

Julho de 2020

OBESIDADE E RISCO DE **COVID-19** GRAVE

**Simone Cristina Soares Brandão, Emmanuelle Tenório
Albuquerque Godoi, Lúcia Helena de Oliveira Cordeiro,
Camila Silva Bezerra, Júlia de Oliveira Xavier Ramos,
Gustavo Freitas Alves de Arruda, Esdras Marques Lins**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Obesidade e risco de COVID-19 : grave [livro eletrônico]. -- 1. ed. -- Recife : Simone Brandão, 2020.
1 Mb ; PDF

Vários autores.
ISBN 978-65-00-05032-5

1. Coronavírus (COVID-19) 2. Coronavírus (COVID-19) - Aspectos imunológicos 3. Coronavírus (COVID-19) - Prevenção 4. Obesidade 5. Obesidade - Aspectos endócrinos 6. Obesidade - Fatores de risco 7. Obesidade - Tratamento

20-38567

CDD-613.1

Índices para catálogo sistemático:

1. Obesidade : Coronavírus : Promoção da saúde 613.1

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

AUTORES



SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO

Especialista em Medicina Nuclear e Titulada pela SBMN; Especialista em Cardiologia e Titulada pela SBC; Especialista em Patologias Cardiovasculares pela Université Paul Sabatier, Toulouse, França; Doutora em Cardiologia pela USP; Professora do Departamento de Medicina Clínica e da Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).



EMMANUELLE TENÓRIO ALBUQUERQUE GODOI

Membro titular da SBACV; Especialista em Angiologia e Ecografia Vascular pela SBACV, CBR e pela Université Paul Sabatier, Toulouse, França; Pós-doutorado pela UFPE; Professora Associado e Vice-chefe do Departamento de Medicina Clínica da UFPE.



LÚCIA HELENA DE OLIVEIRA CORDEIRO

Especialista em Endocrinologia pela SBEM; Doutorado em Medicina pela UFPE; Professora do Departamento de Medicina Clínica da UFPE.



CAMILA SILVA BEZERRA

Especialista em Radiologia e Diagnóstico por imagem pelo Colégio Brasileiro de Radiologia; Fellowship em Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética pelo Real Hospital Português; Preceptora da Residência de Radiologia na Área de Medicina Interna e Emergência pelo Hospital Miguel Arraes-IMIP; Mestranda da Pós-graduação em Cirurgia da UFPE.



JÚLIA DE OLIVEIRA XAVIER RAMOS

Discente de Medicina da UFPE; Membro da Liga Acadêmica de Diagnóstico por Imagem e Radiologia Intervencionista.



GUSTAVO FREITAS ALVES DE ARRUDA

Discente de Medicina da UFPE; Coordenador de Estágios e Vivências da DENEM; Membro da Liga Acadêmica de Pediatria da UPE.



ESDRAS MARQUES LINS

Professor Doutor Associado da Área Acadêmica de Cirurgia / CCM-UFPE e da Pós-Graduação em Cirurgia – UFPE; Coordenador da Disciplina de Cirurgia Vascular da UFPE; Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas / EBSEH – UFPE; Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.

DEDICATÓRIA

Dedicamos este e-book a todas as vítimas da COVID-19.

AGRADECIMENTOS

A todos os pesquisadores e profissionais da saúde, que preocupados com o momento atual, se dedicam de corpo e alma no seu ofício diário, com um único objetivo: salvar vidas.

Lista de Abreviações e Acrônimos

Acetil CoA	Acetilcoenzima A redutase
AGL	Ácidos graxos livres
ALA	Ácido alfa-linoleico
Ang 1-7	Angiotensina 1-7
Ang II	Angiotensina 2
ApoB-100	Apolipoproteína B-100
AT1R	Receptor de angiotensina 2 tipo I
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina 2
CA	Circunferência abdominal
CETP	Proteína de transferência de éster de colesterol
ChREBP	Proteína de ligação do elemento de resposta sensível a carboidratos
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CLCr	<i>Clearance</i> de creatinina
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CSF	Fator estimulador de colônias
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doenças cardiovasculares
DHA	Ácido docosa-hexanoico
DM2	Diabetes mellitus tipo 2

DOAC	Droga anticoagulante de ação direta
DPP4	Dipeptidil peptidase 4
DRC	Doença renal crônica
DXA	Densitometria por emissão de raios x de dupla energia
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
EPA	Ácido eicosapentaenoico
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
GLUT-4	Transportador de glicose tipo 4
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA
HNF	Heparina não fracionada
HOMA-β	<i>Homeostatic model assessment-β</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment-insulin resistance</i>
IC	Insuficiência cardíaca
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IFN-	Interferon
IHTG	Triglicerídeo intra-hepático
IKK	IκB quinase
IL-	Interleucina

IMC	Índice de massa corporal
IMCL	Gordura intramio celular
IRS	Proteína serina-quinase
iSGLT-2	Inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2
JNK	c-Jun N-terminal quinase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
MAFLD	Doença hepática gordurosa associada ao metabolismo
MASH	Esteato-hepatite metabólica
ME	Músculo esquelético
MET	Metformina
NAFLD	Doença hepática gordurosa não-alcoólica
NF-κB	Fator nuclear kappa-B
NK	<i>Natural killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Piruvato carboxilase
PCSK	Pró-proteína convertase-subtilisina kexina tipo 9
PGZ	Pioglitazona
PI3K/AKT	Fosfoinosítídeo 3-quinase/proteína quinase
PPAR-gama	Proflerador de peroxissoma tipo gama
RNA	Ácido ribonucleico
SAM	Síndrome de ativação macrofágica
SARS-CoV	Primeiro coronavírus da síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV-2	Segundo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave
SIC	Coagulopatia induzida pela sepse

SM	Síndrome metabólica
SNS	Sistema nervoso simpático
SOFA	Sequential Sepsis-Related Organ Failure Assessment
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRAG	Síndrome respiratória aguda grav
1c-SREBP	Fator de transcrição 1c de ligação ao elemento regulador de esterol
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TAV	Tecido adiposo visceral
TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tromboembolismo pulmona
TEV	Tromboembolismo venoso
TG	Triglicerídeo
TNF-α	Receptor <i>toll like</i>
TOTG	Fator de necrose tumoral alfa
TP	Teste de tolerância à glicose oral
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP	Trombose venosa profunda
US	Ultrassonografia
UTI	Unidade de terapia intensiva
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VM	Ventilação mecânica

APRESENTAÇÃO

Há cerca de seis meses o mundo se deparou com a doença ocasionada pelo segundo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), denominada COVID-19. Desde então, centenas de milhares de vidas foram perdidas.

De maneira similar à COVID-19, a obesidade avança em todo mundo, sendo também considerada uma doença pandêmica do século XXI. Dentre todos os fatores de risco relacionados à forma grave da COVID-19, a obesidade se destaca, principalmente por afligir indivíduos jovens.

Tanto a COVID-19 como a obesidade ativam sistema imune e mediadores de inflamação. Neste e-book intitulado “Obesidade e risco de COVID-19 grave”, explicamos os mecanismos fisiopatológicos destas duas doenças e proporcionamos ao leitor um maior entendimento sobre esta interação maléfica. Ao final, são discutidas estratégias de tratamento para as duas pandemias.

COVID-19: DA INFECÇÃO À
TEMPESTADE DE CITOCINAS

12

OBESIDADE: DEFINIÇÃO, TIPOS E
MÉTODOS DE DETECÇÃO

20

COVID-19 E OBESIDADE

26

REPERCUSSÕES DA OBESIDADE NO
ORGANISMO

32

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

83

CONCLUSÕES

92

REFERÊNCIAS

93



Em pouco tempo, a COVID-19 (do inglês, *coronavirus disease 2019*) mudou bruscamente o nosso estilo de vida. A doença se dissemina pelo contato direto ou indireto com pessoas contaminadas, especificamente através de gotículas eliminadas durante a respiração. Estratégias de isolamento social e confinamento populacional foram adotadas em diversos países, como formas de controle de disseminação da doença. Mesmo assim, o segundo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) já atingiu mais de 200 países desde a sua identificação em dezembro de 2019, contabilizando mais de dez milhões de casos no mundo e mais de 515 mil mortes. No Brasil, já temos mais de 1,4 milhão de casos confirmados e cerca de 60 mil óbitos.

Dentre os diversos desafios impostos por esta nova crise global, faz-se necessário entender como esse novo vírus infecta os seres humanos, quais os mecanismos celulares e imunológicos que usufruímos para combater este invasor, de quais formas esses mecanismos podem ser afetados pelo vírus e como a enfermidade evolui para os desfechos graves verificados em alguns pacientes.

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus cujo material genético é composto por uma fita simples de RNA de senso positivo. Isso quer dizer que seu genoma funciona como uma molécula de RNA mensageiro no citoplasma celular da célula infectada, a partir da qual se torna capaz de diretamente expressar seu conteúdo genético. Inicialmente, são produzidas algumas enzimas, dentre as quais um complexo replicase-transcriptase e uma RNA-

polimerase, que vão intermediar o processo de tradução do RNA viral. Ao final, novos vírus são sintetizados, após a replicação do RNA e a produção de suas proteínas estruturantes, sendo elas: a proteína E, que vai constituir seu envelope; a M, da membrana; a N, do nucleocapsídeo; e a proteína S, que formarão as espículas. É justamente através desta espícula que o SARS-CoV-2 consegue entrar nas células do hospedeiro humano, realizando ligação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2).

A ECA2 age como contrarreguladora do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), além de possuir função protetora contra danos respiratórios, cardíacos, renais e hepáticos. Ela é amplamente distribuída pelo organismo e atua degradando a angiotensina 2 (Ang II), que é a forma ativa da angiotensina, em angiotensina 1-7. A Ang II é um potente vasoconstrictor e atua promovendo a reabsorção de sódio e água à nível renal através da liberação de aldosterona, e precisa formar um complexo com seu receptor, o receptor de Ang II 2 tipo I (AT1R), para executar suas funções biológicas. Contudo, em certas patologias, esse complexo Ang II/AT1R encontra-se superativado, podendo gerar danos ao organismo devido às suas ações pró-apoptótica e pró-inflamatória. Para contrabalancear esse efeito, a ECA2 captura a Ang II e a converte em seu antagonista, a Ang 1-7, estabelecendo então um equilíbrio entre esses dois mecanismos.

Na COVID-19, porém, a utilização da ECA2 como mecanismo de entrada para o SARS-CoV-2 leva a uma menor disponibilidade destes receptores celulares após a internalização viral, ao que chamamos de fenômeno de *downregulation*, ou hiporregulação da enzima, **Figura 1**. Consequentemente, esse evento leva a um aumento na estimulação de complexos Ang II/AT1R, tornando o organismo mais suscetível a danos sistêmicos. Estudos *in vivo* em ratos com injeção das espículas do SARS-CoV (primeiro coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave em 2002/2003) observaram redução na expressão de ECA2 e injúria pulmonar mais grave nos animais contaminados, reforçando essa hipótese.

Além disso, a ECA2 também serve como limitador da expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), moléculas que, dentre várias funções, participam do

recrutamento de células fagocitárias. Logo, na COVID-19 pode haver um elevado número de macrófagos e uma maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, pela redução na disponibilidade de ECA2.

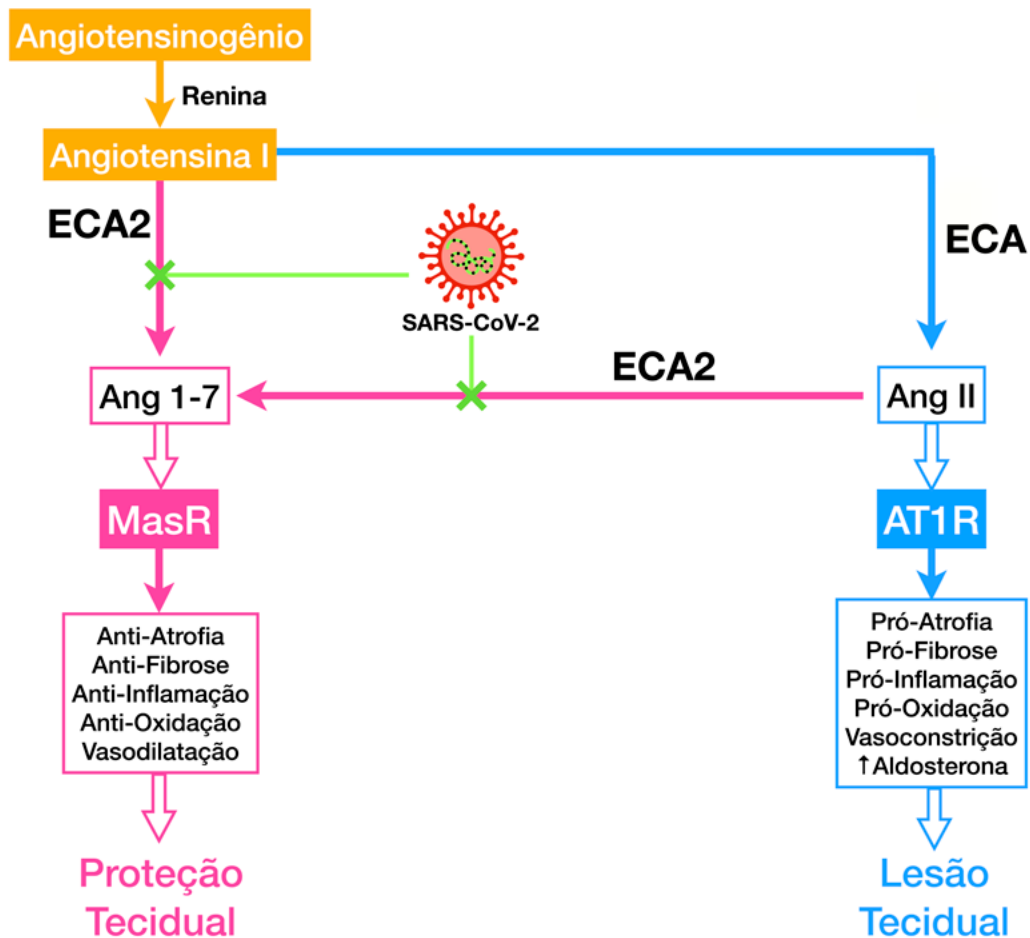


Figura 1. Desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na COVID-19. As células justaglomerulares das arteríolas aferentes dos néfrons liberam renina, que vai converter angiotensinogênio em angiotensina I. Em seguida, por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), essa molécula é convertida em angiotensina II (Ang II), que forma complexo com seu receptor AT1R, levando a um ambiente pró-inflamatório, pró-oxidativo e pró-fibrótico. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) converte a angiotensina I e a Ang II em Ang 1-7, que produz efeitos contrários aos da Ang II ao se ligar ao receptor MasR. Na COVID-19, observa-se uma redução ou inibição da ECA2 devido a ligação do SARS-CoV-2 na superfície celular, levando a reações pró-inflamatórias mais graves e dano tecidual mais extenso. Fonte: adaptada de Lutz C, *et. al.* COVID-19 preclinical models: human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice. Hum Genomics. 2020; 14(20):1-11.

Ainda não se sabe, entretanto, se níveis elevados da expressão de ECA2 poderiam proteger os pulmões dos danos do SARS-CoV-2. Por um lado, a expressão aumentada de ECA2 poderia aumentar a infectividade do vírus, já que este é seu mecanismo de entrada e multiplicação. Por outro, evidências epidemiológicas sugerem que indivíduos de idade mais avançada possuem menor expressão do ECA2 que os jovens, situação que poderia estar relacionada com a maior prevalência de casos graves naquela faixa etária, justificando a necessidade de aumento dos níveis de ECA2.

Em seguida, após invadir as células do hospedeiro, a doença leva em média cinco dias em período de incubação até que o hospedeiro se torne sintomático, sendo que a grande maioria (97,5%) dos pacientes apresenta sintomas dentro dos primeiros 12 dias. Nesta primeira fase, as manifestações mais frequentes são febre, tosse seca e fadiga, mas também podem incluir cefaleia, mialgia, anosmia (perda do olfato), ageusia (perda do paladar), coriza e até mesmo sintomas gastrintestinais. Neste momento inicial, a linha de frente da resposta imune é o sistema imune inato, que vai desenvolver uma resposta padrão como em qualquer outra infecção viral. A presença do patógeno estimula a ativação de células do epitélio respiratório, de células Natural Killer (NK) e de outras células de defesa da linhagem mieloide, que passarão a secretar diversas citocinas pró-inflamatórias e fatores quimiotáticos.

Cada uma destas citocinas tem uma atividade biológica particular, desempenhando papéis únicos, seja na fase efetora da resposta imune, seja na sua regulação. Dentre elas, podemos citar:

- os interferons tipo I (IFN1), que incluem o IFN- α e o IFN- β e que induzem um estado celular antiviral, impedindo a replicação viral;
- os fatores estimuladores de colônias (CSFs), que promovem a maturação e o recrutamento de granulócitos (G-CSF), de macrófagos (M-CSF), ou de ambos (GM-CSF);
- o interferon-gama (IFN- γ) que atua na ativação dos

macrófagos; e

- o TNF- α e as interleucinas (IL) -1, -6, -8, -12, -15 e -18, que são altamente pró-inflamatórias, consequentemente possuindo atividade catabólica, induzindo a febre e promovendo a citotoxicidade da resposta imunológica.

Além disso, as células epiteliais liberam ainda IL-33 para estimular a regeneração tecidual parácrina, e os pneumócitos tipo II produzem o surfactante, que também colabora para a resposta imune ao se ligar aos vírus para facilitar a ação dos macrófagos.

Quanto à imunidade adaptativa, os linfócitos B são os responsáveis pela produção de anticorpos e os linfócitos T regulam a imunidade mediada por células, possuindo como representantes as células T CD4+, que recrutam células fagocitárias através da liberação de citocinas e as T CD8+ (citotóxicas), capazes de reconhecer e destruir células infectadas com o vírus.

A ativação dos linfócitos se dá através do reconhecimento dos antígenos virais, que ocorre após exposição antigênica pelas células dendríticas após contato com citocinas do sistema imune inato. A exposição ao IFN1, IFN- γ e IL-12 produzidas pelos macrófagos e células NK irá conduzir a diferenciação das células T CD4+ em seu fenótipo Th1, que irão ativar vias de sinalização na direção da eliminação da infecção viral. Estas vias produzem citocinas que atuam na ativação dos macrófagos e na expressão de genes de proteases lisossomais e de enzimas para a síntese de óxido nítrico e de espécies reativas de oxigênio, tornando os fagócitos altamente microbicidas e induzindo o processo de autofagia das células infectadas.

No caso da COVID-19 grave, contudo, a produção de IFN1 é reduzida e há disfunção das células NK, o que restringe a capacidade de resposta antiviral do sistema imune, levando a um aumento na liberação de citocinas e subsequente dano tecidual. A perda das células epiteliais e dos pneumócitos diminui a capacidade de regeneração e aumenta a tensão superficial alveolar, levando ao colapso destes alvéolos. As cavidades alveolares são

então preenchidas com restos celulares da inflamação e com exsudato, graças ao aumento da permeabilidade celular provocado pelo *upregulation* da liberação de Ang II, já citado anteriormente. Isso explica o acometimento pulmonar progressivo, que pode evoluir com dispneia e que se assemelha a um quadro de edema pulmonar, ao exame de imagem.

Deste modo, mesmo que a maioria dos pacientes tenda a apresentar um quadro benigno e autolimitado, muitos casos podem evoluir para as fases graves da doença (fases II e III), a **fase hiperinflamatória da COVID-19**. Nela, o sistema imune específico se torna hipersensível, perdendo a habilidade de autorregulação e levando a uma liberação exacerbada e descontrolada de citocinas pró-inflamatórias e fatores quimiotáticos, ao que então chamamos de “**tempestade de citocinas**”, **Figura 2**. McGonagle *et al.* sugerem que este padrão inflamatório exagerado é provocado pela alta viremia de SARS-CoV-2, subsequente a uma fraca resposta imunológica na fase inicial da doença. Parâmetros laboratoriais dessa fase incluem níveis elevados de proteína C reativa, de ferritina e de Dímero-D, este último provavelmente associado à extensa microtrombose pulmonar verificada em alguns casos de COVID-19.

Já quanto ao perfil de citocinas, o aumento do número de macrófagos e a hipersensibilidade das células T CD4⁺ levam a altos índices de IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α e GM-CSF, que acabam por alimentar ainda mais este circuito, recrutando mais leucócitos e mantendo a hipercitocinemia. Este padrão é também observado na **Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM)**, na qual a produção excessiva de citocinas se dá pela eliminação inadequada de macrófagos, podendo levar a um quadro de febre persistente, citopenias, disfunção hepática, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e até mesmo à morte. No caso da COVID-19, é mais comum a insuficiência respiratória e a pneumonia atípica, além de falência múltipla de órgãos e quadro de sepse.

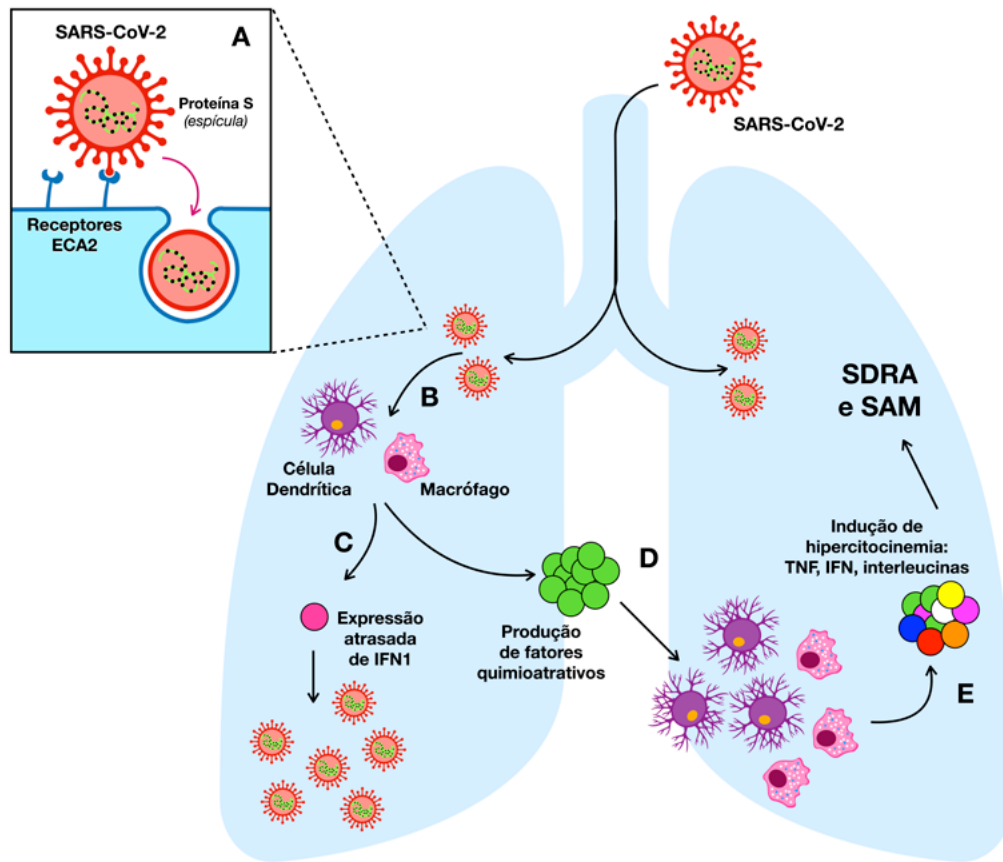


Figura 2: Tempestade de Citocinas na COVID-19. A - O vírus é internalizado pelas células do hospedeiro através da ligação de sua espícula com os receptores ECA2; B - As proteínas virais são reconhecidas pelas células dendríticas, macrófagos e células do epitélio respiratório; C - Na COVID-19 grave, há uma expressão reduzida e retardada de IFN1, uma das mais potentes citocinas antivirais, de modo que a replicação do vírus se torna maior e mais rápida; D: A estimulação das células de reconhecimento leva à produção de fatores quimioatrativos, recrutando células fagocitárias para o trato respiratório; E - A elevação do número de fagócitos e a alta viremia no sangue provocam um aumento da liberação de citocinas além do esperado, estimulando um quadro hiperinflamatório que pode levar à síndrome de ativação macrofágica (SAM) e à insuficiência respiratória, similar ao quadro da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Fonte: adaptada de Ye Q, *et. al.* The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infection.* 2020; 80(2020):607-613; Banu N, *et. al.* Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. *Life Sci.* 2020; 256.

Além disso, pacientes com outras morbidades relacionadas a estados inflamatórios crônicos, como doenças cardiovasculares (DCV), diabetes e obesidade, possuem uma sobreposição da sua comorbidade de base com o quadro infeccioso da COVID-19. Sendo assim, eles têm se mostrado mais propensos a evoluir para a fase hiperinflamatória da doença. O objetivo dos próximos tópicos será explicar de forma clara o que é a obesidade, como ela se relaciona com a COVID-19, e quais as suas repercussões clínicas.

