

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS* DE
FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE,
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

DANGLEI CRISTINA REGINATTO

**POLIMORFISMO GENÉTICO GSTM1 E GSTT1 EM PACIENTES COM
EXCESSO DE PESO E DIABÉTICOS INFECTADOS POR COVID-19**

FRANCISCO BELTRÃO – PR
(JUNHO/2023)

DANGLEI CRISTINA REGINATTO

POLIMORFISMO GENÉTICO GSTM1 E GSTT1 EM PACIENTES COM EXCESSO DE PESO E DIABÉTICOS INFECTADOS POR COVID-19

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde, nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Ana Paula Vieira.

Coorientadora: Dra. Lirane Elize Defante Ferreto.

FRANCISCO BELTRÃO – PR
(JUNHO/2023)

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Reginatto, Danglei Cristina
Polimorfismo genético GSTM1 GSTT1 em pacientes com
excesso de peso infectados por Covid-19 / Danglei Cristina
Reginatto; orientadora Ana Paula Vieira ; coorientadora
Lirane Elize Defante Ferreto. -- Francisco Beltrão, 2023.
53 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Francisco
Beltrão) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro
de Ciências Humanas, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Aplicadas à Saúde, 2023.

1. SARS-CoV-2. 2. Diabetes mellitus. 3. Excesso de peso .
4. Gene GSTM1 e GSTT1 . I. Vieira , Ana Paula , orient. II.
Ferreto, Lirane Elize Defante, coorient. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

DANGLEI CRISTINA REGINATTO

POLIMORFISMO GENÉTICO GSTM1 E GSTT1 EM PACIENTES COM EXCESSO DE PESO E DIABÉTICOS INFECTADOS POR COVID-19

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pela Orientadora e pela Banca Examinadora.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Paula Vieira
UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - UNIOESTE

Membro da banca: Prof^a Dr^a Dalila Mote Benvegú
UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Membro da banca: Prof. Dr. Volmir Pitti Benedetti
UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR

FRANCISCO BELTRÃO, PR
Junho/2023

BIOGRAFIA

Meu nome é Danglei Cristina Reginatto, tenho 30 anos, natural de Enéas Marques. Minha carreira profissional na área de enfermagem iniciou no ano de 2012, após a formação técnica do curso de enfermagem. Após iniciei a faculdade de enfermagem, concluindo no ano de 2017 pela instituição Universidade Paranaense (UNIPAR). Em seguida cursei pós-graduação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) – Urgências e Emergência e Nefrologia.

Atuei como técnica de enfermagem em alguns hospitais e no atendimento pré-hospitalar de urgência e emergência (Serviço de Atendimento Móvel de Urgência - SAMU). Como enfermeira atuei na Unidade de Terapia Intensiva Adulta do Hospital Regional do Sudoeste Dr. Walter Alberto Pecóits e Unidade de Terapia Renal do Sudoeste do Paraná.

Atualmente atuo como enfermeira no município de Dois Vizinhos. Sou mestranda do curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, UNIOESTE, Francisco Beltrão.

Com os desafios diários, busco aperfeiçoamento dentro da minha área, almejando assim o meu sucesso pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

A minha professora orientadora Ana Paula Vieira e coorientadora Lirane Elize Defante Ferreto, pela dedicação, disponibilidade, exigência, paciência para a construção desse trabalho.

A professora Léia, pelo tempo disponibilizado para explicações e dúvidas solucionadas, meu muito obrigada.

A Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), pela oportunidade de estudar em uma instituição pública e de qualidade, a todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Saúde, pela oportunidade de aprender, estar ao lado de grandes profissionais pesquisadores e educadores excepcionais.

Aos meus pais Ignacio e Mareliza Reginatto pelo apoio, paciência e compreensão da minha ausência;

A toda a coordenação do curso, a secretária Andréia pela atenção e disposição.

Meu muito obrigada!

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todas os professores que passaram na minha jornada como estudante, pelo conhecimento transmitido, pelos conselhos, incentivo, direcionamento, por não desistirem de ensinar.

Os professores foram e são os responsáveis por minha carreira, sucesso e reconhecimento profissional.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com COVID-19 segundo os polimorfismos (n=174).	34
Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos pacientes com COVID-19 segundo a combinação de polimorfismos (n=174).	35
Tabela 3. Caracterização e associação entre morbidades e polimorfismos (n=174).	37
Tabela 4. Associação entre morbidades e a combinação de polimorfismos (n=174).	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE-2 - Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2
CAEE - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CCS - Centro de Ciências da Saúde
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
DM - Diabetes mellitus
DNA - Ácido desoxirribonucleico
E - Envelope
EDTA - *Edetic acid*
GSUS - Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial do SUS
GTS - Glutathionas S-transferases
IMC - Índice de massa corporal
M - Membrana
MER - Síndrome respiratória do Oriente Médio
N - Proteína de nucleocapsídeo
OMS - Organização Mundial da Saúde
qRT-PCR - *Real-Time Quantitative Reverse Transcription PCR*
RNA - Ácido ribonucleico
RT-PCR - *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*
S - Glicoproteína espicular
S - Spike
SAMU - Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave
SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*
SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SUS – Sistema Único de Saúde
UNIOESTE - Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UNIPAR - Universidade Paranaense
UTI - Unidade de Terapia Intensiva

POLIMORFISMO GENÉTICO GSTM1 E GSTT1 EM PACIENTES COM EXCESSO DE PESO E DIABÉTICOS INFECTADOS POR COVID-19

Resumo

O número de pessoas infectadas e mortas pelo vírus SARS-Cov-2 mostra o impacto da pandemia. O grupo de pessoas propensas a gravidade da doença e morte, incluem os idosos, os diabéticos, bem como os indivíduos acometidos por doenças cardiovasculares, respiratórias e renais. No entanto, a obesidade tem revelado um quadro grave e prognóstico negativo, sendo no Brasil a principal causa de morbidade associada a óbitos em indivíduos menores de 60 anos infectados pelo vírus. Estudos atuais relacionam os genes GSTT1 e GSTM1 como fator de risco para o desenvolvimento de algumas doenças, incluindo a gravidade por COVID-19. Identificar a presença do polimorfismo genético GSTT1 e GSTM1 em pacientes com excesso de peso e diabéticos infectados por COVID-19. Trata-se de um estudo transversal, realizado entre os anos 2020 e 2021. A amostra foi constituída por homens e mulheres obesos, sobrepeso e diabéticos, com mais de 20 anos, infectados com SARS-CoV-2. Os dados foram obtidos através do prontuário eletrônico Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial do SUS (GSUS). O método PCR Multiplex foi usado para determinar os polimorfismos genéticos GSTM1 e GSTT1. Participaram do estudo 174 indivíduos sendo 62,6% (n = 109) do sexo feminino. A idade média dos participantes foi de 56,0 anos, com tempo médio de internamento em unidade de terapia intensiva de 13,0 dias. Foi possível observar a necessidade de traqueostomia entre os pacientes com GSTT1⁺ individualmente (p<0,114). Em combinações os genes GSTM1⁺/GSTT1⁺ apresentaram maior frequência de necessidade de ventilação mecânica não invasiva e traqueostomia p<0,099 e p<0,076 respectivamente. A análise estatística revelou a prevalência do gene GSTM1⁺ entre os pacientes com diabetes mellitus (p<0,076) e doença cardiovascular (p<0,068). Quando comparados em grupos as combinações GSTM1⁺/GSTT1⁺ (p<,0151) apresentaram uma maior frequência em pacientes com diabetes mellitus. Pacientes obesos, diabéticos infectados com SARS-CoV-2, são propensos a desenvolver maiores complicações, ainda mais quando possuem genes de deleção. Esse estudo sugere que pacientes com a presença dos genes evoluíram com maiores complicações e foram

evidenciados em sua maioria na população diabética e com doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; diabetes mellitus; obesidade; gene GSTT1; GSTM1.

GSTM1 AND GSTT1 GENETIC POLYMORPHISM IN IN OVERWEIGHT AND DIABETIC PATIENTS INFECTED BY COVID-19

Abstract

The number of people infected and killed by the SARS-Cov-2 virus shows the impact of the pandemic. The group of people prone to severe illness and death include the elderly, diabetics, cardiovascular, respiratory and kidney diseases. However, obesity has revealed a serious condition and negative prognosis, being in Brazil the main cause of morbidity associated with death in individuals under 60 years of age. Current studies relate the GSTT1 and GSTM1 genes as a risk factor for the development of some diseases, including the severity of covid-19. To identify the presence of the GSTT1 and GSTM1 genetic polymorphism in overweight and diabetic patients infected with Covid-19. This is a cross-sectional study, carried out between the years 2020 and 2021. The sample consists of obese, overweight men and women with diabetes mellitus, aged over 20 years, infected with SARS-CoV-2. Data were obtained through the electronic medical record of the SUS Hospital and Outpatient Management System (GSUS). Multiplex PCR method was used to determine GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms. 174 individuals participated in the study, 62.6% (n = 109) female. The mean age of the participants was 56.0 years, with a mean length of stay in the intensive care unit of 13.0 days. It was possible to observe a higher frequency of need for tracheostomy among patients with GSTT1⁺ individually (p<0.114). In combinations, the GSTM1-/GSTT1⁺ genes showed a higher frequency of need for non-invasive mechanical ventilation and tracheostomy p<0.099 and p<0.076 respectively. Statistical analysis revealed the prevalence of the GSTM1⁺ gene among patients with diabetes mellitus (p<0.076) and cardiovascular disease (p<0.068). When compared in groups, the GSTM1⁺/GSTT1⁺ (p<.0151) they also showed a higher prevalence of diabetes mellitus. Obese, diabetic patients infected with SARS-CoV-2 are prone to developing greater complications, even more so when they have deletion genes. This study suggests that patients with the presence of the genes evolved with greater complications and were evidenced mostly in the diabetic population and with cardiovascular diseases.

Keywords: SARS-CoV-2; diabetes mellitus; obesity; GSTT1 and GSTM1 gene.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	14
2. OBJETIVOS.....	21
2.1 Geral	21
2.2 Específicos.....	21
3. METODOLOGIA	22
3.1 Desenho do estudo	22
3.2 Coleta de dados	22
3.3 Isolamento do material genético e genotipagem GSTM1 e GSTT1	23
3.4 Análise estatística	24
4. REFERÊNCIAS.....	25
5. ARTIGO 1 - POLIMORFISMO GENÉTICO GSTM1 E GSTT1 EM PACIENTES COM EXCESSO DE PESO E DIABÉTICOS INFECTADOS POR COVID-19.....	29
6. ANEXOS	43
Anexo I - Aprovação do comitê de ética.....	43
Anexo II - Normas do periódico “Brazilian Journal of Microbiology”	45
Anexo III - Submissão do Artigo.....	53

1. INTRODUÇÃO GERAL

O coronavírus foi descoberto em 1965 pelo cientista June Almeida e desde então ele faz parte de um grupo de retrovírus que causa infecções respiratórias comuns e até infecções mais graves como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Após o surto em dezembro de 2019 em Wuhan foi identificado a COVID-19, doença cujo vírus apresenta alta taxa de transmissibilidade e rápida disseminação (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

Dados do Ministério da Saúde até abril de 2023 indicam que no Brasil foram documentados 37.449.418 casos de COVID-19, com um número de óbitos acumulados de 701.494. A nível mundial em relação a óbitos foram confirmados 6.689.977 casos até dia 24 de dezembro de 2022. Os países com os maiores registros de casos confirmados são os Estados Unidos (100.749.731), seguido da Índia (44.679.873), França (39.334.073), Alemanha (37.369.866) e por fim Brasil (36.331.281). Quanto a óbitos, Estados Unidos (1.092.674), Brasil (693.853), Índia (530.705), Rússia (385.789) e México (331.099) (BRASIL, 2023).

