

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**FABRICYA ROBERTA DA SILVA**

**A OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO DA COVID-19 GRAVE: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Vitória de Santo Antão

2022

**FABRICYA ROBERTA DA SILVA**

**A OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO DA COVID-19 GRAVE: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

TCC apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharelado em Nutrição.

**Orientador(a):** Professor Dr. Sebastião Rogério de Freitas Silva

Vitória de Santo Antão

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Fabricya Roberta da.

A obesidade como fator de risco da COVID-19 grave: uma revisão sistemática / Fabricya Roberta da Silva. - Vitória de Santo Antão, 2022.  
44 p. : il.

Orientador(a): Sebastião Rogério de Freitas Silva  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Nutrição - Bacharelado, 2022.  
Inclui referências.

1. Obesidade. 2. COVID-19. 3. Fenômenos Fisiológicos da Nutrição. I. Silva, Sebastião Rogério de Freitas. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

**FABRICYA ROBERTA DA SILVA**

**A OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO DA COVID-19 GRAVE: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

TCC apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de bacharelado em Nutrição.

Aprovado em: 25/05/2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Sebastião Rogério de Freitas  
Silva (Orientador) Universidade  
Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Michele Galindo de Oliveira  
(Examinador Interno) Universidade Federal  
de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Matilde Cesiana da Silva (Examinador  
Interno) Universidade Federal de  
Pernambuco

Dedico aos meus pais e ao meu noivo,  
os quais sempre me apoiaram  
em todo o processo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por sempre me proteger e me orientar em toda jornada, por toda força em cada passo dado. Sem Ele, nada seria possível!

Aos meus pais, Flávio Wellington e Maria Elizabete, por todo amor e carinho, por desde sempre me apoiarem nos estudos e nas escolhas da minha vida, por toda educação proporcionada, e também por toda paciência nos momentos mais difíceis. Meu amor por vocês é incondicional, obrigada por tudo!

Ao meu noivo, Rafael, que sempre esteve presente, com toda atenção e carinho em todo processo. Ele que compartilhou momentos de tranquilidade, tornando tudo mais leve, além de sempre me motivar a persistir mesmo em circunstâncias difíceis. Sou grata por toda paciência, inclusive nos momentos mais conturbados. Obrigada por todo amor e por estar sempre presente!

Agradeço a minha amiga, Jennifer Alves, por ter compartilhado os diversos momentos comigo durante a graduação, além de ter vivenciado de perto essa reta final ao meu lado, me ajudando na elaboração deste trabalho. Sou muito grata por sua amizade, cuidado e carinho. Obrigada, minha amiga!

Aos meus irmãos, Flávia Priscilla e Fagny Washington, que proporcionaram momentos de descontração e leveza, especialmente, nos momentos difíceis e desafiadores no decorrer dessa jornada.

Ao meu orientador professor Dr. Sebastião Rogério de Freitas Silva agradeço por toda orientação e contribuição nesse trabalho, pelas dúvidas solucionadas e por toda disponibilidade durante essa jornada.

À Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro Acadêmico de Vitória (CAV), pela oportunidade de vivenciar tudo isso.

À todos meus amigos da graduação de Nutrição, conheci pessoas incríveis que tornaram tudo mais leve.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que de certa forma contribuíram direta ou indiretamente para a concretização desse trabalho.

A todos (as), muito obrigada!

*“A grande conquista é o resultado de pequenas  
vitórias que passam despercebidas.”*

*Paulo Coelho*

## RESUMO

A obesidade é uma epidemia que acomete milhões de pessoas no mundo e tem sido considerada um potente fator de risco para desenvolver o COVID-19 grave, assim como, para o desencadeamento de complicações que possam evoluir ao óbito. Por tal fato, compreender os diversos processos fisiopatológicos associados a essas duas pandemias é crucial para intervenções terapêuticas adequadas. Em vista disso, o objetivo desse estudo foi investigar a relação da obesidade como fator de risco para o desenvolvimento do COVID-19, assim como os processos fisiopatológicos associados. Este estudo consistiu em uma revisão sistemática, com busca de artigos em inglês, português e espanhol, estruturada por meio da estratégia PECO. A busca dos artigos foi realizada em três bases eletrônicas, PubMed, Scielo e Google Scholar, entre maio de 2021 a abril de 2022. Os critérios de inclusão adotados foram: periodicidade dos últimos três anos (2019- 2022); artigos científicos completos e originais; investigações que estavam de acordo com o tema. Os critérios de exclusão foram: revisões bibliográficas, resenhas, cartas editoriais; artigos científicos incompletos; estudos duplicados; dissertações e teses; artigos que estavam em desconformidade com a pergunta norteadora do estudo. A seleção de estudos resultou em dez estudos, de modo que todos associaram a obesidade a casos graves de COVID-19, destes dois associaram a necessidade de intubação; três à necessidade de ventilação mecânica; dois estudos associaram à lesão e doença pulmonar; um estudo à lesão miocárdica e ao tromboelismo; e oito à mortalidade por COVID-19. Em vista disso, constata-se que a obesidade é extremamente ligada ao prognóstico grave do COVID-19, inclusive casos de mortalidade.

Palavras- chave: obesidade; COVID-19 grave; processos fisiopatológicos.

## **ABSTRACT**

Obesity is an epidemic that affects millions of people worldwide and has been considered a potent risk factor for developing severe COVID-19, as well as for triggering complications that can lead to death. For this reason, understanding the different pathophysiological processes associated with these two pandemics is crucial for adequate therapeutic interventions. In view of this, the objective of this study was to investigate the relationship between obesity as a risk factor for the development of COVID-19, as well as the associated pathophysiological processes. This study consisted of a systematic review, searching for articles in English, Portuguese and Spanish, structured through the PECO strategy. The search for articles was carried out in three electronic databases, PubMed, Scielo and Google Scholar, between May 2021 and April 2022. The inclusion criteria adopted were: periodicity of the last three years (2019-2022); complete and original scientific articles; investigations that were in line with the theme. Exclusion criteria were: bibliographic reviews, reviews, editorial letters; incomplete scientific articles; duplicate studies; dissertations and theses; articles that were in disagreement with the guiding question of the study. The selection of studies resulted in ten studies, so that all associated obesity with severe cases of COVID-19, of these two associated the need for intubation; three to the need for mechanical ventilation; two studies associated lung injury and disease; a study on myocardial injury and thromboelism; and eight to mortality from COVID-19. In view of this, it appears that obesity is extremely linked to the severe prognosis of COVID-19, including cases of mortality.

