

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS
FACULDADE DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Laís Cardoso Schuh

**O IMPACTO DA OBESIDADE NO AGRAVAMENTO E MORTALIDADE POR
COVID-19: EVIDÊNCIAS DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES**

PORTO ALEGRE

2021

Laís Cardoso Schuh

**O IMPACTO DA OBESIDADE NO AGRAVAMENTO E MORTALIDADE POR
COVID-19: EVIDÊNCIAS DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES**

Trabalho de conclusão de Curso de Graduação apresentado como requisito parcial para obtenção de grau em Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Medicina.

Orientadora: Prof^ª Dra Raquel Canuto

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Schuh, Lais Cardoso

O IMPACTO DA OBESIDADE NO AGRAVAMENTO E MORTALIDADE
POR COVID-19: EVIDÊNCIAS DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E
METANÁLISES / Lais Cardoso Schuh. -- 2021.

30 f.

Orientadora: Raquel Canuto.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2021.

1. Obesidade. 2. COVID-19. 3. SARS-CoV-2. 4.
Severidade. 5. IMC. I. Canuto, Raquel, orient. II.
Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai, Mauro Schuh (in memoriam), maior incentivador de todas as conquistas que já tive na vida. Sempre acreditou e me apoiou para que, mesmo sem a presença física dele, eu conseguisse concluir essa etapa tão importante. Obrigada, pai! Te amo pra sempre.

AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo à minha família, que deu todo o suporte necessário para que desse tudo certo no final. Mãe, pai, Brenda, Juan, Pablo, Rodrigo e Camila. Amo vocês! Às minhas tias amadas que sempre torceram por meu sucesso: Ade, Kika, Lú, Nívia, Nena, Tita, dinda Zinha. Aos tios: Cássico, Júnior, dindo Élton, Flávio e tio Zé. Aos primos e primas. Quem tem família tem tudo, e eu tenho tudo por ter vocês!

Ao meu noivo, Guilherme Gomes, pela paciência e amor, por acreditar na minha capacidade de sempre ser melhor, pelos cafés fortes e frutas picadas nas noites de estudo pré-prova e TCC.

Aos meus filhos caninos Madiba, Malala e Tunico por serem meus fiéis companheiros nas noites em claro ao longo da graduação e principalmente nos dias que precederam a entrega do TCC. O amor gratuito e sincero foi meu combustível.

Aos meus professores da graduação que me inspiraram tanto: Maria Flávia, Vanuska, Luís Roska, Zilda Albuquerque, Virgílio, Gabriela Souza, Valeska Dall Alba, Luciana Dias, Estela, Vivian, Ana Beatriz, Carol Guerini, Juliana Bernardi, Vera Lúcia. Vocês foram incríveis. Obrigada!

À professora que se tornou uma segunda mãe, acolhedora, ombro amigo, empática, colo em momentos difíceis: Viviani Ruffo, te amo! Obrigada por tudo.

À minha orientadora Raquel Canuto por toda a paciência em me acompanhar nesse trabalho.

Aos amigos e colegas que a UFRGS me presenteou: Rebecca, Rosaly Zancan, Andria, Luanda Conrado, Luana Longarai, Priscila, Diego Almeida, Ariádrine, Aline Joaquim, Francinne Santos, Franciele Martins, Luciana Pacheco, Gesséler, Aluema, Larissa, Jackeline, Amanda Farias, Felipe Ribeiro, Joana Calza.

Aos meus amigos da vida: Tuana, Fernanda Lindner, Mari Peruzzo, Tato Caloghero, Maurício Porton, Lucas Freitas, Elias Frenzel, Karol Kruger, Celeste Juchem, Christopher Smith, Letícia Cardoso, Carol Mencarini, Aline Laus, Suzana Garcia, Aline Dillenburg, colegas do Érico Veríssimo, colegas do cursinho Nati Reis, Nati Proença e Mari Kutter e tantos outros que de alguma forma estiveram comigo neste momento. Amo vocês.

RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 que tomou proporções mundiais se tornando a maior pandemia dos últimos cem anos e causando mais de 156 milhões de casos no mundo todo. Algumas populações são consideradas grupos de risco para o agravamento da doença, como aquelas compostas por indivíduos com diabetes, hipertensão e obesidade. A obesidade é um agravo multifatorial e fator de risco para o desenvolvimento de outras comorbidades. O objetivo do presente estudo é investigar a relação entre obesidade e o agravamento a mortalidade por SARS-CoV-2 por meio de uma revisão da literatura de revisões sistemáticas e metanálises. Foram incluídos no estudo 31 artigos primários recuperados através de buscas na base de dados do PubMed. Os desfechos investigados foram a severidade e mortalidade por SARS-CoV-2 e os mecanismos envolvidos são: inflamação crônica de baixo grau, resposta imune dificultada, aumento da expressão da ECA2, capacidade pulmonar diminuída, sobrecarga cardiovascular e desenvolvimento de outras comorbidades que estão associadas ao prognóstico ruim da COVID-19. Dos 31 artigos incluídos na revisão, 28 apresentaram associação entre obesidade com a severidade da COVID-19 e 19 mostraram associação com mortalidade. De forma unânime, os estudos apresentaram associação da obesidade com a severidade por COVID-19. Quando relacionado a obesidade com mortalidade, 4 metanálises, dos 19 estudos que fizeram tal associação, não apresentaram evidências significativas, e isso pode estar associado a diferenças na prevalência de obesidade nos países incluídos em uma mesma metanálise e diferenças na classificação da obesidade de acordo com a região geográfica. Conclusão: o aumento da obesidade está associado ao aumento das chances de hospitalizações, necessidade de ventilação mecânica invasiva e mortalidade por COVID-19, independente de outras comorbidades associadas.

