de proteína com exercícios resistidos para reestruturação muscular (KIRWAN, 2020; GONZALES-SALAZAR, 2020).

Logo, em virtude dos prejuízos físicos causados pelas condições de internação e de tratamento no âmbito da força e do condicionamento cardiorrespiratório, alguns manejos de intervenção podem ser realizados.

Barke-Davies e colaboradores (2020) traçaram um conjunto de orientações, a partir de uma pesquisa realizada com vários especialistas na área de saúde, para pacientes em recuperação de COVID-19. Neste sentido, no âmbito geral, sugere-se o tratamento individualizado de acordo com as comorbidades, devendo-se priorizar a reabilitação da função física e da qualidade de vida. Para as questões cardiovasculares, orienta-se a avaliação da função cardíaca e um período de repouso pós-infecção para minimizar os riscos de insuficiência cardíaca e miocardite. O retorno às atividades físicas em pacientes com miocardite só deve ser realizado após 3 a 6 meses de repouso.

No entanto, para pessoas que realizam tratamento para diabetes, obesidade, e doença renal deve ser observado o uso da medicação para evitar descompensação e descontrole glicêmico e manter os níveis da pressão arterial. Exercícios aeróbios, de intensidade moderada e com maiores volumes, têm sido apontados como a melhor estratégia para conter o avanço das taxas glicêmicas e da pressão arterial sistêmica (SUI, 2008; WEI, 1999). Os exercícios com força, em virtude da melhora nas respostas insulínicas ao ganho de massa muscular, constituem-se como recurso para diminuição da gordura visceral e da glicemia de jejum (SRIKANTHAN, 2011; IBÁÑEZ, 2005).

Todavia, é preciso salientar que determinados pacientes, como os que fizeram uso de oxigenoterapia, devem realizar testes de alterações radiológicas; pacientes com sintomas severos de COVID-19 não devem realizar exercícios por 2 a 3 semanas; pacientes com sintomas leves podem realizar atividades leves com aumento do período de descanso; os sujeitos assintomáticos podem realizar os exercícios normalmente a partir das orientações de isolamento social; após o tratamento para situações leves e moderadas, deve-se investir em sessões de alongamento de baixo nível e atividade leve de fortalecimento muscular (BARKE-DAVIES, 2020).

Para casos de danos musculoesqueléticos, é necessária uma avaliação funcional para determinação da reabilitação específica que, sem dúvida, deverá ser feita com uma equipe multiprofissional (ver Tabela 1). Para este grupo, em termos de exercício físico, a recomendação pós-recuperação é a prescrição de atividades que envolvam a funcionalidade física, especialmente o equilíbrio, em virtude da reconstrução dos estímulos proprioceptores, da função física, da autopercepção e da consciência corporal (PHU, 2020). As atividades devem ter a intensidade aumentada de forma progressiva, com valorização de alongamentos e aquecimento prévio, metas curtas, avaliações regulares, sendo realizadas por uma equipe multiprofissional. Neste caso, é muito importante um trabalho que envolva as questões psicológicas, físicas e cognitivas.

**Tabela 1. Medidas para reabilitação física em pacientes com perda de massa muscular**

Equipe multiprofissional
Atividades que envolvam funcionalidade, equilíbrio, propriocepção e consciência corporal.
Aumento da intensidade dos exercícios de forma progressiva
Alongamentos e aquecimento prévio
Metas curtas com avaliação física regular
Abordar aspectos psicológicos, físico e cognitivo

## 5 CONCLUSÃO

A infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 em obesos, diabéticos e portadores de doença renal crônica traz uma série de repercussões sistêmicas que podem resultar em quadro clínico graves. O coronavírus é capaz de ativar diversas vias da inflamação, ao mesmo tempo em que os mecanismos de defesa, como a resposta térmica ao choque, estão suprimidos. Desta forma, abre-se caminho para um estado de hiperinflamação, hipercoagulabilidade, estresse oxidativo e disfunção endotelial; uma resposta sistêmica, em suma, de difícil controle. Associado a maus hábitos alimentares e ao sedentarismo, este perfil clínico leva, como consequência, a uma menor qualidade de vida e à piora da sarcopenia nesses indivíduos, havendo maior morbidade e pior prognóstico clínico. A partir do que foi exposto, mudanças no estilo de vida e perspectivas terapêuticas que atuam na hiperresposta à COVID-19 devem ser objeto de estudos posteriores. A reabilitação física deve ser considerada de acordo com o tamanho do agravo da doença, preferencialmente com a atuação de equipes multiprofissionais em saúde.