- O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia simples que entra na célula do hospedeiro através da ligação de sua espícula com a enzima ECA2;
- A ECA2 age como contrarregulador do SRAA, degradando a Ang II e protegendo o organismo contra danos respiratórios, cardíacos, renais e hepáticos;
- Na COVID-19, há uma redução na disponibilidade de receptores ECA2, o que provoca maiores danos sistêmicos e estimula um ambiente pró-inflamatório. Contudo, ainda não se sabe se pacientes com menor expressão de ECA2 teriam maior risco de desenvolver a forma grave da COVID-19, nem se a sua elevação poderia ser benéfica;
- O sistema imune inato e o adquirido atuam na defesa do organismo através do recrutamento de fagócitos e da produção de citocinas e fatores quimiotáticos, dentre eles o IFN1, principal citocina antiviral;
- Na COVID-19 grave, a produção de IFN1 e a função das células NK são deficitárias, de modo que a resposta inicial do combate ao vírus é prejudicada;
- A forma grave da COVID-19 se caracteriza por “tempestade de citocinas”, perfil hiperinflamatório grave e potencialmente fatal, com insuficiência respiratória, falência múltipla de órgãos e sepse.

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. É uma condição emergente e tem importante participação no desenvolvimento de várias outras doenças como diabetes, dislipidemia, hipertensão, DCV, distúrbios do sono, doenças osteoarticulares e câncer. Tendo em vista sua estreita relação com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a combinação dessas duas doenças é frequentemente chamada de “diabesidade”. Diante desses e vários outros elos, afirma-se que a obesidade pode ser tanto causa como consequência de doenças hormonais, conforme atesta a Sociedade Europeia de Endocrinologia através de suas diretrizes.

Para uma melhor compreensão sobre obesidade, é preciso falar sobre **o tecido adiposo**. O **tecido adiposo** não é apenas o principal reservatório energético do organismo. Ele é considerado um órgão complexo, com importante papel endócrino, assumindo várias funções metabólicas e fisiológicas. Ele participa da regulação do metabolismo lipídico e da pressão sanguínea, da homeostase glicêmica e vascular, bem como da inflamação e angiogênese. É um tecido dinâmico, composto por adipócitos, leucócitos, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, além de tecido nervoso, fibras colágenas, linfonodos e outros tipos celulares.

A quantidade e localização do tecido adiposo varia para cada indivíduo. A gordura corporal pode se depositar na tela subcutânea ou intra-abdominal (visceral), diferindo nesses dois sítios em relação à sua anatomia, celularidade, atividade, função endócrina e resposta à insulina. O tecido adiposo subcutâneo (TAS) é principalmente representado pelo depósito abaixo da pele nas regiões abdominal, glútea e femoral. O tecido adiposo visceral (TAV) refere-se ao tecido depositado próximo ou mesmo no interior das vísceras da cavidade abdominal, sendo exemplificado pelas gorduras omental, mesentérica e retroperitoneal. O TAV é metabolicamente mais ativo que o TAS. Ele produz mais **adipocinas**, contém um número maior de macrófagos, além de mobilizar mais ácidos graxos livres (AGL) pela lipólise.

As **adipocinas** são proteínas secretadas pelo tecido adiposo que possuem funções metabólicas cruciais. Elas estão envolvidas na adipogênese, homeostase de energia, controle do apetite, imunidade e inflamação, bem como homeostase glicêmica e sensibilidade à insulina. Na obesidade, há

um desequilíbrio na produção de adipocinas pró- e anti-inflamatórias, contribuindo para um estado de inflamação crônica e tendo papel importante no desenvolvimento de comorbidades.

Desse modo, a localização do tecido adiposo está intimamente associada a complicações relacionadas à obesidade, observando-se aumento do risco cardiovascular e de síndrome metabólica em indivíduos com predomínio de obesidade abdominovisceral.

Mas o que é **Síndrome Metabólica**? Doenças frequentes como hipertensão arterial, bem como alterações na glicose e no colesterol estão muitas vezes associadas à obesidade por um vínculo comum: **a resistência insulínica**. Síndrome metabólica corresponde a esses distúrbios metabólicos cuja base é a resistência insulínica e o acúmulo de gordura central. A **Tabela 1** mostra os critérios de síndrome metabólica.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para síndrome metabólica (SM) de acordo com o Consenso da Federação Internacional de Diabetes (IDF) e a Organização Mundial de Saúde (OMS). Diagnóstico de SM é definido pela obesidade central (circunferência abdominal com valores específicos para sexo e etnia) somada a pelo menos 2 dos 4 demais critérios.

	IDF	OMS
1. Obesidade	Circunferência abdominal > 94 cm em homens europeus, > 90 cm em asiáticos e > 80 cm em mulheres.	Circunferência abdominal > 94 cm em homens e > 80 cm em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m ² .
2. Pressão Arterial	Sistólica ≥ 130 ou Diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento específico para Hipertensão.	Sistólica ≥ 140 ou Diastólica ≥ 90 mmHg ou tratamento específico para Hipertensão.
3. Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL ou tratamento específico para hipertrigliceridemia.	≥ 150 mg/dL
4. HDL-colesterol	Mulheres: < 50 mg/dL Homens: < 40 mg/dL	Mulheres: < 39 mg/dL Homens: < 35 mg/dL.
5. Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio diabetes.	Diabetes, intolerância glicídica ou resistência insulínica comprovada.

Para o diagnóstico de obesidade, o parâmetro mais utilizado é o índice de massa corporal (IMC). O IMC é calculado dividindo-se o peso do indivíduo pela sua altura elevada ao quadrado (kg/m^2). Para adultos, o peso é considerado normal quando o resultado do cálculo do IMC está entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 . IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m^2 é definido como sobrepeso ou pré-obeso. Para ser considerado obeso, o IMC deve ser igual ou estar acima de 30 kg/m^2 . Indivíduos obesos podem, ainda, ser alocados em três categorias, de acordo com o IMC: classe 1 (30,0 - 34,9 kg/m^2); classe 2 (35,0 - 39,9 kg/m^2); classe 3 ($\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$). Quanto maior o IMC, maior o risco de comorbidades, **Tabela 2**.

Tabela 2. Classificação do peso de acordo com o índice de massa corporal (IMC) e risco de comorbidades.

Classificação	IMC (kg/m^2)	Risco de Comorbidades
Baixo peso	<18,5	Baixo
Peso normal	18,5 – 24,9	Médio
Sobrepeso ou pré-obeso	25 – 29,9	Alto Leve
Obeso I	30 – 34,9	Alto Moderado
Obeso II	35 – 39,9	Alto Grave
Obeso III	≥ 40	Alto Muito grave

Outros métodos também podem ser somados para avaliação de gordura corporal e do seu padrão de distribuição. A circunferência abdominal (CA) pode ser um bom indicador de gordura abdominal e preditor de doenças cardiometabólicas. Sua medida deve ser realizada ao final de uma expiração normal e utilizando-se fita métrica horizontalmente ao redor do abdome, em um plano entre a crista ilíaca superior e a margem inferior da última costela, sem comprimir a pele, **Figura 3**.

Medida da Circunferência Abdominal em Adultos

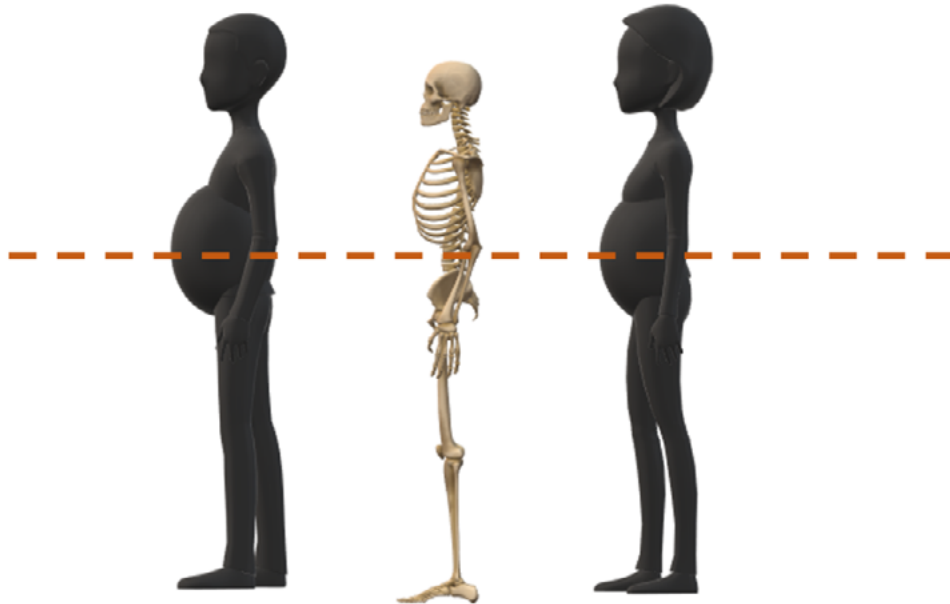


Figura 3. Local da medida da circunferência abdominal. Essa medida deve ser realizada ao final de uma expiração normal e utilizando-se fita métrica horizontalmente ao redor do abdome, em um plano entre a crista ilíaca superior e a margem inferior da última costela, sem comprimir a pele. Fonte: ilustração elaborada pelos autores.

Os valores de CA podem variar de acordo com grupos étnicos, porém, em termos de uso geral, os valores considerados normais são menores que 94 cm para homens e menores que 80 cm para mulheres. Medidas de CA superiores a 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres inferem maior risco cardiometabólico, **Tabela 3**.

Tabela 3. Valores de circunferência abdominal de acordo com o sexo e risco de complicações metabólicas.

RISCO DE COMPLICAÇÕES METABÓLICAS	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL	
	HOMEM	MULHER
Alto	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Muito Alto	≥ 102 cm	≥ 88 cm

Fonte: adaptada da OMS.

Em indivíduos com IMC $< 30,0 \text{ kg/m}^2$, o acúmulo de gordura visceral pode ser sugerido pelo aumento da CA. Quando o IMC é maior do que 35 kg/m^2 , a importância da CA se torna menos óbvia. Todavia, a mensuração de ambos, IMC e CA, pode trazer informações acerca da predição de morbidade e do risco de morte.

Uma classificação mais detalhada pode incluir também o uso de bioimpedância, densitometria por DXA ou pletismografia corporal. Além disso, estudos de imagem vêm demonstrando seu potencial na avaliação de distribuição da gordura corporal, tornando-se ferramentas nos critérios diagnósticos de obesidade e síndrome metabólica. Diante das evidências de diferenças funcionais entre gordura subcutânea e visceral, a identificação e a quantificação desses compartimentos pelos diversos métodos radiológicos são úteis na elucidação sobre essas diferenças.

Os estudos por ultrassonografia e tomografia computadorizada se sobressaem na avaliação do conteúdo da gordura abdominal, tendo em vista sua capacidade de obtenção de medidas, disponibilidade e relativa facilidade de execução. A aferição da espessura do depósito de gordura visceral (espaço entre a face profunda do músculo retoabdominal e a parede anterior da aorta), a mensuração da espessura da gordura subcutânea (com diversos sítios mensuráveis) e a quantificação de gordura visceral *versus* subcutânea através de softwares na tomografia computadorizada fazem parte do arsenal para avaliação de adiposidade abdominal. Outros métodos, como ressonância magnética e radiografia, também podem ser utilizados.

- A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal;
- Para o diagnóstico de obesidade, o parâmetro mais utilizado é o IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$;
- A obesidade pode ser tanto causa como consequência de distúrbios hormonais.
- A quantidade e localização do tecido adiposo é variável para cada indivíduo, podendo ser dividido em termos de localização em gordura subcutânea e gordura visceral.
- Na obesidade há desequilíbrio na produção de adipocinas pró- e anti-inflamatórias, contribuindo para um estado de inflamação crônica e tendo papel importante no desenvolvimento de comorbidades.
- A obesidade visceral está associada a aumento do risco cardiovascular e de síndrome metabólica.
- A síndrome metabólica pode ser definida por distúrbios metabólicos cuja base é a resistência insulínica e o acúmulo de gordura central.

Como visto anteriormente, a pandemia da COVID-19 apresenta um grande risco para pessoas com comorbidades, como obesidade, diabetes e hipertensão. A obesidade, por si só, já é fator de risco para o desenvolvimento de DCV e metabólicas e, portanto, obesos possuem maior propensão a apresentar múltiplas comorbidades.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a prevalência mundial da obesidade triplicou desde 1975. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos apresentava sobrepeso, dos quais 650 milhões eram obesos, e, entre as crianças e adolescentes de 5 a 19 anos, 340 milhões se encontravam com sobrepeso ou obesidade. Em 2019, 38 milhões de crianças menores de 5 anos apresentavam sobrepeso ou obesidade. Portanto, segundo alguns estudiosos, a obesidade é considerada como a pandemia do século XXI.

Desta forma, é possível perceber que, no ano de 2020, o mundo foi forçado a enfrentar duas preocupantes pandemias aparentemente não relacionadas, porém, quando sobrepostas, capazes de provocar resultados temerosos.

Gao *et al.* ao analisarem 150 pacientes admitidos em três hospitais chineses, constataram que a presença de obesidade estava relacionada com um risco três vezes maior de desenvolvimento da COVID-19 grave. A cada uma unidade de aumento do IMC, observou-se um aumento de 12% no risco para COVID-19 grave. A associação entre obesidade (ou aumento do IMC) e gravidade da COVID-19 se manteve significativa mesmo após ajustes para idade, sexo, tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia.

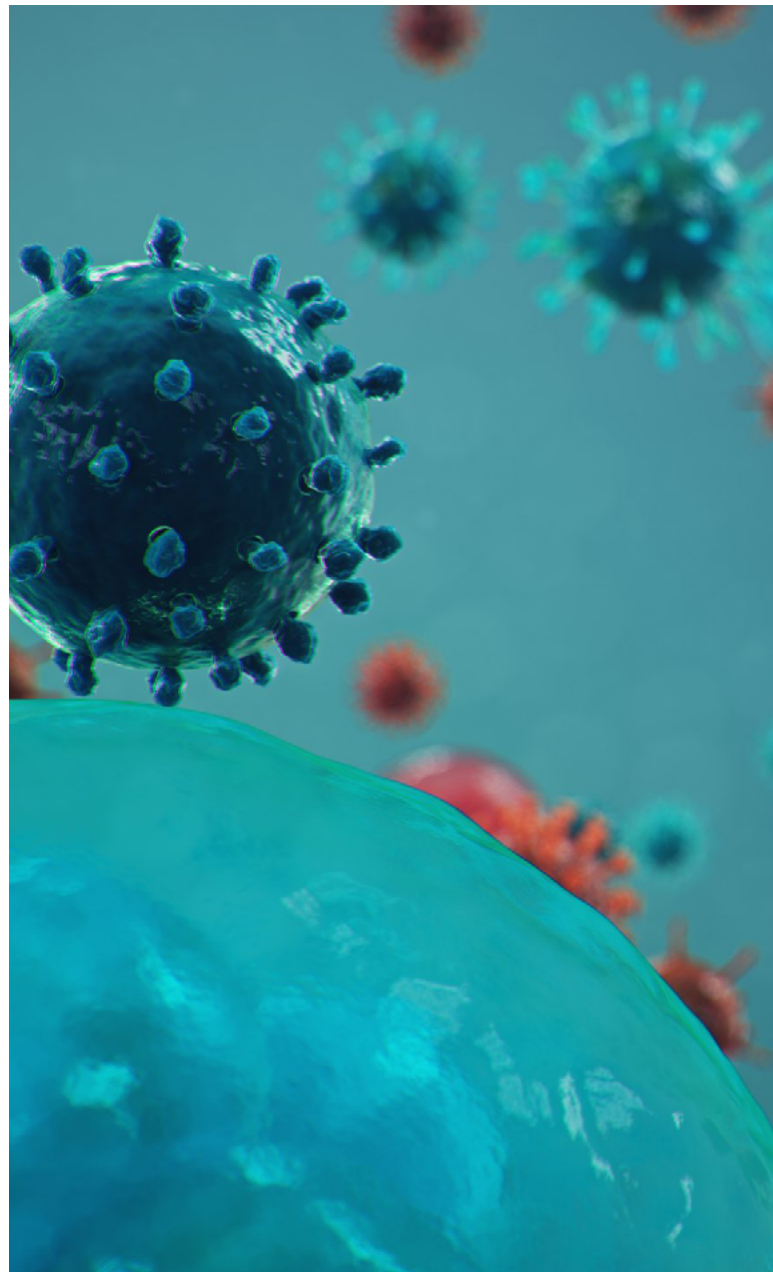


Dados chineses de 383 pacientes hospitalizados com COVID-19 entre janeiro e fevereiro foram esquadrinhados por Cai *et al.* Eles identificaram risco de 1,84 e 3,40 vezes maior de desenvolvimento da COVID-19 grave em pacientes com sobrepeso e obesos, respectivamente, quando comparados aos pacientes com peso normal.

Somado a isso, Kass *et al.*, ao analisaram dados chineses, italianos e estadunidenses, levantaram a hipótese de que a obesidade poderia modificar o perfil de idade acometido pela COVID-19 grave. Antes de chegar nas Américas, a infecção grave por SARS-CoV-2 era enfaticamente relacionada a pessoas mais idosas, passando uma falsa sensação de segurança aos mais jovens. Porém, ao atingir os Estados Unidos, país no qual a obesidade possui prevalência de 40%, diversos pacientes jovens começaram a ser admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI). Os pesquisadores analisaram 265 pacientes admitidos em hospitais estadunidenses e encontraram a existência de uma correlação inversa entre IMC e idade, na qual pacientes mais jovens admitidos no hospital possuíam maior probabilidade de serem obesos. Assim, foi concluído que, em países com maior prevalência de obesidade, a COVID-19 irá afetar mais intensamente populações mais jovens do que foi anteriormente reportado.

É preciso, portanto, compreender os mecanismos pelos quais os pacientes com obesidade e sobrepeso estão sob maior risco de evoluir para formas graves da COVID-19. A imunidade, como visto no tópico 1, possui papel decisivo na infecção pelo SARS-CoV-2. A falta de regulação e a resposta imune excessiva ao estímulo viral, culminam com a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, a tempestade de citocinas, atingindo o estado de hiperinflamação, com consequentes danos a diversos sistemas.

Em pacientes obesos a ocorrência de disfunção imune, maior predisposição à infecção e à mortalidade por sepse é uma realidade. A obesidade



foi correlacionada com elevada contagem de leucócitos e linfócitos (exceto de células NK, T supressoras e T citotóxicas), com supressão da proliferação linfocitária dos linfócitos T e B e com maiores taxas de atividade oxidativa e de fagocitose por monócitos e granulócitos, demonstrando as consequências dessa patologia no sistema imune.

Além dessas alterações, sabe-se que a obesidade favorece, inicialmente, o desenvolvimento da inflamação no tecido adiposo, através do aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias, a exemplo da IL-6 e o TNF- α . Desta forma, a proporção entre citocinas pro-inflamatórias e anti-inflamatórias torna-se desbalanceada. Por consequência, ocorrem prejuízos ao sistema vascular, promovendo disfunção endotelial, caracterizada por diminuição na produção de óxido nítrico e aumento na síntese de espécies reativas de oxigênio, o que estabelece um estado inflamatório e de estresse oxidativo.

Em relação à imunidade inata, em pacientes obesos, ocorre uma modificação do ambiente imune no tecido adiposo. A obesidade induz uma modificação no perfil de macrófagos, com aumento do fenótipo M1 (pró-inflamatório). Esse efeito corresponde a um "*upregulation*" em genes inflamatórios, e um "*downregulation*" em genes anti-inflamatórios. Todavia, não é apenas no tecido adiposo que ocorre essa alteração em células do sistema imune inato. Ghanim *et al.* demonstraram que as células mononucleares circulantes de obesos encontram-se, também, em um estado pró-inflamatório, com o aumento do fator intranuclear κ B (NF- κ B) e, por consequência, com o aumento da transcrição de genes pro-inflamatórios regulados por ele.

Por conseguinte, observa-se que a resposta imune inata em pacientes com obesidade encontra-se alterada, culminando em um desbalanço na linha de defesa contra infecções, no aumento da resposta inflamatória e em uma ativação anormal dos linfócitos T. Ressalta-se, também, que o aumento primário da resposta inflamatória, próprio da obesidade, pode ser um fator contribuinte para o estado hiperinflamatório observado na COVID-19 grave. Esse aumento primário pode ser amplificado pela infecção viral pelo SARS-CoV-2, elevando a produção de citocinas como TNF- α , IL-1 e IL-6, **Figura 4.**

COVID-19: obesidade e inflamação

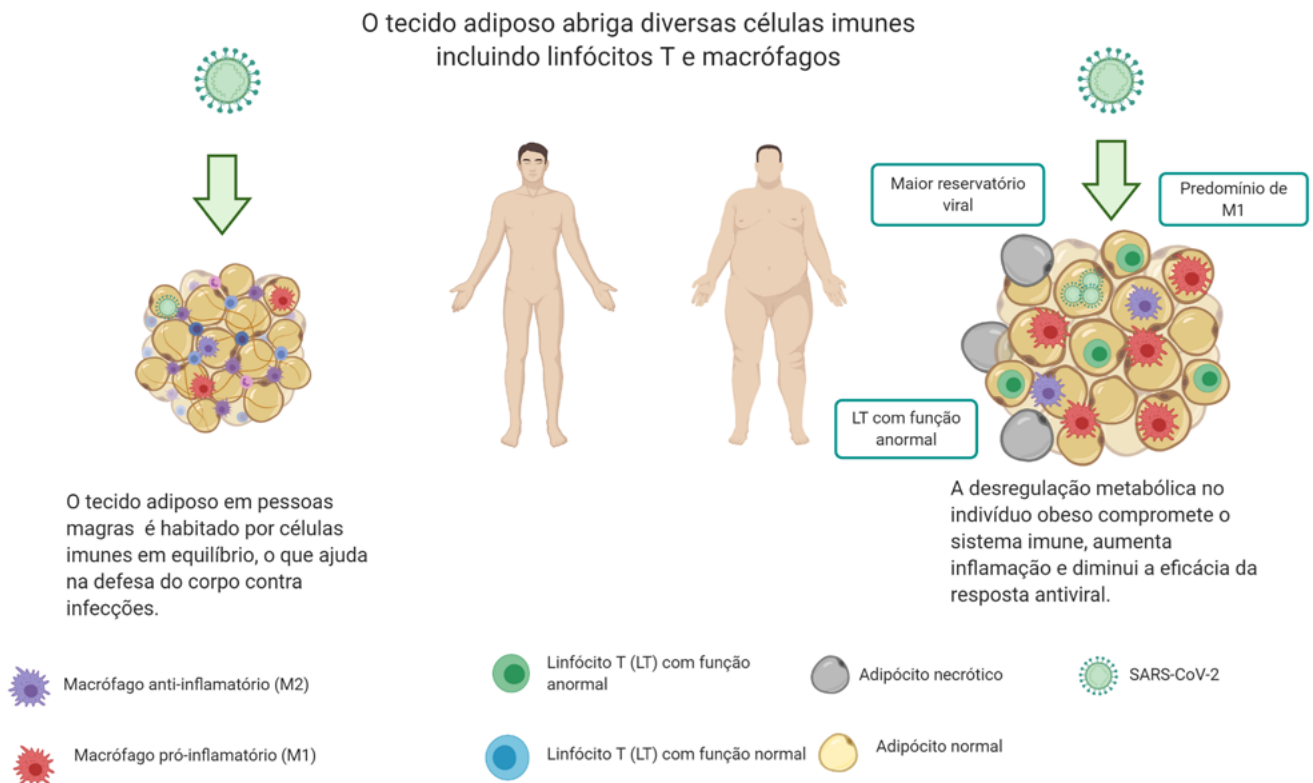


Figura 4. COVID-19: obesidade e inflamação. Diferenças no equilíbrio do sistema imune no tecido adiposo de pessoas magras e obesas. A desregulação metabólica do obeso prejudica a resposta imune antiviral ao SARS-CoV-2. Fonte: ilustração elaborada pelos os autores.

Em adição, destaca-se que o tecido adiposo de indivíduos obesos apresenta uma "*upregulation*" da expressão da ECA2, a qual funciona como receptor de entrada do SARS-CoV-2 na célula. Assim, o tecido adiposo se transforma em um alvo e em um reservatório viral em potencial.

Em suma, a obesidade é uma patologia que provoca prejuízo ao sistema imune e amplifica as respostas inflamatórias. Além disso, os adipócitos podem servir como reservatório viral. Esses fatores contribuem para o entedimento da interação maléfica da COVID-19 com a obesidade, **Figura 5**.