Estudos apontam que a origem do SARS-CoV-2 seja territorial. Os principais fatores que contribuíram para o surgimento da doença na China, foram seu vasto território associado aos vários tipos de clima, o que favorece uma maior diversidade biológica incluindo a de morcegos e vírus. A cultura alimentar e proximidade do hospedeiro a humanos, é um forte fator, sendo apontado há mais de uma década como um alerta para o surgimento de novas infecções (KHALIL; KHALIL, 2020).

O vírus é altamente transmissível, podendo uma pessoa infectada transmitir para duas a quatro pessoas. A infecção ocorre através de gotículas exaladas ao falar, tossir ou espirrar, ao tocar superfícies contendo partículas do vírus levando até as vias aéreas superiores. O período de incubação da SARS-CoV-2 é de 14 dias, com mediana de 4 a 6 dias, embora há relatos de até 24 dias (NETTO; CORRÊA, 2020).

Os sintomas da infecção causada pelo vírus, variam de sintomas leves a graves, sendo que, uma parte da população é assintomática. Os sintomas incluem: febre 83% a 99%, tosse 59% a 82%, astenia 44 a 70%, anorexia 40%, mialgia 11% a 35%, dispneia 31 a 40%, perda do paladar e olfato mais de 80% dos casos. A clínica varia de leve, moderada a qual representa 80%, com necessidade de internamento

ou não. A forma grave envolve cerca de 15% dos casos com hospitalização, pneumonia e hipóxia. Pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, evoluíram com sepse grave e disfunção de órgãos em 5% (DIAS *et al.*, 2020; RESER, 2021).

A estrutura viral é composta por uma molécula de RNA (ácido ribonucleico) de fita simples, e usa como receptor de entrada na célula do hospedeiro a enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ACE-2), molécula essa expressa nas superfícies de células do endotélio, do epitélio alveolar e também dos rins, coração e outros órgãos. Sendo assim, pacientes com doenças crônicas são mais suscetíveis a infecção por SARS-CoV-2 dentre eles os diabéticos, hipertensos e obesos onde há uma alta expressão da ACE-2 no tecido adiposo, favorecendo a replicação do vírus e a gravidade da doença (SCHOLZ *et al.*, 2020; RODRÍGUEZ DUQUE; RODRÍGUEZ MOLDÓN, DÍAZ ARMAS, 2022).

O vírus SARS-CoV-2 é caracterizado por polaridade positiva e não segmentada de aproximadamente 30 Kb, maior genoma conhecido até o momento. O vírus codifica quatro proteínas: a glicoproteína espicular (S), a proteína de envelope (E), a glicoproteína da membrana (M) e a proteína de nucleocapsídeo (N) (KHALIL; KHALIL, 2020).

Seu ciclo de replicação apresenta as etapas de adesão, entrada, tradução da replicação viral, transcrição e replicação do genoma, tradução das proteínas, montagem e liberação do vírus. O vírus possui duas proteínas S (spike) as quais divide em S1 e S2. O S1 se liga a ACE-2 através do domínio de ligação obrigatório (RBD) e do domínio da peptidase N-terminal (PD) pertencente à ACE-2, características que favorecem a ligação da proteína do vírus ao receptor celular. Após essa ligação S2 fica exposto e é clivado, processo que permite a fusão da membrana do vírus com a célula do hospedeiro, resultando em uma condição favorável para o RNA viral ser liberado no citoplasma e estabelecer a infecção (FIUZA *et al.*, 2020).

Como forma de identificação e diagnóstico, utiliza-se amostra do trato respiratório. Os testes rápidos imunocromatográficos, auxiliam no diagnóstico apesar de não serem tão eficientes. O método considerado padrão ouro é o RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), técnica que identifica o material genético do vírus. As alterações hematológicas, hemostáticas e bioquímicas podem ser detectadas durante o curso da doença (SANTOS NETO *et al.*, 2021).

Os quadros mais graves da doença têm sido notavelmente mais altos entre idosos e em pessoas com comorbidades como as doenças cardiovasculares,

pulmonares e diabetes. No entanto, a obesidade tem revelado um quadro grave e prognóstico negativo, sendo no Brasil a principal causa de morbidade associada a óbitos em indivíduos menores de 60 anos (BOLSONI-LOPES; FURIERI; ALONSO-VALE, 2021).

A obesidade é considerada uma das mais importantes desordens nutricionais dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Ela é definida de acordo com a OMS como o acúmulo excessivo de tecido adiposo, o qual representa prejuízo à saúde, além de ser um agente agravante para diversas comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, sendo também um fator de morbidade adicional, na doença pulmonar crônica, asma e inflamação sistêmica (SANCHIS-GOMAR *et al.*, 2020).

A prevalência do ganho de peso excessivo dobrou em todo o mundo desde 1980, e cerca de um terço da população mundial, foi determinada como obesa ou sobrepeso. A taxa de obesidade aumentou entre homens e mulheres e em todas as idades, com prevalência maior em pessoas idosas e mulheres, porém as taxas variam entre regiões, países, etnias, nível socioeconômico, fatores hereditários, consumo de calorias e atividade física (LIN; LI, 2021).

Dados do Ministério da Saúde, nível de Brasil, a obesidade atinge 6,7 milhões de pessoas. Atualmente o sobrepeso afeta 31% dos brasileiros (6,72 milhões). O número de indivíduos com obesidade mórbida ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$), atingiu 863,086 mil no ano de 2022, um aumento de 29,6% nos últimos 4 anos (SBCBM, 2023).

A obesidade é caracterizada por um estado de inflamação crônica e de baixo grau, e os níveis de imunidade inata e adaptativa são afetados. O tecido adiposo é causado pela hipertrofia dos adipócitos e não pela hiperplasia. Adipócitos hipertróficos ingurgitados de lipídios ativam o retículo endoplasmático e as respostas ao estresse mitocondrial, juntamente com o cisalhamento indutor de estresse mecânico no ambiente extracelular. Esses fatores promovem a ativação de um estado pró inflamatório crônico no tecido adiposo (ALBASHIR, 2020).

O diagnóstico de obesidade é realizado por meio da mensuração do índice de massa corporal (IMC), aliado a avaliação da porcentagem de gordura e circunferência abdominal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) utiliza desde o ano de 1997 como referência para a indicação de obesidade o IMC, sendo classificados em: obesidade grau I ($IMC > 30.0$ e $< 34,7 \text{ kg/m}^2$), obesidade grau II ($IMC > 35.0$ e $< 39,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade grau III ($> 40.4 \text{ KG/m}^2$) (SILVA *et al.*, 2021).

Vários estudos apontam em diferentes países a obesidade como agravante nos quadros de infecção por COVID-19. Uma pesquisa realizada na França em 2020 por Simonnet e colaboradores, onde foi investigada a associação entre IMC e características clínicas e a necessidade de ventilação mecânica, mostrou uma alta frequência de obesidade entre os pacientes e gravidade quando maior o IMC.

Como já citado anteriormente o vírus SARS-CoV-2 penetra nas células humanas através da ligação direta com os receptores da enzima angiotensina 2 na superfície celular. Indivíduos obesos apresentam resistência à insulina e hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), além de a expressão de ACE-2 ser muito maior no tecido adiposo do que no órgão alvo, que é o pulmão, implicando assim em piores resultados quando infectados pelo vírus (JIA *et al.*, 2020).

O processo de infecção nos obesos ocorre devido ao aumento da produção de angiotensinogênio pelo tecido adiposo a qual leva a níveis elevados de angiotensina II. O vírus atua no metabolismo da angiotensina II ao se ligar na enzima conversora, provocando desequilíbrio do sistema. Níveis elevados de angiotensina II levam a vasoconstrição pulmonar e inflamação, o que contribui para a lesão. Dessa forma o tecido adiposo torna-se um importante reservatório viral (SANCHIS-GOMAR *et al.*, 2020).

A obesidade é um estado inflamatório associado a ativação crônica do sistema imunológico, afetando as funções imunes e os mecanismos de defesa do hospedeiro, resultando em altas taxas de complicações infecciosas. Além da fisiologia pulmonar alterada, aumento dos receptores para a invasão do vírus e a eliminação prolongada, tornam complicada a infecção por SARS-CoV-2 na obesidade (ZHOU *et al.*, 2021).

Além da obesidade ser um agravante, o diabetes mellitus (DM) é uma das comorbidades mais frequentes encontradas em uma prevalência de 7 a 30% nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Devido o DM manter um estado de inflamação crônica, resposta imune e coagulação prejudicada, favorece ao aumento da morbimortalidade e mortalidade, com maior taxa de internação hospitalar, sendo um fator de mal prognóstico, aumentando o risco de gravidade (BELLIDO; PÉREZ, 2020).

Considerada uma das principais causas de morbidade em todo o mundo, o DM afeta cerca de 463 milhões de pessoas, enquanto a obesidade atinge um terço da população mundial, ambas sendo caracterizadas com uma pandemia global (CHEE;

TAN; YEOH, 2020). Os níveis de glicose no sangue e o DM são preditores independentes de mortalidade e morbidade quando em pacientes com SARS (GUO *et al.*, 2020).

O DM é listado como a terceira comorbidade mais encontrada nos pacientes com SARS-CoV-2 (LI *et al.*, 2020). Diabéticos infectados tem maior taxa de internação hospitalar, e uma maior mortalidade em comparação com indivíduos não diabéticos infectados com o vírus. É um fator de mal prognóstico, aumentado o risco de gravidade, e em 2,3 vezes o risco de mortalidade (LIMA-MARTÍNEZ *et al.*, 2021).

Em uma meta-análise publicada em 2021 por Kumar *et al.*, a presença do DM foi significativamente associada a COVID-19 grave (razão de chances combinada 2,75 [CI 95%: 2,09-3,62; $p < 0,01$]), bem como mortalidade por COVID-19 (razão de chances combinada 1,90 [95% CI: 1,37-2,64; $p < 0,01$]).

O DM consiste em um distúrbio metabólico de longo prazo, caracterizado por um quadro de hiperglicemia constante, decorrente da baixa produção de insulina ou pela dificuldade na ação da insulina produzida. É um fator de risco para complicações e está ligada a componentes genéticos, hábitos alimentares e inatividade física contribuindo para a obesidade (ANDRADE *et al.*, 2022).

Esse estado hiperglicêmico favorece vias metabólicas responsáveis pela formação de produtos finais de glicação, liberação de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo. Por fim o ambiente inflamatório contribui para a infecção com piores desfechos (ANGHEBEM; REGO; PICHETH, 2020).