Keywords: obesity; severe COVID-19; pathophysiological processes.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de identificação do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.....	27
---	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Informações dos estudos incluídos na revisão.....	29
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ang II angiotensina II

DNA Ácido Desoxirribonucleico

ECA2 Enzima Conversora de Angiotensina 2

IMC Índice de Massa Corporal

IAM Infarto Agudo do Miocárdio

IL-6 interleucina -6

LRA Lesão Renal Aguda

OMS Organização Mundial de Saúde

oxLDL lipoproteína oxidada de baixa densidade

PCR Proteína C-reativa

PUBMED Publisher Medline

RNA Ácido Ribonucleico

SCIELO Scientific Electronic Library Online

SNC Sistema Nervoso Central

SARS-CoV-2 Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Grave

TEV Tromboembolismo Venoso

TNF- $\alpha$  Fator de Necrose Tumoral Alfa

UTI Unidades de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Geral .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Específicos .....</b>	<b>15</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Obesidade: conceitos e aspectos epidemiológicos.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Mecanismos Fisiopatológicos da Obesidade .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3 COVID-19 e a relação da obesidade como fator de risco .....</b>	<b>19</b>
<b>3.4 Processos fisiopatológicos presentes em pacientes com obesidade e COVID-19.....</b>	<b>21</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>24</b>
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
<b>5.1 Identificação da pergunta da pesquisa .....</b>	<b>25</b>
<b>5.2 Escolha da base de dados.....</b>	<b>25</b>
<b>5.3 Delimitação dos descritores.....</b>	<b>26</b>
<b>5.4 Critérios de inclusão de estudos .....</b>	<b>26</b>
<b>5.5 Critérios de exclusão de estudos .....</b>	<b>26</b>
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) revelou um aumento expressivo das taxas de obesidade, o que tem acometido cerca de 650 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2021; MARTELLETO *et al.*, 2021). A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura visceral, o que acarreta diversos prejuízos à saúde. Essa doença crônica e inflamatória consiste em um fator agravante para o desenvolvimento de diversas comorbidades, como diabetes e hipertensão. Além disso, ocasionam graves alterações metabólicas, sérios problemas respiratórios e locomotores (SANTANA; PIRES; SCHUENGUE, 2018; MARTELLETO *et al.*, 2021).

A obesidade é resultante de vários fatores, no entanto, o elevado consumo calórico e a ausência de atividade física são considerados também aspectos de grande influência para o seu aparecimento (MENDONÇA; ANJOS, 2004; GALDINO *et al.*, 2020). Atualmente, a obesidade pode ser configurada como uma das mais importantes desordens nutricionais, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (WANDERLEY; FERREIRA, 2010; RITCHIE; ROSER, 2021).

Por sua elevada gravidade, diversas evidências científicas têm demonstrado a relação da obesidade com os fatores de alto risco para desenvolver a COVID-19. Associado a isso, as pessoas com obesidade são mais propensas a serem infectadas, a apresentarem mais complicações e a evoluírem para morte (BANERJEE *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; SIMONNET *et al.*, 2020; PETRILLI *et al.*, 2020; LIGHTER *et al.*, 2020; MARTELLETO *et al.*, 2021). Ademais, estudos também apontam que pacientes com obesidade estão mais suscetíveis à hospitalização quando comparados a pacientes com peso normal. Dentre as comorbidades mais frequentes em casos de COVID-19 que foram hospitalizados, a obesidade compreende a 48,3% das ocorrências (PETRAKIS *et al.*, 2020; SANYAOLU *et al.*, 2020).

Vale ressaltar que em pacientes obesos, o excesso de gordura causa disfunção do sistema imunológico, o que impede a regulação da resposta imune. Junto a isso, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode acentuar a inflamação, favorecendo a liberação de uma quantidade exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, o que culmina em estado de hiperinflamação, com danos severos aos diversos sistemas (Brandão *et al.*, 2020). Essa inflamação pode produzir disfunção metabólica e, conseqüentemente

desencadear outras patologias, as quais também têm sido consideradas fatores de risco para COVID-19 (PETROVA *et al.*, 2020; MUSCOGIURI *et al.*, 2020; SATTAR *et al.*, 2020).

Além desses aspectos, outros mecanismos fisiopatológicos estão relacionados a esses pacientes, o que demonstra a necessidade de entender todos os fatores associados ao desencadeamento dessas doenças, inclusive aqueles que resultam na condição mais grave da COVID-19. Essa elucidação gera subsídios para a delimitação de estratégias para o tratamento dessas pandemias, uma vez que existem dificuldades enfrentadas quanto ao manejo desses pacientes. Alertas têm sido levantadas quanto às limitações e o despreparo dos sistemas de saúde para lidar com as elevadas incidências de pacientes obesos (PRADO *et al.*, 2019; SIPPEL *et al.*, 2014; MARTELLETO *et al.*, 2021).

Frente a essas dificuldades, e como, por si só, a obesidade desencadeia um descontrolado processo inflamatório, juntamente com a alteração de diversos sistemas, até mesmo o imunológico, pessoas com obesidade tendem a apresentar elevada propensão no desenvolvimento da COVID-19, assim como complicações que podem ocasionar a morte.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Investigar a relação da obesidade como fator de risco para o desenvolvimento da COVID-19 grave.

### **2.2 Específicos**

- Identificar estudos que relacionem casos graves da COVID-19 em indivíduos com obesidade;
- Reconhecer os processos fisiopatológicos desencadeados pelos pacientes com obesidade e COVID-19;

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Obesidade: conceitos e aspectos epidemiológicos

A obesidade, uma das mais importantes desordens nutricionais, é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, a qual acomete a saúde dos indivíduos, tendo como consequência o comprometimento respiratório, alterações metabólicas e fisiológicas, assim como prejuízos no sistema locomotor (PEREIRA *et al.*, 2003; WANDERLEY; FERREIRA, 2007; RITCHIE; ROSER, 2021). Além disso, essa doença contribui para o desenvolvimento de diversas comorbidades como cardiopatias, diabetes, hipertensão, assim como alguns tipos de câncer (JIANG *et al.*, 2016).

A predisposição genética é considerada um dos fatores que causam à obesidade, entretanto, a grande incidência dessa doença está principalmente associada ao estilo de vida, bem como ao padrão alimentar das pessoas. A inatividade física e a alimentação inadequada ao longo da vida resultam no excesso de peso corporal e no acúmulo de gordura, o que desencadeia um processo inflamatório crônico e afeta diretamente o sistema imunológico do indivíduo (HAUSMAN, 2001; CHAIT; DEN HARTIGH, 2020).

A inflamação na obesidade é caracterizada pela liberação de citocinas e de proteínas de fase aguda, através dos adipócitos, as quais aumentam a produção e a circulação de marcadores inflamatórios (BULLO *et al.*, 2003; TRAYHURN, 2007). Assim, à medida que o corpo acumula excessivamente tecido adiposo, diversas funções corporais são afetadas, como o controle da ingestão alimentar e balanço energético; sistema imune; sensibilidade à insulina; angiogênese; pressão arterial; metabolismo lipídico e homeostase corporal (PRADO *et al.*, 2009).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é considerada uma epidemia mundial, e isto se deve a sua crescente prevalência na população como um todo. Atualmente, cerca de 650 milhões de pessoas são acometidas no mundo, com uma estimativa para 2025 de 700 milhões de indivíduos com obesidade (SOUZA, 2015; ABESO, 2019; WHO, 2021; MARTELLETO *et al.*, 2021). No Brasil, essa doença aumentou 72% nos últimos treze anos, e baseado nos dados da VIGITEL, de 2006 a 2019, os dados aumentaram de 11,8% para 20,3%. A região Norte do país teve uma

maior prevalência quando comparada às outras regiões, enquanto que a região Sul foi a que apresentou menor índice.