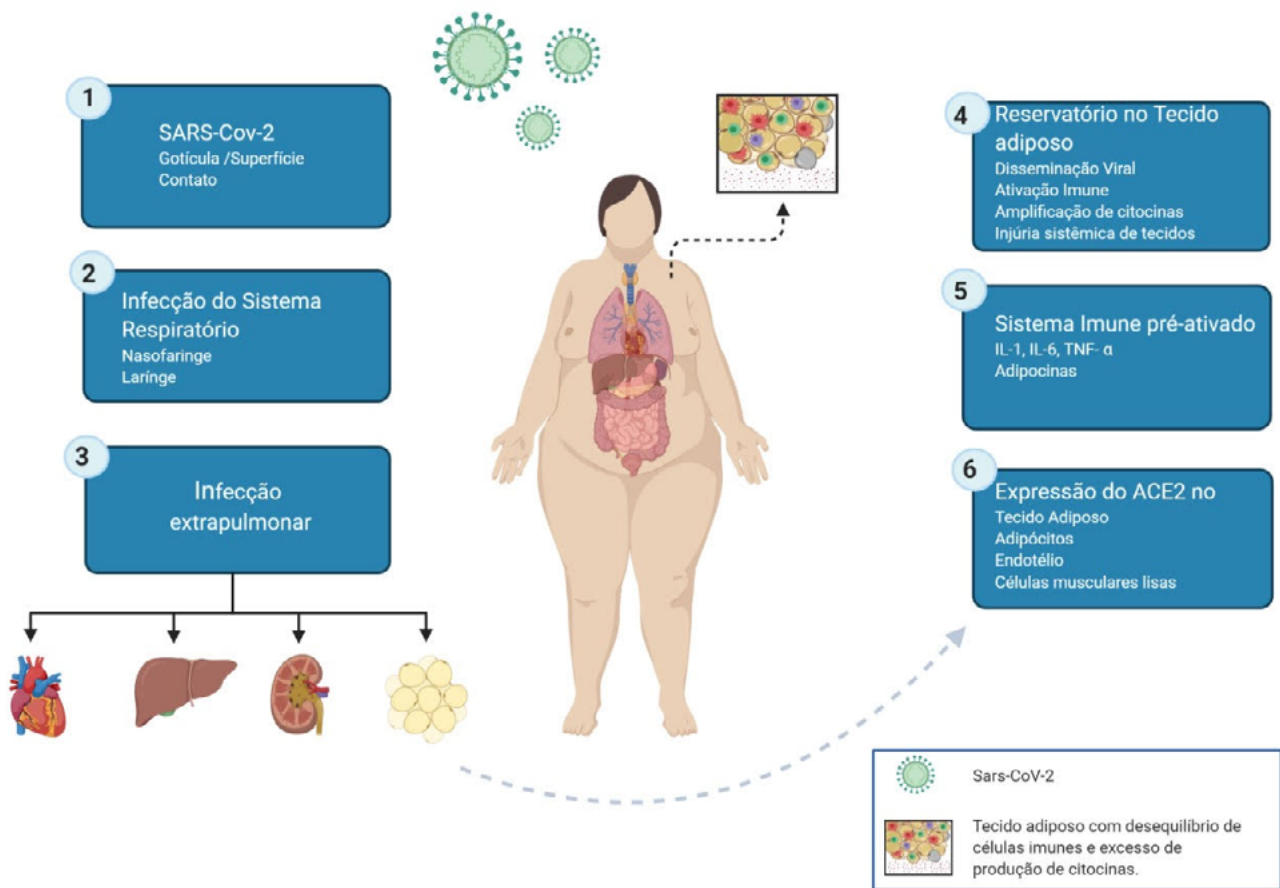


Figura 5. COVID-19 e obesidade. 1, 2 e 3: indivíduo obeso infectado pelo SARS-CoV-2. 4, 5 e 6: fatores relacionados a pior evolução da COVID-19 em obesos. Fonte: ilustração elaborada pelos autores. Fonte: adaptada de Sattar et al. Mechanisms for COVID severity in obesity. 2020. Circulation. *In press*.

- A pandemia da COVID-19 se sobrepôs a pandemia da obesidade;
- A obesidade aumenta o risco do desenvolvimento de COVID-19 grave;
- Em países com grande prevalência de obesos, a obesidade eleva o risco de jovens apresentarem a forma grave da COVID-19;
- Já é sabido que a obesidade causa disfunção no sistema imune, aumentando a susceptibilidade às infecções e à morte por sepse;
- A obesidade leva a um estado inflamatório crônico e de estresse oxidativo no organismo;
- O SARS-CoV-2 amplifica a resposta inflamatória já originalmente aumentada em obesos;
- Os adipócitos são alvos e reservatórios potenciais do SARS-CoV-2.

4.1 Função Respiratória

Vários artigos recentes têm demonstrado que os pacientes obesos, especialmente aqueles das classes II (IMC de 35 a 39,9 kg/m²) e III (IMC > 40 kg/m²), são de alto risco para o desenvolvimento de complicações pulmonares graves pela COVID-19. Esta predisposição está relacionada a um conjunto de fatores estruturais, inflamatórios, micro e macrocirculatórios e, ainda, aos cuidados hospitalares que precisam ser direcionados para obesidade.

- Alterações na função respiratória da obesidade

Apesar de ainda não haver um consenso sobre o papel da obesidade na função respiratória, sabe-se que, em obesos, alterações estruturais das regiões torácica e abdominal provocam uma limitação da mobilidade dos músculos respiratórios, impedindo uma mecânica ventilatória adequada.

Os pacientes obesos das classes mais avançadas tendem a apresentar alterações da dinâmica da função respiratória, mesmo quando apresentam a função pulmonar normal, em consequência de uma disfunção da musculatura torácica e do diafragma, que ocorre devido à deposição de gordura. A infiltração gordurosa nestas estruturas leva a uma diminuição da função muscular e a um maior esforço respiratório, consequentemente ocasionando um comprometimento da troca gasosa.

Além destas alterações, a obesidade visceral abdominal e a hipertonia da musculatura da parede abdominal, que é comum nos obesos graves, contribuem para a menor expansão torácica e consequente disfunção respiratória. Por isso, pacientes obesos, mesmo sem outras comorbidades, podem apresentar dispneia até em repouso, sendo esta proporcional ao IMC.

Em complemento às modificações estruturais toracoabdominais, como já discutido anteriormente, no obeso há ainda um estado pró-inflamatório

permanente. O pulmão é um órgão que produz grande quantidade de mediadores inflamatórios, não sendo incomum estes pacientes apresentarem quadros de atopia e hiperresponsividade brônquica, com maior predisposição à asma brônquica e infecções pulmonares.

Outra complicação da obesidade são as disfunções vasculares que são capazes de ocasionar graves repercussões na função pulmonar. Apesar de não existir uma relação direta entre a obesidade e o tromboembolismo venoso (TEV), é amplamente conhecido que obesos graves, ao apresentar importante imobilidade ou estarem acamados, são mais propensos ao desenvolvimento de embolia pulmonar. A obesidade favorece também a estase venosa nos membros inferiores secundária à insuficiência venosa crônica, consequente, principalmente, à diminuição da função da bomba muscular da panturrilha (o coração venoso) e ao aumento da resistência ao retorno venoso devido à obesidade abdominal.

Nesses pacientes, o aumento da pressão abdominal, causado pela obesidade visceral, pode causar refluxo e aumento da pressão nas veias dos membros inferiores, além do aumento do diâmetro das veias superficiais, o que provoca estase venosa crônica. Os pacientes tendem ainda a ser mais inativos fisicamente, diminuindo assim, a ação da bomba muscular da panturrilha e, consequentemente, o esvaziamento venoso da perna. O papel destes fatores, estase venosa e imobilidade, em elevar o risco para trombose venosa profunda (TVP) e para embolia pulmonar tem sido amplamente discutido e descrito na literatura.

- Obesidade, COVID-19 e função respiratória

A insuficiência respiratória vista na COVID-19 grave tem sido relacionada a alterações inflamatórias e da coagulação na microcirculação alveolar. Destaca-se que a microangiopatia trombótica alveolar é uma trombose primária desencadeada na COVID-19 e difere da trombose arterial pulmonar secundária à TVP clássica. No tromboembolismo pulmonar, o trombo é na verdade um êmbolo que migra da periferia, principalmente das veias profundas dos membros inferiores, e aloja-se na artéria pulmonar ou nos



seus ramos, provocando insuficiência respiratória aguda e muitas vezes culmina com embolia pulmonar maciça.

Existe uma relação íntima entre alvéolos e capilares. A medida que o vírus entra pelo sistema respiratório, vai se ligando aos receptores ACE2 e penetrando nas células para replicação. Existe uma ação direta do vírus no endotélio, que provoca uma endotelite difusa. É sugerido que a ação viral proporciona um desnudamento endotelial por conta da inflamação, levando a uma exposição significativa de fator tecidual, ativando a cascata de coagulação e subsequente microangiopatia trombótica pulmonar.

A ativação local de citocinas decorrente da ação viral sobre o endotélio do capilar alveolar pode complicar a evolução da pneumonia causada pela COVID-19. Esse estado de microtrombose causa uma disfunção endotelial pós-trombótica, ativa o sistema de complemento e a liberação de citocinas. Por sua vez, quando estes sistemas são ativados, ocorre um estado contínuo de hipercoagulabilidade que pode culminar com CIVD. Alguns autores

acreditam que a disfunção endotelial e a cascata de eventos subsequentes poderiam ocasionar trombose de artérias de maior diâmetro e lesão de outros órgãos, além do pulmão.

A associação entre disfunção da mecânica respiratória e estado de hiperatividade inflamatória crônica, presentes em obesos graves, e a microangiopatia trombótica da COVID-19 leva essa população a desenvolver as formas clínicas mais graves de pneumonia com insuficiência respiratória aguda. Cummings *et al.* demonstraram a relação entre obesidade e um maior risco de intubação e ventilação mecânica, além de maior mortalidade hospitalar. Nessa série, 46% dos 1150 pacientes internados com COVID-19 grave eram obesos e a ventilação mecânica invasiva foi necessária em 79% dos 257 pacientes que evoluíram para forma crítica da doença.



O papel da obesidade como importante fator de risco para o desenvolvimento de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) pelo SARS-CoV-2 foi também relatado por Richardson *et al.* num estudo multicêntrico envolvendo 5.700 pacientes hospitalizados na região metropolitana de Nova Iorque. Foi descrito a obesidade como a segunda comorbidade mais frequente, estando presente em cerca de 40% dos pacientes com COVID-19. Durante a hospitalização dos 2634 pacientes, 14,2% foram tratados na UTI e 12,2% receberam ventilação mecânica invasiva. A mortalidade para aqueles que necessitaram de ventilação mecânica foi de 88,1%.

Kalligeros *et al.* também observaram a relação entre obesidade e o

desenvolvimento de manifestações respiratórias graves ao analisarem 103 pacientes hospitalizados com COVID-19. Eles relataram que 47% destes pacientes eram obesos. Nesse estudo, os pacientes que apresentaram um IMC a partir de 30 kg/m² estavam entre os mais necessitados de internamento em UTI e de ventilação mecânica.

Um outro fator importante e agravante presente na obesidade é a dificuldade de implementar tratamento fisioterapêutico adequado, principalmente nos obesos classes II e III. Em pacientes com COVID-19 grave e SRAG, a posição de prona minimiza os sintomas de insuficiência respiratória, porém, quanto mais obeso, mais difícil de manuseá-los.

Pacientes obesos graves apresentam importante dificuldade para a sua mobilização no leito e, por isso, representam um grande desafio para a equipe de enfermagem e de fisioterapia. Nestes casos, a mobilização do paciente e a sua colocação na posição prona exige um grande esforço e nunca é realizada sem o envolvimento de um número maior de profissionais que o exigido para os pacientes não obesos. Sendo assim, em UTIs com poucos recursos humanos, ou com equipes sem treinamento específico, esses pacientes podem não receber o tratamento adequado, e, assim, apresentar maior risco de morte.

Os efeitos da pronação na função respiratória de pacientes com SRAG estão bem estabelecidos na literatura científica. Esta posição melhora a relação ventilação/perfusão e a oxigenação arterial, utilizando os efeitos da gravidade e o reposicionamento do coração no tórax para aumentar a quantidade de alvéolos pulmonares funcionantes. Além do mais, o uso da posição prona reduz a mortalidade em pacientes com SRAG.

- Obesos graves apresentam hiperinflamação brônquica e alveolar que contribuem para uma maior predisposição a asma e pneumonias;
- A obesidade produz alterações na mecânica respiratória devido à disfunção dos músculos respiratórios. Além do mais, a obesidade visceral reduz a expansão da caixa torácica, prejudicando a função respiratória;
- A obesidade por si favorece ao desenvolvimento de dispneia até mesmo em repouso;
- Características macrocirculatórias venosas relacionadas à obesidade como a imobilização e a estase venosa nos membros inferiores estão relacionadas a um risco aumentado de embolia pulmonar;
- Estas condições próprias dos obesos tornam-os mais vulneráveis às manifestações respiratórias da COVID-19, com maior propensão à microangiopatia trombótica alveolar (trombose pulmonar primária) e tromboembolismo pulmonar;
- Além disso, as dificuldades de implementação dos cuidados fisioterápicos pelas limitações de manejo podem agravar o quadro de insuficiência respiratória e aumentar o risco de morte;
- Várias pesquisas recentes têm estabelecido a relação de risco entre obesidade e insuficiência respiratória grave na COVID-19. Porém, a maioria foi feita através de estudos retrospectivos e análise de dados secundários. Novas pesquisas baseadas em coortes prospectivos devem ser realizadas para a confirmação dessa associação.

4.2 Coração

As DCV são a principal causa de morte no mundo. A incidência de obesidade cresce cada vez mais e é alarmante como o excesso de massa gorda aumenta o risco de DCV e de doenças metabólicas, como o DM2 e a síndrome metabólica.

A obesidade produz alterações hemodinâmicas que contribuem para o desenvolvimento de anormalidades estruturais e funcionais cardíacas. Estas alterações podem causar insuficiência cardíaca (IC), mesmo na ausência de outras comorbidades, como hipertensão e doença arterial coronariana (DAC). A IC relacionada à obesidade grave é denominada “cardiomiopatia da obesidade”.

Mecanismos **diretos** e **indiretos** estão associados ao desenvolvimento da cardiomiopatia pela obesidade. Mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo são mecanismos diretos de disfunção cardíaca; e hipertensão, diabetes e DAC são mecanismos indiretos. Entretanto, vale destacar que existe uma complexa interação destes mecanismos dentro da fisiopatologia da cardiomiopatia da obesidade, **Figura 6**. Além do mais, a duração e a gravidade da obesidade são importantes fatores determinantes para os desarranjos funcionais e estruturais no sistema cardiovascular.

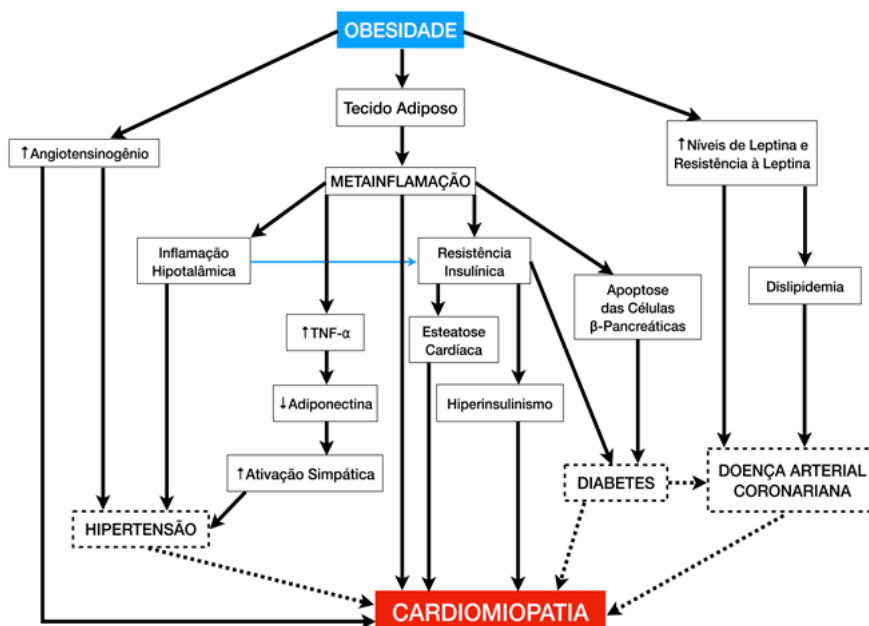
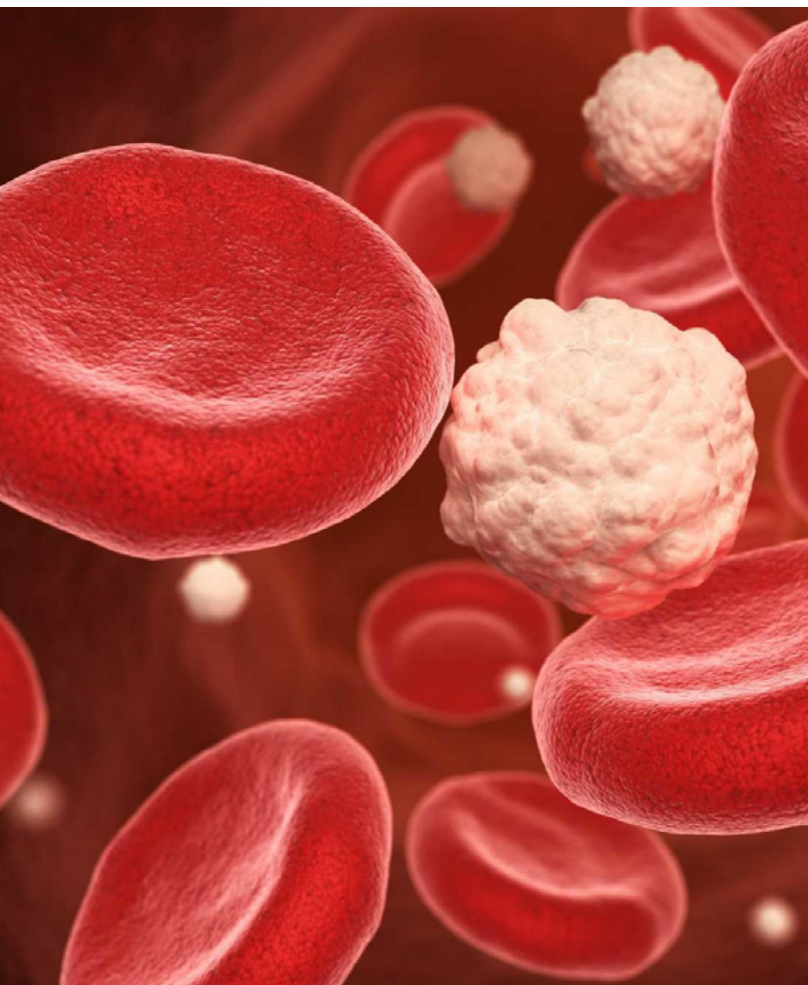


Figura 6. Mecanismos “diretos” (flechas sólidas) e “indiretos” (flechas pontilhadas) da obesidade causando cardiomiopatia. Percebemos nesta figura como esses mecanismos são interdependentes e, por isso, não podemos classificá-los como causas independentes de cardiomiopatia na obesidade. Fonte: adaptada de Bhatheja S, et al. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiologic Factors and Nosologic Reevaluation. Am J Med Sci. 2016;352(2):219-22.

- Metainflamação

A metainflamação é o termo frequentemente utilizado para descrever a junção da inflamação com as alterações metabólicas que ocorrem no organismo obeso. Diversos mediadores tóxicos, substâncias que contribuem para o estado inflamatório e para lesão tecidual, estão presentes na obesidade. Alguns exemplos são: os AGL; os derivados lipídicos tóxicos, como o diacilglicerol; os metabólitos tóxicos de óxido nítrico e os mediadores inflamatórios, a exemplo da proteína C reativa, citocinas, quimiocinas, macrófagos e TNF- α .

O desequilíbrio nos mediadores inflamatórios induzido pelo excesso de nutrientes é a base da metainflamação na obesidade, considerada um estado inflamatório crônico de baixo grau. De maneira similar à observada em doenças inflamatórias agudas, a obesidade pode provocar disfunção de múltiplos órgãos. Contudo, esse quadro possui instalação gradual e não aguda como ocorre na síndrome da resposta inflamatória sistêmica. A metainflamação leva à disfunção miocárdica por lesão direta de mediadores inflamatórios, como também pela disfunção de outros órgãos.



- Resistência à insulina e doença cardíaca

A resistência à insulina leva à redução na captação de glicose e promove o aumento do uso da gordura como fonte principal de energia nos cardiomiócitos. A elevação de subprodutos tóxicos da oxidação de gordura, como o diacilglicerol e a ceramida, aumenta o estresse oxidativo em

miócitos cardíacos, com disfunção mitocondrial, apoptose e disfunção miocárdica. O aumento patológico no acúmulo de gordura no miocárdio induz ao desenvolvimento de “esteatose”, um estado de hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial que está associado à disfunção ventricular diastólica e sistólica.

Ademais, destacamos que a resistência insulínica também estimula fatores de crescimento, culminando, portanto, em uma maior hipertrofia miocárdica. Essa hipertrofia anormal somada à fibrose causam perda estrutural e funcional de miócitos cardíacos, contribuindo para cardiomiopatia induzida pela obesidade. Em adição, é importante ressaltar que a resistência à insulina contribui para a intolerância à glicose, síndrome metabólica e DM2.

O coração diabético apresenta aumento na expressão de receptores de Ang II e homeostase anormal de cálcio, que levam à disfunção endotelial com doença microvascular e desenvolvimento de cardiomiopatia diabética. Sabemos que indivíduos com diabetes apresentam risco cardiovascular semelhante àqueles não diabéticos e com DAC conhecida. Assim, temos nesta condição um estado de aterosclerose acelerada e **cardiomiopatia isquêmica** que junto com a **cardiomiopatia diabética** contribuem para a **cardiomiopatia induzida pela obesidade**.

- A obesidade produz alterações hemodinâmicas que contribuem para o desenvolvimento de anormalidades estruturais e funcionais cardíacas;
- A IC relacionada à obesidade grave é denominada cardiomiopatia da obesidade;
- A duração e a gravidade da obesidade são importantes fatores determinantes para os desarranjos funcionais e estruturais no sistema cardiovascular;
- Mecanismos diretos (mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo, principalmente) e indiretos (hipertensão, diabetes e aterosclerose das artérias coronárias) estão associados ao desenvolvimento da cardiomiopatia da obesidade;
- Metainflamação e resistência à insulina com hiperinsulinemia são as alterações basais principais da obesidade que desencadeiam uma série de eventos maléficos, culminando com lesão ao sistema cardiovascular;
- Cardiomiopatias diabética, hipertensiva e isquêmica frequentemente estão relacionadas à cardiomiopatia da obesidade.

4.3 Endotélio

O endotélio é um órgão ativo, que participa diretamente da resposta imune e da cascata de coagulação. Os pacientes obesos apresentem mais frequentemente comorbidades associadas, como hipertensão, DM2, resistência à insulina e DCV (predominando aterosclerose), que fazem este endotélio permanentemente mais reativo.

Os pacientes obesos destacam-se entre a população jovem que evolui para a forma grave da COVID-19. A evolução desfavorável ocorre possivelmente devido ao fato desses pacientes possuírem um endotélio mais inflamado e hiperreativo, o qual, sob o estímulo do SARS-CoV-2, apresenta uma resposta excessiva, responsável pelo quadro de hiperinflamação com tempestade de citocinas. Esta resposta inflamatória exagerada por sua vez, desregula a cascata da coagulação, favorecendo a um quadro de hipercoagulabilidade. Diante deste contexto, existe a evolução para as formas mais graves da COVID-19 e elevação da morbimortalidade.

Adicionalmente ao impacto viral na imunidade, a disfunção endotelial causada pelo SARS-CoV-2 justificaria porque pacientes com comorbidades relacionadas aos vasos sanguíneos - como DCV, hipertensão, diabetes e obesidade - são mais propensas a desenvolver quadros graves de COVID-19.

Os casos de maior gravidade, que evoluem sem resposta ao tratamento, podem ter falência de múltiplos órgãos e evoluir para o óbito. Estudos histológicos *post-mortem* revelaram um quadro de endotelite linfocítica nos pulmões, coração, rins e fígado, bem como necrose celular e presença de microtrombos, que, nos pulmões, piora a insuficiência respiratória.

Varga *et al.* encontraram em autópsias evidências de infecção viral direta do SARS-CoV-2 na célula endotelial e inflamação difusa. O vírus usa o

receptor ACE2, expresso por pneumócitos no revestimento alveolar epitelial, para infectar o hospedeiro, causando lesão pulmonar. Este receptor ACE2 também é amplamente expresso nas células endoteliais, que atravessam múltiplos órgãos.

Ackermann *et al.* realizaram um estudo de autópsias que comparou pulmões de pacientes falecidos pela COVID-19 *versus* pulmões de falecidos pela Influenza A (H1N1). O padrão histológico na periferia do pulmão era de lesão alveolar difusa com infiltrado perivascular de células T. Os pulmões de pacientes com COVID-19 também mostraram características vasculares distintas, consistindo em lesão endotelial grave associada à presença de vírus intracelular e as membranas celulares rompidas. A análise histológica dos vasos pulmonares em pacientes com COVID-19 mostrou ampla disseminação de trombose com microangiopatia. Os microtrombos capilares alveolares foram nove vezes mais prevalentes em pacientes com COVID-19 do que em pacientes com influenza ($p < 0,001$). Nos pulmões de pacientes com COVID-19, a quantidade de crescimento de novos vasos pelo mecanismo de neoangiogênese foi quase três vezes mais alta do que nos pulmões de pacientes com influenza ($p < 0,001$).