## REFERÊNCIAS

ABREU, Andrea Pio de; Riella, Miguel Carlos; Nascimento, Marcelo Mazza do. A *Sociedade Brasileira de Nefrologia e a pandemia pela Covid-19*. Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2020;42(2 Supl. 1):1-3

American College of Sports Medicine (ACSM). *Diretrizes do ACSM para os Testes de Esforço e sua Prescrição*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

AMORIM, Rayne Gomes et al. Doença Renal do Diabetes: Cross-Linking entre Hiperglicemia, desequilíbrio Redox e Inflamação. *Arq.Bras. Cardiol, São Paulo*,v.112, n.5, p.577587, May 2019. <https://doi.org/10.5935/abc.20190077>.

ANSTEE, Q.M.; Goldin, R.D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol* 2006, 87, 1-16.

AOUN, Antoine et al. "The Influence of the Gut Microbiome on Obesity in Adults and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Weight Loss." *Preventive nutrition and food science* vol.25,2 (2020): 113-123. doi:10.3746/pnf.2020.25.2.113

APOVIAN, Caroline M et al. "Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes." *Advances in therapy* vol. 36,1 (2019): 44-58. doi:10.1007/s12325-018-0824-8.

BARAZZONI, Rocco et al. Nutritional Management Of Individuals With Obesity And Covid-19: Espen Expert Statements And Practical Guidance. *Clinical Nutrition*, 2021.

BARKER-DAVIES R M et al. *The Stanford Hall Consensus Statement for Post-COVID-19 Rehabilitation*. J. Sports Med 2020; 54: 949-959.

BARRET B, Hayney MS, Muller D, Rakel D, Brown R, Zgierska AE, et al. *Meditation or Exercise for Preventing Acute Respiratory Infection (MEPARI-2): A Randomized Controlled Trial*. PLoS One 2018; 13(6): 1-20.

BARRON, E B et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020. 8. 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.

BASSENDINE, Simon H Bridge, Geoffrey W McCaughan, Mark D Gorrell. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase4 (DPP4) in disease severity?. *J Diabetes*. 2020 Sep;12(9):649-658. doi: 10.1111/1753-0407.13052. Epub 2020 May 27.

BORGES, Gabriel Mendes; Crespo, Claudio Dutra. Aspectos demográficos e socioeconômicos dos adultos brasileiros e a COVID-19: uma análise dos grupos de risco a partir da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Cadernos de Saúde Pública*, out. 2020, Volume 36, Nº 10, eLocation e00141020.

BRANDÃO, S. et al. *Obesidade e risco de COVID-19: grave* [livro eletrônico]. -- 1. ed. -- Recife: 2020. ISBN 978-65-00-05032-5

BURGOS-MORÓN E, Abad-Jiménez Z, Marañón AM, Iannantuoni F, Escribano-López I, López-Domènech S, Salom C, Jover A, Mora V, Roldan I, Solá E, Rocha M, Víctor VM. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *J Clin Med*. 2019 Sep 4;8(9):1385. doi: 10.3390/jcm8091385. PMID: 31487953; PMCID:PMC6780404.

BURINI, Roberto Carlos; MENDES, Adriana Lucia; MCLELLAN, Kátia Cristina Portero. Diabetes Melito Tipo 2. In: RASO, Vagner; GREVE, Julia Maria D'Andrea; POLITO, Marcos Doederlein. *Pollock: Fisiologia Clínica do Exercício*. Barueri: Manole, 2013, pp. 400- 413.