### **3.2 Mecanismos Fisiopatológicos da Obesidade**

Crescentes evidências científicas demonstram que a patogênese da obesidade vai muito além do simples acúmulo de calorias, ela envolve processos complexos, os quais desregulam a homeostase energética. Esses processos são controlados por um importante sistema biológico, o sistema nervoso central (SNC), de modo que, qualquer falha neste sistema pode acarretar o surgimento e agravamento da obesidade (VELOSO; SCHWARTZ, 2011).

De forma mais específica, o controle homeostático do balanço energético corporal é desenvolvido por neurônios especializados, localizados principalmente, no hipotálamo (VELOSO; SCHWARTZ, 2011). Atualmente, foram identificados inúmeros fatores circulantes que podem influenciar no comportamento alimentar atuando sobre o hipotálamo, como também em outras áreas do SNC, como o núcleo do trato solitário (SANDOVAL; COTA; SEELEY, 2008).

As substâncias envolvidas nesse balanço energético são produzidas principalmente pelo tecido adiposo, pelo trato gastrointestinal e pâncreas. Dentre as substâncias sintetizadas é possível destacar: leptina, grelina, insulina, adiponectina, glicocorticóides, TNF $\alpha$ , interleucina -6 (IL-6) e hormônios sexuais. À medida que são secretadas e atingem receptores neuronais do SNC, mecanismos fisiológicos são desencadeados (AHIMA; FLIER, 2000).

Uma condição bastante comum em pessoas com obesidade é a produção exacerbada de radicais livres, estimulada pelo processo inflamatório (TSAI *et al.*, 2012). Conforme o tecido adiposo aumenta, maior é a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , leptina, proteína C reativa, as quais recrutam macrófagos e monócitos, e estes intensificam a geração de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2011). Outro fator que aumenta o estresse oxidativo é a depleção das fontes antioxidantes, como catalase, vitamina A, E, C e beta caroteno (AMIRKHIZI *et al.*, 2007).

Vale ressaltar que a maioria dos indivíduos com obesidade possuem elevados níveis plasmáticos de leptina, os quais são proporcionais ao aumento de gordura

corporal. Este importante hormônio realiza a sinalização entre o tecido adiposo e o SNC, regulando tanto a ingestão alimentar quanto o gasto energético e, conseqüentemente a composição corporal (ZHANG *et al.*, 1994; CAMPFIELD *et al.*, 1995).

A ação da leptina sobre o SNC desencadeia respostas, as quais diferem entre os indivíduos, estas são influenciadas pela genética, pelo desenvolvimento e pela alimentação. Deste modo, algumas pessoas com obesidade podem exigir uma necessidade maior de leptina para envolver integralmente os neuro circuitos relevantes (LEEIBEL, 2002; MYERS, 2015).

Inúmeros estudos experimentais mostram que há uma tendência de pessoas com obesidade desenvolverem resistência à ação da leptina. Isso acontece devido à produção aumentada desse hormônio nesses indivíduos, o que desencadeia alterações no receptor da leptina ou causa deficiência em seu sistema de transporte na barreira hemato-cefálica. Por conseqüência, resulta em um processo inflamatório hipotalâmico, que atenua os efeitos biológicos locais da leptina (FAIN; BAHOUTH; MADAN, 2004; NASCIMENTO; HUNTER; TRAYHURN, 2004).

Posterior aos estudos direcionados à leptina foi constatado que pessoas obesas também podem apresentar níveis plasmáticos elevados de insulina (CONSIDINE *et al.*, 1996; SANDE-LEE; VELLOSO, 2012). A insulina é um hormônio anabólico sintetizado pelas células-beta do pâncreas, e sua produção é estimulada pelo aumento de glicose no sangue (LIN *et al.*, 2011). Em pacientes obesos, as diversas citocinas secretadas pelo tecido adiposo podem modular a ação periférica da insulina (WENSVEEN *et al.*, 2015).

O TNF $\alpha$ , é um exemplo, uma das citocinas secretadas pelos adipócitos, esta é capaz de inibir a sinalização do receptor de insulina impedindo a propagação do seu sinal (YAMASAKI *et al.*, 2018). Junto a isso, aumentam a lipólise nessas células, com conseqüente liberação de ácidos graxos circulantes (NAKAMURA *et al.*, 2014). O excesso de ácidos graxos livres ativa proteínas de membrana plasmática e desencadeia a ativação de vias inflamatórias que vão interferir na captação de glicose pela sinalização da insulina (GAL *et al.*, 2004; DASU; JIALAU, 2010; ZHANG *et al.*, 2011). Como a sinalização intracelular da insulina está sendo interferida, a resistência a esse hormônio é estabelecida em pessoas com obesidade (HOTAMISLIGIL, 2006).

Em vista dos aspectos destacados, é evidente estado de inflamação crônica característico da obesidade, em que os adipócitos estão hipertrofiados, sem sofrer hiperplasia e com maior probabilidade de ativar mecanismos celulares de estresse, ativando um estado inflamatório dentro do tecido adiposo (ALBASHIR, 2020).

### **3.3 COVID-19 e a relação da obesidade como fator de risco**

O COVID-19 trata-se de uma doença respiratória resultante de uma infecção causada pelo novo coronavírus, o qual recebeu o nome de SARS-CoV-2. Os primeiros casos de COVID-19 foram relatados em dezembro de 2019, na China. Esta pandemia atingiu rapidamente inúmeras pessoas, cerca de 474 milhões, das quais 18 milhões foram a óbito (WHO, 2022).

Os coronavírus são RNA vírus que fazem parte da família Coronaviridae, são constituídos de RNA de fita simples positiva contendo um nucleocapsídeo e proteínas com uma aparência de coroa, o que caracteriza o nome. A infecção causada por esse vírus atinge tanto as vias áreas superiores, quanto as inferiores, desencadeando um quadro gripal que pode evoluir para uma síndrome respiratória aguda grave (ZHOU *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020).

Um vírus constituído geneticamente de RNA tende a evoluir mais rapidamente do que aqueles de DNA, e isto é explicado pelo maior índice de erros durante a replicação, o que origina acúmulo de mudanças evolutivas através das mutações gênicas. Além disso, existe também a relação vírus- receptor que determina o estabelecimento do vírus e do quadro fisiopatológico desencadeado, assim como a capacidade de transmissão do hospedeiro (BOGOCH, *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020).

Os casos mais agravantes da COVID-19 geralmente são relacionados a idosos, assim como pessoas imunosuprimidas que apresentem algum tipo de comorbidade, como doenças cardiovasculares, pulmonares, diabetes e obesidade (ZHOU *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020). Concomitantemente, as evidências têm demonstrado a alta prevalência desses pacientes a casos de agravamento e de mortalidade (MALAVAZOS *et al.* 2020; LIGHTER *et al.* 2020). Em contrapartida, estudos têm relatado pessoas mais jovens desenvolvendo condição mais grave da COVID-19 (FÖLDI *et al.*, 2020; CAI *et al.*, 2019; PENG *et al.*, 2019; COSS-ROVIROSA *et al.*, 2021; ZHENG *et al.*, 2020; AGCA *et al.*, 2021). Uma análise mostrou que pacientes

com obesidade e COVID-19, tiveram um risco de 142% maior de desenvolver pneumonia grave, estes indivíduos tinham 18 anos ou mais de idade (CAI *et al.*, 2019). Segundo Agca *et al.* (2021), pacientes obesos com mais de 18 anos foram associados a maior admissão na UTI.