Carsana *et al.* em estudo de necrópsia de pulmões de 38 pacientes falecidos de COVID-19 encontraram membrana hialina em 33 pulmões. Todos os casos apresentaram características das fases exsudativa e proliferativa com dano alveolar difuso, incluindo congestão capilar e necrose de pneumócitos. Observou-se também trombos de plaquetas e fibrina em 33 casos.

Os achados acima corroboram então com a hipótese de que, na COVID-19, o endotélio tem um papel fundamental de resposta à agressão viral e participa diretamente da reação imune e da cascata de coagulação. A resposta imune também é uma forma de agressão endotelial observada na COVID-19 grave. Pacientes obesos apresentam um endotélio a princípio já mais reativo, sobretudo pelas comorbidades associadas, e desta forma têm um potencial maior de evoluírem de maneira desfavorável.

- O endotélio vascular é ativo e participa da resposta imune e da cascata de coagulação;
- Pacientes obesos apresentam comorbidades e endotélio mais reativo, o que favorece a evolução para forma mais grave da COVID-19;
- Em autópsias realizadas em pacientes com COVID-19 foi mais evidente endotelite, microtrombos, neoangiogênese e membrana hialina.

4.4 Coagulação

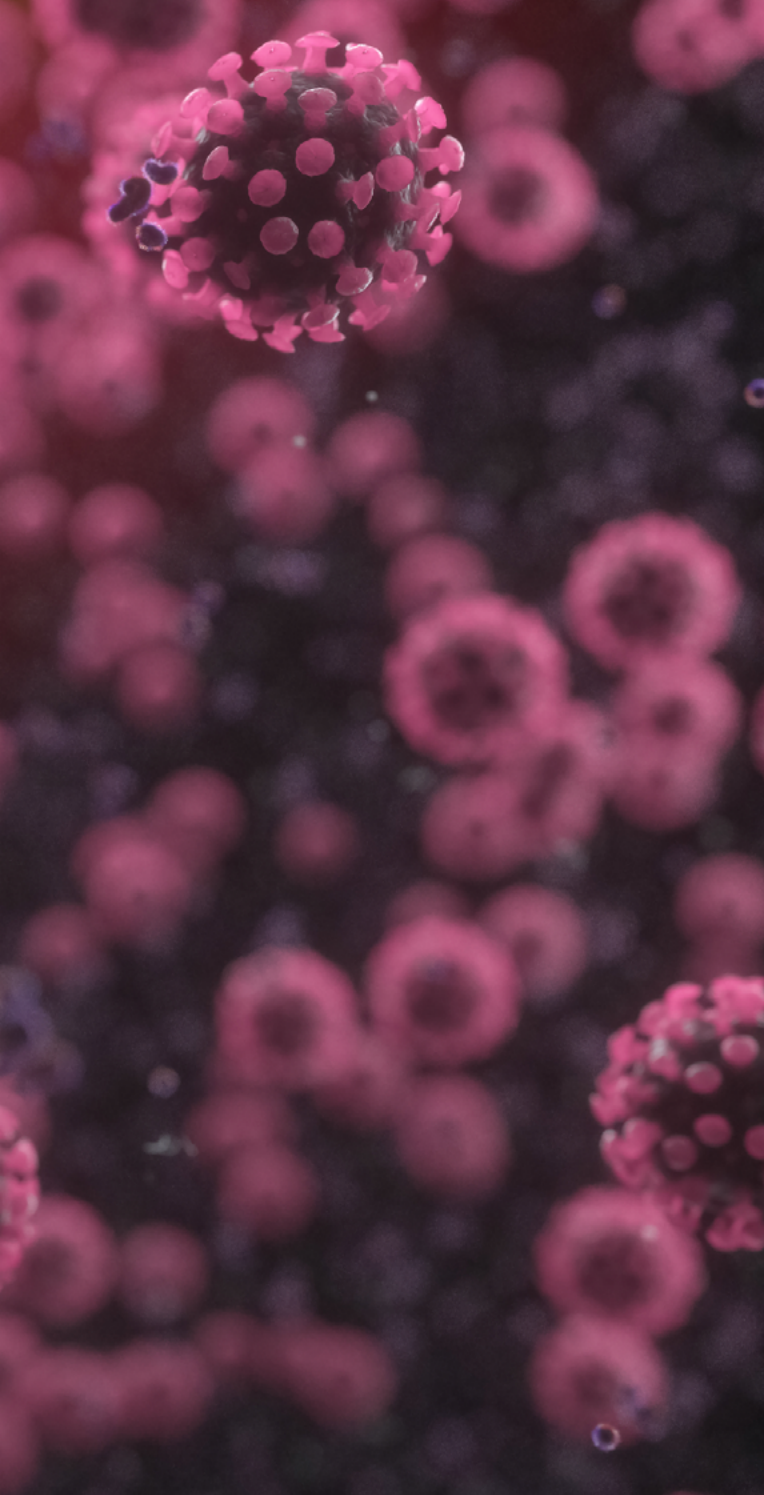
Como discutido anteriormente, estados hiperinflamatórios levam à ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase sanguínea, condições estas diretamente relacionadas à trombose venosa e arterial nos pacientes com COVID-19. A coagulopatia na infecção grave por COVID-19 é semelhante à coagulopatia induzida pela sepse (*sepsis-induced coagulopathy* - SIC), caracterizada por CIVD e microangiopatia trombótica. Além disso, como os pulmões são prioritariamente afetados na COVID-19, a hipoxemia é um fator de risco para trombose.

De acordo com a experiência acumulada nestes seis meses da doença, as principais alterações observadas na coagulação foram: aumento na geração de trombina, Dímero-D, fibrinogênio (inicialmente) e no tempo de protrombina (TP) e redução na fibrinólise e contagem de plaquetas.

Estudo francês retrospectivo sugere investigação sistemática para TEV e anticoagulação terapêutica precoce em pacientes de UTI com COVID-19 grave. Do total de 26 pacientes, oito receberam anticoagulação profilática e 18 plena, de acordo com o risco de TEV. Destes, 69% apresentaram TEV, sendo 100% no grupo da profilaxia e 56% no grupo com anticoagulação plena, $p = 0,03$. Surpreendentemente, percebemos que a incidência de TEV foi alta, mesmo nos anticoagulados plenamente, além de seis casos de embolia pulmonar.

A heparina de baixo peso molecular (HBPM), tem propriedades anti-inflamatórias que podem ter um benefício adicional na infecção por COVID-19, onde citocinas pró- inflamatórias são marcadamente elevadas, além do efeito antitrombótico. Diante destes achados, temos evidências a princípio, para uso de dose profilática de heparina em pacientes hospitalizados.

Tang *et al.* estudaram 449 indivíduos com COVID-19 grave. Cerca de 61% tinham uma ou mais doenças crônicas, incluindo hipertensão em 39%, diabetes em 21% e DCV em 9%. Destes, 99 (22%) receberam anticoagulante,



dos quais 94 receberam HBPM e cinco heparina não fracionada (HNF). Preencheram o critério de SIC ($SIC \geq 4$) 97 pacientes (22%) e até 28 dias de acompanhamento, 315 (70%) pacientes permaneciam vivos e 134 (30%) tinham falecido. De forma geral, não houve diferença significativa na taxa de morte entre usuários e não usuários de heparina (30,3% vs 29,7%, $p = 0,910$). Entretanto, nos pacientes com escore SIC ≥ 4 , a mortalidade foi menor nos que receberam a medicação (40,0% vs 64,2%, $p = 0,029$). Naqueles com Dímero-D superior a seis vezes o limite normal, a mortalidade também foi menor nos usuários de heparina (32,8% vs 52,4%, $p = 0,017$), com uma redução de 20%. Terapia anticoagulante, principalmente com HBPM, parece estar associada a um melhor prognóstico em pacientes com COVID-19 grave e escore SIC ≥ 4 ou com Dímero-D muito elevado.

- Obesidade e risco aumentado de doença tromboembólica

Além das comorbidades mais frequentes em obesos, como hipertensão, DM2, resistência à insulina e DCV, existe também uma maior prevalência de doença venosa crônica. A sobrecarga de peso favorece a doença venosa e linfática em consequência da estase sanguínea e da diminuição do retorno venoso. A obesidade cursa com vários elementos que favorecem a evolução mais grave da COVID-19.

Quando hospitalizados, estes pacientes apresentam risco mais elevado de TEV pelo endotélio hiperreativo por conta de um estado inflamatório crônico e também pela cascata de coagulação ser mais ativa. Somado ao fato de estarem acamados, possuírem excesso de peso, doença venosa crônica, maior dificuldade para profilaxia sendo necessários ajustes de dose pelo peso **(Tabela 4)**, o risco de TEV torna-se ainda maior.

Tabela 4. Ajuste da dose profilática de anticoagulantes em grandes obesos de acordo o clearance de creatinina (CLCr) e o índice de massa corporal (IMC).

CLCr (mL/min)	IMC 40-50 kg/m ²	IMC >50 kg/m ²
>30	1) Enoxaparina 40mg SC 12/12h ou 2) Fondaparinux 5mg SC 1X/dia ou 3) HNF 5000UI SC 8/8h	1) Enoxaparina 60mg SC 12/12h ou 2) Fondaparinux 7,5 mg SC 1X/dia ou 3) HNF 1000UI SC 8/8h
<30	1) Enoxaparina 20mg SC 12/12h ou 2) Fondaparinux 2,5mg SC 1x/dia ou 3) HNF 5000 UI SC 12/12h	1) Enoxaparina 60mg SC 12/12h ou 2) Fondaparinux 5mg SC 1X/dia ou 3) HNF 1000UI SC 8/8h

HNF: heparina não fracionada; SC: via subcutânea.

Alguns autores consideram, pelo caráter de pandemia, a utilização das drogas anticoagulantes de ação direta (DOACs) como uma opção a heparina, usando protocolo desenhado pelo time COVID-19 da Universidade de Washington, Seattle - EUA, embora ainda não exista evidência para tal prescrição. Já em obesos com IMC > 40 kg/m² (ou peso > 120 kg), a recomendação da *International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)* é contrária ao uso de qualquer um dos DOACs.

Outras observações, considerar uso de fondaparinux 2,5 mg por via subcutânea 1x/dia, na vigência de história pregressa de plaquetopenia induzida por heparina ou a critério clínico em virtude de plaquetopenia importante (<100.000 contagens/uL). Considerar também aumento da dose do anticoagulante na vigência de piora clínica (necessidade de ventilação mecânica e/ou internação na UTI), a despeito de normalidade de parâmetros laboratoriais, **Tabela 5**.

O acompanhamento dos pacientes com indicação de anticoagulação é fundamental. Os que se encontram em UTI, em caso de piora da hipóxia com forte suspeita clínica de EP, mesmo sem a possibilidade de comprovação por exames complementares, tendo risco de sangramento baixo, existe indicação de passar de anticoagulação profilática para terapêutica.

Tabela 5. Aumento da dose de anticoagulantes em obesos de acordo com o clearance de creatinina (CLCr) e o índice de massa corporal (IMC).

	IMC<30 kg/m²	IMC 40-50 kg/m²	>50 kg/m²
Se ClCr >30 mL/min	Enoxaparina 40mg SC	Enoxaparina 60mg SC	Temos evidências
	12/12h ou	12/12h ou	apenas com
	Fondaparinux 5mg SC	Fondaparinux 7,5mg SC	Enoxaparina 0,7-0,8
	1x/dia ou HNF 10.000 UI SC 8/8h	1x/dia ou HNF 12.000 UI SC 8/8h	mg/kg peso, SC 12/12h (máximo de 150mg por dose).
Se ClCr <30 mL/min			
Considerar apenas HNF e HBPM e atentar rigorosamente aos sinais de sangramento.			
Se HNF, corrigir a dose pelo coagulograma, mantendo o TTPa entre 1,5-2,0 x o valor normal.			
Se Enoxaparina, usar 0,5 mg/kg SC 12/12h.			

HNF: heparina não fracionada; SC: via subcutânea; TTPa: Tempo de tromboplastina parcial ativada.

O risco de sangramento em pacientes anticoagulados existe, sobretudo a medida que a doença agrava. O padrão de CIVD na COVID -19 é inicialmente trombótico, mas pode evoluir para hemorrágico com a piora da doença. Muito importante o acompanhamento da contagem de plaquetas e nível sérico de fibrinogênio, como também os escores de risco de sangramento tipo IMPROVE (**Tabela 6**) ou HASBLED. Pacientes com escore IMPROVE < 7 apresentam baixo risco de sangramento e devem seguir com a profilaxia farmacológica. Nos casos de escore > 7 existe alto risco de sangramento, sendo indicada a profilaxia mecânica.

Tabela 6: Escore de risco de sangramento IMPROVE.

Fatores de risco	Pontos
Clearance de creatinina 30-59 mL/min	1
Sexo masculino	1
Idade 40-80 anos	1,5
Neoplasia	2
Doença reumática ativa	2
Cateter venoso em veia profunda	2
Internação em terapia intensiva	2,5
Clearance de creatinina < 30 mL/min	2,5
Insuficiência hepática com INR basal > 1,5	2,5
Idade > 85 anos	3,5
Plaquetas <50.000/mm ³	4
História de sangramento nos últimos 3 meses	4
Úlcera péptica ativa	4,5

Fonte: Decousus H *et al.* Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients. CHEST:2011.139(1):69-79.

Reiteramos que isso é uma sugestão, ainda com escassa evidência. Entretanto, considerando publicações recentes relacionadas à pandemia, parece haver algum benefício do uso de anticoagulantes nessa população. Lembramos que a reavaliação diária é importante e que condutas e recomendações podem mudar no decurso da pandemia.

- A COVID-19 apresenta distúrbios de coagulação semelhantes à SIC, caracterizada por CIVD e microangiopatia trombótica;
- As principais alterações observadas na coagulação foram: aumento na geração de trombina, Dímero-D, fibrinogênio (inicialmente) e no TP; e redução na fibrinólise e contagem de plaquetas;
- Diante dos achados, temos evidências a princípio, para uso de doses profiláticas em pacientes hospitalizados com COVID-19;
- Pacientes obesos apresentam risco mais elevado de TEV e as doses profiláticas precisam ser ajustadas ao peso;
- A Comissão de Profilaxia em Tromboembolia Venosa de Botucatu é uma referência nacional para o tratamento de TEV e suas recomendações foram apreciadas nesse e-book.

4.5 Resistência Insulínica

A insulina é um hormônio anabólico¹ essencial para a manutenção da homeostase de glicose, do crescimento e diferenciação celular. Ele é secretado pelas células beta (β) das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições.

A insulina regula a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática de glicose (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise) e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo. A insulina também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz a lipólise, bem como aumenta a síntese e inibe a degradação proteica.

Em nível molecular, a insulina age no receptor transmembrana que contém duas vias de ativação: a via mitogênica, que não é escopo desse e-book, e a via metabólica que detalharemos. Quando a insulina se liga ao receptor transmembrana, ela ativa o substrato da família das proteínas serina-quinases (IRS), sendo as principais IRS-1 e IRS-2. Vários resíduos de IRS tirosina ativados recrutam o PIK3/AKT (*phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B*). A via da fosforilação IRS-PIK3/AKT é a principal via de sinalização da ação da insulina mediada pelo receptor transmembrana no músculo, fígado e tecido adiposo.

A cascata de sinalização de insulina culmina com o aumento da atividade do receptor de glicose GLUT-4 (*GLUcose Transporter type-4*) no tecido muscular. O GLUT-4 controla a captação celular de glicose que é o componente principal de resistência insulínica associada à obesidade e ao DM2. No fígado, o aumento da resistência insulínica pode resultar em três principais mecanismos. O primeiro é a produção de lipídeos pela conversão de glicose e frutose e aminoácidos. A glicose e frutose após a entrada no fígado ativam o receptor ChREBP (*carbohydrate response element binding protein*) e os aminoácidos, o *1c-SREBP* (*sterol regulatory element of binding protein*). É a chamada lipogênese *De novo*. Além desse mecanismo, o aporte de gordura pela via da absorção intestinal acumula o diacilglicerol que leva à resistência insulínica hepática. A ação da insulina,

.....

1 Anabólico significa que conduz à síntese de moléculas complexas a partir de moléculas mais simples.

que deveria levar ao armazenamento dos AGL na forma de triglicerídeos em gotículas de gordura, sofre um prejuízo devido à resistência insulínica hepática. Temos assim, aumento dos AGL circulantes. E, ainda um terceiro mecanismo que pode ser descrito, é o aumento da beta oxidação de lipídeos que culmina com o aumento de cetonas na corrente sanguínea e maior exportação de VLDL pelo fígado.

No tecido adiposo, especialmente nos adipócitos imaturos, os AGL circulantes ativam proteínas de membrana plasmática denominados receptores toll like 4 (TLR-4) desencadeando a ativação de vias inflamatórias que vão interferir na captação de glicose pela sinalização da insulina. Os AGL ao se ligam aos receptores TLR-4 na membrana celular ativam quinases JNK (c-junk N-terminal kinase) e IKK (ikb kinase) que possuem relação inversa com a sensibilidade à insulina. O aumento da expressão de fator nuclear NF-kb (nuclear *fator-kb*) age amplificando mediadores inflamatórios como TNF α e IL-6. Ciclicamente, o TNF- α ativa ainda mais as serina-quinases IRS, fosforilando esses receptores, especificamente a quinase JNK e gerando mais componentes inflamatórios, **Figura 7**.

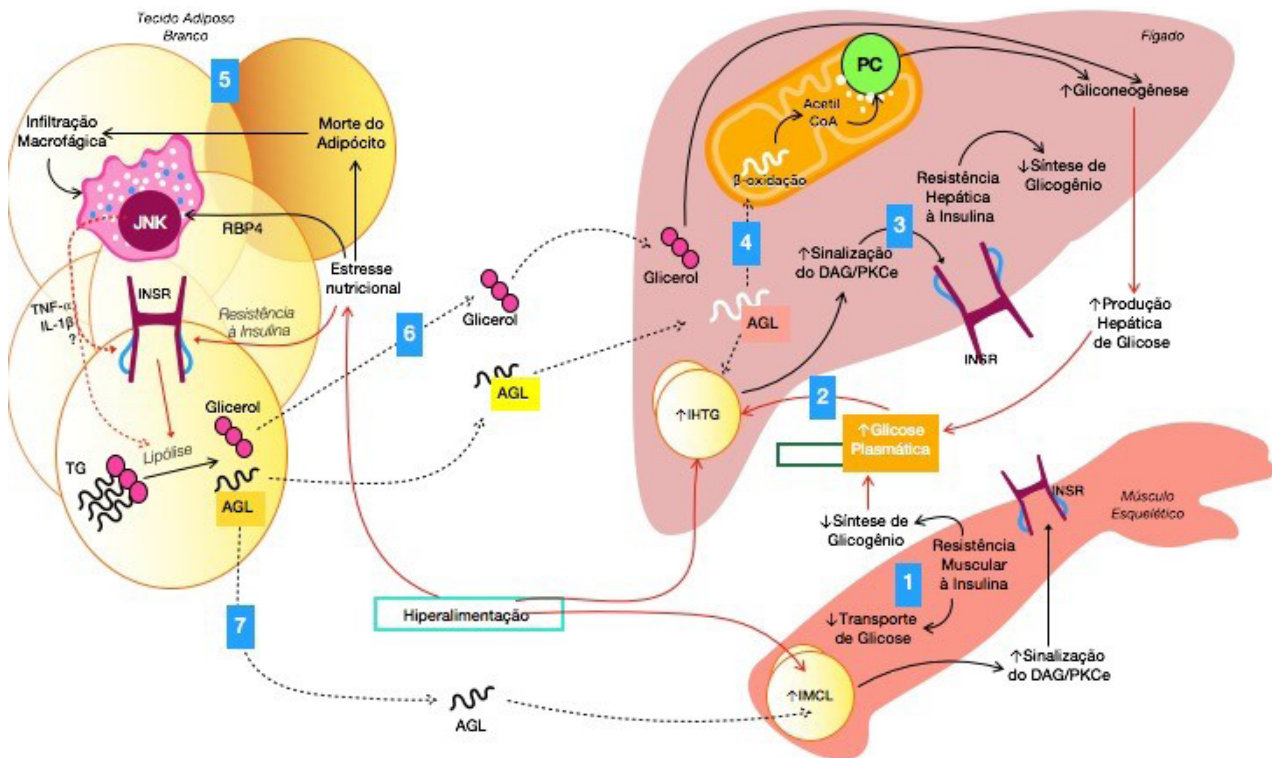


Figura 7. Mecanismo de resistência insulínica nos músculos, fígado e tecido adiposo branco. O aumento do aporte calórico, sobretudo através de alimentos ricos em carboidratos e gordura, leva ao depósito de ácidos graxos livres (AGL) no músculo esquelético (ME) e no fígado. No ME, o acúmulo de gordura intramiocelular (IMCL) reduz a atividade do receptor de glicose GLUT-4 (*Glucose transporter type-4*) levando ao aumento de glicose plasmática e bloqueio de receptor de insulina (1). No fígado, a resistência insulínica altera 3 principais mecanismos: há utilização de glicose para produzir lipídio, processo conhecido como lipogênese De novo (2), o aporte de gordura pela via da absorção intestinal acumula o diacilglicerol (DAC) que bloqueia o receptor da insulina e a síntese de glicogênio (3) e ocorre aumento da beta oxidação de lipídeos com aumento da gliconeogênese (4). No tecido adiposo com resistência insulínica, os AGL elevados provenientes da dieta provocam a morte do adipócito, com infiltração de macrófagos e aumento de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6. O aumento da lipólise nos adipócitos gera glicérol (6) e AGL (7). O acúmulo de triglicerídeo intra-hepático (IHTG) e intramiocelulares (IMCL) perpetuam a condição para aumento de glicose plasmática, redução da síntese de glicogênio e beta-oxidação hepática de lipídeos. INRS: receptor de insulina, TG: Triglicerídeo, AGL: Ácidos graxos livres, DGA/PIKce: Diacilglicerol Fosfoquinase, Acetil CoA: Acetilcoenzima A redutase, PC: piruvate carboxilase, TNF-alfa: fator de necrose tumoral, IMCL: intramiocelular, IHTG : triglicerídeo intra-hepático, RBP-4: citocinas inflamatórias, JNK: c-Jun NH2-terminal kinase. Fonte: modificada de Petersen M, Shulman G. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. 2018. *Physiol Rev* 98: 2133–2223.

No contexto atual da pandemia pelo SARS-CoV-2 existe uma relação entre a gravidade da doença, obesidade e presença de DM2. Em estudo realizado na cidade de Nova Iorque, pacientes com COVID-19 e IMC >30 kg/m² apresentaram um aumento de mortalidade hospitalar cerca de três vezes maior.

A síndrome de resistência insulínica ou síndrome metabólica corresponde

a um conjunto de alterações clínicas em resposta a hiperinsulinemia. A Organização Mundial de Saúde determinou cinco critérios para caracterizar a síndrome metabólica: obesidade central, glicose plasmática, pressão arterial, elevação de triglicerídeos ou redução de colesterol HDL e a excreção de albumina na urina. Para o diagnóstico de síndrome metabólica é obrigatório a presença de pelo menos dois desses critérios. Em seguida a IDF (Tabela 1) revisou esses critérios, tornando obrigatório a medida da cintura abdominal, acrescido de pelo menos dois dos outros critérios. Foi também retirado a relação albumina/creatinina como critério obrigatório. Ainda com relação à medida da cintura abdominal, a IDF definiu medida de cintura considerando os aspectos étnicos, diferenciando os orientais e modificando os valores da medida da cintura de forma a aumentar a sensibilidade no diagnóstico de resistência insulínica.

Dentre as manifestações clínicas da resistência insulínica estão: dislipidemia aterogênica (TG elevado com HDL-c baixo), HAS, hiperuricemia, aumento do risco cardiovascular, redução dos mecanismos de transporte de glicose na célula, hiperglucagonemia, resistência insulínica muscular, redução na capacidade oxidativa mitocondrial com aumento dos radicais livres e de AGL.