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus and has taken on worldwide proportions becoming the largest pandemic in the last hundred years and causing more than 156 million cases worldwide. Some populations are considered to be risk groups for the worsening of the disease, such as those with diabetes, hypertension and obesity. Obesity is a multifactorial disease and a risk factor for the development of other comorbidities. The aim of the present study is to investigate the relationship

between obesity and worsening and mortality from SARS-CoV-2, through a literature review of systematic reviews and meta-analyzes. The study included 31 primary articles recovered through searches on the PubMed search base. The investigated outcomes were the severity and mortality from SARS-CoV-2 and the mechanisms involved are: Chronic low-grade inflammation, impaired immune response, increased expression of ACE2, decreased lung capacity, cardiovascular overload and the development of other comorbidities associated to the poor prognosis of COVID-19. 28 of the articles included showed an association of obesity with severity and 19 studies showed an association of obesity with mortality in COVID-19. Unanimously, the studies showed an association between obesity and severity by COVID-19. When related to obesity with mortality, 4 meta-analyzes, of the 19 studies that made such an association, did not present significant evidence to prove this fact, and this may be associated with differences in the prevalence of obesity in the countries included in the same meta-analysis, differences in the classification of obesity according to the geographic region and additional factors. Conclusion: the increase in BMI is associated with an increase in the chances of hospitalization, the need for invasive mechanical ventilation and mortality from COVID-19, regardless of other associated comorbidities.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 JUSTIFICATIVA	11
3 OBJETIVO	11
3.1 Objetivo Geral.....	11
4 METODOLOGIA	11
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
5.1 Definição e Epidemiologia da COVID-19.....	12
5.2 Transmissão e Fisiopatologia.....	15
5.3 Associação entre Obesidade e COVID-19.....	17
6 CONCLUSÃO:	23
REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, que faz parte de uma família de vírus que comumente infectam apenas animais. O novo coronavírus foi transmitido de morcegos para humanos por animais intermediários ainda não identificados. Foi detectado pela primeira vez em dezembro de 2019, na China, se disseminando rapidamente por toda a população mundial, resultando na maior pandemia dos últimos cem anos (SINGH, 2020).

Apesar de ser uma doença que produz quadros mais graves predominantemente em pessoas idosas e/ou com comorbidades, todas as faixas etárias estão suscetíveis ao contágio. A transmissão se dá através das secreções ejetadas durante espirro e tosse de pacientes sintomáticos, mas o vírus também pode ser transmitido por pessoas assintomáticas. Isso acontece em função da grande carga viral que se instala na cavidade nasal. A infecção acontece quando indivíduos saudáveis entram em contato com o vírus e inalam as gotículas ejetadas por pacientes infectados. O contágio pode ser por via direta com infectados ou contato com superfícies contaminadas, já que o vírus pode sobreviver por dias quando em condições atmosféricas favoráveis (SINGH, 2020). Os sintomas mais comuns são tosse, febre, coriza, dor de garganta, dificuldade para respirar, alteração no paladar, perda de olfato, e em casos mais graves, podendo chegar à pneumonia severa (Ministério da Saúde, 2020).

Apesar da taxa de letalidade ser baixa (cerca de 3%), até o dia 25 de maio de 2021, foram confirmados 167.011.807 de casos da doença e registrados 3.472.068 óbitos ao redor do mundo. No Brasil, 16.083.258 casos foram confirmados, e destes, 449.068 evoluíram a óbito (WHO, acesso em 25/05/2021).

A Organização Mundial da Saúde define obesidade como um agravo multifatorial decorrente do desequilíbrio energético entre calorias consumidas e calorias gastas que representa risco à saúde. Isso deve-se ao aumento do consumo de alimentos com alto teor calórico, ultraprocessados, mudança no padrão alimentar, sedentarismo, mudanças sociais e ambientais associadas ao desenvolvimento e à falta de políticas públicas que apoiem setores responsáveis por prevenir o sobrepeso e obesidade (OMS, 2020). A obesidade, além de ser uma doença, é considerada fator de risco para o desenvolvimento de outras comorbidades como o diabetes e a hipertensão (Brasil, 2014).

Uma das características da obesidade é a inflamação crônica de baixo grau que está associada a diversas complicações. A resposta inflamatória é ativada no início do

aumento de tecido adiposo na obesidade crônica, causando alterações permanentes no sistema imunológico para um fenótipo pró-inflamatório. Os mecanismos envolvem a ativação constante do sistema imune inato, causando danos a órgãos responsáveis por manter a homeostase corporal (SALTIEL e OLEFSKY, 2017).

A obesidade pode ser considerada uma pandemia quando analisada sua ocorrência internacionalmente. Dados mundiais apontam um crescente número de pessoas obesas nas populações de todos os continentes e quase todos os países hoje têm uma prevalência de indivíduos com sobrepeso / obesidade superior a 20% (POPKIN et al., 2020).

No Brasil, a prevalência de obesidade na população adulta cresceu 8,5% entre os anos de 2006 e 2019, atingindo 20,3% da população. Sobrepeso e obesidade evoluíram de forma desfavorável durante todo esse período (VIGITEL, 2019). Um indivíduo é classificado como obeso quando o seu IMC (Índice de Massa Corporal) encontra-se superior a 30kg/m², e a obesidade possui três níveis de classificação: Obesidade Grau I com IMC entre 30 e 34,9 kg/m², Obesidade grau II com IMC entre 35 a 39,9 kg/m² e Obesidade grau III com a partir de 40 kg/m², também denominada como obesidade mórbida (WHO, 2000).

A obesidade é uma condição que está amplamente associada ao agravamento de internações por síndrome respiratória aguda. A super deposição de adipocinas inflamatórias pode prejudicar a resposta imune no indivíduo infectado, prejudicar a quimiotaxia e dificultar a diferenciação de macrófagos. O desequilíbrio na liberação de adipocinas pró e anti-inflamatórias pode desencadear a tempestade de citocinas, comumente vista em pacientes críticos. Além disso, o tecido adiposo pode servir como reservatório para diversos vírus, incluindo o SARS-CoV-2, podendo se disseminar de órgãos infectados para tecidos adiposos adjacentes dificultando e prolongando a eliminação viral (LUCENA et al., 2020). A obesidade predispõe a um risco maior de mortalidade entre jovens, mesmo sem a presença de outras comorbidades, justamente por consequência de estado pró-inflamatório crônico (DENG et al., 2020). Um estudo francês apontou que cerca de 47,6% dos indivíduos que necessitaram de ventilação mecânica invasiva apresentaram IMC superior a 30 kg/m² (SIMONETT et al., 2020).

Segundo a Federação Mundial de Obesidade, outra preocupação que envolve a internação crescente de pacientes obesos é que os sistemas de saúde não estão preparados para comportar essa população, levando em conta que esses pacientes podem ter mais complicações durante a intubação, dificuldades no diagnóstico por imagem, posicionamento e transporte, dando ainda ênfase para a dificuldade do posicionamento

de prona, muito utilizado em pacientes que evoluem para o UTI (Unidade de Terapia Intensiva) (WORLD OBESITY, 2020). Porém, ainda necessitam esclarecimentos sobre o papel da obesidade no agravamento da doença.

Levando em consideração o alto número de internações de pacientes com obesidade em hospitais com síndrome respiratória aguda, esta revisão narrativa tem como objetivo investigar o impacto da obesidade no agravamento e mortalidade por COVID-19.