Gao *et al.* (2020) avaliaram 150 pacientes admitidos em três hospitais da China, e na análise perceberam que a obesidade compreendia um risco três vezes maior para o desenvolvimento da COVID-19 grave. Nos Estados Unidos, país em que a obesidade tem alta prevalência, cerca de 40%, muitos pacientes jovens foram admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (KASS *et al.* 2020). No Reino Unido, foi verificado que o fator de risco mais frequente era obesidade. A investigação foi realizada em pacientes hospitalizados com COVID-19, entre 6 de fevereiro e 19 de abril (DOCHERT *et al.*, 2020).

No Brasil, esta é a principal comorbidade associada às pessoas que foram a óbito, as quais tinham menos de 60 anos de idade. Silva *et al.* (2021) em seu estudo, apoiam a relação da obesidade com desfechos graves. Através de um levantamento da base de dados do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), constataram que pacientes com obesidade tinham maiores chances de necessitar de ventilação mecânica e de (UTI), além de terem mais risco de morte.

De fato, a obesidade por si só desencadeia muitas alterações metabólicas no organismo, as quais interferem negativamente no sistema imunológico, acentuando a inflamação e reduzindo a eficácia da resposta antiviral. Além disso, o tecido adiposo é utilizado como reservatório primário pelo SARS-CoV-2 para o aumento da carga viral integral. Todos esses fatores em conjunto intensificam o risco de COVID-19 grave e confirmam o quanto a obesidade é um fator de risco para esta doença (YANG *et al.*, 2020; SIMONNET *et al.*, 2020; PETRILLI *et al.*, 2020; LIGHTER *et al.*, 2020; MARTELLETO *et al.*, 2021).

### 3.4 Processos fisiopatológicos presentes em pacientes com obesidade e COVID-19

As complicações desencadeadas por pacientes obesos com COVID-19 envolvem diversos mecanismos, como o aumento do perfil inflamatório; alterações nas funções da ECA2; disfunção endotelial; alteração na função cardiovascular, pulmonar e renal. Todas essas condições tornam o paciente obeso mais vulnerável a desencadear o estado grave da infecção.

Fisiologicamente, os indivíduos obesos possuem uma expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias em comparação às citocinas anti-inflamatórias, condição resultante da hipertrofia e da disfunção do tecido adiposo, apresentando assim um perfil inflamatório (KORAKAS *et al.*, 2020). Concomitantemente, a infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 desencadeia como resposta inflamatória o recrutamento de macrófagos e monócitos, os quais estimulam a secreção de citocinas (BRANDÃO *et al.*, 2020; RAGAB *et al.*, 2020).

Nos casos em que a resposta imune acontece de forma equilibrada e eficiente, a doença evolui de maneira benigna e autolimitada. No entanto, nos casos graves a resposta imunológica é exacerbada, com uma reação inflamatória excessiva, definida como tempestade de citocinas (BRANDÃO *et al.*, 2020; RAGAB *et al.*, 2020). Essa produção aumentada de citocinas acentua o estresse oxidativo e fortalece a função defeituosa da imunidade inata e adaptativa. Por conseguinte, a homeostase metabólica é perdida e a ação dos linfócitos T e B são prejudicadas, estes são fundamentais no combate do SARS-CoV-2 (KORAKAS *et al.*, 2020).

É válido resaltar que a obesidade causa alterações no sistema renina-angiotensina, o que também é potencializado na COVID-19 (MALAVAZOS *et al.*, 2020). Em células adiposas a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é bastante expressa, esta enzima atua como um receptor que viabiliza a entrada do vírus na célula (COSTA *et al.*, 2020). Quando internalizada, sua disponibilidade é reduzida, o que afeta diretamente nas suas ações sobre o controle da pressão arterial, e consequentemente afeta o sistema cardiovascular (BRANDÃO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Assim, com o aumento do tecido adiposo e a expressão exacerbada de

ECA2, mais vírus entram nos adipócitos, estes mecanismos enfatizam a associação da obesidade com a propensão à infecção pela COVID-19 (BANERJEE *et al.*, 2020).

Segundo Sanchis-Gomar *et al.* (2020), a disfunção endotelial está presente em pacientes obesos, o que agrava na infecção por coronavírus. Na obesidade, esta disfunção está relacionada à resistência à insulina, a forma oxidada de lipoproteína de baixa densidade (oxLDL), a inflamação relacionada ao tecido adiposo e a redução da biodisponibilidade de NO (KWAIFA *et al.*, 2020).

Como o endotélio desses pacientes está mais inflamado e hiperreativo, a resposta inflamatória é excessiva, o que desregula a cascata de coagulação e favorece o quadro de hipercoagulabilidade. Ademais, a mediação da ECA2 na entrada do vírus na célula, provoca o acúmulo de angiotensina II (Ang II), esta causadora de lesões teciduais, inclusive a disfunção endotelial extensa associada a apoptose, o que pode causar endotelite em vários órgãos. Sendo assim, a disfunção endotelial é resultante principalmente da própria infecção pelo coronavírus em células do endotélio e pelo aumento da inflamação resultante da quantidade acentuada de citocinas (RASTOGI; TEWARI, 2020; VARGA *et al.*, 2020).

Como visto, pessoas com obesidade tem acúmulo aumentado de angiotensina II devido à ação da ECA2, tal mecanismo é responsável também por causar remodelação miocárdica (RASTOGI; TEWARI, 2020). Nesses pacientes, tem sido frequente a fibrilação atrial, associado a um prognóstico negativo e aumento de óbitos pela COVID-19, bem como o aumento de trombose. Por consequência, todos esses fatores têm limitado a capacidade de desenvolver uma resposta metabólica adequada, o que favorece a progressão da doença (SATTAR; MCINNES; MCMURRAY, 2020). Contudo, alterações cardiovasculares causam complicações extremas em pacientes de COVID-19, inclusive aumento do risco de acidente vascular cerebral isquêmico e infarto agudo do miocárdio (IAM) (FERRARI, 2020).

A redução da expressão da ECA2 paralelo ao acúmulo de Ang II contribui para lesão pulmonar e causa dano severo aos pulmões, condição frequente em pessoas com obesidade (SANCHIS-GOMAR *et al.*, 2020; MALAVAZOS *et al.*, 2020). Nesses pacientes, a presença da inflamação crônica e o alto nível de citocinas pró-inflamatórias, afetam a resposta imune (SANCHIS-GOMAR *et al.*, 2020). Uma resposta citotóxica descontrolada é desencadeada na tentativa de impedir a infecção

pelo vírus, assim como os graves danos celulares e teciduais. No entanto, devido à perda celular excessiva e o extravasamento do conteúdo intracelular, ocorre formação de edema pulmonar e de tecido fibrótico, o que reduz a capacidade dos brônquios em realizar trocas gasosas (TIAN *et al.*, 2020).