O SARS-CoV-2 utiliza como ligante a ACE2. Esse pode ser um elo molecular potencialmente importante entre a resistência à insulina e a gravidade da COVID-19. A ECA2 é expressa em vários tecidos, incluindo células epiteliais alveolares do pulmão, músculo esquelético, células β -pancreáticas e tecido adiposo. **No músculo**, acredita-se que angiotensina II tenha ação na redução da ação do GLUT-4, diminuindo o transporte de glicose no músculo. **No tecido adiposo**, receptores da angiotensina foram descritos com capacidade de alteração da adipogênese, aumentando em número e acelerando a diferenciação dos adipócitos em tecido visceral. **No tecido pancreático** é descrita a ação da angiotensina II, reduzindo a secreção de insulina e a ACE2 tem uma forte atuação na sensibilidade à insulina via angiotensina 1-7 que é produto da clivagem da angiotensina II, **Figura 8.**

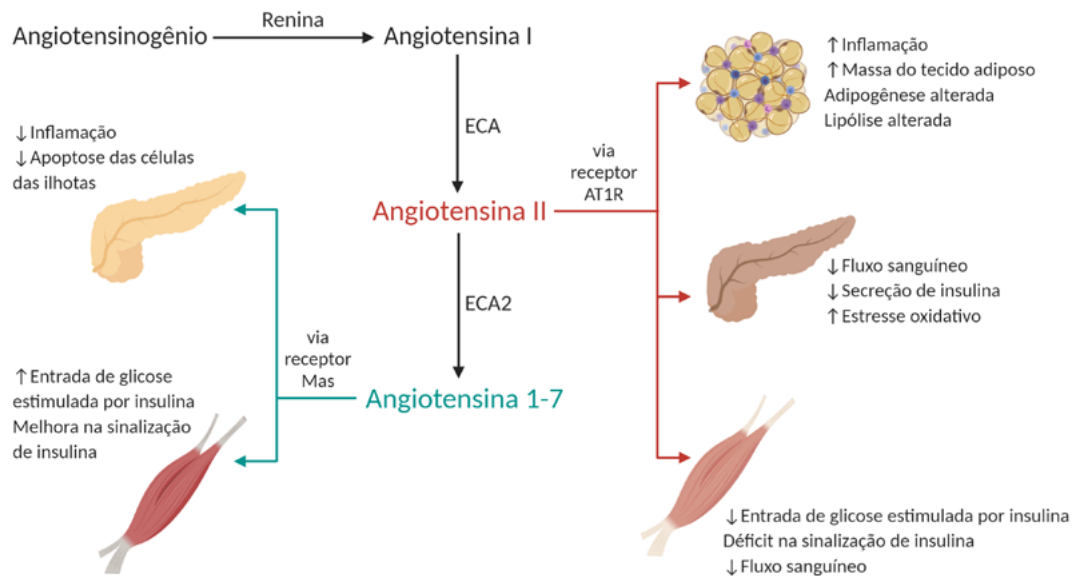


Figura 8. Ações da angiotensina II e angiotensina 1-7 (Ang 1-7) no pâncreas, tecido adiposo e músculo esquelético. Na figura encontram-se listados os efeitos antagônicos desses dois neurormônios. A angiotensina II é convertida em angiotensina 1-7 pela ação da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2). Fonte: modificada de Underwood PC, Adler GK. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans. Curr Hypertens Rep. fev 2013; 15(1):59-70.

Embora existam muitas incertezas sobre a influência da resistência insulínica e da obesidade nas formas graves da COVID-19, existe racional teórico para explicar e permitir um vasto campo de estudos neste cenário clínico.

Para o diagnóstico de resistência à insulina, o *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é o teste padrão-ouro para avaliação *in vivo*. Apesar de ser um método acurado e fidedigno, trata-se de um método de execução complexa e reservado a estudos clínicos. Mais simples é utilizar a dosagem da insulina basal e/ou aplicar fórmulas conhecidas como HOMA-IR (*homeostatic model assessment-insulin resistance*) e HOMA- β (*homeostatic model assessment- β*). A insulinemia de jejum é um método fácil e tem boa correlação com o *Clamp*. Os valores são variáveis em diferentes populações, mas considera-se elevada acima de 15 mcUI/mL. O HOMA-IR e HOMA- β são modelos matemáticos que levam em consideração a insulina e a glicemia. O HOMA-IR é mais adequado para a quantificação de resistência à insulina. Por considerar a glicemia de jejum, avalia melhor a resistência hepática e deixa a desejar na análise da resistência em músculo e tecido adiposo e o HOMA- β se propõe a predizer a capacidade secretória das células beta. Quanto mais elevado, mais células secretoras. Nos quadros abaixo seguem as fórmulas para o cálculo de HOMA- β e HOMA-IR. Nesse modelo, a glicose é calculada em mmol/L, devendo-se dividir a glicemia em mg/dL por 18.

- Os mecanismos de ação da insulina no receptor são importantes para o entendimento dos efeitos da resistência insulínica nos órgãos-alvo;
- O receptor de insulina é uma tirosina quinase, cujo efeito principal da resistência insulínica são os mecanismos pós receptor muito influenciados por comportamentos alimentares e de vida (**Tabela 7**);
- O fígado, o músculo esquelético e o tecido adiposo têm papéis importantes na homeostase da glicose mediada pela ação da insulina;
- No músculo esquelético, a insulina age na utilização e armazenamento de glicose, aumento do transporte de glicose e da síntese de glicogênio;
- No fígado, a insulina aumenta a síntese de glicogênio e a lipogênese e diminui glicogenólise;
- No tecido adiposo (adipócito branco), a insulina suprime a lipólise e aumenta o transporte e a lipogênese a partir da glicose;
- Na obesidade visceral ocorre aumento de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , resistina e leptina e redução de adiponectina.

Tabela 7. Fatores que influenciam a resistência insulínica.

Fatores	Explicações
Idade	Idosos apresentam uma perda muscular (sarcopenia), aumentando o acúmulo de gordura visceral e proteínas inflamatórias circulantes e maior acúmulo celular de triglicerídeos.
Genética e etnia:	Parentes de pacientes diabéticos apresentam redução da captação muscular de glicose e aumento da gordura miocelular. Latinos e negros têm maior resistência insulínica.
Erro alimentar e sedentarismo	Excesso de ingestão calórica.
Obesidade	Especialmente a quantidade de gordural visceral.
Medicações	Antirretrovirais, imunossupressores (tacrolimus), antidepressivos.

Fonte: os autores.

- Doença hepática gordurosa e metabólica

A doença hepática gordurosa e metabólica (do inglês, *Non alcoholic Fatty Liver Disease* - **NAFLD**) corresponde a um espectro de doenças que vai desde uma simples esteatose até quadros mais graves, passando por inflamação e fibrose e culminando em cirrose hepática. Além disso, essa patologia eleva o risco de hepatocarcinoma, não necessariamente relacionado à fibrose.

Por uma forte associação com fenômenos metabólicos e uma velada estigmatização na expressão “*não alcoólica*”, houve uma proposta de mudança para o nome, *Metabolic Associated Fatty Liver Disease* – **MAFLD**. A MAFLD tem forte relação com obesidade, numa prevalência que vai de 30 a 100%, considerando séries de paciente com obesidade grave. Tem discreta maior prevalência em homens e idosos, além de maior chance de progressão para formas mais graves em indivíduos com pré-diabetes e

diabetes. Porém, nem todo paciente com obesidade apresenta esteatose e cerca de 30% dos pacientes com MAFLD têm peso normal, mas se comportam metabolicamente como obesos, **Figura 9**.

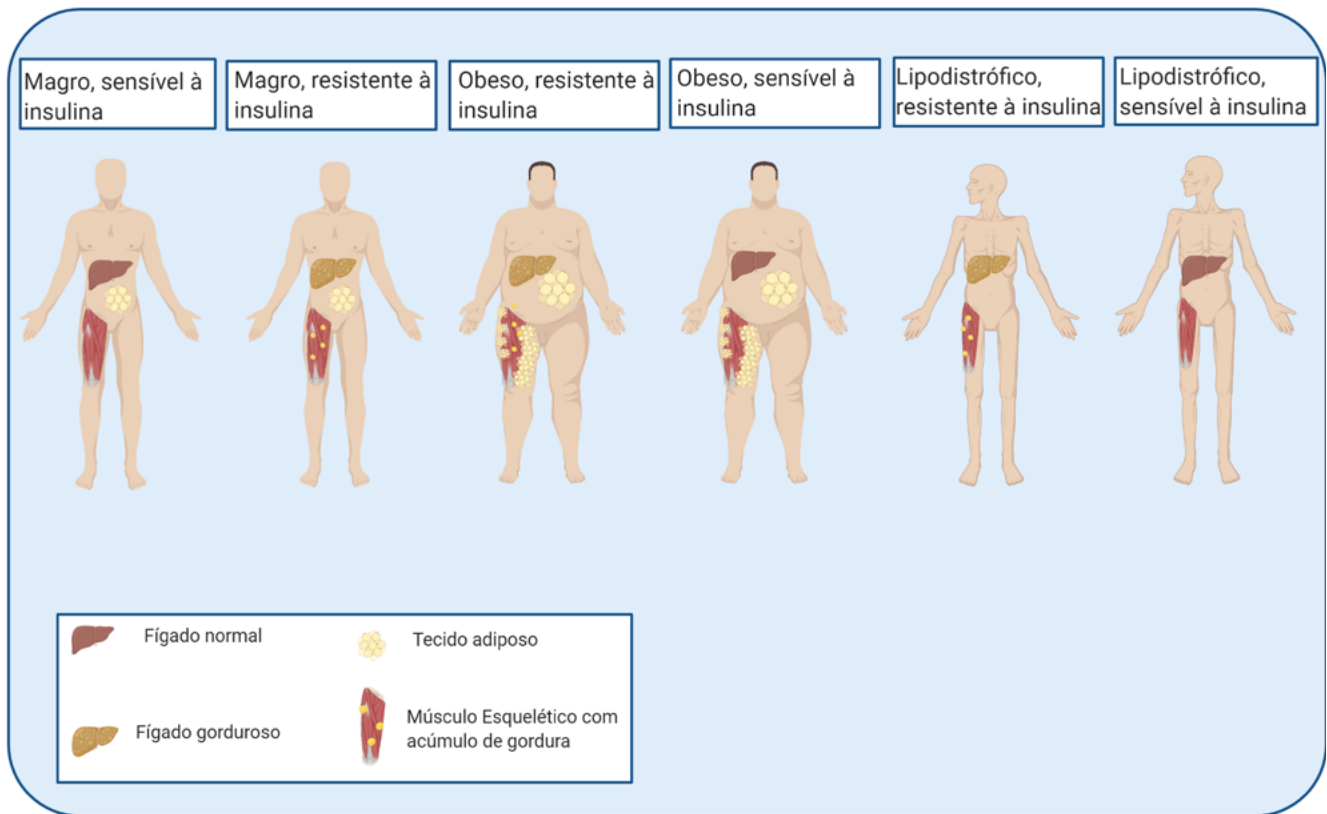


Figura 9. Indivíduos magros, obesos e lipodistróficos², com e sem resistência à insulina, a depender da distribuição, deposição e infiltração de gordura no tecido celular subcutâneo, musculatura das coxas e abdome (intrahepática e visceral). Fonte: adaptada de Ptersen M, Shulman G. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. 2018. *Physiol Rev* 98:2233-2223.

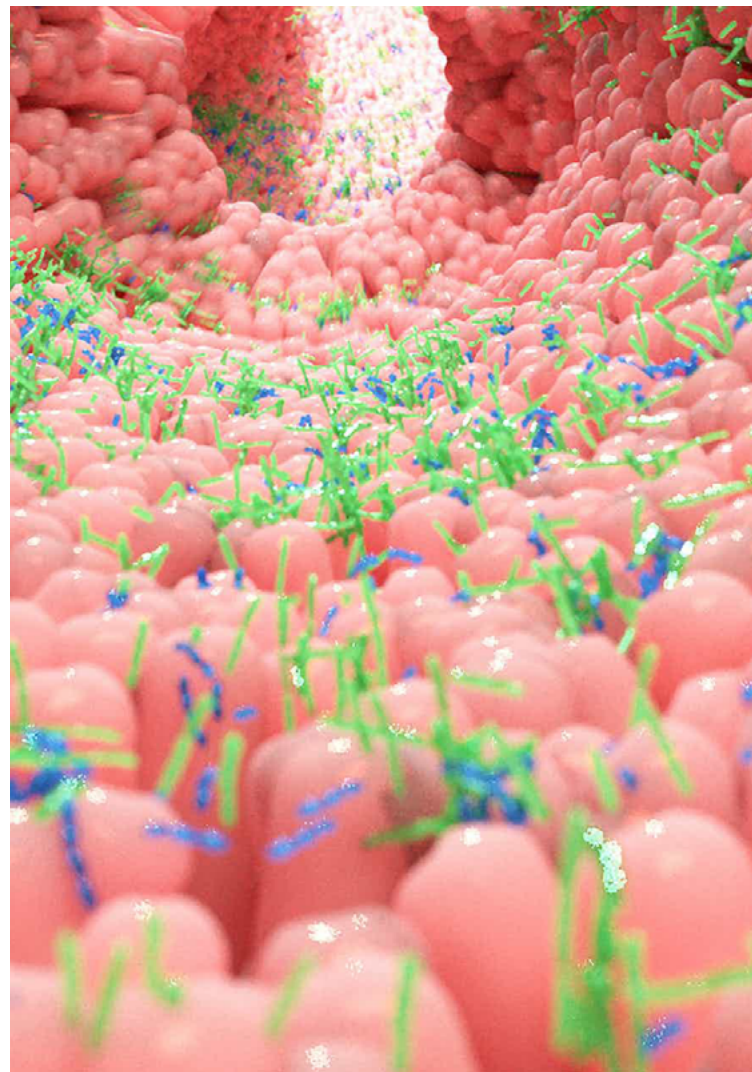
Observa-se inequivocamente uma relação entre o aumento da resistência insulínica, presença de obesidade e diabetes com o desenvolvimento do fígado gorduroso. Essa relação é principalmente mediada por vias inflamatórias. A presença de esteatohepatite está associada a morte por DCV, como infarto e acidente vascular cerebral. Uma melhor classificação baseada em perfis moleculares ou genéticos poderia ajudar a determinar, com maior precisão, subtipos metabolicamente favoráveis e desfavoráveis, incluindo fatores como metabolismo, antropometria e padrões distintos de

2 Lipodistrofia é o acúmulo ou a perda de gordura em determinadas partes do corpo. Pode acontecer aumento de gordura na barriga, mamas e na parte de trás do pescoço. A perda de gordura é mais comum nos braços, pernas, rosto e nádegas.

deposição de gordura corporal que demonstram uma maior propensão ao risco cardiometabólico.

A patogênese da MAFLD está ligada à resistência à insulina no tecido adiposo e no fígado, que resultaria em excessiva liberação de AGL, depósito intra-hepático de AGL e TG, lipotoxicidade, ativação de vias inflamatórias (NF- κ B, JNK, IKK), estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial, produção de espécies reativas ao oxigênio (ROS), inibição da sinalização de insulina, sobrecarga de ferro e dano hepático progressivo.

A microbiota intestinal está também envolvida na regulação dos ácidos biliares e seus metabólitos, que por sua vez regulam a glicose e o metabolismo lipídico. Além disso, a microbiota pode mudar rapidamente de acordo com os padrões alimentares destes indivíduos, evoluindo para uma microbiota obesogênica. Da mesma forma, o aumento da permeabilidade intestinal está demonstrado em pacientes e modelos animais de MAFLD, o que leva ao aumento dos níveis circulantes de produtos bacterianos, incluindo os lipopolissacarídeos (LPS). Estes, ao ganharem a corrente sanguínea, ativam células pró-inflamatórias, células estreladas hepáticas e hepatócitos através da estimulação dos TLRs 2, 4 e 9, que funcionam como sensores para o LPS.



Sendo a MAFLD uma condição inflamatória sistêmica que favorece a maior mortalidade cardiovascular, questiona-se como esses pacientes se comportam ao serem expostos ao SARS-COV-2. Um estudo chinês reuniu dados de três hospitais referência para COVID-19. A amostra contou com

214 pacientes com COVID-19 (média de idade 47 anos e 74% femininos) com média de IMC $22,7 \pm 2,1$ kg/m² no grupo de não obesos e $28,3 \pm 3,2$ kg/m² no grupo de obesos. Eles avaliaram a influência da obesidade e da MAFLD na evolução da COVID-19. No grupo de obesos foram observados níveis mais altos de aspartato aminotransferase, glicemia e LDL-c e menor contagem de linfócitos. Os autores concluíram que a associação de COVID-19 e obesidade aumenta em até três vezes o risco para a forma grave da infecção e na presença de MAFLD, esse risco é seis vezes maior.

Outro estudo multicêntrico (COVID-MAFLD-CHESS) em pacientes com COVID-19 e idade inferior a 60 anos, onde todos os pacientes realizaram tomografia de abdômen para o diagnóstico de MAFLD, foi observado efeito sinérgico da MAFLD com a COVID-19 grave.

Entretanto, o recente posicionamento da Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado afirma que não parece haver esse mesmo risco da MAFLD em outras doenças virais, como a hepatite B, e considerou que pacientes com MAFLD teriam, além da inflamação característica, outras condições nas quais o risco para as formas mais graves da doença estaria elevado, como obesidade, diabetes e hipertensão, conhecidos fatores de risco para gravidade da COVID-19.

- MAFLD é a expressão hepática da resistência insulínica;
- A prevalência de MAFLD em pacientes com obesidade pode variar de 30% na população geral até 100% na população de obesos graves;
- Na resistência insulínica hepática ocorre menor captação de glicose periférica e maior estímulo para a lipogênese *De novo* o que aumenta os níveis de AGL na circulação;
- A microbiota intestinal de obesos é modificada, o que aumenta a permeabilidade intestinal, elevando os níveis circulantes de produtos bacterianos, como os LPS. A presença de LPS na circulação sanguínea estimula maior produção de citocinas inflamatórias;
- A presença de MAFLD duplicou o risco de morbimortalidade em pacientes obesos.



• **Pré-Diabetes e Diabetes**

DM2 é uma condição bem conhecida que causa elevação da glicose plasmática e está associada com DCV, retinopatia, neuropatia periférica e nefropatia. No entanto, a mais frequente morbidade e a principal causa de morte nos diabéticos são as complicações macrovasculares, representadas pelas DCV, como infarto do miocárdio e AVC.

Na famosa coorte de Framingham³, a incidência de DCV em diabéticos foi duas vezes maior do que em não diabéticos. O risco de infarto do miocárdio em diabéticos foi semelhante ao de pacientes já infartados sem diabetes. (2)

Pré-diabetes é o termo utilizado para uma condição intermediária, que não apresenta parâmetros bioquímicos para diagnóstico de diabetes mellitus, mas os níveis glicêmicos são elevados o suficiente para aumentar o risco cardiovascular e a progressão para diabetes. Nessa fase, a resistência insulínica associada à obesidade, especialmente a central, e a disfunção das células β podem ser reversíveis. O diagnóstico de diabetes e pré-diabetes é determinado de acordo com parâmetros de glicemia de jejum, glicemia pós-teste de tolerância à glicose oral (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c), **Tabela 8.**

.....
 3 O Estudo de Framingham é um estudo de coorte a longo prazo sobre o sistema cardiovascular desde 1948 nos habitantes da cidade norte-americana de Framingham. Desde que foi iniciado, o estudo acompanhou 5209 indivíduos adultos e encontra-se na terceira geração de participantes.

	Glicose Jejum (mg/dL)	Glicose 2h após TOTG 75g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	<100	<140	-	<5,7	A OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum
Pré-Diabetes ou Risco aumentado para DM	≥100 e <126	≥140 e <200	-	≥5,7 e 6,5	Positividade para qualquer um dos parâmetros confirma diagnóstico pré-diabetes
Diabetes Estabelecido	≥126	≥200	-	≥6,5	Positividade para qualquer um dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes

Tabela 8. Parâmetros de glicemia de jejum, glicemia pós-teste de tolerância à glicose oral (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c) para o diagnóstico de diabetes mellitus (DM) e pré-diabetes.

Fonte: standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes care. 2019. 42 supl1.

A IDF em estudo publicado em 2019, estima que 463 milhões de pessoas tenha diabetes, o que equivale a 9,3% da população adulta global (20-79 anos). Este número deverá aumentar para 578 milhões (10,2%) em 2030 e 700 milhões (10,9%) em 2045, com números similares para pré-diabetes. Resultados do estudo DPP (*Diabetes Prevention Program*), cujo objetivo foi demonstrar a perda de peso de 7% com intervenção com dieta e atividade física encerrou o estudo com 3 grupos: placebo, intervenção de estilo de vida e metformina. Tanto o grupo de dieta e mudança de estilo de vida como o da metformina demonstraram redução do risco de conversão de pré-diabetes para diabetes. No grupo com dieta e exercício, a redução na taxa de conversão para diabetes foi de 58% e no grupo da metformina foi de 31%, com tempo médio de observação de 2,8 anos.

A fisiopatologia do DM2 é complexa. Atualmente é baseada na clássica descrição do "Octeto Maligno de DeFronzo". Esse descreve ao menos oito

principais mecanismos fisiopatológicos para o diabetes. Além dos clássicos, resistência insulínica, redução da sensibilidade à insulina e aumento da produção hepática de glicose, temos também o menor efeito incretínico⁴, especialmente do hormônio GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*), aumento do glucagon, aumento da lipólise, redução da saciedade e aumento na reabsorção renal de glicose.

A abordagem do paciente diabético deve ser ampla. Não devemos apenas intervir no controle glicêmico. Na diabetes, além da associação com obesidade e resistência insulínica, existe também outras comorbidades prevalentes como a MAFLD, a síndrome de apneia do sono, anormalidades no apetite que apresentam repercussões na pressão arterial, perfil lipídico, mecanismos de fibrinólise, culminando com o aumento do risco de doença aterosclerótica e mortalidade cardiovascular.

O seguimento de uma coorte de 21 anos de acompanhamento do estudo Steno-2 demonstrou a importância de um tratamento multifatorial nos pacientes com DM2 com menor mortalidade vascular no grupo com tratamento intensivo e menores taxas de progressão para doenças microvasculares (cegueira e progressão de nefropatia).

Acreditando no controle da resistência insulínica e reversão do diabetes, o estudo piloto testou dieta de muito baixa caloria (600 calorias) por seis meses em dois grupos de pacientes: um grupo com menor tempo de diabetes (4 anos) e outro com maior tempo de diabetes (acima de 4 anos). O objetivo da dieta era a perda de peso de 15% do peso inicial, mantidos por 6 meses, com a interrupção do uso de medicações para diabetes. Os resultados encontrados foram que os pacientes com menor tempo de diabetes conseguiram alcançar a reversão do diabetes. Como características metabólicas adicionais, esses pacientes apresentavam menor conteúdo hepático de triglicerídeos, redução do conteúdo pancreático de triglicerídeos e melhor secreção aguda de insulina. Interessantemente, a perda de peso foi semelhante entre os dois grupos avaliados. Os mecanismos que evitam a progressão do diabetes ainda não são bem conhecidos, mas detectar um perfil de pacientes com essas características

.....
 4 As incretinas são substâncias produzidas pelo pâncreas e pelo intestino, que regulam o metabolismo da glicose. São eles: insulina, glucagon, amilina, GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide). Suas propriedades de aumentar a liberação de insulina a partir do estímulo de alimentos no trato gastrointestinal são conhecidas como "efeito incretínico".

ajuda na intervenção precoce e na possível interrupção da progressão da perda de células beta, como demonstrado pelo estudo UKPDS nos anos 80.

Grandes ensaios clínicos publicados na década passada (ACCORD, ADVANCE, VADT) tinham como objetivo mostrar, em linhas gerais, que o controle glicêmico intensivo proporcionaria redução na mortalidade cardiovascular. No entanto, eles mostraram que houve aumento da mortalidade ou neutralidade com relação a esse objetivo. Um ponto fundamental a ser observado nesses pacientes foi o tempo prolongado de diabetes em torno de 10 anos e aumento nos casos de hipoglicemia, hipoglicemia essa atribuída como a causa de desfechos desfavoráveis.

Sendo assim, deve-se considerar a fisiopatologia do diabetes, o tempo de doença, a presença de comorbidades e as características individuais dos pacientes para definir a estratégia de tratamento e alvos terapêuticos. O entendimento do tratamento individualizado do diabetes e baseado na fisiopatologia do diabetes se faz necessário. Nesse aspecto, observar o arsenal terapêutico atualmente disponível é muito importante. Em recente revisão das diretrizes de tratamento do diabetes, a obesidade e a presença de comorbidades como DCV, insuficiência cardíaca e doença renal diabética, devem contar para a escolha do hipoglicemiante oral.

Drogas clássicas como a metformina, sulfonilureias (glibenclamida, gliclazida e glimeperida) e os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina), embora sejam imprescindíveis no tratamento do diabetes, não conseguiram mostrar benefícios, além do controle glicêmicos em seus estudos. Pioglitazona no estudo IRIS demonstrou redução da incidência de AVC em indivíduos com elevado risco cardiovascular, devendo-se levar em consideração seus efeitos colaterais.



A apresentação dos resultados do estudo EMPA-REG em pacientes diabéticos com DCV demonstrou que a empagliflozina, representante da classe dos inibidores do Co-transportador Sódio-Glicose tipo 2 (iSGLT-2) reduziu em 38% o risco de morte por causas cardiovasculares, 32% o risco de morte por qualquer causa e 35% a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca. Esses dados foram consolidados por outros estudos com essa classe terapêutica. Além da melhora de mortalidade cardiovascular, o EMPA-REG Renal também demonstrou melhora dos desfechos renais com redução de 58% na necessidade de terapia renal substitutiva (diálise).