2 JUSTIFICATIVA

O presente trabalho se justifica pela necessidade rápida da identificação dos fatores de risco e mecanismos envolvidos na severidade e mortalidade em pacientes com infecção pelo novo Coronavírus. Uma vez que a obesidade tem se mostrado um possível fator de risco, esse trabalho avança na consolidação de evidências a investigar os mecanismos envolvidos. Além disso, identificar os fatores envolvidos na severidade da doença é importante para uma intervenção rápida nos pacientes mais propensos ao agravamento na infecção pelo SARS-CoV-2.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Investigar a relação entre obesidade e o agravamento e mortalidade por SARS-CoV-2 por meio de uma revisão da literatura de revisões sistemáticas e metanálises.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa. Os artigos primários incluídos foram recuperados através de buscas na base de dados do PubMed. Os descritores e/ou palavras chaves utilizadas para busca de estudos que associavam obesidade com complicações da COVID-19 foram: COVID-19 (OR) SARS-CoV-2 (OR) Coronavirus (AND) Obesity (OR) BMI (OR) risk (OR) waist circumference (OR) overweight (OR) fat.

Foram incluídos os estudos na língua inglesa e portuguesa, metanálises e revisões sistemáticas, que investigaram associação entre obesidade, fatores de risco, IMC com a COVID-19, publicados nos anos de 2020 e 2021.

As metanálises apresentam alto nível de evidência pois são análises estatísticas de diversos estudos anteriores sobre a mesma temática, no intuito de agrupar e apresentar os resultados de forma crítica. Uma metanálise é composta por revisões sistemáticas, que por sua vez, tem objetivo e critérios de elegibilidade pré-definidos, a fim de reduzir possíveis vieses de publicação, entregando resultados mais confiáveis sobre o assunto de interesse (HAIDICH, A. 2010).

Foram excluídos da análise estudos que avaliaram o aumento do IMC pós-COVID-19 e artigos que estudaram fatores de risco não relacionados à composição corporal ou que utilizaram uma população cujo IMC não é um bom indicador da composição corporal, como por exemplo gestantes e crianças.

Foram encontrados 72 resultados para estudos publicados nos anos de 2020 e 2021. Excluindo os estudos que não se encaixavam nos critérios de inclusão, restaram 31 artigos para análise. Também foram descritos individualmente alguns dos artigos primários citados nas revisões e metanálises.

Além disso, foram realizadas buscas de artigos com o objetivo de caracterizar e descrever epidemiologia da COVID-19, bem como a sua fisiopatologia.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Definição e Epidemiologia da COVID-19

O SARS-CoV-2 é o terceiro vírus do grupo coronavírus a infectar humanos, causando surtos em grande escala nas últimas décadas. Se caracteriza por um vírus com alta transmissibilidade que rapidamente se espalhou por todos os continentes (HARRISON et al., 2020).

De acordo com dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (WHO) em 06 de maio de 2021, desde o início da pandemia, cerca de 156.677.943 de casos foram confirmados em nível mundial e, desse total, 3.269.220 mortes foram registradas. O Brasil ocupa a segunda posição no ranking de países com maior número de mortes por COVID-19, atrás apenas dos Estados Unidos. O número de casos de infecção por

COVID-19 notificados até 06 de maio de 2021 no Brasil é de 15.009.023, sendo 417.176 mortes registradas (WHO, 2021).

A taxa de letalidade indica o número de óbitos pela população infectada. De acordo com os números divulgados no dia 25 de maio de 2021 pela OMS, a taxa de letalidade para COVID-19 no Brasil é de 2,79%. Entretanto, essa taxa é subestimada, visto que a testagem disponibilizada à população é insuficiente e em muitos casos os infectados não apresentam manifestações clínicas. Segundo dados do estudo EPICOVID, que foi a primeira pesquisa nacional sobre a COVID-19 no Brasil realizado pela Universidade Federal de Pelotas, o número de infectados pode ser cerca de sete vezes maior do que os casos registrados (FOLHA, S.P., 2020).

Um dos principais motivos da disseminação rápida da pandemia se deve ao fato de uma grande parte da população ser assintomática à infecção. Sabe-se que os biomarcadores sorológicos são úteis na detecção da infecção, entretanto somente procuram atendimento hospitalar pacientes que apresentam manifestações clínicas (XAVIER, et al., 2020).

Estudos apontam diversos fatores de risco associados ao agravamento e morte causados pela SARS-CoV-2. Entre os mais citados, estão:

- **Idade avançada:** Quando se analisa a piora no prognóstico da COVID-19, todos os estudos que avaliaram fatores de risco indicam que a idade avançada é, independente de outras comorbidades ou obesidade, o principal fator de risco associado ao agravamento do quadro de infecção por SARS-CoV-2. Apesar das divergências na identificação das faixas etárias incluídas como avançada, como por exemplo FIGLIOZZI et al. que definiram idade avançada como >70 anos e SEIDU et al. >60 anos, os mecanismos relacionados são semelhantes: o envelhecimento está associado a uma resposta imune diminuída, que dificultaria o controle da replicação viral na fase aguda da infecção, e aumento da inflamação crônica, consequência do envelhecimento e morte celular. KELLER et al. indicaram que adultos mais velhos têm um aumento de 10 vezes na chance de agravamento do quadro de infecção por SARS-CoV-2 e pacientes acima de 75 anos tem 8 vezes mais chances de risco de mortalidade (FIGLIOZZI et al., 2020) (SEIDU et al., 2020) (KELLER et al., 2020).

RANZANI et al. apontaram que a mortalidade intra-hospitalar aumenta conforme o avanço da idade. Neste estudo que caracterizou as primeiras 250 mil hospitalizações por COVID-19 no Brasil, concluíram que a mortalidade de pacientes hospitalizados com idade entre 60-69 anos foi de 42%, entre 70-79 anos foi de 55% e mais de 80 anos foi de 66% (RANZANI et al., 2021)

- **Hipertensão:** Alguns autores identificam a hipertensão como o principal fator de risco para manifestações clínicas mais graves de SARS-CoV-2. Isso porque a hipertensão está ligada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares ou, não exatamente pela doença, mas sim pelo tratamento anti-hipertensivo (SINGH, et al., 2020).

SINGH et al. realizaram ou uma revisão que incluiu com 10 estudos primários, onde uma média de 21% (de 15% a 30%) dos pacientes internados com agravamento da COVID-19 eram hipertensos. É o terceiro fator de risco mais observado em estudos, atrás apenas de idade avançada e obesidade. A expressão da ECA2 é alta em células do miocárdio.