Os mecanismos que podem aumentar a suscetibilidade do vírus em pacientes diabéticos incluem, a afinidade da ligação celular com a enzima ACE-2, esse aumento de expressão favorece a ligação celular e entrada nas células, por si só a função imunológica é desregulada no estado de hiperglicemia, sendo assim o recrutamento dos neutrófilos e macrófagos são prejudicados, o atraso da resposta de imunidade adaptativa estão associados a produção prejudicada de interferon tipo 1. Sendo assim, aumenta o risco de inflamação descontrolada, induzindo a uma tempestade de citocinas, contribuindo para um mal prognóstico nos quadros de infecção (MUNIYAPPA; GUBBI, 2020).

Vale ressaltar que não somente as doenças citadas induzem ao um estado inflamatório, a própria infecção pelo vírus induz ao estresse oxidativo, essa reação exagerada do sistema imunológico com altos níveis de citocinas inflamatórias, quimiocinas e radicais livres, os quais causam lesões graves nos pulmões, nas

proteínas, lipídios, DNA e em outras estruturas de órgãos e tecidos (ABBAS *et al.*, 2021).

O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre os radicais livres e defesas antioxidantes, estando relacionado a patogenicidade de várias doenças. As glutatonas S-transferases (GTS) GSTM1, GSTT1 e GSTP1 são enzimas antioxidantes que participam da defesa contra o estresse oxidativo (ZETUM *et al.*, 2021).

O polimorfismo é definido como variações na sequência de DNA de genes que codificam enzimas e devem estar em uma frequência maior ou igual a 1% na população (LIMA *et al.*, 2020; SAADAT, 2020). Os polimorfos da GST estão associados a um maior risco de estresse oxidativo, que pode desempenhar um papel importante na suscetibilidade da infecção por SARS-CoV-2. A produção de espécies reativas causadas pelo vírus, altera o sistema de defesa antioxidante, desencadeando um ambiente pró-inflamatório e danos graves nos tecidos, contribuindo para a gravidade e mal prognóstico nesses pacientes (ABBAS *et al.*, 2021).

Dentre os GSTs os genes GSTM1 e GSTT1 podem apresentar polimorfismo de deleção, ou seja, que quando em fase de homozigose acarretam na falta de isoformas ativas, conhecido como genótipo nulo. O GSTM1 nulo é encontrado em 20 a 70% da população, já o GSTT1 é em uma frequência de 11 a 38%. Indivíduos com ambos os genótipos nulos são predispostos ao agravamento oxidativo e diminuição da capacidade antioxidante (BARBERINO, 2014; ZETUM *et al.*, 2021).

Estudo realizado na Índia, comparando os genes GSTM1 e GSTT1 com a suscetibilidade e desfecho demonstrou que a frequência de GSTM1^{-/-}, GSTT1^{-/-} foi maior em pacientes graves com COVID-19 em comparação com pacientes leves, a taxa de mortalidade foi significativamente 2,28 vezes maior em pacientes com genótipo GSTT1^{-/-} (p =0,047). Em combinação, pacientes com GSTM1^{+/+} e GSTT1^{-/-} apresentaram uma baixa taxa de sobrevivência (p =0,02), esse estudo identificou que pacientes com COVID-19 com gene GSTT1^{-/-} apresentaram maior mortalidade (ABBAS *et al.*, 2021).

Saadat (2020), em seu estudo ecológico identificou que indivíduos com GSTT1^{-/-} apresentaram um risco maior de infecção por COVID-19 em comparação com um indivíduo com GSTT1^{+/+}, no entanto, a população com baixa prevalência de GSTT1^{-/-} o genótipo mostrou o maior número de casos de COVID-19 e mortes nos países do Leste Asiático. Ding *et al.* (2019), em uma meta-análise relatou que

indivíduo com GSTT1^{-/-} e/ou GSTM1^{-/-} apresentavam um maior risco para o desenvolvimento de fibrose pulmonar na doença pulmonar obstrutiva crônica, que também é uma das complicações mais importantes do COVID-19, caracterizada por problemas respiratórios de longo prazo. Esses achados suportam a teoria de que o estresse oxidativo é mais prevalente em pacientes com baixa ou nenhuma atividade de GST.

É bem conhecido que o estresse oxidativo é uma questão importante nas infecções virais. Devido a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, ser de alta suscetibilidade e letalidade altamente heterogênea em pacientes obesos e diabéticos, é indiscutível a importância de estudos relacionados tanto a fatores de riscos genéticos para a suscetibilidade, quanto aos diferentes polimorfismos genéticos existentes na população obesa e diabética. No entanto, é importante destacar que não há estudos relacionados aos polimorfos GSTT1 e GSTM1 em pacientes com excesso de peso e diabéticos infectados por COVID-19. Tomados em conjunto, esses fatos nos fornecem uma hipótese teórica suficiente para realizar tal pesquisa.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

– Caracterizar o polimorfismo genético GSTT1 e GSTM1 em pacientes com excesso de peso e diabéticos infectados por COVID-19.

2.2 Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com excesso de peso e diabéticos acometidos por COVID-19;
- Determinar a caracterização e a frequência dos polimorfos GSTT1 e GSTM1 nos pacientes com excesso de peso e diabéticos;
- Verificar a associação dos polimorfismos com excesso de peso e diabéticos em pacientes com COVID-19.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo transversal, realizado no Hospital Regional do Sudoeste Dr. Walter Alberto Pécoits, referência para COVID-19, localizado na cidade de Francisco Beltrão, sudoeste do Paraná.

A população do estudo, foram pacientes internados confirmados para COVID-19, entre os anos 2020 e 2021. Como critério de inclusão, foram selecionados pacientes com qRT-PCR (*Real-Time Quantitative Reverse Transcription PCR*) positivo, com os dados necessários no prontuário eletrônico. Como critério de exclusão, pacientes negativos para COVID-19, e prontuários que não continham informações mínimas necessárias.

O projeto recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), envolvendo Seres Humanos, com parecer nº4.224.011 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 31837720.0000.0107.

3.2 Coleta de dados

. A amostra foi composta por 174 indivíduos, homens e mulheres obesos, sobrepeso e portadores de diabetes mellitus, com mais de 20 anos, infectados com SARS-CoV-2. Os dados foram obtidos através do prontuário eletrônico Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial do Sistema Único de Saúde (SUS).

No prontuário foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade em anos, presença de obesidade e sobrepeso, índice de massa corporal classificados em 4 categorias: magra (IMC de 18,5 a <25kg/m²), excesso de peso (IMC de 25 a <30 kg/m²) obesidade moderada (IMC de 30 a <35 kg/m²) e obesidade grave (IMC >35 kg/m²) (SIMONNET *et al.*, 2020), necessidade de oxigênio, ventilação mecânica não invasiva, ventilação mecânica invasiva, internamento da unidade de terapia intensiva ou não, comorbidades, entre elas presença ou não de diabetes, evolução do caso (óbito ou cura).

Quanto a coleta de sangue, para a obtenção da informação sobre a presença ou não dos polimorfos GSTT1 e GSTM1, o mesmo aconteceu durante a internação

hospitalar, por profissional capacitado. De cada paciente foi coletado 5 ml de sangue venoso, em um tubo identificado contendo o anticoagulante EDTA (*edetetic acid*). Após as amostras foram armazenadas em freezer -20°C e após analisadas no laboratório de Biologia Celular do Centro de Ciências da Saúde (CCS) no campus de Francisco Beltrão (PR).

3.3 Isolamento do material genético e genotipagem GSTM1 e GSTT1

A extração de DNA (ácido desoxirribonucleico) total de cada indivíduo foi realizada a partir de uma alíquota de 200µL da amostra original de sangue com o kit QIAamp® DNA Mini Kit, *DNA Purification from Blood or Body Fluids* (Spin Protocol) (Qiagen, Alemanha) conforme instruções do fabricante e armazenados em freezer a -20°C. Após a extração do DNA, foi realizada a detecção da presença de um segmento de 268pb do gene da β-globina humano, sintetizado a partir dos primers GH20 (5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3') e PC04 (5'-CAACTTCATCCACGTTCCACC-3'), para verificar a presença e qualidade do material genético. As condições de amplificação para cada reação foi 190 nM de dNTPs, 500 nM de cada primer, 2 mM de MgCl₂, Tampão (200 mM Tris-Cl, 500 mM KCl), 1,25 U de DNA polimerase (Ludwig™) e cerca de 50 ng de DNA submetido a sequência de etapas de ciclagem: 94°C por 10 min; 37 ciclos de 94°C por 1min, 55°C por 1min, 72°C por 1min; 72°C por 10 min (BORTOLLI *et al.*, 2022).

O método PCR Multiplex foi usado para determinar os polimorfismos genéticos GSTM1 e GSTT1. Os pares de iniciadores utilizados foram: Forward 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' e reverse 5'-GTTGGGCTCAAATA TACGGTGG-3' e Forward 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3' e Reverse 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'. O primeiro produz um amplicon de 219pb e o segundo de 459pb, respectivos, aos genes GSTM1 e GSTT1 (BORTOLLI *et al.*, 2022). As condições da PCR incluíram desnaturação inicial a 94°C por 5min, seguindo para 35 ciclos de 94°C por 1 minuto, 58°C por 1 minuto, 72°C por 1 minuto, finalizando a 72°C por 10 minutos. Os genótipos foram determinados pela migração dos produtos em gel de agarose com adição de 2% de brometo de etídio. A visualização dos amplicons revelam a presença dos genes e a ausência, os caracteriza como nulos.

3.4 Análise estatística

Após a organização da planilha, os dados foram transferidos para o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 28.0 para as análises dos dados. Frequências absolutas e relativas, bem como média, desvio-padrão e amplitude, foram usadas para a descrição dos dados. As associações entre as variáveis demográficas, clínicas e das morbidades crônicas com os polimorfismos (isolados e combinados) foram testadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de continuidade de Yates. Foi assumido um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4. REFERÊNCIAS

ABBAS, Mohammad; VERMA, Sushma; VERMA, Shrikant; SIDDIQUI, Sahabjada; KHAN, Faizan H.; RAZA, Syed T.; SIDDIQUI, Zeba; EBA, Ale; MAHDI, Farzana. Association of GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms with COVID-19 susceptibility and its outcome. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 93, n. 9, p. 5446-5451, 2021.

ALBASHIR, Ahmed Abdalazim Dafallah. The potential impacts of obesity on COVID-19. **Clinical Medicine (London)**, London, v. 20, n. 4, e109-113, 2020.

ANDRADE, Caroline Marques de; GEUMARO, Eduardo Alexandre; BORGES, Felipe Abrantkoski; JACOMOSSI, Ângelo César Fernandes. Desfecho clínico de pessoas com diabetes infectadas pelo SARS-CoV-2 que desenvolveram Síndrome Respiratória Aguda Grave, Brasil. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v. 55, n. 3, 2022.

ANGHEBEM, Mauren Isfer; REGO, Fabiane Gomes de Moraes; PICHETH, Geraldo. "COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 2, p. 154-159, 2020.

BARBERINO, Willian Marcel. **Polimorfismos GSTM1, GSTT1 e GSTP1 da enzima Glutathione S-transferase como fatores moduladores do fenótipo na anemia falciforme**. 2014. Dissertação (Mestrado em Genética) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, 2014.

BELLIDO, Virginia; PÉREZ, Antonio. Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición**, v. 67, n. 6, p. 355-356, 2020.

BOLSONI-LOPES, Andressa; FURIERI, Lorena; ALONSO-VALE, Maria Isabel Cardoso. Obesity and covid-19: a reflection on the relationship between pandemics. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 42, n. esp., e20200216, 2021.