O possível mecanismo para benefício cardiovascular dos iSGLT-2 vai além do controle glicêmico. Os mecanismos propostos para redução da mortalidade cardiovascular envolvem a teoria hemodinâmica ou teoria metabólica. Na teoria hemodinâmica, a glicosúria promove também uma natriurese com efeito diurético no túbulo contorcido proximal, estimulando menos a mácula densa e ativando menos o SRAA. Já a teoria metabólica, a glicosúria estimula o glucagon que ativa a beta-oxidação das gorduras no fígado com maior produção de corpos cetônicos. Estes, em tese, podem servir como fonte de energia para o metabolismo do músculo cardíaco com redução no consumo de oxigênio. Como benefícios adicionais, reduz o percentual de gordura corporal, a pressão arterial e a hiperuricemia.

Outra classe de hipoglicemiantes que apresenta resultados consistentes na redução da mortalidade cardiovascular é a dos análogos do GLP-1. No estudo LEADER, a liraglutida foi avaliada em 9040 diabéticos com média de idade de 62 anos, tempo médio de diabetes de 12 anos, elevado risco cardiovascular ou dois ou mais fatores de risco para doença aterosclerótica. Nesse cenário, a liraglutida mostrou redução em 13% nos eventos cardiovasculares graves (como óbito cardiovascular, ataque cardíaco e AVC) em comparação ao placebo, e uma redução de 22% na taxa de mortalidade cardiovascular e de 15% de mortalidade por todas as causas (infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal) em comparação ao placebo.

Recentemente, o estudo REWIND, que utiliza análogo de GLP-1 de longa duração (semanal), a dulaglutida teve a indicação aprovada para uso em prevenção primária em diabéticos, tendo em vista a população do estudo

ser constituída por 70% de pacientes com fatores de risco com melhora na mortalidade cardiovascular.

Durante a pandemia da COVID-19, é reconhecido que pacientes diabéticos apresentam maior chance de evolução para a forma grave, como a SRAG, e maior risco de morte, comparativamente aos não diabéticos. Além da alta prevalência de DCV, obesidade e hipertensão em pacientes com diabetes, o controle glicêmico é preditor independente de mortalidade e morbidade em pacientes com SRAG.

Potenciais mecanismos que podem aumentar a suscetibilidade ao COVID-19 em pacientes com diabetes incluem: 1) maior afinidade da ligação celular e entrada mais eficiente do vírus; 2) diminuição da depuração viral; 3) diminuição da função das células T; 4) aumento da suscetibilidade à hiperinflamação e síndrome de tempestade de citocinas; 5) presença de DCV. Existe um potencial para efeitos benéficos, se não terapêuticos, das drogas bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), glitazonas, agonistas do GLP-1 e estatinas em pacientes diabéticos, com resistência insulínica, hipertensos e com risco cardiovascular.

A recomendação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e da Sociedade Brasileira de Diabetes é cautela com os inibidores do iSGLT-2, devido ao potencial risco de deflagrar cetoacidose com glicemia normal. Assim, eles não devem ser utilizados em pacientes que não sejam portadores de DM2. Em pacientes com COVID-19 forma leve, seu uso deve ser individualizado e nas fases 2 e 3 da COVID-19, eles devem ser descontinuados. Em pacientes hospitalizados, recomenda-se que todos os hipoglicemiantes orais sejam suspensos e a insulino terapia deve ser instituída.

- A DM2 é uma doença altamente prevalente no nosso meio e apresenta relação com obesidade, resistência insulínica e risco cardiovascular;
- Pré-diabetes é uma condição que antecede o diabetes e que apresenta potencial de reversibilidade;
- A fisiopatologia do diabetes é complexa e envolve oito principais mecanismos: resistência insulínica, falência relativa da célula beta, aumento da produção hepática de glicose, aumento da lipólise, redução do efeito incretínico, aumento do glucagon, aumento da reabsorção renal de glicose e redução da sinalização do apetite;
- A abordagem ao paciente diabético deve ser individualizada e focada não apenas no controle glicêmico, mas também no controle de outros fatores como, hipertensão, dislipidemia, obesidade e resistência insulínica;
- A escolha dos hipoglicemiantes deve levar em consideração as comorbidades (DCV, doença renal do diabetes e obesidade) e deve-se sempre evitar hipoglicemia com o tratamento;
- O controle glicêmico é de extrema importância na prevenção da evolução para maior gravidade da COVID-19;
- Entre os hipoglicemiantes orais, os iSGLT-2 devem ser suspensos nas fases 2 e 3 da COVID-19, e em todo paciente hospitalizado deve-se usar insulino-terapia.

- Hipertensão

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou pressão alta é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA), considerando-se anormal níveis maiores ou iguais a 140 / 90mmHg.

Os mecanismos fisiopatológicos da obesidade e da hipertensão relacionada à obesidade são complexos e às vezes interdependentes. Além de fatores genéticos e ambientais, a hipertensão relacionada à obesidade tem como causas o sistema nervoso simpático, a função renal e adrenal, o endotélio, as adipocinas e a resistência à insulina.



A deposição excessiva de gordura visceral é acompanhada de várias alterações hormonais, inflamatórias e endoteliais. Todos esses mecanismos, quando ativados ou estimulados, induzem uma cascata de eventos que determina um aumento nos níveis de PA e agravam o risco cardiovascular. Isso ocorre através do aumento da resistência insulínica, da estimulação do SRAA e do sistema nervoso simpático (SNS), do comprometimento do controle cardiovascular (baro e quimiorreflexo), da disfunção endotelial e do aumento da retenção de sódio pelos rins.

A disfunção endócrina em pacientes com obesidade inclui não apenas a resistência à insulina, mas também níveis elevados de angiotensinogênio derivado do tecido adiposo, que está relacionado ao remodelamento

miocárdico patológico, semelhante à IC congestiva. Os elevados níveis de angiotensinogênio e o alto estímulo simpático devido aos baixos níveis de adiponectina (desequilíbrio na produção de adipocinas favorecendo a via pró-inflamatória) causam hipertensão, condição que já é mais prevalente em obesos, devido ao seu caráter multifatorial (hábitos alimentares, genética, etc).

A cada aumento de 5 kg/m^2 no IMC temos um acréscimo de 5 mmHg na PA sistólica e de 4 mmHg na PA diastólica. Como parte da metainflamação na obesidade, o envolvimento do hipotálamo leva a um agravamento ainda maior da hipertensão. A longo prazo, a hipertensão, se não tratada, leva à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, com disfunção diastólica e desenvolvimento de **cardiomiopatia hipertensiva**. Além do mais, quanto mais hipertrofia miocárdica, maior o desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no músculo cardíaco, condição que pode levar à isquemia miocárdica, independente da presença de DAC associada. Assim, tanto a **cardiomiopatia hipertensiva** quanto a **isquemia** contribuem para a **cardiomiopatia da obesidade**.

- São vários os mecanismos relacionados ao desenvolvimento de HAS pela obesidade;
- Elevados níveis de angiotensinogênio e hiperatividade simpática devido aos baixos níveis de adiponectina causam hipertensão;
- A cada aumento de 5 kg/m^2 no IMC temos um acréscimo de 5 mmHg na PA sistólica e de 4 mmHg na PA diastólica;
- Hipertensão se não tratada leva à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, com disfunção diastólica e desenvolvimento de cardiomiopatia hipertensiva.

- **Dislipidemia**

A obesidade, uma pandemia do mundo moderno, está intimamente associada à dislipidemia, que é causada principalmente pelos efeitos da resistência à insulina e das adipocinas pró-inflamatórias. A resistência insulínica/hiperinsulinemia é o distúrbio metabólico mais comum na obesidade e é a principal causa do desenvolvimento da dislipidemia.



A forma de dislipidemia relacionada à ação combinada de resistência insulínica e obesidade é reconhecida como **“dislipidemia metabólica”**. Ela se caracteriza por altas concentrações séricas de triglicerídeos (TG) acompanhadas por diminuição das concentrações de colesterol tipo lipoproteína de alta densidade (HDL-c). As concentrações séricas de colesterol tipo lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) podem ser normais ou levemente aumentadas, embora o número de partículas de LDL possa estar aumentado. A dislipidemia é um elo importante entre a obesidade e o desenvolvimento de DM2, DCV e certos tipos de câncer.

A **resistência à insulina** e a **dislipidemia metabólica** estão associadas com adiposopatia (**doença do tecido adiposo**), que se caracteriza por várias mudanças estruturais e funcionais no tecido adiposo. Os mediadores moleculares mais importantes da resistência à insulina na obesidade são as **adipocinas**, produzidas por adipócitos e macrófagos acumulados na adiposopatia, **Tabela 9**. Além disso, os adipócitos doentes são resistentes à insulina, o que aumenta a lipólise e a liberação de AGL na circulação. O aumento da concentração de AGL provoca lipotoxicidade, outro mecanismo patológico da resistência insulínica em tecido não adiposo.

Tabela 9. Principais adipocinas e seus efeitos no metabolismo lipídico.

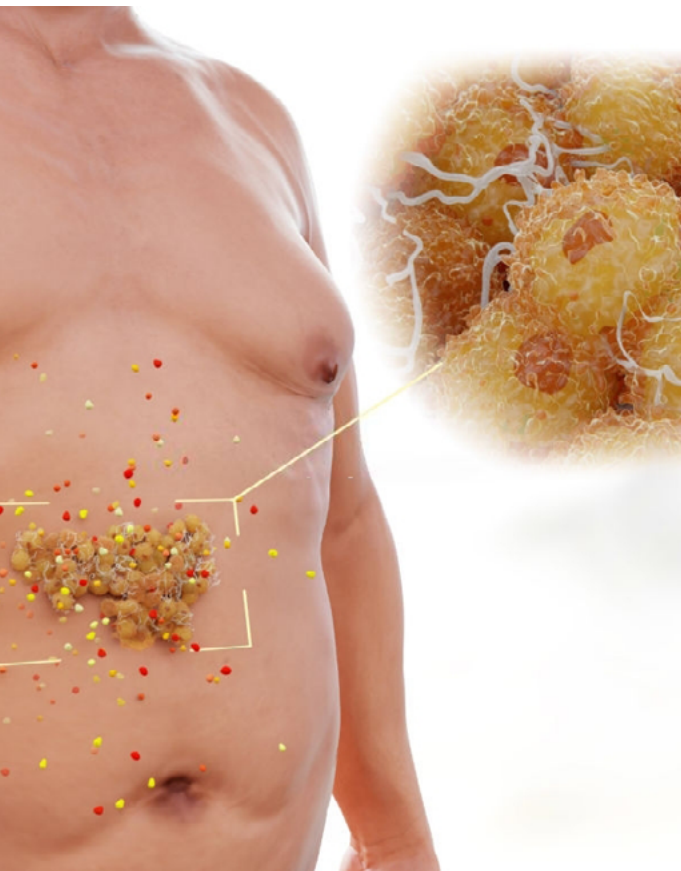
Adipocinas	Mecanismo de ação	Efeitos no metabolismo lipídico
Adipocinas pró-inflamatórias		
Leptina	Ativa enzimas de oxidação de AGL. Reduz estoque de TG em tecidos não adiposos.	Efeito lipolítico
Resistina	Ativa proteína de transferência microssomal de triglicérides. Estimula a síntese de apoB-100. Aumenta os níveis de proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).	Produção aumentada de VLDL Redução na regulação hepática da expressão de receptor LDL
TNF- α	Fosforila e ativa lipase sensível a hormônio.	Efeito lipolítico
IL-6	Transdutor e ativador da via de transcrição do sinal da Janus quinase (JAK / STAT) e ativador da cascata da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK).	Efeito lipolítico
IL-1	Suprime a atividade da lipase lipoproteica.	Hipertrigliceridemia
Adipocinas anti-inflamatórias		
IL-10	Cassete de ligação do transportador 1 – ATP dependente de PPAR- γ (ABCA1) – efluxo de colesterol mediado para apolipoproteína A1.	Concentração aumentada de HDLc
Adiponectina	Fator de transcrição PPAR α ativado – AMPK.	Oxidação aumentada de AGL.
Omentina 1	Ativação da via de sinalização da AMPK.	Inibição da síntese de colesterol.

Fonte: Vekic J, et al. Obesity and Dyslipidemia. Metabolism. 2019; 92: 71-81.

A insulina exerce vários efeitos benéficos no metabolismo lipídico, tais como: supressão de lipólise no tecido adiposo; estímulo à degradação da apolipoproteína B-100 (apoB-100) e supressão da secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) pelo fígado. De uma forma geral, ela estimula a degradação de lipoproteína rica em TG na circulação e no fígado; e ainda, no fígado, promove desfosforilação da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, ativando e estimulando a síntese de colesterol.

Assim, no cenário de resistência à insulina, temos retardo no clareamento plasmático de lipoproteínas ricas em TG, o que leva à hipertrigliceridemia.

Sob estas circunstâncias, a atividade da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) promove a troca de ésteres de colesterol com TG entre partículas de lipoproteínas. Como resultado, as partículas de LDL e HDL tornam-se enriquecidas de TG e após hidrólise por lipases plasmáticas tornam-se menores e mais densas. Estas mudanças estruturais acarretam alterações funcionais que resultam no acúmulo de partículas de LDL densas e pequenas e de partículas de HDL disfuncionantes, favorecendo a aterogênese.



A liberação aumentada de AGL do tecido adiposo parece ser o primeiro passo de uma cascata de eventos que culmina com resistência à insulina, inflamação e dislipidemia. Além disso, sabe-se que os AGL são ligantes de vários receptores celulares envolvidos na resposta imune celular. A ligação dos AGL ao receptor *toll-like* 4 (TLR 4) de macrófagos pró-inflamatórios M1 induz a produção de adipocinas pró-inflamatórias e estimula a inflamação no tecido adiposo.

A descoberta da leptina, o produto do gene da obesidade, e seu papel na regulação da ingestão alimentar e gasto energético foram o ponto-chave no conceito de que o tecido adiposo é

um órgão endócrino ativo. A leptina, como a insulina, exerce efeitos no metabolismo lipídico. A leptina é uma adipocina pró-inflamatória que estimula os macrófagos do tecido adiposo a secretarem TNF- α , IL-6, IL-12 e potencializa a inflamação de baixo grau no tecido adiposo. Apesar da leptina exibir efeito pró-inflamatório, atualmente ela possui aplicação terapêutica em pacientes com lipodistrofia.

A resistina é uma adipocina secretada principalmente por macrófagos e monócitos em humanos. Seu papel no desenvolvimento da resistência

à insulina não é completamente claro. No entanto, não há dúvida de que a resistina desempenha um papel de mediador molecular direto no desenvolvimento da dislipidemia metabólica. O papel da resistina na inflamação também é bem conhecida. Citocinas inflamatórias estimulam macrófagos a secretarem resistina, enquanto a resistina promove a produção de citocinas pró-inflamatórias.

O TNF- α é uma citocina multipotente, envolvida em todos os aspectos da obesidade ao induzir resistência à insulina e dislipidemia. O principal mecanismo que conecta inflamação, particularmente TNF- α e IL-6, com resistência à insulina é uma expressão reduzida de transportadores de glicose tipo 4 (GLUT 4) em tecidos dependentes de insulina. O efeito específico do TNF- α está relacionado à aceleração do processo inflamatório por indução da síntese de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-1, nos macrófagos do tecido adiposo. Também é importante observar que o TNF- α , em cooperação com outras citocinas inflamatórias, induz a ativação do NF- κ B e promove estresse oxidativo no tecido adiposo. A ativação do fator de transcrição do NF- κ B pelo TNF- α é um dos mecanismos que induz a inflamação de células- β pancreáticas com redução da produção de insulina.

Além do mais, na obesidade, a produção de citocinas anti-inflamatórias como a adiponectina encontra-se reduzida, favorecendo os mediadores inflamatórios e a dislipidemia. A adiponectina influencia diretamente a função das células β , exercendo efeitos anti-apoptóticos, redução do catabolismo de apolipoproteína AI (proteína importante no metabolismo lipídico), maiores concentrações plasmáticas de HDL-c e de lipases lipoproteicas no músculo esquelético. Assim, o desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias provocado pela obesidade induz a um estado pró-inflamatório com resistência à insulina e dislipidemia metabólica.

- A dislipidemia pela obesidade é causada principalmente pelos efeitos da resistência à insulina e adipocinas pró-inflamatórias;
- A forma de dislipidemia relacionada à ação combinada de resistência à insulina e obesidade é reconhecida como “dislipidemia metabólica”;
- Elevados níveis plasmáticos de TG e reduzidos de HDL-c são característicos da dislipidemia metabólica;
- Na obesidade, os níveis de LDL-c geralmente são normais ou levemente aumentados, entretanto, elas sofrem mudanças estruturais com alterações funcionais, tornando-se partículas de LDL densas e pequenas, com maior poder aterogênico.
- A liberação aumentada de AGL pelo tecido adiposo doente parece ser o primeiro passo para o desenvolvimento de resistência à insulina, inflamação e dislipidemia;
- Um desequilíbrio entre adipocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, com maior produção das pró-inflamatórias, destacando-se leptina, resistina, TNF- α , IL-1 e IL-6, favorece o desenvolvimento de dislipidemia em obesos.

4.6 Função Renal

Em pacientes que progridem para a forma grave da COVID-19, o comprometimento da função renal é um achado frequente. A insuficiência renal é um agravo significativo e cumulativo naqueles que evoluem para falência de múltiplos órgãos, sendo uma das complicações responsáveis pelo aumento da morbimortalidade.

A injúria renal pode ser consequência do choque distributivo provocado pela cascata de citocinas, da *cor pulmonale*, da disfunção endotelial, da hipercoagulabilidade (microtrombos), da hipervolemia, da SRAG, ventilação mecânica e da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e do uso de medicações nefrotóxicas.

Como referido anteriormente, a percepção de que os pacientes obesos se destacam na população jovem que evolui para as formas mais graves da COVID-19 é um fato concreto e já observado em vários estudos que acompanharam pacientes hospitalizados.

Quando analisamos a função renal em obesos com COVID-19 precisamos considerar a insuficiência renal aguda e quais fatores interferem para este desfecho grave. Precisamos também atentar para como agir diante de pacientes renais transplantados, bem como em pacientes renais crônicos, sobretudo os que necessitam de terapia renal substitutiva.

A obesidade tem sido apontada como uma importante causa de doenças renais, incluindo a doença renal crônica (DRC). A obesidade também influencia no desenvolvimento de DRC, entre outros fatores, porque predispõe à **nefropatia diabética, nefroesclerose hipertensiva e glomeruloesclerose segmentar e focal**. O sobrepeso e a obesidade estão associados a alterações renais hemodinâmicas, estruturais e histológicas, além de alterações metabólicas e bioquímicas que levam à doença renal.

Há evidência de que a obesidade por si só pode levar ao desenvolvimento de doença renal. O tecido adiposo é dinâmico e está envolvido na produção

de adipocinas, como a leptina, adiponectina, TNF- α , proteína quimiotática de monócitos-1, fator de transformação do crescimento- β e angiotensina II. Uma série de eventos é desencadeada pela obesidade, incluindo resistência à insulina, intolerância à glicose, dislipidemia, aterosclerose e hipertensão, ocasionada por desequilíbrios hormonais nos adipócitos, desregulação do sistema de balanço energético, desequilíbrios na homeostase metabólica, estado pró-inflamatório, com consequente múltiplos danos aos órgãos-alvo.

As ligações entre obesidade e DRC pode ser explicada por compartilhamento de vias fisiopatológicas (como na inflamação crônica, no aumento do estresse oxidativo e na hiperinsulinemia), por fatores de risco e doenças associadas (resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia). Clinicamente, o fenótipo da obesidade não é homogêneo e é mais provável que represente um espectro com graus variados de falta de saúde metabólica, compondo assim a síndrome metabólica. A obesidade agrava a hipertensão, como fator de risco para DRC, ativando o SRAA e o SNS ao nível do adipócito, causando assim vasoconstrição e retenção de sal e água.

A obesidade também exacerba a intolerância à glicose e a resistência insulínica como fatores de risco para DRC, com deposição de produtos finais de glicação anormal no rim. A obesidade atinge o rim, desencadeando novas vias de inflamação intrarrenal, recrutando células imunológicas por meio da chamada metainflamação. A glomerulopatia relacionada à obesidade emergiu como uma variante patológica distinta da glomerulosclerose segmentar. Nenhum tratamento definitivo surgiu para a **glomerulopatia relacionada à obesidade**, mas dentre as perspectivas mais promissoras estão a perda importante de peso, incluindo cirurgia bariátrica.

Apesar da patogênese da falência renal na COVID-19 grave continuar ainda sem ser completamente esclarecida, dados sugerem que complicações podem ser mediadas por altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 e distúrbios de coagulação que levam a trombose.

A coagulopatia desencadeada na COVID-19 grave é uma das causas de lesão renal aguda. Pacientes com COVID-19 em terapia renal substitutiva

têm apresentado com frequência aumento da coagulabilidade nos filtros de diálise quando comparados aos pacientes sem COVID-19.

Em estudos de autópsias foram encontradas evidências de infecção viral direta do SARS-CoV-2 na célula endotelial, inflamação difusa com endotelite e microtrombos. No estudo de Varga *et al.* foi realizada a autópsia inclusive de um paciente transplantado renal, sendo identificada endotelite, angiogênese, fibrina e microtrombos também nos rins, possivelmente causando a lesão renal aguda deste paciente.

Uma coorte prospectiva de dois hospitais de Nova Iorque mostrou que dentre 1150 adultos admitidos no hospital com COVID-19, 257 (22%) evoluíram para a doença crítica. Destes, a maioria (82%) tinha pelo menos uma doença crônica, sendo as mais comuns hipertensão (63%), obesidade (46%) e diabetes (36%).

Ainda nessa coorte, em 28 de abril de 2020, 39% pacientes tinham falecidos. Dos 257 pacientes críticos, a ventilação mecânica invasiva foi necessária em 79%, 66% receberam vasopressores e 31% necessitaram de terapia renal substitutiva. A partir da análise multivariável, idade avançada, doença cardíaca crônica, doença pulmonar crônica, elevadas concentrações de IL-6 e concentrações mais altas de dímero-D foram independentemente associadas à maior mortalidade hospitalar. A IL-6 foi alterada em 92%, dímero-D em 95% e ferritina em 98,5% dos pacientes críticos, mas a contagem de plaquetas foi normal.

Em adição, entre os 257 pacientes críticos, 46% tinham IMC maior do que 30, 36% tinham DM2 e 14% tinham doença renal crônica. Nesses pacientes com IMC acima de 30, 71% tinham idade inferior a 50 anos. No primeiro dia da doença crítica, a mediana do escore de SOFA⁵ foi de 11 (8-13), a da creatinina foi de 1,5 (1,9-2,4) e 87% daqueles que realizaram sumário de urina, observou-se proteinúria.

Outro estudo da cidade de Nova Iorque avaliou os resultados de prontuários eletrônicos de 5700 pacientes hospitalizados com COVID-19 e

.....
 5 O Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) é um escore que avalia a extensão e a gravidade da disfunção dos órgãos. São atribuídos escores entre zero e 4 a cada um dos sistemas: cardiovascular, respiratório, hepático, hematológico, neurológico e renal.

observaram que 57% eram hipertensos, 41% obesos e 34% diabéticos. Dos 2634 pacientes internados, que tiveram como desfecho alta hospitalar ou morte, 14,2% foram tratados em UTI, 12,2% receberam ventilação mecânica invasiva e 3,2% necessitaram de terapia renal substitutiva, sendo esta em 35% dos casos em doentes com idade entre 18 e 65 anos. Ainda entre os internados, 21% faleceram. Entre os que tiveram acometimento renal, 22,2% apresentaram lesão renal aguda e o maior percentual de mortalidade por faixa etária foi entre 18 e 65 anos (83,8%), enquanto entre os pacientes com mais de 65 anos a mortalidade foi de 68,4%. Foi considerada lesão renal aguda aumento de creatinina maior de 0,3 em 48 horas ou aumento na creatinina sérica 1,5 vez a creatinina basal. Analisando os 5700 pacientes, 5% tinham história de doença renal crônica e 3,5% tinham doença renal terminal.

Em relação a pacientes transplantados, eles podem apresentar um maior risco de desenvolver COVID-19 grave com uma progressão clínica mais rápida por conta da imunossupressão crônica e pela presença de comorbidades.

Pereira et al. em estudo realizado em Nova Iorque em duas grandes instituições com 90 pacientes transplantados com COVID-19, a maioria era de transplantados renais (51%), sendo 6% com transplante renal combinado. Entre 13 de março e 3 de abril de 2020, 68 dos 90 pacientes foram hospitalizados e 16 faleceram, correspondendo a 18% da coorte, 24% dos hospitalizados e 52% dos pacientes em UTI. Desta forma, este estudo sugere que transplantados são de alto risco para a forma grave da COVID-19 e desfechos fatais. Nesta casuística, 6% tinham IMC acima de 40, porém, se o ponto de corte tivesse sido acima de 30, a população de obesos transplantados e de risco para a forma grave da COVID-19 seria bem mais expressiva.