A ECA (enzima conversora de angiotensina I em II) tem efeito de vasoconstrição. Alguns tratamentos anti-hipertensivos são a base de bloqueadores da ECA. Neste tratamento, a enzima ECA2 (enzima conversora de angiotensina II em 1-7) que tem efeito vasodilatador, tem a sua expressão aumentada. Portanto, a enzima responsável por facilitar a entrada do vírus na célula hospedeira teria uma maior concentração, resultando em manifestações clínicas mais graves (SINGH, et al., 2020).

Além dos danos causados pela infecção nas células pulmonares, o vírus tem efeitos no tecido cardíaco, como lesão miocárdica, arritmias, síndrome coronariana aguda (SCA) e tromboembolismo venoso (NISHIGA et al., 2020).

Ainda que alguns estudos apontem para o aumento da expressão da ECA2 com tratamentos anti-hipertensivos à base de IECA (Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina) e os BRA (bloqueadores do receptor da angiotensina), não existe evidência que cessar o tratamento tenha melhor benefício ou previna casos graves de infecção. Portanto, o tratamento anti-hipertensivo não deve ser interrompido (SINGH et al., 2020).

- **Diabetes Mellitus:** A Diabetes Mellitus está entre as comorbidades mais frequentemente associadas à severidade por SARS-CoV-2. Os mecanismos exatos que indicam essa relação, apesar da necessidade de mais evidências, são os seguintes: o aumento da expressão de ECA2 com tratamentos da DM1 e 2 (Diabetes Mellitus 1 e 2) com IECA e BRÁs, facilitando a entrada do vírus na célula-hospedeira e a inflamação crônica de baixo grau, consequência da hiperglicemia constante, induz níveis basais elevados de citocinas, como IL1- β e IL-6, resultando em prognósticos ainda piores na hiper inflamação característica da COVID-19 (AZAR et al., 2020).
- **Sexo:** Ainda que sejam necessárias maiores evidências para associação do sexo masculino e a forma que impacta no agravamento da infecção por SARS-CoV-2, alguns estudos indicam que a diferença da produção de hormônios entre os sexos seja o principal motivo para a tendência ao agravamento. Isso porque os receptores andrógenos no pulmão regulam a expressão da ECA2, responsável pela internalização do coronavírus nas células hospedeiras (KELLER et al., 2020).
Um estudo retrospectivo avaliou as 250 mil primeiras hospitalizações por COVID-19 no Brasil. RANZANI et al. observaram que as hospitalizações de acordo com o sexo era 12% maior para o sexo masculino (RANZANI et al., 2020)
- **Obesidade:** Diversos estudos apontam que obesidade é um dos fatores de risco para desfechos clínicos graves, aumento das taxas de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica invasiva e mortalidade na infecção por SARS-CoV-2 e é independentemente de outras comorbidades.

Apesar da idade avançada ser considerada um fator de risco, é possível ver um aumento na taxa de hospitalização por SARS-CoV-2 nos jovens e isso por estar relacionado à crescente prevalência de obesidade nesta população. Nesse sentido, a obesidade configura-se como um fator de risco independente de outras comorbidades (TAMARA et al., 2020) (SIQUEIRA et al., 2020).

5.2 Transmissão e Fisiopatologia

A transmissão do vírus ocorre por secreções ejetadas por espirros e tosses de pessoas infectadas que apresentam manifestações clínicas, mas também pessoas infectadas que não apresentam quaisquer sintomas. O vírus pode sobreviver por vários dias em superfícies de condições atmosféricas favoráveis (SINGH, 2020).

A infecção somente vai acontecer quando o coronavírus entrar em contato com as mucosas. Ao ser internalizado, o SARS-CoV-2 se liga à célula através de sua proteína S (Spike). O receptor das células hospedeiras que facilitará a entrada do vírus é a ECA2 (enzima conversora de angiotensina II). A ECA2 é uma proteína transmembrana expressa em grande quantidade no epitélio pulmonar. Através da ancoragem entre a proteína Spike e ECA2 é que ocorre efetivamente a infecção. A ECA2 é uma enzima importante no sistema Renina-Angiotensina, responsável pela regulação da pressão corpórea. Tem papel de converter a Angiotensina II em Angiotensina 1-7, causando a vasodilatação (CHANG et al., 2020).

Ao entrar na célula, o coronavírus libera seu material genético, que será replicado pela célula, posteriormente envelopado em novo capsídeo viral e um novo vírus é liberado para a corrente sanguínea por exocitose. Ocorre então a proliferação do vírus. Já na corrente sanguínea, o vírus junto com todo o material celular que foi ejetado por exocitose (parte do RNA viral e DNA da célula hospedeira) desencadeia uma resposta inflamatória que visa a eliminação do vírus. Interleucinas e outras células do sistema imunológico são recrutadas. Quando o sistema imunológico não consegue cessar a replicação viral, ocorrem as manifestações mais graves da COVID-19, onde acontece a chamada “tempestade de citocinas” ou cascata de reações inflamatórias (CHANG et al., 2020).

Alguns estudos sugerem que os anti-hipertensivos podem fazer uma Up Regulation na membrana, aumentando a expressão da ECA-2, aumentando a susceptibilidade para formas mais graves da COVID-19. Porém, ainda são necessários mais estudos comprovando essa teoria (SINGH et al., 2020).

A expressão da ECA2 é consideravelmente maior em tecido adiposo do que em tecidos pulmonares. Entretanto, o fato de estar mais expressa em tecido adiposo é um problema quando falamos da carga viral, pois uma pessoa obesa apresenta maior quantidade de tecido adiposo do que uma pessoa eutrófica. Após o contato com o vírus, a apresentação clínica pode ser assintomática ou sintomas leves envolvendo o trato respiratório ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), podendo levar a óbito (SINGH et al., 2020).

Estudos apontam dois períodos durante a infecção: primeiro a fase de replicação viral, que pode ser assintomática ou apresentar sintomas leves semelhantes à gripe e a segunda fase em que ocorre a resposta imunológica adaptativa à infecção, que pode causar sintomas mais severos (BOOTH, et al., 2020).

5.3 Associação entre Obesidade e COVID-19

Os primeiros estudos sobre fatores de risco relacionados ao agravamento do estado clínico pela infecção do novo coronavírus citaram como principais comorbidades a hipertensão, Diabetes Mellitus (DM), doenças respiratórias e cardiovasculares. Na medida em que se evidenciaram mais mecanismos sobre a fisiopatologia do SARS-CoV-2, outros fatores passaram a ser analisados, entre eles a obesidade.