BORTOLLI, Ana Paula Reolon; VIEIRA, Valquíria Kulig; TRECO, Indianara Carlotto; PASCOTTO, Claudicéia Risso; WENDT, Guilherme Welter; LUCIO, Léia Carolina. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with human papillomavirus infection in women from southern Brazil: a case-control study. **Molecular Biology Reports**, Dordrecht, v. 49, n. 7, p. 6467-6474, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico especial: doença pelo Novo Coronavírus**, n. 146, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-146-boletim-coe-coronavirus/view>. Acesso em: 22 mar. 2023.

CHEE, Ying Jie; TAN, Seng Kiong; YEOH, Ester. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Investigation**, Tokyo, v. 11, n. 5, p. 1104-1114, 2020.

DIAS, Viviane Maria de Carvalho Hessel; CARNEIRO, Marcelo; VIDAL, Cláudia Fernanda de Lacerda; DAL BEM CORRADI, Mirian de Freitas; BRANDÃO, Denise; CUNHA, Clóvis Arns da; CHEBABO, Alberto; OLIVEIRA, Priscila Rosalba Domingos de; MICHELIN, Lessandra; ROCHA, Jaime Luis Lopes; WAIB, Luis Fernando *et al.* Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 2, p. 1-20, 2020.

DING, Z.; WANG, K.; LI, J.; TAN, Q.; TAN, W.; GUO, G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta :analysis. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v. 95, n. 1, p. 53-62, 2018.

FIUZA, Laís Valéria Rezende; CUNHA, Jamile Mendonça Gusmão; CUNHA, André Gusmão; CUNHA, Andréa Mendonça Gusmão. Ciclo de replicação e diagnóstico da infecção pelo SARS-COV-2. **Revista Fontes Documentais**, Aracajú, v. 3, p. 127–140, 2020.

GUO, Weina; LI, Mingyue; DONG, Yalan; ZHOU, Haifeng; ZHANG, Zili; TIAN, Chunxia; QIN, Renjie; WANG, Haijun; SHEN, Yin; DU, Keye. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID -19. **Diabetes/Metabolism Research And Reviews**, Oxford, England, v. 36, n. 7, e3319, 2020.

JIA, X.; YIN, C.; LU, S.; CHEN, Y.; LIU, Q.; BAI, J.; LU, Y. **Two Things about COVID-19 Might Need Attention**. 2020, preprints.

KHALIL, Omar Arafat Kdudsi; KHALIL, Sara da Silva. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 99, n. 5, p. 473-479, 2020.

KUMAR, Ashish; ARORA, Anil; SHARMA, Praveen; ANIKHINDI, Shrihari Anil; BANSAL, Naresh; SINGLA, Vikas; KHARE, Shivam; SRIVASTAVA, Abhishyant. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, Amsterdam, v. 14, n. 4, p. 535-545, 2020.

LI, Bo; YANG, Jing; ZHAO, Faming; ZHI, Lili; WANG, Xiqian; LIU, Lin; BI, Zhaohui; ZHAO, Yunhe. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical Research in Cardiology**, Darmstadt, Germany, v. 109, n. 5, p. 531-538, 2020.

LIMA, Isabela Barros; SILVA, Kleber Santiago Freitas; ASSUNÇÃO, Leandro do Prado; VILARINHO, Ulisses dos Santos; COSTA, Iasmim Ribeiro; BARBOSA, Andreia Marcelino; MOURA, Kátia Karina Verolli de Oliveira. O polimorfismo dos genes *gstm1* e *gstm1* em pacientes com microdeleção na região AZF. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 4, p. 21885-21899, 2020.

LIMA-MARTÍNEZ, Marcos M.; BOADA, Carlos Carrera; MADERA-SILVA, Marialaura D.; MARÍN, Waleskha; CONTRERAS, Miguel. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, Barcelona, v. 33. n. 3, p. 151-157, 2021.

LIN, Xihua; LI, Hong. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. **Frontiers In Endocrinology**, Lausanne, v. 12, e706978, 2021.

MUNIYAPPA, Ranganath; GUBBI, Sriram. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, MD, v. 318, n. 5, p. 736-741, 2020.

NETTO, Raimundo Gonçalves Ferreira; CORRÊA, José Wilson do Nascimento. Epidemiologia do surto de doença por coronavírus (COVID-19). **DESAFIOS: Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, Palmas, v. 7, n. Esp, p. 18–25, 2020.

NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha; SILVA, Lillian Oliveira Pereira da. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 2, 2020.

RESER, Marcelo Rodrigues. Polimorfismo da ACE2 e a Influência na Suscetibilidade frente à COVID-19 / ACE2 Polymorphism and the Influence on Susceptibility to COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 91868-91879, 2021.

RODRÍGUEZ DUQUE, Raisa; RODRÍGUEZ MOLDÓN, Yarimi; DÍAZ ARMAS, María Teresa. Genes humanos asociados a la infección por el SARS-CoV-2: Human genes associated with SARS-CoV-2 infection. **Gaceta Médica Espirituana**, Sancti Spíritus, v. 4, n. 1, 2022.

SAADAT, Mostafa. An evidence for correlation between the glutathione S-transferase T1 (GSTT1) polymorphism and outcome of COVID-19. **Clínica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 508, p. 213-216, 2020.

SANCHIS-GOMAR, Fabian; LAVIE, Carl J.; MEHRA, Mandeep R.; HENRY, Brandon Michael; LIPPI, Giuseppe. Obesity and Outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, MN, v. 95, n. 7, p. 1445-1453, 2020.

SANTOS-NETO, Agenor Gomes dos; SANTOS, Alessandro de França; SANTOS, Jhonata Rodrigues dos; ALVES, Lumar Lucena; RAMOS, Anne Caroline Santos; SANTANA, Adilson Allef Moraes; SANTOS, Izabella Dayane Dorta dos; GASPAR, Livia Maria do Amorim Costa. COVID-19: metodologias de diagnóstico. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista - SP, v. 10, n. 5, e48810515114, 2021.

SCHOLZ, Jaqueline Ribeiro; LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; SARAIVA, José Francisco Kerr; COLOMBO, Fernanda Consolim. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: qual a inter-

relação?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 115, n. 4, p. 708-711, 2020.

SILVA, Giordana Maronezzi da; PESCE, Giovanna Brichi; MARTINS, Débora Cristina; CARREIRA, Lúgia; FERNANDES, Carlos Alexandre Molena; JACQUES, André Estevam. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 34, eAPE02321, 2021.

SIMONNET, Arthur; CHETBOUN, Mikael; POISSY, Julien; RAVERDY, Violeta; NOULETTE, Jerome; DUHAMEL, Alain; LABREUCHE, Julien; MATHIEU, Daniel; PATTOU, Francois; JOURDAIN, Merce. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity**, Silver Spring, MD, v. 28, n. 7, p. 1195-1199, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA – SBCBM. **Obesidade atinge mais de 6.7 milhões de pessoas no Brasil em 2022**. São Paulo: SBCBM, 2023. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/obesidade-atinge-mais-de-67-milhoes-de-pessoas-no-brasil-em-2022/#:~:text=A%20obesidade%20grau%20l%20atinge,participaram%20da%20tabul a%C3%A7%C3%A3o%20do%20SISVAN>. Acesso em: 22 mar. 2023.

ZETUM, Aléxia Stefani Siqueira; RODRIGUES, Mariana Farias; SANTOS, Sávio Paulo dos; FRANÇA, Thays de Sousa Santos; AVELINO, Lorrana Madeira; GODOI, Davi Monteiro; CORDEIRO-SILVA, Melissa de Freitas. Influência de polimorfismos nos genes antioxidantes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 no desenvolvimento de complicações oftalmológicas em diabéticos tipo 2. **Clinical and Biomedical Research**, Porto Alegre, v. 41, n. 2, 2021.

ZHOU, Yue; CHI, Jingwei; LV, Wenshan; WANG, Yangang. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid - 19). **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, Oxford, England, v. 37, n. 2, e3377, 2020.

5. ARTIGO 1 - POLIMORFISMO GENÉTICO GSTM1 E GSTT1 EM PACIENTES COM EXCESSO DE PESO E DIABÉTICOS INFECTADOS POR COVID-19

Danglei Cristina Reginatto¹ Lirane Elize Defante² Ferreto Léia Carolina Lucio² Ana Paula Vieira²

¹Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) Francisco Beltrão Paraná (PR), Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas Saúde – PPgCAS. Francisco Beltrão – Paraná (PR), Brasil.

Autor correspondente: Ana Paula Vieira: e-mail: ana.vieira2@unioeste.br
ORCID:0000.0003.27434813.

Resumo

O número de pessoas infectadas e mortas pelo vírus SARS-CoV-2 mostra o impacto da pandemia causada pelo vírus. O grupo de pessoas propensas a gravidade da doença e morte, incluem os idosos, os diabéticos, os pacientes com doenças cardiovasculares, respiratórias e renais. No entanto, a obesidade tem revelado um quadro grave e prognóstico negativo, sendo no Brasil a principal causa de morbidade associada a óbitos em indivíduos menores de 60 anos infectados pelo vírus. Estudos atuais relacionam os genes de deleção GSTT1 e GSTM1 como fator de risco para o desenvolvimento de algumas doenças, incluindo a gravidade por COVID-19. Diante disso, o objetivo desse estudo foi identificar a presença do polimorfismo genético GSTT1 e GSTM1 em pacientes com excesso de peso e diabéticos infectados por COVID-19. Trata-se de um estudo transversal, realizado entre os anos 2020 e 2021. A amostra foi constituída por homens e mulheres obesos, sobrepeso e portadores de diabetes mellitus, com mais de 20 anos, infectados com SARS-CoV-2. Os dados foram obtidos através do prontuário eletrônico Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial do SUS (GSUS). O método PCR Multiplex foi usado para determinar os polimorfismos genéticos GSTM1 e GSTT1. Participaram do estudo 174 indivíduos. Foi possível observar maior frequência de necessidade de traqueostomia entre os pacientes com GSTT1⁺ individualmente ($p < 0,114$). Em combinações os genes GSTM1/GSTT1⁺ apresentaram maior necessidade de ventilação mecânica não invasiva e traqueostomia $p < 0,099$ e $p < 0,076$ respectivamente. A análise estatística revelou a

prevalência do gene GSTM1⁺ entre os pacientes com diabetes mellitus ($p < 0,076$) e doença cardiovascular ($p < 0,068$). Quando comparados em grupos as combinações GSTM1⁺/GSTT1⁺ ($p < 0,0151$) apresentaram maior prevalência de diabetes mellitus. Pacientes obesos, diabéticos infectados com SARS-CoV-2, são propensos a desenvolver maiores complicações, ainda mais quando possuem genes de deleção, porém esse estudo sugere que pacientes com a presença dos genes evoluíram com maiores complicações e foram evidenciados em sua maioria na população diabética e com doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, diabetes mellitus; obesidade; gene GSTT1 e GSTM1;

Introdução

Ao término de 2019 a China relatou casos de uma pneumonia de causa desconhecida, que posteriormente foi nomeada de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), também conhecida como COVID-19. Devido a sua rápida disseminação e seu comportamento instável, tornou-se uma grande emergência de saúde pública [1].