CAREY IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care*, 2018; 41: 513–21.

CARFÌ A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Sintomas persistentes em pacientes após COVID-19 agudo. *JAMA*. 2020;324 (6): 603-605.

CASTRO Elisabete. O Papel dos Produtos Finais de Glicosilação Avançada na Nefropatia Diabética. *Arq Med [Internet]*. 2011 Fev [citado 2021 Fev 12] ; 25(1):27-37.

CHAGNAC A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron*. 2019;143(1):38-42. doi: 10.1159/000499486. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30947190

COBRE, Alexandre de Fátima; Böger, Beatriz; Fachi, Mariana Millan; Vilhena, Raquel de Oliveira; Domingos, Eric Luiz; Tonin, Fernanda Stumpf; Pontarolo, Roberto. Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*, Out 2020, Volume25, pp. 4131 - 4140.

COQUART JB, Lemaire C, Dubart AE, Luttenbacher DP, Douillard C, Garcin M. Intermittent Versous Continuous Exercise: Effects of Perceptually Lower Exercise in Obese Women. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2008; 40(8): 1546-53.

DIXT S. Can Moderate Intensity Aerobic Exercise Be An Effective and Valuable Therapy in Preventing and Controlling the Pandemic of COVID-19? *Medical Hypothesis*. 143 (2020) 109854.

FARZI A, Hassan AM, Zenz G, Holzer P. Diabesity and mood disorders: Multiple links through the microbiota-gut-brain axis. *Mol Aspects Med*. 2019;66:80-93. doi:10.1016/j.mam.2018.11.003

FILARDI T, Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1053-1060. doi: 10.1007/s40618-020-01318-1. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32495299; PMCID: PMC7268955.

GELONESE B, Umeda LM, Vasques ACJ. Fisiologia e morfologia do tecido adiposo humano. In: *Tratado de obesidade* / Marcio C. Mancini ... [et. al]. - 2. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.il. ISBN 978-85-277-2769-3

GONZALEZ-SALAZAR LE, Matha GC, Karla HGG, Aurora ESZ. Nutritional management of the critically ill inpatient with COVID-19. A narrative review. *Nutr Hosp*. 2020 Jul 13;34(3):622-630.

GUO W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L, Fan H, Luo S, Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*.2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Epub ahead of print. PMID: 32233013; PMCID: PMC7228407.

HOCKING S, Samocha-Bonet D, Milner KL, Greenfield J R, Chisholm DJ. Adiposity and Insulin Resistance in Humans: The Role of the Different Tissue and Cellular Lipid Depots, *Endocrine Reviews*, Volume 34, Issue 4, 1 August 2013, Pages 463–500, <https://doi.org/10.1210/er.2012-1041>

HOLMAN N, Knighton P, Kar P et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; (published online Aug 13.)

IBANEZ J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrión JL, García-Unciti M, Idoate F, Gorostiaga EM. Twice-Weekly Progressive Resistance Training Decreases Abdominal Fat and Improves Insulin Sensitivity In Older Men With Type 2. *Diabetes Care*. 2005; 28(3); 662-7.

IKIZLER TA, Robinson-Cohen C, Ellis C, Headle SAE, Tuttle K, Wood RJ, Evans EE, Milch CM, Moody KA, Germain M, Limkunakul C, Bian A, Stewart TG, Himmelfarb J. Metabolic Effects of Diet and Exercise in Patients with Moderate to Severe CKD: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan;29(1):250-259. DOI: 10.1681/ASN.2017010020. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038285; PMCID: PMC5748901.

INDULEKHA K, Anjana RM, Surendar J, Mohan V. Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113). *Clin Biochem*. 2011 Mar;44(4):281-7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.12.015. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21219897.

JUNIOR GBS, Bentes ACSN, Daher EF, Matos SMA. Obesidade e Doença Renal. *J. Bras. Nefrol*. vol.39 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2017.