Esta revisão narrativa avaliou 31 artigos visando investigar o impacto que a obesidade tem em casos de infecção por SARS-CoV-2 e quais os mecanismos envolvidos. A tabela 1 lista os tipos de estudo incluídos, desfecho avaliado e resultados. Dos estudos incluídos, 28 investigaram a relação entre obesidade e severidade da doença. Entende-se por severidade pacientes que necessitaram de hospitalização, UTI ou ventilação mecânica invasiva (VMI).

Tabela 1 - Sumarização dos estudos incluídos na revisão e seus resultados.

Autor	Data de publicação **	Desenho do estudo	Desfecho Avaliado	Obesidade Analisada Como	Resultados
TAMARA et al.	12/05/2020	Revisão Sistemática	Severidade* e mortalidade	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
YANG et al.	30/06/2020	Metanálise	Severidade	IMC	SIM
HUSSAIN et al.	09/07/2020	Metanálise	Mortalidade	IMC	SIM

FOLDI et al.	19/07/2020	Metanálise	Severidade		IMC	SIM
SIQUEIRA et al.	23/07/2020	Revisão Sistemática	Severidade e mortalidade	e	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
MAIK et al.	24/07/2020	Metanálise	Severidade		IMC	SIM
ZHOU et al.	25/07/2020	Metanálise	Severidade e mortalidade	e	IMC	SIM (severidade) NÃO (mortalidade)
PRANATA et al.	29/07/2020	Metanálise	Severidade e mortalidade	e	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
PERES et al.	03/08/2020	Metanálise	Severidade e mortalidade	e	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
SEIDU et al.	14/08/2020	Metanálise	Severidade e mortalidade	e	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
WOLFF et al.	28/08/2020	Revisão	Severidade e mortalidade	e	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
SHARMA et al.	01/09/2020	Metanálise	Severidade		IMC	SIM
KELLER et al.	03/09/2020	Revisão Sistemática	Severidade		IMC	SIM
CHANG et al.	14/09/2020	Metanálise	Severidade		IMC	SIM

YABIN et al.	16/09/2020	Metanálise	Severidade e Mortalidade	IMC	SIM
SOEROTO et al	28/09/2020	Metanálise	Severidade	IMC	SIM
HUANG et al.	28/09/2020	Metanálise	Severidade e mortalidade	IMC e Gordura Visceral	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
MALIK, et al.	07/10/2020	Metanálise	Severidade	IMC	SIM
MESAS et al.	03/11/2020	Metanálise	Mortalidade	Obesidade e IMC	SIM
SY et al.	00/12/2020	Metanálise	Severidade e mortalidade	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
FOLDI et al.	01/12/2020	Metanálise	Severidade	Gordura Visceral	SIM
CHU et al.	02/12/2020	Metanálise	Severidade	IMC	SIM
YANG et al.	01/12/2020	Metanálise	Severidade e mortalidade	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
ZHAO et al.	21/12/2020	Metanálise	Severidade e mortalidade	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade) - Apenas para IMC>35kg/m ²
HOONG et al.	04/01/2021	Metanálise	Severidade e mortalidade	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)

HU et al.	06/01/2021	Metanálise	Severidade	IMC	SIM
ISRAFIL et al.	11/01/2021	Metanálise	Comorbidade associada	IMC	SIM
POLY et al.	05/02/2021	Metanálise	Mortalidade	IMC	SIM
HELVACI et al.	25/02/2021	Metanálise	Severidade e mortalidade	IMC	SIM (severidade) NÃO (mortalidade)
LI et al.	01/03/2021	Metanálise	Severidade e mortalidade	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade)
BOOTH et al.	04/03/2021	Metanálise	Severidade e mortalidade	IMC	SIM (severidade) SIM (mortalidade) - Obesidade III

IMC: Índice de massa corporal.

* Caracteriza-se severidade por hospitalização, UTI e necessidade de VMI.

** Os estudos estão em ordem cronológica de publicação.

*** SIM - para estudos que evidenciaram obesidade com o desfecho.

**** NÃO - para estudos que não evidenciaram obesidade com o desfecho.

De forma unânime, todos os estudos concluíram que a obesidade está associada à severidade da COVID-19, independentemente de outras comorbidades. HUANG et al. indicaram que a obesidade aumenta o risco de hospitalização, admissão em UTI, necessidade de VMI e morte entre pacientes com COVID-19. MESAS et al. Concluíram que o IMC é o fator prognóstico mais determinante do estado de pacientes com menos ou nenhuma comorbidade associada. DU et al. compararam o risco de severidade e mortalidade entre pacientes hospitalizados e concluíram que pacientes com IMC superior a 30kg/m² (obesos) têm 2,35 mais riscos de manifestações clínicas severas da COVID-19 e 2,68 mais riscos de mortalidade quando comparados aos pacientes com IMC < 30kg/m²

(não-obesos) e conforme aumenta o IMC, o risco de severidade e mortalidade aumentam linearmente (HUANG, et al., 2020) (MESAS, et al., 2020).

A idade avançada, por si só, já é um fator de risco importante para a severidade e mortalidade de casos da COVID-19 pela debilitação do sistema imune e dificuldade na resposta rápida no combate à infecção. Quando a obesidade foi associada à idade avançada, POLY et al. demonstraram que obesos com 65 anos ou mais tinham 2,54 vezes mais risco de mortalidade quando em comparação com não-obesos. SIQUEIRA et al., ao investigarem a taxa de internação de jovens, identificaram que a obesidade estava diretamente relacionada à evolução para desfechos graves (POLY, et al., 2020) (SIQUEIRA, et al., 2020).

Nesta revisão, 19 estudos avaliaram a mortalidade como desfecho para a associação entre obesidade e COVID-19. Apenas quatro metanálises não confirmaram essa associação por falta de evidência. ZHOU et al. reuniram 34 estudos e concluíram que a obesidade foi o maior fator de risco prevalente na população de estudo (42%); os resultados apontaram que a obesidade está associada ao risco aumentado de necessidade de ventilação mecânica, entretanto não às altas taxas de mortalidade. CHU et al. também não relacionaram obesidade à mortalidade; de 22 estudos, apenas 3 estudos evidenciaram a morte como desfecho do agravamento por COVID-19, e um deles avaliou apenas mortalidade em UTI, podendo subestimar valores de mortalidade, por exemplo excluindo mortes após liberação dos cuidados em UTI ou de antes de evoluírem ao estado crítico. ZHAO et al. relacionaram obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) com a severidade por COVID-19, mas somente relacionaram a obesidade mórbida ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) com uma taxa de mortalidade elevada. HELVACI et al. relacionaram obesidade com maior risco de hospitalização, necessidade de cuidados em UTI e uso de VMI, entretanto o risco de morte não atingiu significância estatística.