Evidências também demonstram que a obesidade causa complicações na estrutura e função do sistema renal (SANCHIS-GOMAR *et al.*, 2020). Tais alterações consistem em riscos de letalidade em pacientes com a COVID-19 (DIAS *et al.*, 2020; BRASIL, 2021b). A lesão renal aguda (LRA) teve incidência em 0,5-7% dos casos de COVID-19, esta causa perda abrupta da função renal (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; ZAIM *et al.*, 2020). É provável que ações das citocinas pró-inflamatórias nesses pacientes causem danos ao parênquima renal, com implicações sistêmicas (RONCO; REIS, 2020).

Assim sendo, fica claro os diversos processos desencadeados em pacientes obesos com COVID-19, condições que tornam esses indivíduos propensos a desenvolverem mais complicações e evoluírem para casos mais severos da infecção.

#### 4 JUSTIFICATIVA

As pessoas com sobrepeso e com obesidade desenvolvem maior carga viral, são hospitalizados e demandam de mais tempo para se recuperar, sendo associados a casos mais graves de COVID-19. Assim, compreender os diversos processos fisiopatológicos que conectam a obesidade e a COVID-19 são cruciais para que profissionais apresentem uma assistência adequada, com ações terapêuticas direcionadas para a redução do estado inflamatório crônico e para o reestabelecimento da homeostase metabólica corporal, tendo por consequência a redução do impacto da obesidade na infecção por SARS-COV-2 (BANERJEE *et al.*, 2020; PETRAKIS *et al.*, 2020).

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consistiu em uma revisão sistemática com o intuito esclarecer o tema de estudo, através de evidências científicas presentes na literatura. Por sua vez, a revisão sistêmica compreende em um método utilizado para responder uma pergunta a respeito de um problema específico. E isso ocorre por meio da síntese de informações disponíveis na literatura, as quais são necessárias para fundamentar a pergunta/problema da pesquisa (GALVÃO; SAWADA; TREVISAN, 2014).

### 5.1 Identificação da pergunta da pesquisa

Na estruturação da pergunta do presente estudo foram considerados os princípios da estratégia PECO, conforme abaixo:

- **População de estudo-** Pessoas com obesidade e com COVID-19;
- **Exposição-** Identificar artigos que evidenciem os casos de pessoas com obesidade e com COVID-19 grave, assim como os processos fisiopatológicos desencadeados.
- **Controle-** Investigar na literatura casos da COVID-19 em pessoas que não estavam obesas.
- **Desfecho-** Esclarecer os agravamentos associados a pessoas com obesidade infectadas pela COVID-19.
  
- De acordo com a estratégia PECO adaptada, esta pesquisa responderá a seguinte pergunta: **“Quais os agravamentos associados a pessoas com obesidade infectadas pela COVID-19?”**

### 5.2 Escolha da base de dados

Após a delimitação da pergunta, estratégias foram estabelecidas para a busca dos artigos na literatura. A busca foi realizada entre maio de 2021 a abril de 2022. As bases eletrônicas para a busca dos artigos foram o portal de periódicos da

CAPES/MEC: PUBMED (Publisher Medline), SCIELO (Scientific Eletronic Library Online) e Google Scholar.

### **5.3 Delimitação dos descritores**

Na delimitação dos termos para busca, foi considerada a estratégia PECO. Durante a busca, os descritores foram pesquisados nas três línguas base: português, inglês e espanhol. Para a busca foram utilizados os seguintes descritores “Obesidade”, “COVID-19 grave”, “SARS Cov 2”, “Fator de risco”. Assim, os descritores foram cruzados entre si, através do operador booleano “and” que significa “e”.

### **5.4 Critérios de inclusão de estudos**

Para a inclusão dos estudos, foram considerados os seguintes critérios: periodicidade dos últimos três anos (2019- 2022); artigos científicos completos e originais; investigações que estavam de acordo com o tema.

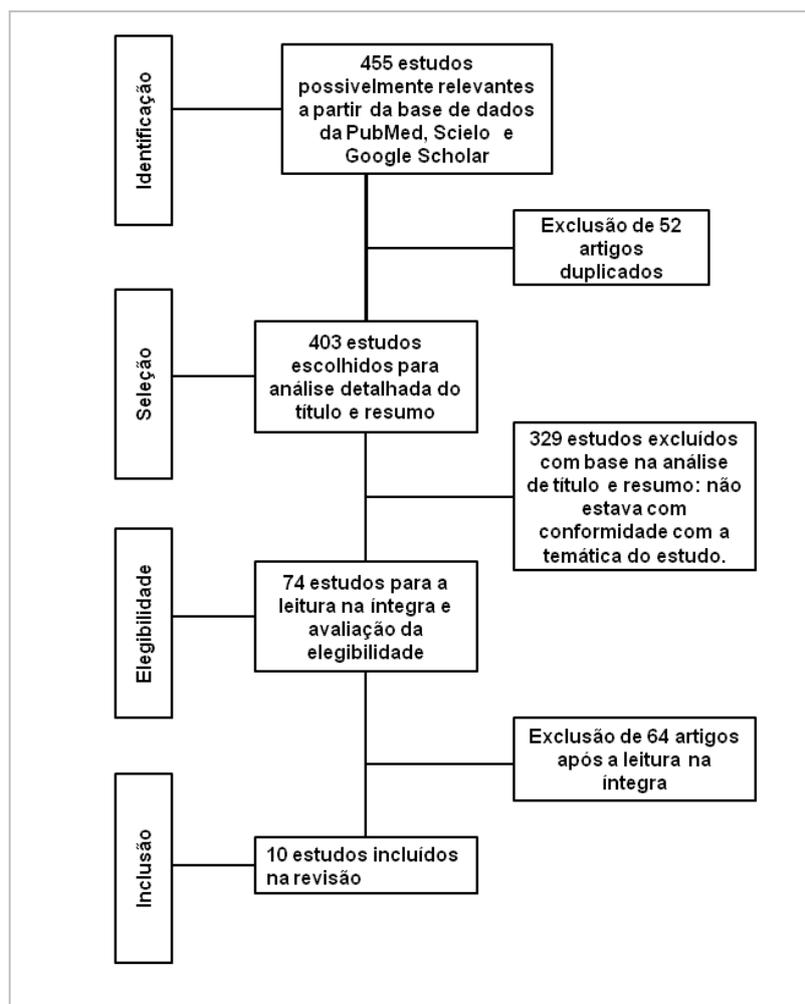
### **5.5 Critérios de exclusão de estudos**

Em relação aos critérios de exclusão, foram considerados: revisões bibliográficas, resenhas, cartas editoriais; artigos científicos incompletos; estudos duplicados; dissertações e teses; artigos que estavam em desconformidade com a pergunta norteadora do estudo.

## 6 RESULTADOS

Mediante ao descritor determinado na estratégia de busca, 455 estudos foram encontrados, destes foram excluídos 52 artigos duplicados. Foram escolhidos 403 estudos para a leitura detalhada dos seus títulos e resumos, de modo que, 329 estudos não estavam em conformidade com a temática do estudo, sendo estes excluídos. Dessa forma, 74 estudos foram utilizados para a leitura na íntegra e avaliação de elegibilidades, sendo excluídos 64. Por fim, 10 estudos foram incluídos na revisão considerando os critérios de elegibilidade. O processo de busca e seleção dos estudos está simplificado por meio do fluxograma representado na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de identificação do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Dentre os artigos selecionados, dez, o estudo de coorte predominou em 50% dos artigos, 40% caracterizaram-se como coorte retrospectiva e 10% consistiu em transversal observacional retrospectivo. A maior parte dos estudos foram produzidos pelos EUA (4) e China (4), sendo os demais do México (1) e da Turquia (1). Todos os estudos selecionados estavam disponíveis na língua inglesa e foram publicados em 2019, 2020 e 2021.