Desde que foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 11 de março de 2020, o vírus notavelmente causou um efeito devastador, trazendo consigo impactos sociais, culturais, econômicos e políticos. Resultado de mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo, o vírus continua a apresentar ondas de surtos em vários países [2].

Dados do Ministério da Saúde até abril de 2023, no Brasil foram documentados 37.449.418 casos de COVID-19, com um número de óbitos acumulados de 701.494. Já a nível mundial, no período de dezembro de 2019 a 31 de dezembro de 2022, foram registrados 660.300.641 casos de COVID-19 no mundo. Em relação a óbitos foram confirmados 6.689.977 casos até dia 24 de dezembro de 2022. Entre os países com os maiores registros de casos confirmados estão os Estados Unidos, seguido da Índia, França, Alemanha e por fim, Brasil. Quanto a óbitos, Estados Unidos, Brasil ocupando a segunda posição, Índia, Rússia e México [3].

A gravidade da COVID-19 inclui a idade, sexo e condições pré-existentes, essa aumentando em até dez vezes o risco de mortalidade. A taxa de mortalidade ocorre em maior número entre os idosos, e em indivíduos do sexo masculino acaba sendo duas vezes maior que no sexo feminino. As principais doenças crônicas incluem as

cardiovasculares com 13,2%, diabetes mellitus (DM) 9,2%, hipertensão arterial 8,4%, doenças respiratórias crônicas 8,0% e câncer 6,6% [4].

O DM afeta cerca de 463 milhões de pessoas no mundo, sendo que no Brasil 16,8 milhões de pessoas apresentam essa comorbidade, sendo uma das principais causas de complicações dispendiosas. E esta condição pode ser encontrada em uma prevalência de 7 a 30% nos pacientes infectados com COVID-19, resultando em mal prognóstico, citada como forte fator de gravidade. Devido ao DM manter um estado de inflamação crônica, uma resposta imune e coagulação prejudicadas, favorece ao aumento da morbimortalidade e mortalidade, com maior taxa de internação hospitalar [5-6].

Uma pesquisa realizada por Shrestha et al. [7] demonstrou que a taxa de mortalidade total para os pacientes diabéticos e hiperglicêmicos foi o triplo (26,62%) quando comparada com pacientes não diabéticos (9,26%). A taxa de mortalidade foi de 24,96% em pacientes diabéticos associados a COVID-19. Além disso, o número de eventos adversos foi registrado em maior número em pacientes diabéticos, do que indivíduos não diabéticos.

A obesidade também tem sido relatada em alguns estudos como preditor de mal prognóstico para a COVID-19. Dados do Ministério da Saúde, a nível de Brasil, a obesidade atinge 6,7 milhões de pessoas, um aumento de 29,6% nos últimos 4 anos [8].

Em uma pesquisa realizada na China com 383 pacientes, a prevalência de sobrepeso foi de 32% e de obesidade 10,7%. Quando comparados com as pessoas com peso normal, pacientes homens obesos tiveram maior probabilidade de progredir para COVID-19 grave [9]. Já em outro estudo realizado na França no ano de 2020, mostrou que a obesidade com índice de massa corporal (IMC) acima de 30 e obesidade grave e IMC acima de 35, estiveram presentes em 47,6% e 28,2% dos 124 pacientes incluídos na pesquisa. A proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica aumentou com as classificações do IMC, e foi maior nos pacientes obesos graves 85,7% [10].

Sabe-se que muitas patologias, infecções induzem ao estresse oxidativo. A própria infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 favorece para esse aumento de radicais livres. Essa reação exagerada do sistema imunológico com altos níveis de citocinas inflamatórias, quimiocinas e radicais livres, causam lesões graves nos

pulmões, nas proteínas, nos lipídios, no DNA e em outras estruturas de órgãos e tecidos [11].

O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre os radicais livres e defesas antioxidantes, estando relacionado a patogenicidade de várias doenças. As glutatona S-transferases (GTS) GSTM1, GSTT1 e GSTP1 são enzimas antioxidantes que participam da defesa contra estresse oxidativo [12].

Os polimorfos da GST (GSTM1 e GSTT1) quando em deleção estão associados a um maior risco de estresse oxidativo, que pode desempenhar um papel importante na suscetibilidade da infecção por SARS-CoV-2. A produção de espécies reativas causadas pelo vírus, altera o sistema de defesa antioxidante, desencadeando um ambiente pró-inflamatório e danos graves nos tecidos, contribuindo para a gravidade e mal prognóstico nesses pacientes [13].

O estado hiperglicêmico ocasionado pelo DM e a inflamação pela obesidade e a ativação da infecção por SARS-CoV-2, induz ao estresse oxidativo, defesas antioxidantes inadequadas, aumentando o risco de gravidade. Estudos sugerem que polimorfismos nos genes GST quando em deleção vem sendo associados a um maior risco de complicações, visto que, estas variações genéticas alteram as funções antioxidantes das enzimas, diminuindo as defesas contra espécies reativas de oxigênio, ocasionada pelo estresse oxidativo [12]. Sendo assim é indiscutível a importância de estudos relacionados a polimorfismos genéticos existentes na população obesa e diabética. Contudo, é importante destacar que não há estudos relacionados aos polimorfos GSTT1 e GSTM1 em pacientes obesos, sobrepesos e diabéticos infectados por COVID-19. Tomadas em conjunto, esses fatos nos fornecem uma hipótese teórica suficiente para realizar tal pesquisa.

Metodologia

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo transversal, realizado no Hospital Regional do Sudoeste Dr. Walter Alberto Pécoits, referência para COVID-19, localizado na cidade de Francisco Beltrão, sudoeste do Paraná, entre os anos 2020 e 2021.

A população do estudo, foi constituída por 174 pacientes internados na enfermaria e unidade de terapia intensiva. Como critério de inclusão, pacientes com

qRT-PCR positivo. Como critério de exclusão, pacientes negativos para COVID-19 e prontuários que não continham informações mínimas necessárias. Os dados foram obtidos através do prontuário eletrônico Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial do SUS (GSUS).

A amostra foi composta por homens e mulheres obesos, sobrepeso e portadores de diabetes mellitus, com mais de 20 anos, infectados com SARS-CoV-2. No prontuário foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade em anos, caracterização do excesso de peso através do índice de massa corporal classificados em 4 categorias: magra (IMC de 18,5 a <25kg/m²), excesso de peso (IMC de 25 a <30 kg/m²) obesidade moderada (IMC de 30 a <35 kg/m²) e obesidade grave (IMC >35 kg/m²) [10], necessidade de oxigênio, ventilação mecânica não invasiva, ventilação mecânica invasiva, tempo de internamento na unidade de terapia intensiva, comorbidades, entre elas presença ou não de DM e evolução do caso (óbito ou cura).

Quanto a coleta de sangue para a obtenção da informação sobre a presença ou não dos polimorfos GSTT1 e GSTM1, o mesmo aconteceu durante a internação hospitalar, por profissional capacitado. De cada paciente foi coletado 5 ml de sangue venoso, após armazenado em um frasco identificado contendo o anticoagulante EDTA. Após as amostras foram armazenadas em um freezer a -20°C e analisadas no laboratório de Biologia Celular do Centro de Ciências da Saúde (CCS) no campus de Francisco Beltrão (PR).

O método PCR Multiplex foi usado para determinar os polimorfismos genéticos GSTM1 e GSTT1. Os pares de iniciadores utilizados foram: Forward 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' e reverse 5'-GTTGGGCTCAAATA TACGGTGG-3' e Forward 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3' e Reverse 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'. O primeiro produz um amplicon de 219pb e o segundo de 459pb, respectivos, aos genes GSTM1 e GSTT1 [14]. As condições da PCR incluíram desnaturaçãõ inicial a 94°C por 5min, seguindo para 35 ciclos de 94°C por 1 minuto, 58°C por 1 minuto, 72°C por 1 minuto, finalizando a 72°C por 10 minutos. Os genótipos foram determinados pela migração dos produtos em gel de agarose com adição de 2% de brometo de etídio. A visualização dos amplicons revelam a presença dos genes e a ausência, caracteriza os como nulos.

O projeto recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP), com parecer nº4.224.011 e CAAE: 31837720.0000.0107. Não houve a necessidade de assinatura do termo de consentimento esclarecido (TCLE).

Análise estatística

Após a organização da planilha, os dados foram transferidos para o programa SPSS 28.0 para as análises dos dados. Frequências absolutas e relativas, bem como média, desvio-padrão e amplitude, foram usadas para a descrição dos dados. As associações entre as variáveis demográficas, clínicas e das morbidades crônicas com os polimorfismos (isolados e combinados) foram testadas pelo teste de Qui-quadrado, com correção de continuidade de Yates. Foi assumido um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Compuseram a análise final 174 pacientes, sendo 62,6% ($n = 109$) do sexo feminino. A idade média (desvio-padrão) dos participantes foi de 56,0 anos (19,9), variando de 20 a 89 anos. O tempo médio de internamento em unidade de terapia intensiva foi de 13,0 dias (12,2), variando de 0 a 60 dias. A tabela 1 apresenta as associações entre as características demográficas e clínicas dos pacientes de acordo com os polimorfismos individualmente. No geral, não foram identificadas associações estatisticamente significantes.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com COVID-19 segundo os polimorfismos ($n=174$).

Variável	GSTM1 ⁻ (n = 123)	GSTM1 ⁺ (n = 51)	Valor de P	GSTT1 ⁻ (n = 101)	GSTT1 ⁺ (n = 73)	Valor de p
	% (n)	% (n)		% (n)	% (n)	
Sexo			0,849			0,696
Masculino	38,2 (47)	35,3 (18)		35,6 (36)	39,7 (29)	
Feminino	61,8 (76)	64,7 (33)		64,4 (65)	60,3 (44)	
Idade			0,913			0,921
≤57 anos	52,0 (64)	52,9 (27)		51,5 (52)	53,4 (39)	
>57 anos	48,0 (59)	47,1 (24)		48,5 (49)	46,6 (34)	
Uso de O₂			0,350			0,762
Não	26,8 (33)	35,3 (18)		30,7 (31)	27,4 (20)	
Sim	73,2 (90)	64,7 (33)		69,3 (70)	72,6 (53)	

Ventilação mecânica não invasiva			0,845		0,201
Não	48,0 (59)	51,0 (26)		53,5 (54)	42,5 (31)
Sim	52,0 (64)	49,0 (25)		46,5 (47)	57,5 (42)
Ventilação mecânica invasiva			0,562		0,980
Não	33,3 (41)	27,5 (14)		31,7 (32)	31,5 (23)
Sim	66,7 (82)	72,5 (37)		68,3 (69)	68,5 (50)
Necessitou de traqueostomia			0,655		0,114
Não	82,1 (101)	86,3 (44)		87,1 (88)	78,1 (57)
Sim	17,9 (22)	13,7 (7)		12,9 (13)	21,9 (16)
Internou em UTI			0,380		0,799
Não	13,0 (16)	19,6 (10)		13,9 (14)	16,4 (12)
Sim	87,0 (107)	80,4 (41)		86,1 (87)	83,6 (61)
Desfecho			0,899		0,941
Alta	48,0 (59)	49,0 (25)		48,5 (49)	47,9 (35)
Óbito	52,0 (64)	51,0 (26)		51,5 (52)	52,1 (38)

Na tabela 2 são apresentadas as associações entre as características demográficas e clínicas dos pacientes com as combinações dos polimorfismos. Confirmando os resultados da tabela 1, não foram observadas associações estatisticamente significantes. Todavia, os pacientes GSTM1⁻/GSTT1⁺ apresentaram maior frequência de necessidade de ventilação mecânica não invasiva e traqueostomia.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos pacientes com COVID-19 segundo a combinação de polimorfismos (n=174).