Esses resultados, que divergiram da maioria dos estudos que comprovaram a associação entre obesidade e mortalidade na COVID-19, podem ser consequência da prevalência de obesidade ser diferente nos países incluídos na mesma metanálise, assim como a obesidade também varia de acordo com região geográfica, etnia, fatores sociodemográficos, entre outros fatores que podem ser divididos em subgrupos de estudos. Outra questão a ser discutida é a diferença nos valores de classificação para obesidade entre países asiáticos e não-asiáticos: a OMS define obesidade como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, enquanto na Ásia, obesidade é definida como $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$.

Os mecanismos associados à obesidade como agravante do estado do paciente internado são:

- **Inflamação Crônica de Baixo Grau** - É caracterizada pelo aumento sistêmico de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, IL-8, CRP e TNF- α , e o recrutamento de células imunes, incluindo macrófagos, células B e células T, resultando em um ciclo de inflamação auto-regenerativa levando a uma tempestade de citocinas, comumente observado em pacientes com quadros mais severos de COVID-19 (PRANATA et al., 2020).
- **Resposta Imune Dificultada** - Em decorrência da inflamação crônica de baixo grau, a resposta imune inata e adaptativa estão comprometidas. Portanto, o indivíduo obeso está mais suscetível ao agravamento por infecções virais, como o SARS-CoV-2 (PRANATA et al., 2020).
- **Aumento da expressão da ECA2** - A enzima ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina II) além de atuar no sistema homeostático de fluidos e pressão corporal é uma proteína transmembranar que atua como receptor funcional do SARS-CoV-2 nas células. (AMRAEI e RAHINI, 2020). O tecido adiposo tem uma maior expressão de ECA2 do que células pulmonares, portanto essa constatação sugere que o excesso de tecido adiposo pode levar ao agravamento da infecção por COVID-19 (AL-BENNA, 2020).
- **Diminuição da Capacidade Pulmonar** - O aumento do IMC está relacionado com a diminuição da capacidade pulmonar, como a redução da complacência e diminuição do volume expiratório (DU et al., 2020). Isso acontece porque o peso corporal aumenta a pressão mecânica no tórax e no abdômen, causando constrangimento diafragmático, restringindo a função pulmonar (SEIDU et al., 2020).
- **Sobrecarga Cardiovascular** - A inflamação crônica de baixo grau contribui para o dano cardiovascular, aumentando a vulnerabilidade a complicações metabólicas e cardiovasculares, como aterosclerose progressiva e

complicações microvasculares (FOLDI et al., 2020). No paciente obeso ocorre demanda exacerbada de oxigenação e sobrecarga para vascularização corpórea (PRANATA et al., 2020).

- **Desenvolvimento de Outras Comorbidades:** A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de outras comorbidades que já foram evidenciadas como agravantes do prognóstico da COVID-19, como DM, hipertensão, doenças cardiovasculares e circulatórias, dislipidemia e doença cerebrovascular (PRANATA et al., 2020).

Figura 1: Mecanismos de ação da obesidade no agravamento da COVID-19 e número de estudos que demonstraram a associação.



*Figura desenvolvida pelo próprio autor.

6 CONCLUSÃO:

Esta revisão narrativa apresentou revisões sistemáticas e metanálises que indicam que o IMC elevado está associado ao aumento de hospitalizações, necessidade de ventilação mecânica invasiva e mortalidade na infecção por SARS-CoV-2, portanto é um parâmetro a ser avaliado e discutido entre os profissionais de saúde para que medidas de precaução e monitoramento especial sejam aplicados, com objetivo de diminuir o

agravamento e mortalidade desses pacientes, além da necessidade de ser um assunto mais explorado em estudos e pesquisas científicas.

A obesidade, independente de outras comorbidades, é considerada um fator de risco para agravamento e morte. Mesmo que alguns autores não relacionem diretamente a obesidade com a mortalidade por COVID-19, revisões e metanálises demonstram que o IMC elevado é um indicativo de prognóstico ruim. A consequência lógica dessa evidência é o aumento da taxa de letalidade, principalmente quando o alto número de casos e hospitalizações colapsa o sistema de saúde. Um paciente com obesidade necessita de uma demanda maior de profissionais de saúde do que um paciente eutrófico, principalmente ao ser mobilizado e pela necessidade mais frequentemente de cuidados intensivos, como por exemplo, ventilação mecânica invasiva. Além disso, quando a demanda de atendimento é alta, o cuidado necessário pode não ser suprido.

Identificar os fatores de risco para severidade e mortalidade é o principal passo para a prevenção e tratamento de qualquer doença. Identificar o paciente com obesidade no momento da hospitalização, sinalizando a necessidade de maior atenção e intervenção prévia, poderia reduzir as taxas de severidade e mortalidade na população obesa infectada por COVID-19.

REFERÊNCIAS

ABU-FARHA, M., et al., Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v 11, dezembro 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2020.576818. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.576818/full>. Acesso em: 17 abr. 2021.

AKOUMIANAKI, I. e FILIPPATOS, T., The Renin–Angiotensin–Aldosterone System as A Link Between Obesity and Coronavirus Disease 2019 Severity. **Obesity Reviews**, v. 21, n 9, junho 2020. DOI: 10.1111/obr.13077. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.13077>. Acesso em: 10 out. 2020.

AL-BENNA, S. Association of High Level Gene Expression of ACE2 in Adipose Tissue With Mortality of COVID-19 Infection in Obese Patients. **Obesity Medicine**, v. 19, setembro 2020. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100283. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2451847620301032?via%3Dihub>. Acesso em: 15 nov. 2020.

AMRAEI, R. and RAHIMI, N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. **Cells**, v. 9, n 7, julho 2020. DOI: 10.3390/cells9071652. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/7/1652>. Acesso em: 10 out. 2020.

AZAR, W. S. et al., COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v 21, p 451-463, agosto 2020. DOI: 10.1007/s11154-020-09573-6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11154-020-09573-6>. Acesso em: 05 maio 2021.

BANSAL, M., Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n 3, p 247-250, maio-junho 2020. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120300539?via%3Dihub>. Acesso em: 21 abr. 2021.

BOOTH, A., et al., Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. **Plos One**, v 16, n 3, março 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0247461. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247461>. Acesso em: 20 abr. 2021.

BRASIL. Sintomas – Covid-19. **Ministério da Saúde**. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>. Acesso em: 10 abr. 2021.