Quanto aos resultados encontrados nos estudos selecionados, todos associaram a obesidade ao desenvolvimento da COVID-19 grave; dois estudos (E4, E10) - associaram a obesidade à necessidade de intubação; três estudos (E1, E5 e E7) – relacionaram a obesidade à necessidade de ventilação mecânica; três estudos (E3, E4 e E5) – associaram à lesão e doença pulmonar; um estudo (E7) – associou à lesão miocárdica e ao tromboelismo; oito estudos (E1, E2, E3, E4, E7, E8, E9 e E10) – associaram a obesidade à mortalidade por COVID-19. O quadro 1 apresenta uma síntese dos estudos selecionados com nome do (s) autor (es), o ano de publicação, a base da qual a publicação foi recuperada, o desenho do estudo e o nível de evidência e os resultados mais relevantes do respectivo estudo.

Quadro 1 - Informações dos estudos incluídos na revisão.

Estudo	Referência	Base de Dados	Origem	Delineamento (tipo de estudo)	Resultados
E1	Hendren <i>et al.</i> (2021)	PubMed	EUA	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 7.606 pacientes com COVID-19 em 88 hospitais dos EUA.</li> <li>- Coleta de dados de até 22 de julho de 2020.</li> <li>- Em uma análise multivariada, a obesidade tipo III estava associada a um maior risco de morte hospitalar, enquanto que o tipo I e II estava relacionado a óbito hospitalar ou ventilação mecânica.</li> <li>- Entre o total de pacientes, 17,1% tiveram óbito hospitalar e 21,1% ventilação mecânica.</li> <li>- A obesidade grave (IMC <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>) foi associada a um risco aumentado de morte hospitalar apenas naqueles <math>\leq 50</math> anos (taxa de risco, 1,36 [1,01-1,84]).</li> <li>- Em análises ajustadas, o IMC mais alto foi associado ao início da diálise e ao tromboembolismo venoso.</li> </ul>
E2	Cai <i>et al.</i> (2020)	PubMed	China	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 383 pacientes internados com COVID-19, com 18 anos ou mais.</li> <li>- Foram avaliados entre 11 de janeiro a 16 de fevereiro de 2020.</li> <li>- A análise mostrou que pacientes com sobrepeso estavam associados a um risco 86% maior e a obesidade a um risco 142% maior de desenvolver pneumonia grave em comparação com pacientes com peso normal.</li> <li>- Três pacientes foram a óbito, dos quais 2 eram um com sobrepeso e com obesidade.</li> </ul>
E3	Peng <i>et al.</i> (2019)	PubMed	China	Coorte Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 112 pacientes com infecção pela COVID-19 internados, com &lt;18 anos.</li> <li>- Foram avaliados entre 20 de janeiro a 15 de fevereiro de 2020</li> <li>- o IMC mais alto foi observado com mais frequência em casos graves e não sobreviventes.</li> <li>- Foram a óbito 17 indivíduos, dos quais: 11 por insuficiência respiratória, 3 por infarto agudo do miocárdio (IAM), 2 por insuficiência cardíaca e 1 por doença cerebrovascular.</li> <li>- Os óbitos foram associados a indivíduos com o IMC &gt;25,0 kg/m<sup>2</sup>, cerca de 88,24% dos casos.</li> </ul>

E4	Anderson <i>et al.</i> (2020)	PubMed	Nova Iorque-EUA	Coorte Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2.466 adultos hospitalizados com infecção por coronavírus 2.</li> <li>- Foram analisados entre 10 de março de 2020 e 24 de abril de 2020.</li> <li>- A análise demonstrou que os pacientes com obesidade III (<math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>) apresentaram maior risco de intubação ou morte (razão de risco, 1,6 [IC 95%, 1,1 a 2,1]). Essa associação foi observada principalmente em pacientes com menos de 65 anos (mais jovens).</li> <li>- Os pacientes com o IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> eram mais propensos a ter asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença cardíaca pulmonar.</li> </ul>
E5	Coss-Rovirosa <i>et al.</i> (2021)	PubMed	México	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo incluiu um total de 355 pacientes com diagnóstico confirmado da COVID-19, com 18 anos ou mais.</li> <li>- Os dados foram coletados 12 de março a 15 de julho de 2020.</li> <li>- Na análise multivariada utilizando um IMC &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> para definir obesidade revelou que indivíduos acima desse ponto de corte tiveram risco significativamente aumentado de necessitar de ventilação mecânica invasiva (VMI) após um OR de 2,86 (IC 95%, 1,09-7,05).</li> </ul>
E6	Zheng <i>et al.</i> (2020)	PubMed	China	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 214 pacientes com COVID-19 de três hospitais da China, com idades entre 18 e 75 anos.</li> <li>- Foram avaliados entre 17 de janeiro de 2020 e 11 de fevereiro de 2020.</li> <li>- Do total, 66 pacientes estavam com doença hepática gordurosa associada ao metabolismo (MAFLD), destes os que estavam com obesidade mais elevada tiveram COVID-19 grave (89,5% vs. 59,6%, <math>p = 0,021</math>).</li> <li>- A presença de obesidade em pacientes com MAFLD foi associada a um risco ~6 vezes maior de doença grave da COVID-19.</li> </ul>
E7	Wang <i>et al.</i> (2021)	Google Scholar	EUA	Coorte Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 609 pacientes com COVID-19 foram incluídos na análise.</li> <li>- Realizado entre 1 de março e 31 de maio de 2020.</li> <li>- Pacientes com idade média de 66 anos de idade.</li> <li>- A análise demonstrou que os pacientes com obesidade tipo I e III tiveram risco significativamente maiores de tromboembolismo</li> </ul>