Variável	GSTM1 ⁻ /GSTT1 ⁻	GSTM1 ⁺ / GSTT1 ⁺	GSTM1 ⁺ /G STT1 ⁻	GSTM1 ⁻ /GSTT1 ⁺	P
	(n = 83)	(n = 33)	(n = 18)	(n = 40)	
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Sexo					0,829
Masculino	37,3 (31)	39,4 (13)	27,8 (5)	40,0 (16)	

Feminino	62,7 (52)	60,6 (20)	72,2 (13)	60,0 (24)	
Idade					0,990
≤57 anos	51,8 (43)	54,5 (18)	50,0 (9)	52,5 (21)	
>57 anos	48,2 (40)	45,5 (15)	50,0 (9)	47,5 (19)	
Uso de O²					0,452
Não	30,1 (25)	36,4 (12)	33,3 (6)	20,0 (08)	
Sim	69,9 (58)	63,6 (21)	66,7 (12)	80,0 (32)	
Ventilação mecânica não invasiva					0,099
Não	55,4 (46)	54,5 (18)	44,4 (8)	32,5 (13)	
Sim	44,6 (37)	45,5 (15)	55,6 (10)	67,5 (27)	
Ventilação mecânica invasiva					0,498
Não	34,9 (29)	33,3 (11)	16,7 (3)	30,0 (12)	
Sim	65,1 (54)	66,7 (22)	83,3 (15)	70,0 (28)	
Necessitou de traqueostomia					0,076
Não	88,0 (73)	87,9 (29)	83,3 (15)	70,0 (28)	
Sim	12,0 (10)	12,1 (4)	16,7 (3)	30,0 (12)	
Internou em UTI					0,356
Não	14,5 (12)	24,2 (8)	11,1 (2)	10,0 (4)	
Sim	85,5 (71)	75,8 (25)	88,9 (16)	90,0 (36)	
Desfecho					0,999
Alta	48,2 (40)	48,5 (16)	50,0 (9)	47,5 (19)	
Óbito	51,8 (43)	51,5 (17)	50,0 (9)	52,5 (21)	

As associações entre as morbidades crônicas e os perfis de polimorfismos individualmente são apresentadas na tabela 3. Não foi observado nenhum padrão claro de associação estatisticamente significativa. Todavia, foi possível observar maior prevalência de diabetes mellitus e doença cardiovascular entre os pacientes GSTM1⁺.

Tabela 3. Caracterização e associação entre morbidades e polimorfismos (n=174).

Variável	GSTM1 ⁻ (n = 123)	GSTM1 ⁺ (n = 51)	Valor de p	GSTT1 ⁻ (n = 101)	GSTT1 ⁺ (n = 73)	Valor de p
	% (n)	% (n)		% (n)	% (n)	
Índice de massa corporal			0,349			0,464
≤24,9 kg/m ²	21,1 (26)	29,4 (15)		24,8 (25)	21,9 (16)	
25,0 a 29,9 kg/m ²	37,4 (46)	27,5 (14)		30,7 (31)	39,7 (29)	
≥30 kg/m ²	41,5 (51)	43,1 (22)		44,6 (45)	38,4 (28)	
Diabetes Mellitus			0,076			0,976
Não	85,4 (105)	72,5 (37)		82,2 (83)	80,8 (59)	
Sim	14,6 (18)	27,5 (14)		17,8 (18)	19,2 (14)	
Hipertensão arterial			0,308			0,893
Não	56,9 (70)	47,1 (24)		54,5 (55)	53,4 (39)	
Sim	43,1 (53)	52,9 (27)		45,5 (46)	46,6 (34)	
Doença cardiovascular			0,068			0,381
Não	90,2 (110)	78,4 (40)		89,1 (90)	83,3 (60)	
Sim	9,8 (12)	21,6 (11)		10,9 (11)	16,7 (12)	

Por fim, as associações entre as morbidades crônicas e os perfis combinados de polimorfismos são apresentadas na tabela 4. De maneira semelhante às análises individuais, não foram observadas associações estatisticamente significantes entre as morbidades e a combinação dos polimorfismos. Vale destacar que, de maneira descritiva, as combinações GSTM1⁺/GSTT1⁺ apresentaram maior prevalência de diabetes mellitus.

Tabela 4. Associação entre morbidades e a combinação de polimorfismos (n=174).

Variável	GSTM1 ⁻ /GSTT1 ⁻ (n = 83)	GSTM1 ⁺ / GSTT1 ⁺ (n = 33)	GSTM1 ⁺ /G STT1 ⁻ (n = 18)	GSTM1 ⁻ /GSTT1 ⁺ (n = 40)	P
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	

Índice de massa corporal					0,454
≤24,9 kg/m ²	21,7 (18)	24,2 (8)	38,9 (7)	20,0 (8)	
25,0 a 29,9 kg/m ²	33,7 (28)	33,3 (11)	16,7 (3)	45,0 (18)	
≥30 kg/m ²	44,6 (37)	42,4 (14)	44,4 (8)	35,0 (14)	
Diabetes Mellitus					0,151
Não	83,1 (69)	69,7 (23)	77,8 (14)	90,0 (36)	
Sim	16,9 (14)	30,3 (10)	22,2 (4)	10,0 (4)	
Hipertensão arterial					0,630
Não	55,4 (46)	45,5 (15)	50,0 (9)	60,0 (24)	
Sim	44,6 (37)	54,5 (18)	50,0 (9)	40,0 (16)	
Doença cardiovascular					0,191
Não	91,6 (76)	78,8 (26)	77,8 (14)	87,2 (34)	
Sim	8,4 (7)	21,2 (7)	22,2 (4)	12,8 (5)	

Discussão

Esse trabalho avaliou a presença do polimorfismo GSTT1 e GSTM1 na população diabética, obesa e sobrepeso diagnosticadas com COVID-19. Dos 174 pacientes analisados, 62,6% (n = 109) eram do sexo feminino, com idade média (desvio-padrão) de 56,0 anos (19,9), variando de 20 a 89 anos. O tempo médio de internamento em unidade de terapia intensiva foi de 13,0 dias (12,2), variando de 0 a 60 dias. Em relação as características demográficas segundo os polimorfismos, entre os pacientes avaliados houve a predominância dos genes de deleção GSTM1 com 61,8% (76) e GSTT1 64,4% (65), na população feminina. Os genes citados podem ser encontrados na população. O genótipo GSTT1⁻ é encontrado em uma frequência de 11 a 38%, já o GSTM1⁻ varia de 20 a 70% entre as populações [15].

No geral não houve associação entre os polimorfos e as características demográficas (tabela 1). Já na tabela 2, quando comparados dados demográficos e as combinações dos polimorfismos, foi evidenciado que pacientes GSTM1⁻/GSTT1⁺ apresentaram maior frequência de necessidade de ventilação mecânica não invasiva e traqueostomia p<0,099 e p<0,076, respectivamente. Estudo genético por Impodem et al., 2017 [16], mostrou que a deficiência do gene isolado GSTT1 e GSTM1 estaria associado a um declínio da função pulmonar relacionado a idade em homens,

independentemente de ser fumante ou não, o que poderia justificar a necessidade traqueostomia e ventilação mecânica não invasiva em nosso estudo, entretanto em nossa pesquisa não ocorreu associação com genes nulos, porém genes em combinação GSTM1⁻/GSTT1⁺ foram associados a complicações como a necessidade de traqueostomia e ventilação mecânica não invasiva. No entanto, apesar de existir antioxidantes endógenos nos pulmões, a exposição contínua de oxidantes pode sobrecarregar o trato respiratório, favorecendo complicações [17].

Além disso, vale ressaltar que mesmo não apresentando significância nos resultados, a maior parte da população do estudo apresentou um IMC >30 kg/m² (73), o que também justificaria a necessidade de ventilação mecânica não invasiva e traqueostomia, já que pessoas obesas apresentam diminuição das vias aéreas devido a expansão limitada, o que dificulta o fluxo de ar, afetando, conseqüentemente, o sistema respiratório [18].

Ainda na tabela 2, mesmo não apresentando associações significativas, fica evidente a combinação de genótipo GSST1⁻/GSTM1⁻ na população geral, em maior proporção na população feminina 62,7% (52). Sabe-se que os genótipos nulos GSTM1 e GSTT1 aumentam o risco de várias doenças associadas ao estresse oxidativo, prevalecendo a hipótese de que, o estresse oxidativo é mais prevalente em pacientes com baixo ou nenhuma atividade das GST. Estudo realizado por Abbas em 2021 [11] evidenciou que o genótipo GSTT1⁻ foi positivamente associado a mortalidade por COVID-19. No presente estudo não houve evidência de interação dos genótipos em relação a óbito e cura, não sendo possível descrever se a ausência ou a presença dos genes nos indivíduos estaria relacionado ao número de óbitos.

Na tabela 3 descrevemos os polimorfos individualmente, associando com comorbidades crônicas. A análise estatística revelou a prevalência do gene GSTM1⁺ entre os pacientes com diabetes mellitus ($p < 0,076$) e doença cardiovascular ($p < 0,068$). Quando comparados em grupos (tabela 4), a combinação GSTM1⁺/GSTT1⁺ ($p < 0,151$) e apresentaram maior prevalência em pacientes com diabetes mellitus, entretanto não apresentou relevância estatística. Polimorfos nos genes responsáveis pela produção de enzimas desintoxicantes vem sendo associadas ao surgimento de DM, pois esses genes influenciam no aumento do estresse oxidativo, relacionado a resistência à insulina, disfunção das células pancreáticas e diminuição da tolerância a glicose. Em um estudo realizado no Sul da Índia, evidenciou que os genes isolados GSTM1⁻ está associado a um aumento de 2

vezes e o GSTT1⁻ a 3 vezes ao desenvolvimento de DM na população [19]. Wang e colaboradores em 2006 [20] evidenciaram na população chinesa o gene isolado GSTT1⁺, como fator de risco para o surgimento de DM. Ambos os dados não corroboram com nosso estudo.

Em relação a frequência dos polimorfos na população diabética houve a predominância da combinação do gene GSTT1⁻/GSTM1⁻, seguido também para doença cardiovascular. Níveis elevados de glicose induzem espécies reativas de oxigênio, sendo assim, níveis de estresse oxidativo são aumentados em pacientes diabéticos [21]. A inatividade das enzimas antioxidantes e níveis elevados de estresse oxidativo, tornam-se um fator patogênico para complicações diabéticas [22].

É possível observar que a presença do gene GSTT1⁺ isolado foi relacionado com a necessidade de traqueostomia e quando analisados em combinações os genes GSTM1⁻/GSTT1⁺ apresentaram maior frequência de necessidade de ventilação mecânica não invasiva e traqueostomia. Dentre as comorbidades analisadas o gene GSTM1⁺ foi frequente na população diabética e com doença cardiovascular. Já em combinações os genes GSTM1⁺/GSTT1⁺ apresentaram maior prevalência em pacientes com diabetes mellitus.