BRASIL. Vigitel – 2019 – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas. **Ministério da Saúde**. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf. Acesso em: 10 out. 2020.

CAUSSY, C. et al., Obesity is Associated with Severe Forms o COVID-19. **Obesity Journal**, v. 28, n7, abril 2020. DOI: 10.1002/oby.22842. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.22842>. Acesso em: 10 out. 2020.

CHANDRASEKARAN, B. e GANESAN, T. B., Sedentarism and chronic disease risk in COVID 19 lockdown – a scoping review. **Scottish Medical Journal**, v. 66, n 1, p 3-10, fevereiro 2021.

DOI: 10.1177/0036933020946336. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0036933020946336>. Acesso em: 16 abr. 2021.

CHANG, T. H., et al., Effect of obesity and body mass index on coronavirus disease 2019 severity: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 21, n 11, setembro 2020. DOI: 10.1111/obr.13089. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13089>. Acesso em: 02 abr. 2021.

CHUA, M. e ZHENG, S., Obesity and COVID-19: The clash of Two Pandemics. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 14, n 4, p 380-382, julho-agosto 2020. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.06.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871403X2030315X?via%3Dihub>. Acesso em: 10 out. 2020.

CHU, Y., et al., Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, v 25, n 64, dezembro 2020. DOI: 10.1186/s40001-020-00464-9. Disponível em: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-020-00464-9>. Acesso em: 02 abr. 2021.

DENG, Y., et al., Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. **Chinese Medical Journal**, v. 133, n 11, p 1261-1267. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824. Disponível em: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/06050/Clinical_characteristics_of_fatal_and_recovere_d.1.aspx. Acesso em: 12 out. 2020.

DU, Y., et al., Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. **Metabolism**, v. 117, setembro 2020. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154373. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(20\)30237-7/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(20)30237-7/fulltext). Acesso em: 01 mar. 2021.

FARIAS, F., et al., Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v 15, n 5, p 809-814, setembro-outubro 2020. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120301855?via%3Dihub>. Acesso em: 06 abr. 2021.

FIGLIOZZI, S., et al., Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Investigation**, v 50, n 10, julho 2020. DOI: 10.1111/eci.13362. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13362>. Acesso em: 16 abr. 2020.

FREIRE, V. T, Número de infectados deve ser sete vezes maior, indica primeiro estudo nacional de Covid-19. **Folha de São Paulo**, 25 maio 2020. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2020/05/numero-de-infectados-deve-ser-sete-vezes-maior-indica-primeiro-estudo-nacional-de-covid-19.shtml?origin=folha>. Acesso em: 20 maio 2021.

FÖLDI, M., et al., Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 21, n 10, julho 2020. DOI: 10.1111

/ obr.13095. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13095>. Acesso em: 07 abr. 2021.

FÖLDI, M., et al., Visceral adiposity elevates the risk of critical condition in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Obesity**, v. 29, n 3, p 521-528, dezembro 2020. DOI: 10.1002/oby.23096. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.23096>. Acesso em: 30 mar. 2021.

GARCÍA-ALEGRÍA, J. e GÓMEZ-HUELGAS, R. Enfermedad COVID-19: el hospital del futuro ya está aquí. **Revista Clínica Española**, v. 220, n 7, p 439-441, junho 2020. DOI: 10.1016/j.rce.2020.05.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256520301491?via%3Dihub>. Acesso em: 10 out. 2020.

GARCÍA, L. et al., Relación Entre Obesidad, Diabetes e Ingreso en UCI en Pacientes COVID-19. Elsevier, **Medicina Clínica**, v. 155, n 7, p 33-317, Outubro 2020. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775320303481?via%3Dihub>. Acesso em: 10 out. 2020.

Haidich, A., Meta-analysis in medical research. **Hippokratia**, v. 14, n 1, p 29-37, dezembro 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3049418/>. Acesso em: 09 maio 2021.

HARRISON, A. G., et al., Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in Immunology**, v. 41, n 12, p 1100-1115, dezembro 2020. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.004. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(20\)30233-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490620302337%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(20)30233-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490620302337%3Fshowall%3Dtrue). Disponível em: 02 maio 2021.

HELVACI, N., et al., Prevalence of Obesity and Its Impact on Outcome in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v 12, fevereiro 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.598249. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.598249/full>. Acesso em: 23 abr. 2021.

HO, J. S., et al., Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals, Academy of Medicine, Singapore**, v. 49, n 12, p 996-1008, dezembro 2020. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2020299. Disponível em: <https://www.annals.edu.sg/pdf/49VolNo12Dec2020/V49N12p996.pdf>. Acesso em: 02 mai 2021.

HOONG, C. W. S., et al., Obesity is Associated with Poor Covid-19 Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Hormone and Metabolic Research**, v. 53, p 85–93, janeiro 2021. DOI: 10.1055 / a-1326-2125. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1326-2125>. Acesso em: 02 maio 2021.

HUANG, Y., et al., Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Metabolism**, v. 113, dezembro 2020. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154378. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(20\)30242-0/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(20)30242-0/fulltext). Acesso em: 02 maio 2021.

HU, J. e WANG, Y., The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. **Gerontology**, janeiro 2021. DOI: 10.1159/000513400. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/513400>. Acesso em: 01 maio 2021.

HUSSAIN, A., et al., Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 14, n 4, p 295-300, julho-agosto 2020. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.07.002. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X20305500?via%3Dihub>. Acesso em: 07 abr. 2021.

ISRAFIL, SM H., et al., Clinical Characteristics and Diagnostic Challenges of COVID-19: An Update From the Global Perspective. **Frontiers in Public Health**, v. 8, janeiro 2021. DOI: 10.3389/fpubh.2020.567395. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.567395/full>. Acesso em: 05 maio 2021.

KELLER, K. G., et al., Clinical presentation and outcomes of hospitalized adults with COVID-19: A systematic review. **JAN – Leading Global Nursing Research**, v. 76, n 12, p 3215-3669, setembro 2020. DOI: 10.1111/jan.14558. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jan.14558>. Acesso em: 05 maio 2021.

LI, B., et al., Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical Research in Cardiology**, v 109, p 531–538, março 2020. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00392-020-01626-9>. Acesso em: 25 abr. 2021.

LI, Y., et al., Risk factors for poor outcomes in hospitalised COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Glob Health**, v 11, março 2021. DOI: 10.7189/jogh.11.10001. Disponível em: <http://jogh.org/documents/2021/jogh-11-10001.pdf>. Acesso em: 01 maio 2021.