- O comprometimento da função renal em pacientes que progridem para a forma grave da COVID-19 é um achado frequente e que aumenta a morbimortalidade;
- A injúria renal pode ser consequência de choque distributivo pela cascata de citocinas, de *cor pulmonale*, de disfunção endotelial, de hipercoagulabilidade (microtrombos), de hipervolemia, de SRAG, de ventilação mecânica, de ECMO e de uso de medicações nefrotóxicas;
- A obesidade tem sido caracterizada como um importante fator de risco para a forma grave da COVID-19 em jovens;
- A obesidade é causa de DRC. As ligações entre obesidade e DRC podem ser explicadas por compartilhamento de vias fisiopatológicas, de fatores de risco e de doenças associadas;
- Na avaliação da função renal em obesos com COVID-19, deve-se considerar a possibilidade de insuficiência renal aguda;
- Nesta pandemia de COVID-19, cuidados redobrados em renais transplantados e crônicos devem ser instituídos.

Levando em consideração tudo o que discutimos nos capítulos anteriores, observa-se que a obesidade e suas complicações estão diretamente relacionadas à maior possibilidade de desenvolvimento da forma grave da COVID-19. Com o objetivo de intervir no fator de risco obesidade, seguem então, nossas sugestões e orientações.

5.1 Tratamento de reeducação alimentar e de combate à resistência insulínica

- I. Perda de peso: recomendado 5 a 10% do peso inicial;
- II. Atividade física: 30 minutos de atividades física diária com aeróbico e exercícios de resistência, ou 60 minutos três vezes por semana;
- III. Dieta: deve ser individualizada, com objetivo de atingir um balanço energético negativo, para uma perda de peso moderada. O padrão de distribuição da dieta e dos macronutrientes devem também ser individualizados;
- IV. Reduzir a ingesta de carboidratos simples e dar preferência aos complexos, com maior teor de fibras, incluindo: frutas, vegetais e alimentos derivados do leite;
- V. Maior ingesta proteica pode aumentar a saciedade e uma resposta ao estímulo de insulina, com menor pico de secreção;
- VI. Enfatizar elementos da dieta estilo mediterrâneo com predomínio de gorduras monoinsaturadas e polinsaturadas, que apresentam benefícios no metabolismo da glicose e redução do risco de DCV;
- VII. A ingestão de alimentos ricos em ácidos graxos n-3 de cadeia longa, como peixes gordurosos (EPA - ácido eicosapentaenoico e

DHA - ácido docosahexaenoico), nozes e sementes (ALA - ácido alfa-linolênico) é recomendada para prevenir ou tratar DCV;

VIII. A ingestão de sódio e álcool deve ser com moderação;

IX. O uso de ômega-3 não é rotineiramente recomendado, assim como outros suplementos vitamínicos;

X. O uso de tabaco ou cigarros eletrônicos deve ser desestimulado e preferencialmente encaminhar os pacientes para programas específicos de combate.

5.2 Tratamento Medicamentoso e cirúrgico

OBESIDADE: Existem poucas opções de tratamento medicamentoso da obesidade no Brasil. Existem as indicações de bula e as de segunda linha ou também conhecidas como *off-label*. Entre as medicações de primeira linha estão: **liraglutida, orlistat, sibutramina. Dentre as de segunda linha destacam-se: fluoxetina, bupropiona, topiramato e naltrexona.**

O tratamento cirúrgico com a CIRURGIA BARIÁTRICA OU METABÓLICA é uma quando o IMC está acima de 35 kg/m^2 associado a comorbidades (DM2, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronariana, osteoartrites) ou para IMC acima de 40 kg/m^2 após dois anos de tentativa de perda de peso com o tratamento clínico.

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA E METABÓLICA: Não existe tratamento específico para a MAFLD/MASH - (*Metabolic Associated Fatty Liver Disease/Metabolic Steatohepatitis*). A recomendação de maior evidência é a perda de peso. Recomenda-se a perda de 10 a 20% para redução da esteatose e até mesmo fibrose. O uso de medicações para tratamento de obesidade e diabetes com efeito na MASH são a liraglutida e o SGLT-2. Interessantemente, o uso da metformina não apresenta evidências de melhora da esteatose e/ou da inflamação. A pioglitazona, um



inibidor do PPAR-gama (inibidor do PPAR-gama - *peroxisome proliferator-activated receptor*), foi testado em não diabéticos juntamente com a vitamina E no estudo PIVENS. Houve melhora da esteatose e inflamação. Não há evidência para hepatoprotetores como silimarina ou ainda ácido ursodeoxicólico e ácidos graxos omega-3 no tratamento da MAFLD/MASH.

PRÉ-DIABETES E DIABETES:

Atenção especial deve-se ter com o controle glicêmico e uso de medicamentos hipoglicemiantes em pacientes diabéticos na vigência de infecções agudas, não sendo diferente em tempos de pandemia. Gupta *et al.*, em sua revisão sobre uso de hipoglicemiantes orais em pacientes hospitalizados com COVID-19, sugerem a substituição por insulina das medicações que podem

causar depleção de volume (iSGLT2) ou hipoglicemia (sulfonilureias). A cetoacidose num cenário de diabetes e COVID-19 é uma condição muito grave. Em pacientes usando insulina, deve-se testar a glicemia com mais frequência, pelo menos a cada quatro horas, e nos diabéticos tipo 1 também deve-se testar cetonas. A insulina é o agente preferido para o controle da hiperglicemia em pacientes hospitalizados. Tem sido observado inclusive a necessidade de uso de insulina em bomba de infusão contínua em pacientes diabéticos, obesos e com COVID-19 grave (fases 2 e 3 da doença), seguindo o protocolo da Sociedade Brasileira de Diabetes. Na **Tabela 10** seguem as medicações usualmente utilizadas para tratar diabetes e pré-diabetes, quando ainda não infectados pelo SARS-CoV-2.

Tabela 10. Drogas usadas para tratar *diabetes mellitus* tipo 2 e pré-diabetes.

Tratamento medicamentoso indicado para o Diabetes Mellitus	
Sulfonilureias	Gliclazida, Glimeperida, Glibenclamida, Glipizida
Biguanida	Metformina
Inibidor do PPAR-gama	Pioglitazona
Inibidor da DPP-4	Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina
Inibidor do co-transportador de sódio/glicose tipo 2	empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina
Análogos não insulínicos injetáveis:	Exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida
Insulinas basais	Insulina NPH Humana, Detemir, Glargina, Degludeca
Insulina prandial	Insulina Regular, Insulinas Lispro, Aspart, Glulisina
Insulina ultrarápida	FIASP
Tratamento medicamentoso indicado para pré-diabetes	
Metformina, Pioglitazona, Liraglutida, Acarbose	

Preferência em pacientes com obesidade, doença cardiovascular, insuficiência cardíaca e doença renal do diabetes.

Usadas em qualquer fase do diabetes. Preferência em pacientes internados.

DISLIPIDEMIA: Em pacientes que apresentem dislipidemia, as estatinas são a preferência no tratamento da hipercolesterolemia, enquanto os fibratos são indicados para pacientes com hipertrigliceridemia. Para o tratamento de hipercolesterolemia, a escolha da estatina dependerá da classificação de risco do paciente. Pacientes de risco muito alto ou alto devem usar estatina de alta efetividade; pacientes de risco moderado/baixo podem usar estatinas de moderada efetividade ou baixa efetividade.

Apenas lembrando, as estatinas de alta potência são capazes de reduzir



mais de 50% os valores de colesterol total basal; os de moderada potência são capazes de reduzir entre 30% e 50%; e os de baixa potência menos de 30%.⁶

Apesar de serem drogas relativamente seguras e bem toleradas, os efeitos colaterais mais descritos são dores musculares, fraqueza e câimbras. Em casos mais graves, podem ocorrer miotoxicidade, miosite ou hepatite, sendo recomendada a suspensão da droga.

Outras drogas utilizadas no tratamento da hipercolesterolemia, sozinhas ou em associação com as estatinas, são: Ezetimibe, da classe dos inibidores da absorção intestinal de colesterol, e mais recentemente, os inibidores do PCSK-9 (*Pró-Proteína convertase- subtilisina –Kexina* tipo 9).

HIPERTENSÃO: No tratamento da HAS em pacientes com COVID-19, inicialmente houve alguma polêmica em relação à classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e Bloqueadores da Angiotensina (BRA), devido ao mecanismo de entrada do SARS-Cov-2 nas células humanas. No entanto, as Sociedades de Cardiologia consideram seguro o uso dessas classes e com potencial benéfico. São classes terapêuticas com os melhores efeitos em pacientes obesos, com resistência insulínica e com disfunção ventricular e/ou insuficiência renal. Na **Tabela 11** estão as classes e medicações utilizadas no tratamento da HAS.

.....
6 Ordem de potência das estatinas: rosuvastatina > atorvastatina > pitavastatina > sinvastatina > pravastatina
= lovastatina > fluvastatina.

Tabela 11. Drogas usadas para tratar hipertensão.

Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica	
Classes de drogas	Nomes genéricos
Inibidores da enzima conversora da angiotensina:	Captopril, Enalapril, Ramipril, Lisinopril, Perindopril
Bloqueadores do receptor da angiotensina 1:	Losartan, Candesartan, Valsartan, Omelsartan
Bloqueadores de canais de cálcio:	Nifedipina, anlodipina
Beta - betabloqueadores:	Propranolol, atenolol, metoprolol
Diuréticos tiazídicos:	Hidroclorotiazida, clortalidona
Diuréticos poupadores de potássio:	Espironolactona, amilorida

COVID-19: As medidas acima estabelecidas visam estabilizar clinicamente os pacientes obesos em caso de exposição à infecção pelo SARS-CoV-2. Uma vez que, a obesidade deixa o indivíduo mais susceptível à forma grave da COVID-19.

Outro ponto importante nos pacientes com resistência insulínica, diabetes e obesidade é a disfunção endotelial. Espera-se que estes pacientes que tenham o endotélio estabilizado possam ter uma evolução mais favorável, quando infectados. O controle dos fatores de risco melhora a morbimortalidade destes pacientes, independente da infecção pelo SARS-CoV-2, com menos sobrecarga nos órgãos-alvo.

Em relação ao tratamento da COVID-19, a estratégia terapêutica tem se baseado no reconhecimento precoce das complicações e no suporte otimizado para aliviar os sintomas. Até o momento, não existe

tratamento específico que seja comprovadamente eficaz para a COVID-19, principalmente em relação a redução da replicação viral. Na **Tabela 12** seguem as principais recomendações terapêuticas, de acordo com as fases clínicas da COVID-19.

Tabela 12. Estratégias de tratamento da COVID-19 de acordo com a fase clínica da doença.

Fases	Indicações	Sugestões
1	Drogas que possam reduzir replicação viral e melhorar resposta inflamatória	Remdesivir* Anticoagulação profilática*
2	Imunomoduladores	Corticóides, anti-interleucina 6, suplementação de O ₂ , anticoagulação profilática.**
3	Suporte em UTI (Ventilação mecânica quando indicada)	Posição de PRONA, imunomoduladores, suporte hemodinâmico, diálise, ECMO***, anticoagulação plena.****

*Estudos em andamento.

** Ajuste da dose pelo peso e clearance de creatinina (CLCr).

***ECMO (circulação por membrana extracorpórea).

****Quando forte suspeita clínica de TEV ou confirmação de embolia pulmonar ou TVP proximal (ajuste ao peso e CLCr).

A possibilidade da dexametasona ser capaz de reduzir a mortalidade pela COVID-19 despertou a atenção do mundo, o que levou a organização mundial de saúde pedir cautela quanto ao uso do corticoide. Na página oficial do estudo Recovery, da Universidade de Oxford, segundo a publicação, 2104 pacientes receberam corticoide (6mg oral ou intravenosa de dexametasona) por 10 dias, já outros 4321 seguiram com cuidados habituais sem essa medicação. Os dois grupos foram então avaliados seguindo rigorosos critérios de tratamento e o grupo que recebeu

dexametasona teve redução de aproximadamente 35% no risco de morte naqueles em necessidade de ventilação mecânica e 20% naqueles com suporte de oxigênio devido ao SARS-CoV-2. Já em pacientes com a forma leve da doença, não houve benefício.

A possibilidade de seu uso estar relacionado a este ganho é animadora, após divulgação preliminar da pesquisa. Com base nesses resultados, considerando um grupo de oito pacientes em ventilação mecânica, pode-se dizer que uma morte seria evitada pelo tratamento com a dexametasona. O uso do corticóide nas fases iniciais não é indicado e as sociedades de endocrinologia recomendam apenas em casos definidos pela indicação clínica.

O antiviral Remdesivir vem sendo apresentado com resultados favoráveis. É um análogo de nucleotídeo com ação na inibição da RNA polimerase. Não necessita de ajustes para insuficiência hepática ou renal, mas seu uso não é recomendado para pacientes com clearance $< 30\text{mL/min}$. Apresenta como toxicidade a elevação das transaminases (reversível) e insuficiência renal.

Os pacientes obesos apresentam estratégias terapêuticas antes da infecção pela COVID-19 e após a infecção. A medida em que as pesquisas evoluem na COVID-19, alguns tratamentos começam a apresentar resultados favoráveis para todos os grupos de pacientes. Desta forma devem favorecer também a população obesa infectada pelo SARS-CoV-2. A descoberta da vacina, que possa de fato prevenir a COVID-19, é aguardada pela comunidade científica e leiga e nesse intervalo de tempo é importante identificar os tratamentos e comportamentos que possam mudar a evolução desta doença que fez o mundo parar. O momento ideal para usar as medicações, bem como as doses estão sendo propostos a medida que os estudos progridem.

- O tratamento dos pacientes obesos envolve medidas preventivas e comportamentais antes da infecção pelo SARS-CoV-2. Elas visam a perda de peso e a melhora do metabolismo com o combate à resistência insulínica e seus desdobramentos negativos;
- Várias drogas são disponíveis para o tratamento medicamentoso dos pacientes com pré-diabetes, diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HAS;
- Atenção especial deve ser dada ao controle e tratamento do diabetes em situações de doença aguda. O uso de metformina e iSGLT-2 deve ser interrompido em pacientes graves, sendo a insulina o tratamento de escolha intrahospitalar;
- As classes terapêuticas iECA e BRA não devem ser descontinuadas em pacientes com COVID-19.
- O uso da dexametasona vem despontando como uma aplicação promissora a ser utilizada nas fases 2 e 3 da COVID-19. Estudo Recovery em andamento aponta resultados favoráveis ao seu uso.

Neste ano de 2020, o mundo encontra-se forçado a enfrentar duas preocupantes pandemias aparentemente não relacionadas, porém, quando sobrepostas, capazes de provocar resultados temerosos.

A obesidade, assim como a COVID-19, é uma doença pandêmica. Ela acarreta uma série de alterações metabólicas no organismo com prejuízo no sistema imune e em diversos órgãos. Indivíduos obesos têm maior chance de evoluir para forma grave da COVID-19. O SARS-CoV-2 amplifica a resposta inflamatória, já originalmente aumentada em obesos.

Neste e-book foram discutidos, de forma clara e concisa, os principais aspectos fisiopatológicos da COVID-19 e da obesidade, a relação entre estas duas doenças e suas principais repercussões clínicas. O ponto em comum é o estado inflamatório sistêmico. A obesidade é uma doença inflamatória crônica, ocasionada pelo armazenamento progressivo de gordura. Os principais órgãos afetados são o fígado, pulmões, coração, rins e endotélio.

Diante desta pandemia de COVID-19 e considerando todos os aspectos discutidos acima, estratégias de combate à obesidade são urgentes, uma vez que, mesmo os mais jovens, se obesos, apresentam maior risco de morte pela COVID-19. Várias medidas não farmacológicas e farmacológicas fazem parte do arsenal terapêutico na obesidade e suas complicações.

Em relação à COVID-19, enquanto aguardamos a vacina, talvez o melhor tratamento seja aquele que englobe terapias que melhoram as condições metabólicas e cardiovasculares destes pacientes, além de medicações que reduzam a replicação viral, a hiperinflamação e o risco de trombose.

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Básica: Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico*. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. 335 p. ISBN: 978-85-352-8251-1.

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 21 maio 2020 [capturado 7 jun 2020]; 1-9. DOI 10.1056/NEJMoa2015432. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>

Alcocer-Díaz-Barreiro L, Cossio-Aranda J, Verdejo-Paris J, Odin-de-los-Ríos M, Galván-Oseguera H, Álvarez-López H, et. al. COVID-19 y el sistema renina, angiotensina, aldosterona: Una relación compleja. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2020 [capturado 11 jun 2020]; 90(Supl):19-25. DOI 10.24875/ACM.M20000063. Disponível em: http://www.archivoscardiologia.com/frame_esp.php?id=175

Alpert MA. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiology and Evolution of the Clinical Syndrome. *Am J Med Sci* [Internet]. 01 abr 2001 [capturado 7 jun 2020]; 321(4): 225-236. DOI 10.1097/00000441-200104000-00003. Disponível em: [https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629\(15\)34671-1/abstract](https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629(15)34671-1/abstract)

Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar AS. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res* [Internet]. out 2014 [capturado 7 jun 2020]; 164(4):345-356. DOI 10.1016/j.trsl.2014.04.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524414001340>

American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* [Internet]. jan 2019 [capturado 20 jun 2020]; 42(Suppl 1):S29-S33. DOI 10.2337/dc19-S003. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S29

Ananias MANB, Cambraia AV, Calderaro DC. Efeito da posição prona na mecânica respiratória e nas trocas gasosas em pacientes com SDRA grave. *Rev Med Minas Gerais*. 2018; 28(Supl 5):e-S280528.

Apovian CM. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. *Am J Manag Care* [Internet]. jun 2016 [capturado 7 jun 2020]; 22 (Supl. 7):s176-s185. Disponível em: <https://www.ajmc.com/journals/supplement/2016/impact-obesity-interventions-managed-care/obesity-definition-comorbidities-causes-burden>

Armstrong M, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et. al. Liraglutide Safety and Efficacy in Patients With Non-Alcoholic

Steatohepatitis (LEAN): A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *Lancet* [Internet]. 13 fev 2016 [capturado 20 jun 2020]; 387(10019):679-690. DOI 10.1016/S0140-6736(15)00803-X. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00803-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00803-X/fulltext)

Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. dez 2016 [capturado 7 jun 2020]; 45(4):571-579. DOI 10.1016/j.gtc.2016.07.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889855316300693?via%3Dihub>

Baek WK, Sohn S-Y, Mahgoub A, Hage R. A Comprehensive Review of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Cureus* [Internet]. 2020 [capturado em 7 jun 2020]; 12(5). DOI 10.7759/cureus.7943. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/31168-a-comprehensive-review-of-severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2>

Banu N, Panikar SS, Leal LR, Leal AL. Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. *Life Sci* [Internet]. 2020 [capturado 5 jun 2020]; 256(2020):117905. DOI 10.1016/j.lfs.2020.117905. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002432052030655X?via%3Dihub>

Becker R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolys* [Internet]. 2020 [capturado 7 jun 2020]; 50:54-67. DOI 10.1007/s11239-020-02134-3. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02134-3>

Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol* [Internet]. jun 2020 [capturado 18 jun 2020]; 42(Suppl 1):19-20. DOI 10.1111/ijlh.13230. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.13230>

Bhatheja S, Panchal HB, Ventura H, Paul TK. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiologic Factors and Nosologic Reevaluation. *Am J Med Sci* [Internet]. 01 ago 2016 [capturado 7 jun 2020]; 352(2):219-22. DOI 10.1016/j.amjms.2016.05.014. Disponível em: [https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629\(15\)41932-9/fulltext](https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629(15)41932-9/fulltext)

Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. jun 2020 [capturado 19 jun 2020]; 75(23):2950-2973. DOI

10.1016/j.jacc.2020.04.031. Disponível em: <https://www.onlinejacc.org/content/75/23/2950>

Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* [Internet]. 1 jun 1994 [capturado 7 jun 2020]; 93(6):2438-2446. DOI 10.1172/JCI117252. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/117252>.

Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports* [Internet]. 02 abr 2020 [capturado 9 jun 2020]; 2(100113):1-8. DOI 10.1016/j.jhepr.2020.100113. Disponível em: [https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(20\)30047-1/pdf](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(20)30047-1/pdf)

Brandão SCS, Silva ETAGBB, Ramos JOX, Melo LMMP, Sarinho ESC. COVID-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação [Internet]. 1 ed. Recife: [publisher unknown]; maio 2020 [capturado 5 jun 2020]. 65 p. ISBN: 978-65-00-02690-0. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/1FT54wfMEG9TJm5QFjnilpOAKJN_xbJRD/view

Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation Between Blood Glucose and Coronary Mortality Over 33 Years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* [Internet]. jan 2006 [capturado 20 jun 2020]; 29(1):26-31. DOI 10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1405. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/29/1/26.long>

Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* [Preprint] [Internet]. 14 maio 2020 [capturado 8 jun 2020]; DOI 10.2337/dc20-0576. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/05/12/dc20-0576.long>

Canale MP, Villahermosa SM, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, et al. Obesity-Related Metabolic Syndrome: Mechanisms of Sympathetic Overactivity. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2013 [capturado 7 jun 2020]; 2013(865965):1-12. DOI 10.1155/2013/865965. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2013/865965/>

Capurso C, Capurso A. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189112000936>. *Vascul Pharmacol* [Internet]. set-out 2012 [capturado 7 jun 2020]; 57(2-4):91-7. DOI 10.1016/j.vph.2012.05.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189112000936>

Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand?. *Vasc*

Health Risk Manag [Internet]. 01 maio 2019 [capturado 7 jun 2020]; 15:89-100. DOI 10.2147/VHRM.S168946. Disponível em: <https://www.dovepress.com/obesity-paradox-in-cardiovascular-disease-where-do-we-stand-peer-reviewed-article-VHRM>

Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Preprint] [Internet]. 08 jun 2020 [capturado 20 jun 2020]. DOI 10.1016/S1473-3099(20)30434-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30434-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30434-5/fulltext)

Castoldi A, Souza CN, Câmara NOS, Moraes-Vieira PM. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front Immunol* [Internet]. 5 jan 2016 [capturado 8 jun 2020]; 6:637. DOI 10.3389/fimmu.2015.00637. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00637/full>

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et. al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. jan 2018 [capturado 20 jun 2020]; 67(1):328-357. DOI 10.1002/hep.29367. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29367>

Chen X, Xun K, Chen L, Wang Y. TNF- α , a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem Funct* [Internet]. out 2009 [capturado 7 jun 2020]; 27(7):407-16. DOI 10.1002/cbf.1596. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cbf.1596>

Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes (Lond)* [Preprint] [Internet]. 14 maio 2020 [capturado 8 jun 2020]. DOI 10.1038/s41366-020-0597-4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41366-020-0597-4>

Chokshi A, Drosatos K, Cheema FH, Ji R, Khawaja T, Yu S, et al. Ventricular assist device implantation corrects myocardial lipotoxicity, reverses insulin resistance, and normalizes cardiac metabolism in patients with advanced heart failure. *Circulation* [Internet]. 2012 [capturado 7 jun 2020]; 125(23):2844-53. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060889. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.111.060889>

ClinicalTrials.gov [Internet]. US National Library of Medicine; 11 maio 2020. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY); [revisado 2020 Jun 5; capturado 2020 Jun 20]; Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>

Cohen DE. Lipids and the Liver. *Semin Liver Dis* [Internet]. nov 2013 [capturado 20 jun 2020]; 33(4):299-300. DOI 10.1055/s-0033-1358518. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1358518>

Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* [Internet]. 4 jun 2020 [capturado 6 jun 2020]; 135(23):2033-2040. DOI 10.1182/blood.2020006000. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/135/23/2033/454646/COVID-19-and-its-implications-for-thrombosis-and>

Consensus statements [Internet]. International Diabetes Federation; 04 maio 2017. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome; [capturado 20 jun 2020]; Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-%20worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et. al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [Internet]. 07 jan 2020 [capturado 20 jun 2020]; 41(2):255-323. DOI 10.1093/eurheartj/ehz486. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>

Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 19 maio 2020 [capturado 6 jun 2020]; 395(10239):1763-1770. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31189-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31189-2/fulltext)

Cusi K. Role of Obesity and Lipotoxicity in the Development of Nonalcoholic Steatohepatitis: Pathophysiology and Clinical Implications. *Gastroenterology* [Internet]. abr 2012 [capturado 9 jun 2020]; 142(4):711-725. DOI 10.1053/j.gastro.2012.02.003. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(12\)00160-6/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)00160-6/fulltext)

Decousus H, Tapson VF, Bergmann J-F, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et. al. Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients: Findings From the IMPROVE Investigators. *Chest* [Internet]. jan 2011 [capturado 21 jun 2020]; 139(1):69-79. DOI 10.1378/chest.09-3081. Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(11\)60016-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(11)60016-0/fulltext)

DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New

Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* [Internet]. abr 2009 [capturado 20 jun 2020]; 58(4):773-795. DOI 10.2337/db09-9028. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661582/>

Després J-P. Cardiovascular Disease Under the Influence of Excess Visceral Fat. *Crit Pathw Cardiol* [Internet]. 2007 [capturado 5 jun 2020]; 6(2):51-59. DOI 10.1097/HPC.0b013e318057d4c9. Disponível em: https://journals.lww.com/critpathcardio/Abstract/2007/06000/Cardiovascular_Disease_Under_the_Influence_of.3.aspx

Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* [Internet]. 14 nov 2009 [capturado 20 jun 2020]; 374(9702):1677-1686. DOI 10.1016/S0140-6736(09)61457-4. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61457-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61457-4/fulltext)

Diniz ALD, Tomé RAF, Deus CL, Carraro R, Roevers LB, Pinto RMC. Avaliação da reprodutibilidade ultrassonográfica como método para medida da gordura abdominal e visceral. *Radiol Bras* [Internet]. nov/dez 2020 [capturado 8 jun 2020]; 42(6):353-357. DOI 10.1590/S0100-39842009000600007. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842009000600007

Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition From Metabolic Healthy to Unhealthy Phenotypes and Association With Cardiovascular Disease Risk Across BMI Categories in 90 257 Women (The Nurses' Health Study): 30 Year Follow-Up From a Prospective Cohort Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. set 2018 [capturado 9 jun 2020]; 6(9):714-724. DOI 10.1016/S2213-8587(18)30137-2. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(18\)30137-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30137-2/fulltext)

Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* [Internet]. jun 2017 [capturado 8 jun 2020]; 13(4):851-863. DOI 10.5114/aoms.2016.58928. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5507106/>

Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 [capturado 7 jun 2020]; 960:1-17. DOI 10.1007/978-3-319-48382-5_1. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-48382-5_1

Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease.