Ressaltamos que o estudo possui algumas limitações relacionadas ao tamanho da amostra, e estudos atuais para discussão de dados. Mesmo alguns estudos mais antigos, apresentarem fortemente a relação dos genes nulos, com gravidade de algumas doenças não malignas e associações com o risco de câncer de bexiga, mama, pulmão, cólon e cérebro, nosso estudo não apresentou relevância estatística para os genes nulos. Considerando a importância de se estudar os genes GSTM1 e GSTT1, observa-se a necessidade de mais estudos relacionados a essa temática.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Silva GM, Pesce GB, Martins DC, Fernandes CAM, Jacques AE (2021) Obesidade como fator agravante do COVID-19, em adultos hospitalizados: revisão integrativa. Acta Paul Enferm 3:Eape02321. <http://dx.doi.org/10.37689/actaape/2021AR02321>

2. Cassiano ÉSR, Sanches CEN, Masuda PA L (2022) Ácido Lipóico no Estresse Oxidativo: Prevenção e Manejo da Infecção Viral por COVID-19. UNICIÊNCIAS, 26(2):64–70. Doi: 10.17921/1415-5141.2022v26n2p64-70.
3. Ministério da Saúde (BR) (2023) Boletim epidemiológico nº146-Boletim COE coronavírus. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-146-boletim-coe-coronavirus/view>. Acesso em 22 mar. 2023.
4. Hamet P, Pausova Z, Attaoua R, Hishmih C, Haloui M, Shin J, Paus T, Abrahamowicz M, Gaudet D, Santucci L, Kotchen TA, Cowley AW, Hussin J, Tremblay J (2021) SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Gene Is Associated with Hypertension and Severity of COVID 19: Interaction with Sex, Obesity, and Smoking. Am J Hypertens. 34(4):367-376. doi: 10.1093/ajh/hpaa223.
5. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E (2020) Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 11(5):1104-1114. doi: 10.1111/jdi.13326.
6. Bellido V, Pérez A (2020) Consequences of COVID-19 on people with diabetes. Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. Endocrinol Diabetes Nutr, 67(6):355–356. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.04.001>
7. Shrestha DB, Budhathoki P, Raut S, Adhikari S, Ghimire P, Thapaliya S, Rabaan AA, Karki BJ (2021) New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. World J Virol. 10(5):275-287. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.275.
8. Sociedade Brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica (2023) Obesidade atinge mais de 6,7 milhões de pessoas no Brasil em 2022. <https://www.sbcm.org.br/obesidade-atinge-mais-de-67-milhoes-de-pessoas-no-brasil-em-2022/>. Acesso em 15 mar. 2023.
9. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, He Q, Wang Z, Liu Y, Liu L, Chen J, Xu L (2020) Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. Diabetes Care. 43(7):1392-1398. doi: 10.2337/dc20-0576.
10. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M (2020) Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity (Silver Spring). 28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831
11. Abbas M, Verma S, Verma S, Siddiqui S, Khan F H, Raza ST, Siddiqi Z, Eba A, Mahdi F (2021) Association of GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms with COVID-19 susceptibility and its outcome. J med virol 93(9):5446–5451. <https://doi.org/10.1002/jmv.27076>
12. Zetum ASS, Rodrigues M F, Dos Santos S P, França TSS, Avelino LM, Godoi DM, Cordeiro-Silva M F (2021). Influência de polimorfismos nos genes antioxidantes

GSTM1, GSTT1 e GSTP1 no desenvolvimento de complicações oftalmológicas em diabéticos tipo 2. *Clin Biomed Res*, 41(2).

13. Saadat M (2020). An evidence for correlation between the glutathione S-transferase T1 (GSTT1) polymorphism and outcome of COVID-19. *Clin Chim Acta* 508 213–216. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.041>

14. Bortolli AP, Vieira VK, Treco IC, Pascotto CR, Wendt GW, Lucio LC (2022) GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with human papillomavirus infection in women from southern Brazil: a case-control study. *Mol Med Rep* 49(7):6467-6474.

15. Doney AS, Lee S, Leese GP, Morris AD, Palmer CN (2005) Increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes is associated with the glutathione S transferase theta-null genotype: a Go-DARTS study. *111(22):2927-34*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.509224.

16. Imboden M, Downs SH, Senn O, Matyas G, Brändli O, Russi E W, Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Berger W, Probst-Hensch NM, SAPALDIA Team (2007) Glutathione S-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPALDIA cohort study. *Respir res* 8(1):2. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-2>

17. Okeleji LO, Ajayi AF, Adebayo-Gege G, Aremu VO, Adebayo OI, Adebayo ET (2021) Epidemiologic evidence linking oxidative stress and pulmonary function in healthy populations. *Chronic Dis Transl Med*. 7(2):88-99. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.004.

18. Michalakis K, Ilias I (2020) SARS-CoV-2 infection and obesity: common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr*. 14(4):469–71.

19. Ramprasath T, Senthil Murugan P, Prabakaran AD, Gomathi P, Rathinavel A, Selvam GS (2011) Potential risk modifications of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (glutathione-S-transferases) variants and their association to CAD in patients with type-2 diabetes. *Biochem biophys res commun* 407(1):49–53. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.02.097>

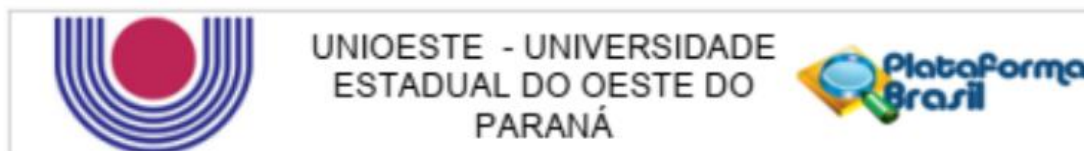
20. Wang, G, Zhang, L, & Li, Q (2006) Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population. *Biochem biophys res commun* 341(2): 310–313. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.195>

21. Al-Kharashi AS (2018) Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol* 32(4):318–323. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2018.05.002>

22. Kumawat, M Sharma, TK Singh, I Singh, N Ghalaut, VS Vardey, SK Shankar, V (2013) Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Nephropathy. *N Am J Med Sci* 5(3):213–219. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.109193>

6. ANEXOS

Anexo I - Aprovação do comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DA POPULAÇÃO EXPOSTA A COVID-19: ESTUDO TRANSVERSAL

Pesquisador: Lirane Elze Defante Ferreto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 31837720.5.0000.0107

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.224.011

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DA POPULAÇÃO EXPOSTA A COVID-19: ESTUDO TRANSVERSAL

Pesquisador Responsável: Lirane Elze Defante Ferreto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 31837720.5.0000.0107

Submetido em: 18/08/2020

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Situação da Versão do Projeto: Em relatoria

Objetivo da Pesquisa:

Submissão Ementa n. 025 anexa na PB

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descrito Anteriormente

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Descrito Anteriormente

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Descrito Anteriormente

Endereço: RUA UNIVERSITARIA, 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

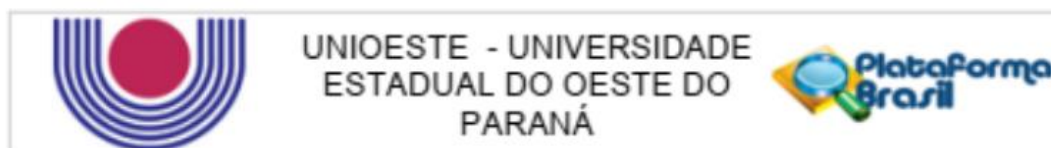
CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 4.224.011

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_161467_6_E2.pdf	18/08/2020 17:29:28		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	laboratoriodebiologiamolecular.pdf	18/08/2020 11:58:57	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Outros	memorando025cep.pdf	18/08/2020 11:54:27	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID19FB2alterado.pdf	18/08/2020 11:51:45	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Outros	scan0008.pdf	11/06/2020 13:40:19	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Brochura Pesquisa	COVID19FB2.pdf	11/06/2020 13:22:51	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	scan0006.pdf	11/06/2020 13:19:55	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Policlínica.jpeg	11/06/2020 13:09:24	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Declaração de Pesquisadores	pesquisadores.png	15/05/2020 15:04:47	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Outros	DOCUMENTOINFORMATIVO.pdf	15/05/2020 11:50:46	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID19FB.pdf	15/05/2020 11:48:36	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Folha de Rosto	folharosto.pdf	15/05/2020 11:22:08	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	20200514184751956.pdf	14/05/2020 18:07:42	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Outros	FORMULARIOCOLETACOVID19.pdf	14/05/2020 18:06:43	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto
Outros	20200514175721086.pdf	14/05/2020 17:55:12	Lirane Eilze Defante Ferreto	Acelto

Endereço: RUA UNIVERSITÁRIA, 2069

Bairro: UNIVERSITÁRIO

CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prrpg@unioeste.br

Anexo II - Normas do periódico “Brazilian Journal of Microbiology”



[Revista Brasileira de Microbiologia](#)



1. [Lar](#)
2. [Revista Brasileira de Microbiologia](#)
3. [diretrizes de submissão](#)

[diretrizes de submissão](#)

Conteúdo

- [Instruções para Autores](#)
 - [Tipos de artigos e seções](#)
 - [estilo científico](#)
 - [Submissão de manuscrito](#)
 - [Folha de rosto](#)
 - [Texto](#)
 - [Referências](#)
 - [Tabelas](#)
 - [Obra de arte](#)
 - [Informações Suplementares \(SI\)](#)
 - [Política de dados de pesquisa e declarações de disponibilidade de dados](#)
 - [Responsabilidades Éticas dos Autores](#)
 - [Princípios de autoria](#)
 - [Interesses competitivos](#)
 - [Pesquisa envolvendo participantes humanos, seus dados ou material biológico](#)
 - [Consentimento informado](#)
 - [Utilização de plantas, algas, fungos](#)
 - [Serviços de edição](#)
 - [Após Aceitação](#)

- [Escolha Aberta](#)
- [Publicação de acesso aberto](#)
- [Erros a evitar durante a preparação do manuscrito](#)

Instruções para Autores

Tipos de artigos e seções

TIPOS DE ARTIGOS

Artigo de pesquisa: relata resultados de pesquisas originais, que não foram publicadas em outro lugar.

Comunicação curta: uma comunicação curta é um achado novo e significativo. O formulário de envio é da mesma forma que o trabalho de pesquisa. Eles recebem a mesma revisão, não são publicados mais rapidamente do que os trabalhos de pesquisa.

Revisão: Os artigos de revisão devem tratar de assuntos microbiológicos de amplo interesse.

Cartas ao editor: as cartas ao editor destinam-se apenas a comentários sobre Publicado na revista e devem citar referências publicadas para apoiar o argumento do escritor.

SEÇÕES

Biotecnologia e Microbiologia Industrial: biossíntese e bioconversão de produtos naturais, incluindo antibióticos, xenobióticos e macromoléculas produzidas por bactérias. Biossíntese e bioconversão de produtos naturais, incluindo antibióticos, xenobióticos e macromoléculas produzidas por fungos. Aspectos moleculares da biotecnologia fúngica. Aspectos moleculares da biotecnologia bacteriana.