LUCENA, T. et al., Mechanism of Inflammatory Response in Associated Comorbidities in COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n 4, p 597-600, julho-agosto 2020. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120301430>. Acesso em: 13 out. 2020.

MALIK, P., et al., Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalized patients—A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n 2, p 1188-1193, fevereiro 2021. DOI: 10.1002/jmv.26555. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26555>. Acesso em: 06 abr. 2021.

MALIK, S. V., Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, p 42115–42123, julho 2020. DOI: 10.1007/s11356-020-10132-4. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-020-10132-4>. Acesso em: 08 abr. 2021.

MELDRUM, D. et al., Obesity pandemic: Causes, Consequences, and Solutions: But Do We Have The Will?. **Fertility and Sterility**, v. 107, n 4, abril 2017. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.104. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30223-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30223-6/fulltext). Acesso em: 15 out. 2020.

MESAS, A. E., et al., Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. **Plos One**, v 15, n 11, novembro 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0241742. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0241742>. Acesso em: 02 maio 2021.

MICHALAKIS, K. e ILIAS, I., SARS-CoV-2 Infection and Obesity: Common Inflammatory and Metabolic Aspects. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n 4, p 469-471, julho-agosto 2020. DOI: 10.1016 / j.dsx.2020.04.033. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120300989?via%3Dihub>
b. Acesso em: 15 out. 2020.

MOJTABAVI, H., et al. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Eur. Cytokine Netw**, v. 31, n 2, p 44-49, junho 2020. DOI: 10.1684/ecn.2020.0448. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530350/pdf/40698_2020_Article_448.pdf. Acesso em: 03 abr. 2021.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. et al. COVID-19 And Obesity in Childhood and Adolescence: A Clinical Review. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n 5, setembro-outubro 2020. DOI: 10.1016/j.jpdp.2020.07.003. Disponível em: <https://jped.elsevier.es/pt-covid19-obesity-in-childhood-adolescence-articulo-S2255553620300811>. Acesso em: 20 out. 2020.

PERES, K. P., et al., Body Mass Index and Prognosis of COVID-19 Infection. A Systematic Review. **Frontiers in Endocrinology**, v 11, agosto 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00562. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00562/full>. Acesso em: 17 abr. 2021.

PETROVA, D. et al., La Obesidad Como Factor de Riesgo en Personas con COVID-19: Posibles Mecanismos e Implicaciones. **Atención Primaria**, v. 52, n 7, p 496-500, agosto-setembro 2020. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.05.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656720301657?via%3Dihub>. Acesso em 01 nov. 2020.

POLY, T. N., et al., Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers of Medicine**, v. 8, fevereiro 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.620044. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.620044/full>. Acesso em: 02 maio 2021.

POPKIN, B. M., et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. **Obesity**, v. 21, n 11, agosto 2020. DOI: 10.1111/obr.13128. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13128>. Acesso em: 10 out. 2020.

PRANATA, R., et al., Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. **Diabetes & Metabolism**, v. 47, n 2, março 2021. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1262363620300975?via%3Dihub>. Acesso em: 17 abr. 2021.

RANZANI, O. T., et al., Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n 4, p 407-418, abril 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30560-9. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30560-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30560-9/fulltext). Acesso em: 08 maio 2021.

SALES-PERES, S. H. C., et al., Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness and ICU admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 14, n 5, p 389-397, setembro-outubro 2020. DOI: 10.1016 / j.orcp.2020.07.007. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871403X2030555X?via%3Dihub>. Acesso em: 17 abr. 2021.

SALTIEL, A. e OLEFSKY, J. Inflammatory Mechanisms Linking Obesity and Metabolic Disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n 1, janeiro 2017. DOI: 10.1172 / JCI92035. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/92035>. Acesso em: 15 out. 2020.

SEIDU, S., et al., The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. **Endocrinology, Diabetes and Metabolism**, v 4, n 1, agosto 2020. DOI: 10.1002/edm2.176. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.176>. Acesso em: 20 abr. 2021.

SHARMA, A., et al., Association of Obesity With More Critical Illness in COVID-19. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n 9, setembro 2020. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330549/pdf/main.pdf>. Acesso em: 01 maio 2021.

SIMONNET, A. et al., High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity**, v. 28, n 7, p 1195-1199, julho 2020. DOI: 10.1002 / oby.22831. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.22831>. Acesso em: 20 out. 2020.

SINGH, A. K., et al., Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v 14, n 4, p 283-287, julho-agosto 2020. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120300564?via%3Dihub>. Acesso em: 03 abr. 2021.

SIQUEIRA, J. V. V., et al., Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 14, n 5, p 398-403, setembro-outubro 2020. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.07.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871403X20305536?via%3Dihub>. Acesso em: 07 abr. 2021.

SOEROTO, A. Y., Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n 6, p 1897-1904, novembro-dezembro 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120303817?via%3Dihub>. Acesso em: 25 mar. 2021.

TAMARA, A. et al., Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n 4, p 655-659, julho-agosto 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.020>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120301399?via%3Dihub>. Acesso em: 06 abr. 2021.

THE GLOBAL EPIDEMIC. Report of a WHO consultation. Tech. Rep. Ser, 894 [Internet]. Geneva; 2000. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf

YANG, J., et al., Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n 5, p 2662-2674, novembro 2020. DOI: 10.1002/jmv.26677. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26677>. Acesso em: 01 maio 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 06 maio 2021.

WOLFF, D., et al., Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. **Infection - A Journal of Infectious Diseases**, v. 49, p 15-28, agosto 2020. DOI: 10.1007/s15010-020-01509-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-020-01509-1>. Acesso em: 28 abr. 2021.

YANG, J., et al., Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. DOI: 10.1002/jmv.26237. Outubro 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361606/pdf/JMV-9999-na.pdf>. Acesso em 28 mar. 2021.

XAVIER, A. R., et al., COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v 56, p 1-9, junho 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/jbpm/v56/pt_1676-2444-jbpm-56-e3232020.pdf. Acesso em: 23 maio 2021.

ZHANG, F. et al., Obesity Predisposes To the Risk of Higher Mortality in Young COVID-19 Patients. **Journal Of Medical Virology**, maio 2020.

ZHOU, Y., et al., Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 99, p 47-56, outubro 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.029. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30572-5/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30572-5/fulltext). Acesso em: 15 abr. 2021.

ZHOU, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v 395, n 10229, p 1054-1062, março 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext). Acesso em: 02 maio 2021.

ZHAO, X., et al., Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, dezembro 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.595109. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.595109/full>. Acesso em 01 maio 2021.