					<p>venoso (TEV), 9% e 11% respectivamente, em comparação com pacientes sem obesidade.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Foi verificado também que os pacientes com obesidade tipo III (42%) tiveram risco aumentado para lesão miocárdica e ventilação mecânica quando comparados aos que não estavam obesos.</li> <li>- Tanto o TEV quanto a lesão miocárdica foram significativamente associados a maiores chances de mortalidade.</li> </ul>
E8	Kang <i>et al.</i> (2020)	Google Scholar	China	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 95 pacientes com COVID-19.</li> <li>- Durante 15 de fevereiro a 02 de março de 2020.</li> <li>- Os pacientes com COVID-19 e com obesidade foram associados a mais doenças subjacentes e a uma maior taxa de mortalidade; não houve diferença significativa em relação à idade.</li> <li>- A gravidade das alterações patológicas pulmonares foram maiores em indivíduos com obesidade. Foi observado aumento de diversos fatores, como: linfócitos sanguíneos, triglicerídeos, IL-6, PCR, cistatina C, alanina aminotransferase (ALT), velocidade de hemossedimentação (VHS), aspectos relacionados à pior progressão da doença.</li> </ul>
E9	Agca <i>et al.</i> (2021)	Google Scholar	Turquia	Observacional Transversal Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 284 pacientes com COVID-19.</li> <li>- No período entre 11 de março de 2020 a 31 de maio de 2020.</li> <li>- Pacientes &gt;18 anos de idade.</li> <li>- Em uma análise multivariada, a obesidade foi associada à admissão na UTI (odds ratio ajustado [aOR]: 2,99, intervalo de confiança de 95% [IC]: 1,26 - 7,04, P = 0,012).</li> <li>- Os indivíduos obesos (IMC <math>\geq 30</math>kg/mg<sup>2</sup>) também apresentaram concentrações mais altas de proteína C reativa sérica, procalcitonina, ferritina do que pacientes não obesos.</li> <li>- A necessidade de VMI foi associada à obesidade (aOR: 8,73, IC 95%: 2,44 - 31,20, P = 0,001). A mortalidade ocorreu em 16%, 9% e 1% do grupo obeso, grupo com sobrepeso e grupo com peso normal, respectivamente.</li> </ul>
E10	Nakeshbandi <i>et al.</i> (2020)	Scielo	Nova Iorque-EUA	Coorte Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 504 indivíduos com COVID-19.</li> <li>- Período entre 10 de março e 13 de abril de 2020.</li> <li>- 215 pacientes com obesidade (IMC <math>\geq 30,00</math>).</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"><li>- A análise identificou um aumento significativo do risco de mortalidade nos pacientes com sobrepeso (RR 1,4, IC 95% 1,1–1,9, <math>P = 0,003</math>) e pacientes com obesidade (RR 1,3, IC 95% 1,0–1,7, <math>P = 0,04</math>).</li><li>- Média de idade dos pacientes obesos foi 63 anos.</li><li>- Houve aumento significativo do risco relativo de intubação no grupo com obesidade (RR 2,5, IC 95% 1,4-4, <math>P = 0,003</math>).</li></ul>
--	--	--	--	--	---

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

## 7 DISCUSSÃO

Conforme os estudos selecionados para esta revisão sistemática, a obesidade está vastamente associada a casos da COVID-19 grave. Foi possível observar que os pacientes com obesidade tinham uma maior necessidade de hospitalização, de admissão nas unidades de terapia intensiva (UTI), além do uso de ventilação mecânica invasiva (VMI), quando comparados a pessoas que não estavam obesas (ANDERSON *et al.*, 2020; HENDREN *et al.*, 2021; COSS-ROVIROSA *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021; AGCA *et al.*, 2021). Semelhante a esses resultados, um estudo de coorte retrospectivo, na França, constatou que a obesidade é um fator de risco para gravidade da COVID-19, sendo observada uma prevalência de 47,6% de pacientes internados na UTI, além disso, teve maior uso de ventilação mecânica em pacientes com IMC  $>35\text{Kg/m}^2$  (SIMONNET *et al.*, 2020).

Essas incidências podem ser explicadas pela alta expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no tecido adiposo, enzima responsável por mediar a entrada do vírus na célula hospedeira – o que favorece o aumento da carga viral. Paralelo a isso, ocorre aumento no número de macrófagos e uma maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, o que é intensificado pela própria inflamação da obesidade, levando a gravidade da infecção (COSTA *et al.*, 2020; BANERJEE *et al.*, 2020; KASSIR, 2020). Além desse aspecto, o impacto da obesidade no prognóstico negativo da doença, pode estar relacionado a fatores mecânicos respiratórios adversos. O excesso de gordura causa sobrecarga da musculatura respiratória, tendo um consumo bastante elevado de oxigênio, o que afeta a capacidade funcional e a complacência do sistema respiratório (GONG, 2010; DIETZ; SANTOS-BURGOA, 2020).

Complicações a nível pulmonar foram observadas em três estudos incluídos nessa revisão. Na China, um estudo coorte retrospectivo (E3) verificou que dos 112 pacientes analisados, 11 indivíduos foram a óbito por insuficiência respiratória (PENG *et al.*, 2019). Em Nova Iorque (EUA), um estudo (E4) realizado com 2.466 adultos hospitalizados, foi observado que pacientes com o IMC superior a  $35\text{ kg/m}^2$  eram mais propensos a ter asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença cardíaca pulmonar (ANDERSON *et al.*, 2020). Em uma análise multivariada (E5), no México, pacientes com IMC  $> 35\text{ kg/m}^2$  tiveram risco significativamente aumentado de

necessitar de ventilação mecânica invasiva (VMI) após um OR de 2,86 (IC 95%, 1,09-7,05) (ZHENG, *et al.* 2020). Esses dados evidenciam que de fato a obesidade tem efeitos adversos na função pulmonar, diminuindo o volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada.

Há evidências também de que a obesidade aumenta o risco de sofrer trombose, o que desencadeia infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral e trombose venosa. A trombose é causada pela disfunção endotelial, resultantes do estado hiperinflamatório gerado pela COVID-19 e pela própria obesidade (VILAHUR *et al.*, 2017; GOSHUA *et al.*, 2020). Nos Estados Unidos, Wang *et al.* (2021) observaram que pacientes com obesidade tipo I e III tiveram risco significativamente maiores de tromboembolismo venoso (TEV), 9% e 11% respectivamente, em comparação com pacientes sem obesidade (E7). Achados semelhantes foram identificados em um estudo (E1) realizado em 88 hospitais dos EUA, com 7.606 pacientes com a COVID-19, neste a obesidade grave ( $IMC \leq 40\text{kg/m}^2$ ) foi associado ao início da diálise e ao tromboembolismo venoso, naqueles  $\leq 50$  anos (HENDREN *et al.*, 2021). Tais desfechos demonstram que o grau mais elevado da obesidade é um fator de risco para trombose em pacientes com a COVID-19.

Dentre as complicações a nível renal, um dos artigos teve um desfecho secundário de lesão renal aguda (E10). Os pacientes tinham mais que 18 anos de idade, os quais foram admitidos em UTI e necessitaram de VMI, com grau de obesidade III ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) (NAKESHBANDI *et al.*, 2020). É provável que essas alterações renais estejam ligadas às ações das citocinas pró-inflamatórias e a lipotoxicidade, como fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6, além de reagentes de fase aguda como proteína C-reativa (PCR) e antígeno amilóide. Por conseguinte, isto causa danos no parênquima renal, desencadeando implicações sistêmicas (RONCO; REIS, 2020).

Evidências também demonstram que a obesidade causa complicações na estrutura e função do sistema renal (SANCHIS-GOMAR *et al.*, 2020). Tais alterações consistem em riscos de letalidade em pacientes com a COVID-19 (DIAS *et al.*, 2020; BRASIL, 2021b). A lesão renal aguda (LRA) teve incidência em 0,5-7% dos casos da COVID-19, esta causa perda abrupta da função renal (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; ZAIM *et al.*, 2020). É provável que ações das citocinas pró-inflamatórias

nesses pacientes causem danos ao parênquima renal, com implicações sistêmicas (RONCO; REIS, 2020).