Gastroenterology [Internet]. Maio 2020 [capturado 9 jun 2020]; 158(7):1999-2014. DOI 10.1053/j.gastro.2019.11.312. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508520301712>

Fara MG, Stein LK, Skliut M, Morgello S, Fifi JT, Dhamoon MS. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. J Thromb Haemost [Preprint] [Internet]. 28 maio 2020 [capturado 6 jun 2020]. DOI 10.1111/jth.14938. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fjth.14938>

Ferranini E. Is Insulin Resistance the Cause of the Metabolic Syndrome?. Ann Med [Internet]. 2006 [capturado 20 jun 2020]; 38(1):42-51. DOI 10.1080/07853890500415358. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890500415358>

Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et. al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest [Internet]. 2014 [capturado 20 jun 2020]; 124(2):499-508. DOI 10.1172/JCI72227. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/72227>

Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. abr 2006 [capturado 16 jun 2020]; 50(2):216-229. DOI 10.1590/S0004-27302006000200008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200008

Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments: Association with Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. Circulation [Internet]. 03 jun 2007 [capturado 7 jun 2020]; 116(1):39-48. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>

Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert J-M. Obes Facts. Obesity: The Gateway to Ill Health – an EASO Position Statement on a Rising Public Health, Clinical and Scientific Challenge in Europe [Internet]. 2013 [capturado 5 jun 2020]; 6:117-120. DOI 10.1159/000350627. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/350627>

Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus Drive Immune Dysfunction, Infection Development, and Sepsis Mortality. J Leukoc Biol [Internet]. set 2018 [capturado 8 jun 2020]; 104(3):325-534. DOI 10.1002/JLB.5VMR0118-021RR. Disponível em: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/JLB.5VMR0118-021RR>

Gao F, Zheng KI, Wang X-B, Sun Q-F, Pan K-H, Wang T-Y, et al. Obesity is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care* [Preprint] [Internet]. 14 maio 2020 [capturado 8 jun 2020]; DOI 10.2337/dc20-0682. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/05/12/dc20-0682.article-info>

Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [capturado 20 jun 2020]; 358:580-591. DOI 10.1056/NEJMoa0706245. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706245>

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et. al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 13 jul 2019 [capturado 20 jun 2020]; 394(10193):121-130. DOI 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31149-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31149-3/fulltext)

Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating Mononuclear Cells in the Obese Are in a Proinflammatory State. *Circulation* [Internet]. 21 set 2004 [capturado 8 jun 2020]; 110(12):1564-1571. DOI 10.1161/01.CIR.0000142055.53122.FA. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000142055.53122.fa>

Gharaibeh NE, Rahhal MN, Rahimi L, Ismail-Beigi F. SGLT-2 inhibitors as promising therapeutics for non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology, clinical outcomes, and future directions. *Diab Metab Syndr Obes* [Internet]. 2019. 2019:12:1001-1012. DOI 10.2147/DMSO.S212715. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6613609/>

Glenn DJ, Cardema MC, Ni W, Zhang Y, Yeghiazarians Y, Grapov D, et al. Cardiac steatosis potentiates angiotensin II effects in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 15 Feb 2015 [capturado 7 jun 2020]; 308(4):H339-H350. DOI 10.1152/ajpheart.00742.2014. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00742.2014>

Goslan CJ, Baretta GAP, Souza HGP, Orsi BZ, Zanoni ECA, Lopes MAG, et al. Profilaxia da trombose venosa profunda em cirurgia bariátrica: estudo comparativo com doses diferentes de heparina de baixo peso molecular. *J Vasc Bras* [Internet]. jan-mar 2018 [capturado 6 jun 2020]; 17(1):26-33. DOI 10.1590/1677-5449.008417. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492018000100026&lng=pt&tlng=pt

Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients

with diabetes in times of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. mai-jun 2020 [capturado 21 jun 2020]; 14(3):211-212. DOI 10.1016/j.dsx.2020.03.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120300424?via%3Dihub>

Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, Van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* [Internet]. jun 2004 [capturado 20 jun 2020]; 203(2):631-637. DOI 10.1002/path.1570. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1570>

Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et. al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [capturado 20 jun 2020]; 372:2197-2206. DOI 10.1056/NEJMoa1414266. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414266>

Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intens Care Med* 2020 [Internet]. 2020 [capturado 7 jun 2020]; 46:1089-1098. DOI:10.1007/s00134-020-06062-x. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-06062-x>

Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [capturado 20 jun 2020]; 359:1577-1598. DOI 10.1056/NEJMoa0806470. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0806470>

Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* [Internet]. 2010 [capturado 7 jun 2020]; 11:11-8. DOI 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>

Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 [capturado 20 jun 2020]; 43(Suppl 1):S1-S2. DOI 10.2337/dc20-Sint. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S1

Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. 2020 [revisado em 1 jul 2020; capturado 1 jul 2020]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Kahn CR. The Molecular Mechanism of Insulin Action. *Ann Rev*

Med [Internet]. 1985 [capturado 20 jun 2020]; 36:429-451. DOI 10.1146/annurev.me.36.020185.002241. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.me.36.020185.002241>

Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin: Diabetes Melito. 14 ed. Porto Alegre: Artmed; 2009. 9, Mecanismos moleculares da ação da insulina e metabolismo da glicose e dos lipídeos.

Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of Obesity with Disease Severity among Patients with COVID-19. Obesity [Preprint] [Internet]. 30 abr 2020 [capturado 6 jun 2020]. DOI 10.1002/oby.22859. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.22859>

Kang YS. Obesity Associated Hypertension: New Insights Into Mechanism. Electrolyte Blood Press [Internet]. dez 2013 [capturado 7 jun 2020]; 11(2):46-52. DOI 10.5049/EBP.2013.11.2.46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950225/>

Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet [Internet]. 30 abr 2020 [capturado 8 jun 2020]; 395(10236):1544-1545. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31024-2. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31024-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31024-2/fulltext)

Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med [Internet]. 2016 [capturado 20 jun 2020]; 374:1321-1331. DOI 10.1056/NEJMoa1506930. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1506930>

Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res [Internet]. jul 2020 [capturado 20 jun 2020]; 191:145-147. DOI 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301201>

Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. Nutrients [Internet]. abr 2013 [capturado 7 jun 2020]; 5(4):1218-40. DOI 10.3390/nu5041218. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705344/>

Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. Circulation [Internet]. 2016 [capturado 7 jun 2020]; 133:1104-14. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/>

CIRCULATIONAHA.115.020406

Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* [Internet]. jun 2020 [capturado 19 jun 2020]; 189(5):846-847. DOI 10.1111/bjh.16727. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16727>

Kruglikov IL, Scherer PE. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity* (Silver Spring) [Preprint] [Internet]. 27 abr 2020 [capturado 8 jun 2020]. DOI 10.1002/oby.22856. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.22856>

Lakkis JJ, Weir MR. Obesity and Kidney Disease. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. jul-ago 2018 [capturado 20 jun 2020]; 61(2):157-167. DOI 10.1016/j.pcad.2018.07.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062018301282?via%3Dihub>

Landeocho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients* [Internet]. nov 2019 [capturado 8 jun 2020]; 11(11):2664. DOI 10.3390/nu11112664. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893824/>

Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies – EASO Can Lead the Way. *Obes Facts* [Internet]. 2017 [capturado 7 jun 2020]; 10(5):483–492. DOI 10.1159/000480525. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/480525>

Lindahl SGE. Using the prone position could help to combat the development of fast hypoxia in some patients with COVID-19. *Acta Paediatr* [Preprint] [Internet]. 2 jun 2020 [capturado 6 jun 2020]. DOI 10.1111/apa.15382. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fapa.15382>

Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage. *J Diabetes Investig* [Internet]. nov 2014 [capturado 7 jun 2020]; 5(6):623-34. DOI 10.1111/jdi.12250. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.12250>

Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* [Preprint] [Internet]. 2020 [capturado 7 jun 2020]. DOI 10.1111/jth.14869. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14869>

Lutz C, Maher L, Lee C, Kang W. COVID-19 preclinical models: human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice. *Hum Genomics* [Internet]. 2020 [capturado 11 jun 2020]; 14(20):1-11. DOI 10.1186/s40246-020-00272-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269898/>

Maffetone PB, Laursen PB. The Perfect Storm: Coronavirus (Covid-19) Pandemic Meets Overfat Pandemic. *Front Public Heal* [Internet]. 2020 [capturado 5 jun 2020]; 8(135):1–6. DOI 10.3389/fpubh.2020.00135. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00135/full>

Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia?. *J Thromb Haemost* [Internet]. abr 2020 [capturado 6 jun 2020]; 18:1511-1513. DOI 10.1111/jth.14818. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14818>

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nhuck MA, et. al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 [capturado 20 jun 2020]; 375:311-322. DOI 10.1056/NEJMoa1603827. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603827>

Mauad FM, Chagas-Neto FA, Benedeti ACGS, Nogueira-Barbosa MH, Muglia VF, Carneiro AAO, et al. Reprodutibilidade da avaliação da gordura abdominal pela ultrassonografia e tomografia computadorizada. *Radiol Bras* [Internet]. 2017 [capturado 8 jun 2020]; 50(3):141-147. DOI 10.1590/0100-3984.2016.0023. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842017000300141&lng=en&tlng=en

McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 [capturado 5 jun 2020]; 19(2020): 102537. DOI 10.1016/j.autrev.2020.102537. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997220300926?via%3Dihub>

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 28 mar 2020 [capturado 7 jun 2020]; 395:1033–34.2. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30628-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30628-0.pdf)

Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions—but do we have the will?. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 [capturado 8 jun 2020]; 107(4):833-839. 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)

Melo LC, Silva MAM, Calles ACN. Obesidade e função pulmonar: uma revisão sistemática. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. jan-mar 2014 [capturado em 6 jun 2020]; 12(1):120-125. DOI 10.1590/S1679-45082014RW2691. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082014000100023

Messina F, Giombini E, Agrati C, Vairo F, Bartoli TA, Moghazi SA, et. al. COVID-19: viral-host interactome analyzed by network based-approach model to study pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *J Transl Med* [Internet]. 2020 [capturado 11 jun 2020]; 18(233):1-20. DOI 10.1186/s12967-020-02405-w. Disponível em: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02405-w>

Middeldorp S, Coppens M, Van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Preprint] [Internet]. 05 maio 2020 [capturado 6 jun 2020]. DOI 10.1111/jth.14888. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14888>

Mirabelli M, Chiefari E, Puccio L, Foti DP, Brunetti A. Potential Benefits and Harms of Novel Antidiabetic Drugs during COVID-19 Crisis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. maio 2020 [capturado 20 jun 2020]; 17(10):3664. DOI 10.3390/ijerph17103664. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277613/>

Mory PB, Crispim F, Freire MBS, Salles JEN, Valério CM, Godoy-Matos AF, et. al. Phenotypic Diversity in Patients With Lipodystrophy Associated With LMNA Mutations. *Eur J Endocrinol* [Internet]. set 2012 [capturado 20 jun 2020]; 167(3):423-431. DOI 10.1530/EJE-12-0268. Disponível em: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/167/3/423.xml>

Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [capturado 20 jun 2020]; 318:E736-E741. DOI 10.1152/ajpendo.00124.2020. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00124.2020>

Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease: Current and Future Therapies. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 30 mar 2010 [capturado 7 jun 2020]; 55(13):1283-99. DOI 10.1016/j.jacc.2010.01.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971000286X?via%3Dihub>

Neerukonda SN, Katneni U. A Review on SARS-CoV-2 Virology, Pathophysiology, Animal Models, and Anti-Viral Interventions.

Pathogens [Internet]. 2020 [capturado 7 jun 2020]; 9(426):1–22. DOI 10.3390/pathogens9060426. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32485970>

Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SL, Ekkens M, Utter AC, Butterworth DE, et al. Influence of Obesity on Immune Function. *J Am Diet Assoc* [Internet]. mar 1999 [capturado 8 jun 2020]; 99(3):294–299. DOI 10.1016/S0002-8223(99)00077-2. Disponível em: [https://jandonline.org/article/S0002-8223\(99\)00077-2/fulltext](https://jandonline.org/article/S0002-8223(99)00077-2/fulltext)

Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff Jr DC. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2011 [capturado 7 jun 2020]; 5(2):105–13. DOI 10.1016/j.jacl.2011.02.001. Disponível em: [https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(11\)00027-4/fulltext](https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(11)00027-4/fulltext)

Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. jan 2020 [capturado em 8 jun 2020]; 182(1), G1–G32. DOI 10.1530/EJE-19-0893. Disponível em: <https://ejebioscientifica.com/view/journals/eje/182/1/EJE-19-0893.xml>

Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* [Internet]. 24 abr 2020 [capturado 7 jun 2020]; 00:1–9. DOI 10.1111/ajt.15941. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fajt.15941>

Petersen MC, Schuman GI. 2018 Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev* 98: 2133–2223, 2018. 01 out 2018 [capturado 9 jun 2020]; 98(4):2133–2223. DOI 10.1152/physrev.00063.2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/>

Porfida A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* [Internet]. jun 2020 [capturado 20 jun 2020]; 18(6):1516–1517. DOI 10.1111/jth.14842. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14842>

Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects?. *ThrombHaemost* [Internet]. 2017 [capturado 7 jun 2020]; 117(3):437–444. DOI 10.1160/TH16-08-0620. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1160/TH16-08-0620.pdf>

Rasslan Z, Stirbulov R, Lima CAC, Saad Júnior R. Função pulmonar e obesidade. *Rev Bras Clin Med*. 2009; 7:36–39.

Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Botucatu. Comissão de Profilaxia em Tromboembolia Venosa (CPTEV). Recomendações para Manejo de Anticoagulantes em Pacientes Internados COVID+. abr 2020.

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 22 abr 2020 [capturado 6 jun 2020]; 323(20):2052-2059. DOI 10.1001/jama.2020.6775. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>

Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. mar 2020 [capturado 7 jun 2020]; 16, 177-189. DOI 10.1038/s41574-019-0310-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0310-7>

Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019?. *Obesity* (Silver Spring) [Preprint] [Internet]. 2020 [capturado 8 jun 2020]. DOI 10.1002/oby.22843. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.22843>

Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et. al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results From the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. nov 2019 [capturado 20 jun 2020]; 157:107843. DOI 10.1016/j.diabres.2019.107843. Disponível em: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(19\)31230-6/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(19)31230-6/fulltext)

Schutz DD, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et. al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* [Internet]. 2019 [capturado 7 jun 2020];12:40-66. DOI 10.1159/000496183. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/496183>

Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin Dosing at Extremes of Weight: Literature Review and Dosing Recommendations. *Ann Pharmacother* [Internet]. set 2018 [capturado 7 jun 2020]; 52(9):898-909. DOI 10.1177/1060028018768449. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1060028018768449?journalCode=aopd>

Seidel AC, Mangolim AS, Rossetti LP, Gomes JR, Miranda Júnior F. Prevalência de insuficiência venosa superficial dos membros inferiores

em pacientes obesos e não obesos. J Vasc Bras [Internet]. jun 2011 [capturado em 6 jun 2020]; 10(2):124-130. DOI 10.1590/S1677-54492011000200006. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492011000200006&lng=pt&tln g=pt

Seravalle G, Grass G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res [Internet]. ago 2017 [capturado 7 jun 2020]; 122:1-7. DOI 10.1016/j.phrs.2017.05.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661817304620?via%3Dihub>

Silva Junior GB, Bentes ACSN, Daher EF, Matos SMA. Obesity and kidney disease. J Bras Nefrol [Internet]. jan-mar 2017 [capturado 20 jun 2020]; 39(1):65-69. DOI 10.5935/0101-2800.20170011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002017000100065

Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity [Preprint] [Internet]. 09 abr 2020 [capturado 21 jun 2020]. DOI 10.1002/oby.22831. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.22831>

Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. Prague Med Rep [Internet]. 2015 [capturado 7 jun 2020]; 116(2):87-111. DOI 10.14712/23362936.2015.49. Disponível em: https://pmr.lf1.cuni.cz/media/pdf/pmr_2015116020087.pdf

Snyder S, Turner GA, Turner A. Obesity-related Kidney Disease. Prim Care Clin Office Pract [Internet]. dez 2014 [capturado 20 jun 2020]; 41(4):875-893. DOI 10.1016/j.pop.2014.08.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095454314000943?via%3Dihub>

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2019. 113(4). DOI 10.5935/abc.20190204. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-prevencao-cardiovascular-portugues.pdf>

Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta terapêutica em pessoas com diabetes e hipertensão arterial - Posicionamento Oficial SBD nº 03/2020. 2020 [capturado em 20 jun 2020]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/>

Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o Novo Coronavírus nº 14: Dexametasona no Tratamento da COVID-19. 16 jun 2020 [capturado 21 jun 2020]. Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/137/2020/06/f590ba9a-f0faf1a1490ef0b5f945b9c136dceba586b6fa18b86852927fe72b54.pdf>

Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased Survival of Subjects With Elevated Liver Function Tests During a 28-year Follow-Up. *Hepatology* [Internet]. fev 2010 [capturado 9 jun 2020]; 51(2):595-602. DOI 10.1002/hep.23314. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.23314>

Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* [Internet]. fev 1993 [capturado 20 jun 2020]; 16(2):434-444. DOI 10.2337/diacare.16.2.434. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/16/2/434>

Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, Avery L, Aribisala B, Caslake M, et. al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care* [Internet]. maio 2016 [capturado 20 jun 2020]; 39(5):808-815. DOI 10.2337/dc15-1942. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/39/5/808>

Störchle P, Mueller W, Sengeis M, Ahammer H, Fürhapter-Rieger A, Bachl N, et al. Standardized Ultrasound Measurement of Subcutaneous Fat Patterning: High Reliability and Accuracy in Groups Ranging from Lean to Obese. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. fev 2020 [capturado 8 jun 2020]; 43(2):427-438. DOI 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.014. Disponível em: [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(16\)30315-5/fulltext](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(16)30315-5/fulltext)

Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* [Internet]. maio 2020 [capturado 7 jun 2020]; 18(5):1094-1099. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14817>

Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. maio 2020 [capturado 7 jun 2020]; 18(5):1023-1026. DOI 10.1111/jth.14810. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14810>

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*

[Internet]. 2008 [capturado 20 jun 2020]; 358:2560-2572. DOI 10.1056/NEJMoa0802987. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0802987>

The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 26 jun 2010 [capturado 20 jun 2020]; 375:2215-2222. DOI 10.1016/S0140-6736(10)60484-9. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60484-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60484-9/fulltext)

The WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* [Internet]. 01 out 2019 [capturado 7 jun 2020]; 7(10): e1332–e1345. DOI 10.1016/S2214-109X(19)30318-3. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(19\)30318-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(19)30318-3/fulltext)

Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 21 set 2006 [capturado 7 jun 2020]; 6(10):772–783. DOI 10.1038/nri1937. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/16998510>

Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod MT, Maynard GA, Montori VM, et. al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 jan 2012 [capturado 21 jun 2020]; 97(1):16-38. DOI 10.1210/jc.2011-2098. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/1/16/2833111>

Underwood PC, Adler GK. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. fev 2013 [capturado 20 jun 2020]; 15(1):59-70. DOI 10.1007/s11906-012-0323-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11906-012-0323-2>

Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* [Internet]. 02 maio 2020 [capturado 7 jun 2020]; 395(10234):1417-1418. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext)

Villalobos JAC. Obesity: the real pandemic of the 21st century. *Cir Cir* [Internet]. 2016 [capturado 8 jun 2020]; 84(5):351-355. DOI 10.1016/j.circen.2016.08.013. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-cirugia-cirujanos-english-edition--237-articulo-obesity-real-pandemic-21st-century-S244405071630078X>

Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 [capturado 20 jun 2020]; 9:613. DOI 10.3389/fendo.2018.00613. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205949/>

Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 01 mar 2019 [capturado 7 jun 2020]; 92:71-81. DOI 10.1016/j.metabol.2018.11.005. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(18\)30244-0/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(18)30244-0/fulltext)

Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, et al. Alveolar Macrophage Activation and Cytokine Storm in the Pathogenesis of Severe COVID-19. *Research Square [Preprint]* [Internet]. 2020 [capturado 7 jun 2020]. DOI 10.21203/rs.3.rs-19346/v1. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-19346/v1>

Wang Y, Zhang D, Guanhua D, Du R, Zhao J, Jin Y, et. al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet* [Internet]. 16 maio 2020 [capturado 20 jun 2020]; 395:1569-1578. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31022-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31022-9.pdf)

World Health Organization. Obesity and Overweight [Internet]. 01 abr 2020 [capturado 8 jun 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) [Internet]. 2 ed. Hong Kong: World Health Organization; 2004 [capturado 7 jun 2020]. 252 p. ISBN: 92-4-120894-5. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/.

Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [capturado 20 jun 2020]; 94:91-95. DOI 10.1016/j.ijid.2020.03.017. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30136-3/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30136-3/pdf)

Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infection* [Internet]. 2020 [capturado 11 jun 2020]; 80(2020):607-613. DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30165-1/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30165-1/pdf)

Zhande R, Mitchell JJ, Wu J, Sun XJ. Molecular Mechanism of Insulin-Induced Degradation of Insulin Receptor Substrate 1. *Mol Cell Biol* [Internet]. fev 2002 [capturado 20 jun 2020]; 22(4):1016-1026. DOI 10.1128/mcb.22.4.1016-1026.2002. Disponível em: <https://mcb.asm.org/content/22/4/1016.long>

Zheng KI, Gao F, Wang X-B, Sun Q-F, Pan K-H, Wang T-Y, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* [Internet]. Jul 2020 [capturado 20 jun 2020]; 108:154244. DOI 10.1016/j.metabol.2020.154244. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166301/>

Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* [Internet]. jun 2020 [capturado 18 jun 2020]; 7(6):998-1002. DOI:10.1093/nsr/nwaa041. Disponível em: <https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/998/5804736>

Zhou Y-J, Zheng KI, Wang X-B, Yan H-D, Sun Q-F, Pan K-H, et al. Younger Patients With MAFLD Are at Increased Risk of Severe COVID-19 Illness: A Multicenter Preliminary Analysis. *J Hepatol* [Preprint] [Internet]. 26 abr 2020 [capturado 9 jun 2020]. DOI 10.1016/j.jhep.2020.04.027. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195041/>

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel E, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [capturado 20 jun 2020]; 373(22):2117-2128. DOI 10.1056/NEJMoa1504720. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504720?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

*As figuras 4,5 e 9 foram criadas com BioRender.co

AUTORES

SIMONE BRANDÃO

 dra.simonebrandao

EMMANUELLE GODOI

 emmanuellegodoi

LÚCIA CORDEIRO

 endocrinologistape

CAMILA BEZERRA

 camilasbezerra

JÚLIA XAVIER

 julia_xavier

GUSTAVO FREITAS

 gustav.freitas

ESDRAS MARQUES

DESIGN E DIAGRAMAÇÃO

MARIOLA COMUNICAÇÃO

 mariolacomunicacao

OBESIDADE E RISCO DE COVID-19 GRAVE

Simone Cristina Soares Brandão, Emmanuelle Tenório
Albuquerque Godoi, Lúcia Helena de Oliveira Cordeiro, Camila
Silva Bezerra, Júlia de Oliveira Xavier Ramos, Gustavo Freitas
Alves de Arruda, Esdras Marques Lins

ISBN 978-65-00-05032-5

Recife: 2020