Microbiologia de Alimentos: aplicações de microorganismos (bactérias e fungos) para produção de alimentos. Doenças transmitidas por alimentos, deterioração de alimentos e ecologia microbiana em alimentos.

Patogênese bacteriana e fúngica: bases genéticas, bioquímicas e estruturais da patogênese bacteriana.

Microbiologia clínica: estudos de bactérias, fungos e vírus de importância médica.

Microbiologia Ambiental: ecologia de assembléias microbianas naturais, diversidade microbiana de ambientes naturais como água, solo, sedimentos e organismos superiores. Interações microbianas. Biodegradação, biorremediação e considerações ambientais para microrganismos geneticamente modificados.

Microbiologia Veterinária: doenças de animais, Controle e/ou tratamento de animais, Diagnóstico de patógenos animais e Patógenos veterinários ou zoonóticos.

Fisiologia fúngica e bacteriana: bioquímica, biofísica, metabolismo, estrutura celular, resposta ao estresse, crescimento, diferenciação e outros processos relacionados.

Microbioma Humano: estudos sobre a microbiota humana, sua associação com processos fisiológicos ou patológicos.

Biologia Molecular de Bactérias, Fungos e Vírus: genética de fungos e bactérias, biologia molecular, regulação gênica, replicação e reparo de DNA, genômica, proteômica, transcriptômica.

[De volta ao topo](#)

estilo científico

- Sempre use sinais e símbolos aceitos internacionalmente para unidades (unidades SI).
- Nomes de gêneros e espécies devem estar em itálico.
- Nomes genéricos de drogas e pesticidas são preferidos; se nomes comerciais forem usados, o nome genérico deve ser dado na primeira menção.

[De volta ao topo](#)

Submissão de manuscrito

Submissão de manuscrito

A submissão de um manuscrito implica: que a obra descrita não tenha sido publicada anteriormente; que não está sendo considerado para publicação em nenhum outro lugar; que sua publicação foi aprovada por todos os coautores, se houver, bem como pelas autoridades responsáveis – tácita ou expressamente – no instituto onde o trabalho foi realizado. A editora não será considerada legalmente responsável caso haja algum pedido de indenização.

Permissões

Os autores que desejam incluir figuras, tabelas ou passagens de texto que já foram publicadas em outro lugar devem obter permissão do(s) proprietário(s) dos direitos autorais para o formato impresso e online e

incluir evidências de que tal permissão foi concedida ao enviar seus trabalhos . Qualquer material recebido sem tais evidências será considerado como originário dos autores.

Submissão on-line

Por favor, siga o hiperlink “Enviar manuscrito” à direita e carregue todos os seus arquivos de manuscrito seguindo as instruções dadas na tela. Certifique-se de fornecer todos os arquivos de origem editáveis relevantes. Deixar de enviar esses arquivos de origem pode causar atrasos desnecessários no processo de revisão e produção.

[De volta ao topo](#)

Folha de rosto

Certifique-se de que sua página de título contém as seguintes informações
Título

O título deve ser conciso e informativo.

Informação sobre o autor

- O(s) nome(s) do(s) autor(es)
- Um título conciso e informativo
- A(s) afiliação(ões) do(s) autor(es), ou seja, instituição, (departamento), cidade, (estado), país
- Uma indicação clara e um endereço de e-mail ativo do autor correspondente
- [Se disponível, o ORCID](#) de 16 dígitos do(s) autor(es)

Se as informações de endereço forem fornecidas com a(s) afiliação(ões), elas também serão publicadas.

Para autores que são (temporariamente) não afiliados, iremos capturar apenas sua cidade e país de residência, não seu endereço de e-mail, a menos que especificamente solicitado.

Modelos de linguagem grandes (LLMs), como [ChatGPT](#) , atualmente não atendem aos nossos [critérios de autoria](#) . Notavelmente, uma atribuição de autoria traz consigo a responsabilidade pelo trabalho, que não pode ser efetivamente aplicada aos LLMs. O uso de um LLM deve ser devidamente documentado na seção Métodos (e se uma seção Métodos não estiver disponível, em uma parte alternativa adequada) do manuscrito.

Abstract

Forneça um resumo de 150 a 250 palavras. O resumo não deve conter abreviações indefinidas ou referências não especificadas.

Observação: para alguns artigos (particularmente revisões sistemáticas e artigos originais de pesquisa), 250 palavras podem não ser suficientes para fornecer todas as informações necessárias no resumo. Portanto, o tamanho do resumo pode ser aumentado do limite de 250 palavras (para até 450 palavras), se o tópico exigir, e para permitir total conformidade com as diretrizes de relatórios relevantes.

Palavras-chave

Forneça de 4 a 6 palavras-chave que podem ser usadas para fins de indexação.

Declarações e Declarações

As seguintes declarações devem ser incluídas sob o título "Declarações e Declarações" para inclusão no artigo publicado. Observe que os envios que não incluem declarações relevantes serão devolvidos como incompletos.

- **Interesses concorrentes:** Os autores são obrigados a divulgar interesses financeiros ou não financeiros que estejam direta ou indiretamente relacionados ao trabalho submetido para publicação. Consulte "Interesses concorrentes e financiamento" abaixo para obter mais informações sobre como preencher esta seção.

[De volta ao topo](#)

Texto

Formatação de texto

Os manuscritos devem ser submetidos em Word.

- Use uma fonte normal e simples (por exemplo, Times Roman tamanho 10) para o texto.
- Use itálico para dar ênfase.
- Use a função de numeração automática de páginas para numerar as páginas.
- Não use funções de campo.
- Use paradas de tabulação ou outros comandos para recuos, não a barra de espaço.
- Use a função de tabela, não planilhas, para fazer tabelas.

- Use o editor de equações ou MathType para equações.
- Salve seu arquivo no formato docx (Word 2007 ou superior) ou no formato doc (versões mais antigas do Word).

Manuscritos com conteúdo matemático também podem ser enviados em LaTeX. Recomendamos o uso [do modelo LaTeX da Springer Nature](#).

Títulos

Use no máximo três níveis de cabeçalhos exibidos.

Abreviaturas

As abreviaturas devem ser definidas na primeira menção e usadas consistentemente depois disso.

notas de rodapé

As notas de rodapé podem ser usadas para fornecer informações adicionais, que podem incluir a citação de uma referência incluída na lista de referências. Eles não devem consistir apenas em uma citação de referência e nunca devem incluir os detalhes bibliográficos de uma referência. Também não devem conter figuras ou tabelas.

As notas de rodapé do texto são numeradas consecutivamente; aqueles às tabelas devem ser indicados por letras minúsculas sobrescritas (ou asteriscos para valores de significância e outros dados estatísticos). As notas de rodapé do título ou dos autores do artigo não recebem símbolos de referência.

Sempre use notas de rodapé em vez de notas de fim.

Agradecimentos

Agradecimentos de pessoas, doações, fundos, etc. devem ser colocados em uma seção separada na página de título. Os nomes das organizações financiadoras devem ser escritos por extenso.

[De volta ao topo](#)

Referências

Citação

As citações de referências no texto devem ser identificadas por números entre colchetes. Alguns exemplos:

1. A pesquisa em negociação abrange muitas disciplinas [3].
2. Este resultado foi posteriormente contestado por Becker e Seligman [5].

3. Este efeito tem sido amplamente estudado [1-3, 7].

Lista de referência

A lista de referências deve incluir apenas os trabalhos citados no texto e que tenham sido publicados ou aceitos para publicação. Comunicações pessoais e trabalhos inéditos devem ser mencionados apenas no texto. As entradas na lista devem ser numeradas consecutivamente.

Se disponível, sempre inclua DOIs como links DOI completos em sua lista de referência (por exemplo, "https://doi.org/abc").

- artigo de jornal
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Efeito do treinamento intermitente de alta intensidade na variabilidade da frequência cardíaca em crianças pré-púberes. Eur J Appl Physiol 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>
Idealmente, os nomes de todos os autores devem ser fornecidos, mas o uso de "et al" em listas longas de autores também será aceito:
Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Futuro do seguro saúde. N Engl J Med 965:325–329
- Artigo por DOI
Slifka MK, Whitton JL (2000) Implicações clínicas da produção desregulada de citocinas. J Mol Med. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>
- Livro
South J, Blass B (2001) O futuro da genômica moderna. Blackwell, Londres
- Capítulo de livro
Brown B, Aaron M (2001) A política da natureza. In: Smith J (ed) A ascensão da genômica moderna, 3ª ed. Wiley, Nova York, pp 230-257
- Documento on-line
Cartwright J (2007) Grandes estrelas também têm clima. IOP Publishing
PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Acessado em 26 de junho de 2007
- Dissertação
Trent JW (1975) Insuficiência renal aguda experimental. Dissertação, Universidade da Califórnia

Sempre use a abreviação padrão do nome de um periódico de acordo com a Lista ISSN de Abreviações de Palavras de Título, consulte

[ISSN.org LTWA](#)

Se você não tiver certeza, use o título completo do periódico.

Os autores que preparam seus manuscritos em LaTeX podem usar o arquivo de estilo de bibliografia sn-basic.bst que está incluído no [Springer Nature Article Template](#) .

[De volta ao topo](#)

Tabelas

- Todas as tabelas devem ser numeradas com algarismos arábicos.
- As tabelas devem sempre ser citadas no texto em ordem numérica consecutiva.
- Para cada tabela, forneça uma legenda (título) explicando os componentes da tabela.
- Identifique qualquer material publicado anteriormente, fornecendo a fonte original na forma de uma referência no final da legenda da tabela.
- As notas de rodapé das tabelas devem ser indicadas por letras minúsculas sobrescritas (ou asteriscos para valores de significância e outros dados estatísticos) e incluídas abaixo do corpo da tabela.

[De volta ao topo](#)

Submissão

- Forneça todo o material suplementar em formatos de arquivo padrão.
- Inclua em cada arquivo as seguintes informações: título do artigo, nome do periódico, nomes dos autores; afiliação e endereço de e-mail do autor correspondente.
- Para acomodar downloads de usuários, lembre-se de que arquivos de tamanho maior podem exigir tempos de download muito longos e que alguns usuários podem ter outros problemas durante o download.
- Vídeos de alta resolução (qualidade de streaming) podem ser enviados até um máximo de 25 GB; vídeos de baixa resolução não devem ser maiores que 5 GB.

https://www.springer.com/journal/42770/submission-guidelines?IFA#Instructions%20for%20Authors_Informed%20consent

Anexo III - Submissão do Artigo

[Geralmente, você não obtém emails de em@editorialmanager.com. Saiba por que isso é importante em <https://aka.ms/LearnAboutSenderIdentification>]

Dear Dra Vieira,

Thank you for submitting your manuscript,
"POLIMORFISMO GENÉTICO GSTM1 E GSTT1 EM PACIENTES OBESOS, SOBREPESO E
DIÁBETICOS INFECTADOS POR COVID-19", to Brazilian Journal of Microbiology

The submission id is: BJMI-D-23-00657

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the journal's web site.

Your username is: Ana

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://www.editorialmanager.com/bjmi/>.

With kind regards,

Journals Editorial Office BJMI
Springer

This letter contains confidential information, is for your own use, and should not be forwarded to third parties.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/bjmi/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.