KIRWAN R, MCCoulough D, Buttler T, Heredia FP, Davies IG, Stewart C. *Sarcopenia During Covid-19 Lockdown Restrictions: Long-Term Health Effects of Short-Term Muscle Loss*. *Geroscience*. 2020; 42(6):1547-1578.

KOPPLE JD, Feroze U. The effect of obesity on chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2011 Jan;21(1):66-71.

KRAUSE M, Gerchman F, Friedman R. Coronavirus infection (SARS-CoV-2) in obesity and diabetes comorbidities: is heat shock response determinant for the disease complications? *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jul 16;12:63. doi: 10.1186/s13098-020-00572-w. PMID: 32690985; PMCID: PMC7364287.

LESSER IA, Nienhuis C. The Impacto of COVID-19 on Physical Activity Behavior and Well-Being of Canadians. *In: J. Environ Res Public Health*. 2020; 17(11): 3899.

LI W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003;426:450-454.

LIM S, Shin SM, Nam GE, Jung CH, Koo BK. Proper Management of People With Obesity During the COVID-19 Pandemic. *J. Obes. Metab. Syndr*. 2020; 29(2): 84-98.

LIN W, Hu L, Zhang Y, Ooi JD, Meng T. Single-cell analysis of ACE2 expression in human kidneys and bladders reveals a potential route of 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. bioRxiv; 2020.

LOCKHART SM, O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality?. *Med (N Y)*. 2020;1(1):33-42. doi:10.1016/j.medj.2020.06.005

MACINKO, James; Seixas, Brayan V.; Woolley, Natalia Oliveira; Andrade, Fabiola Bof de; Lima-Costa, Maria Fernanda. Prevalence and characteristics of Brazilians aged 50 and over that received a doctor's diagnosis of COVID-19: the ELSI-COVID-19 initiative. *Cadernos de Saúde Pública*, Nov 2020, Volume 36 eLocation e0019032.

MALAVAZOS AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1178-1179. doi: 10.1002/oby.22844. Epub 2020 May 21. PMID: 32314871; PMCID: PMC7264780.

MANCINI, Marcio C. *Tratado de obesidade* / Marcio C. Mancini [et. al]. - 2. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. il. ISBN 978-85-277-2769-3.

MARTINEZ-FERRÁN M, Fernando GG, Fabián SG, Helios PG. Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. *Nutrients*. 2020 May 26;12(6):1549.

MORAES, C and ZANESCO, A. "Obesidade no Adulto". *In: RASO, Vagner; GREVE, Julia Maria D'Andrea; POLITO, Marcos Doederlein. Pollock: Fisiologia Clínica do Exercício*. Barueri: Manole, 2013, pp. 467-477.

NARICI M, Vito G, Franchi M, Paoli A, Moro T, Marcolin G, Grassi B, Baldassarre G, Zuccarelli L, Biolo G, Girolanmo FG, Fiotti N, Dela F, Greenhaff P, Maganaris C. Impacto of Sedentarism Due to the COVID-19 Home Confinement on Neuromuscular, Cardiovascular en Metabolic Health: Physiological and Panthophysical Implications and Recommendations for Physical and Nutritional Countermeasures. *European Journal of Sport Science*, 2020.

NISTALA R, Virginia S. Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: role of DPP4. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Apr 1;312(4):F661-F670.

NOGUEIRA CJ, Cortez ACL, Leal SMO, Dantas EHM. Recomendações para Prática de Exercício Físico em face da COVID-19: Uma Revisão Integrativa. *Rev Bras Fisiol Exerc* 2021;20(1):101-124.

PEIXOTO SV, Sousa MAN, Manbrini JVM, Andrade FB, Malta DC, Costa MFL. Comportamentos em saúde e adoção de medidas de proteção individual durante a pandemia do novo coronavírus: iniciativa ELSI-COVID-19. *Cad. Saúde Pública* 36 (Supl 3) 13 Nov 2020.

PETRILLI CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Br Med J.* 2020;369:m1966.

PHU S, Kirk B, Hassan EB, Vogrin S, Zanker J, Bernardo S, Duque G. The Diagnostic Value of the Short Physical Performance Battery for Sarcopenia. *BMC Geriatrics* 2020; 20 (242)

PINHO CS, Caria ACI, Junior RA, Pitanga FJG. The Effects of the COVID-19 pandemic on Levels of physical fitness. *Rev. Assoc. Bras.* 2020; 66(Supl. 2).

PRAGA M, Morales E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease. *Nephron* 2017;136(4):273-276.

RHEE, Sang Youl, and Young Seol Kim. "The Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Vascular Complications." *Diabetes & metabolism journal* vol. 42,3 (2018): 188-195. doi:10.4093/dmj.2017.0105

ROSEMBERG I H. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50: 1231-3, 1989.

RUSSO L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology.* 2018;155(4):407-417. doi:10.1111/imm.13002

SABATINO, A., Regolisti, G., Cosola, C. *et al.* Intestinal Microbiota in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 17, 16 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0841-z>.

SAVAGE DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*, 31 (1977), pp. 107-133.

SHI H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006 Nov;116(11):3015-25. doi: 10.1172/JCI28898. Epub 2006 Oct19. PMID: 17053832; PMCID: PMC1616196.

SIKORSKA D, Grzymislawska M, Roszak M, Gulbicka P, Korybalska K, Witowski J. Simple obesity and renal function. *J Physiol Pharmacol.* 2017 Apr;68(2):175-180. PMID: 28614766.

SILVA JUNIOR GB, Bentes AC, Daher EF, Matos SM. Obesity and kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2017 Mar;39(1):65-69. Portuguese, English. doi:10.5935/0101-2800.20170011. PMID: 28355395.

SINGH AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. *Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations*. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):303-310. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32298981; PMCID: PMC7195120.

SLOAN CA, Engles HJ, Fahlman MM, Yarandi HE, Davis JE. Effects of Exercise on S-IGA and URS in Postmenopausal Women. *Int. J. Sports Med* 2013;34(1): 81-6.

SOLÍS HERRUZO, J.A.; García Ruiz, I.; Pérez Carreras, M.; Muñoz Yagüe, M.T. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. *Rev Esp Enferm Dig* 2006, 98, 844-874.

SOUZA WMM, Bezerra DVB, Reis MS. Exercício Físico durante a Pandemia da COVID-19 para indivíduos com Fator de Risco para Doença Cardiovascular: Benefícios e Segurança. *Rev Bras Fisiol Exerc* 2021;20(1):93-100.

SOUZA, M.R.A.; Diniz, M.F.F.M.; Medeiros-Filho, J.E.M.; Araújo, M.S.T. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol* 2012, 49, 89-96.

SRIKANTHAN P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass is Inversely Associated With Insulin Resistance and Prediabetes. Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2011; 96(9): 2898-903.

STENGEL A, Goebel-Stengel M, Teuffel P, Hofmann T, Bube P, Kobelt P, Rose M, Klapp P. Obese patients have higher circulating protein levels of dipeptidyl peptidase IV. *Peptides*; 2014 Nov; 61:75-82.

SUI X, Rimm R, Smith-Warner SA, Feskanich D, Stampfer MJ, Ascherio A. A Prospective Study of Cardiorespiratory Fitness and Risk of Types 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*. 2008; 31(3): 550-5.

TESCH GH. Diabetic nephropathy - is this an immune disorder? *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jul 31;131(16):2183-2199. doi:10.1042/CS20160636. PMID:28760771.

Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118 Suppl 1:S3-S9. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.009. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30057153.

VANCINI RL et ali. Recomendações Gerais de Cuidado da Saúde e Prática de Atividade Física Vs. Pandemia da COVID-19. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*. 2020; 20 (1): 3-16.

WEI M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN, The Association Between Cardiorespiratory Fitness and Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus in Men. *Ann. Intern. Med*. 1999; 130(2): 89-96.