O excesso de gordura em pessoas que estão obesas atua como um reservatório para dispersão viral mais intensa, o que resulta em maior ativação do sistema imunológico e aumento de citocinas pró-inflamatórias (RYAN; CAPLICE, 2020). Tais aspectos tornam o indivíduo mais propenso a evoluir para condições mais severas da doença, como a mortalidade. De todos os estudos selecionados, oito (E1, E2, E3, E4, E7, E8, E9 e E10) relacionaram a obesidade aos casos de morte hospitalar pela COVID-19. Hendren *et al.* (2021) em uma análise de coorte (E1), verificaram que dos 7.606 pacientes em 88 hospitais dos EUA, 17,1% tiveram óbito hospitalar. Em outro estudo realizado nos EUA com 200 pacientes, foi relatado uma taxa de 24% de mortalidade durante a hospitalização, dentre esta os indivíduos com obesidade grave tiveram taxas mais altas (IMC <25Kg/m<sup>2</sup>: 31,6%; IMC 25-34Kg/m<sup>2</sup>: 17,2%; IMC >35Kg/m<sup>2</sup>: 34,8%) (CUMMINGS *et al.*, 2020).

Na China, as taxas de mortalidade também foram relativamente maiores nos obesos (5,5% vs. 0%), análogo a isto, esses indivíduos tinham mais doenças subjacentes, sugerindo um pior desfecho da infecção por SARS-CoV-2 (E8). Os dados demográficos demonstraram que os pacientes tinham como comorbidades associadas, doenças cardiovasculares (41,7% vs. 22,0%), anormalidades do sistema endócrino (22,2% vs. 10,2%), doenças respiratórias (5,6% vs. 1,7%) e doenças neurológicas (2,8 % vs. 1,7%) em comparação com o grupo sem obesidade (KANG, *et al.*, 2020). Peng *et al.* (2019) também constatou na China alterações cardiovasculares como potente fator de risco para casos graves e de óbito, em pacientes com IMC elevado (E3). Dentre as complicações extremas relatadas, 11 indivíduos foram a óbito por insuficiência respiratória, 3 por infarto agudo do miocárdio (IAM), 2 por insuficiência cardíaca e 1 por doença cerebrovascular.

Como visto a obesidade, por si só, apresenta grandes riscos ao indivíduo, concomitante a isto, a presença da infecção pela COVID-19 potencializa a gravidade. Nesses pacientes, a ausência de regulação, assim como a resposta imune excessiva diante do vírus, gera uma produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, culminando a um estado de hiperinflamação, o que acomete danos a diversos sistemas. Em vista disso, nessa revisão foram destacados estudos que evidenciassem a relação dessas duas pandemias aos casos graves e os mecanismos

fisiopatológicos associados, tanto junto quanto independente de idade, sexo e comorbidade.

Vale ressaltar que muitos dos artigos selecionados, evidenciaram que pessoas mais jovens desenvolvem a condição mais grave da COVID-19, embora normalmente sejam associados a pessoas mais velhas (E2, E3, E5, E6 e E9). Na Hungria, um estudo com pacientes obesos (<60anos), tiveram maior risco de admissão na UTI e maior necessidade de VMI (Földi *et al.*, (2020). Entretanto, algumas pesquisas mostraram casos da COVID mais grave em indivíduos acima de 60 anos de idade (E1, E4, E7, E8 e E10). Em uma revisão sistemática na Indonésia, pessoas com obesidade e COVID-19 tiveram maior probabilidade de desenvolver a forma mais grave da doença, aqueles com grau II tinham 7,36 vezes maior risco de VMI durante o atendimento hospitalar (TAMARA; TAHAPARY, 2020).

Embora as pesquisas destacadas abordem localidades distintas e IMC diferentes para a classificação de sobrepeso e obesidade, todas evidenciaram a obesidade como fator de risco para o desencadeamento da COVID-19 grave. Em contrapartida, existem outros parâmetros relevantes que podem ser utilizados para a definição da obesidade, como outras medidas antropométricas que mostram a obesidade central, estas destacam a relação cintura/quadril e por sua vez, são mais sensíveis para ressaltar a saúde cardiovascular. Apesar dessa limitação, este trabalho contribui de forma significativa para a prática clínica, pois fornece relevantes informações para uma adequada conduta terapêutica.

## **8 CONCLUSÃO**

Perante os dados obtidos no presente nesse estudo, constata-se que a obesidade é extremamente ligada ao prognóstico grave da COVID-19, sendo frequente um maior risco de hospitalização, de admissão na UTI, da necessidade do uso de VMI e da progressão da doença para o óbito.

## REFERÊNCIAS

- AGCA, Meltem *et al.* Is Obesity a Potential Risk factor for Poor Prognosis of COVID-19?. **Infection & chemotherapy**, Nova Iorque, v. 53, n. 2, p. 319, 2021.
- ALBASHIR, A.A.D. *et al.* The potential impacts of obesity on COVID-19. **Clin Med**, London, v. 20, n. 4, p.109-113, jun. 2020.
- AMIRKHIZI, F. *et al.* Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women. **ARYA Atherosclerosis Journal**, Corte Madera, v. 2, p. 189–192, aug. 2007.
- AHIMA, R.S.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metabolism**, New York, v. 11, n. 8, p. 327-32, 2000.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Mapa da obesidade**. São Paulo: ABESO, 2019.
- BANERJEE, M. Obesity and COVID-19: A Fatal Alliance. **Indian journal of clinical biochemistry**, Patnav. 35, n. 4, p. 1-8, 2020.
- BOGOCH, I. *et al.* Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan, China: Potential for International Spread Via Commercial Air Travel. **Journal of travel medicine**, Hamilton, ON, Canada, v. 27, n. 1, p. 1708-8305, 2020.
- BRANDÃO, S. C. S. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, p.525-31,
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico nº 44**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- BULLO, M. *et al.* Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. **Obesity Res.**, Baton Rouge, v. 11, p. 525-531, 2003.
- CAI, Qingxian *et al.* Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. **Diabetes care**, New York, v. 43, n. 7, p. 1392-1398, 2020.
- CAMPFIELD, L. A. *et al.* Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**, London, v. 269, p. 546-549, 1995.
- CAUSSY, C. *et al.* A obesidade está associada a formas graves de COVID-19. **Obesidade**, São Paulo, v. 34, p. eAPE2020.
- CONSIDINE, R. V. *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med**, Boston, v. 334, n. 5, p. 292-295, 1996.

CHAIT, A.; DEN HARTIGH, L. J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. **Front Cardiovasc Med.**, Lausanne,7, p. 22, 2020.

COSS-ROVIROSA, Maria Fernanda *et al.* São fatores de risco de sobrepeso e obesidade para ventilação mecânica invasiva na pneumonia grave por doença de coronavírus 2019?. **Arquivos de Endocrinologia e Metabolismo**, São Paulo, v. 65, p. 462-467, 2021.

CUMMINGS, M. J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **Lancet**, Londn, v. 395, n. 10239, p. 763–770, 2020.

DASU, M. R.; JIALAL, I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via toll-like receptors. **Am J Pshysiol Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 300, p. 145-154, 2010.

DIAS, A. B. S. *et al.* A relação da obesidade com os óbitos por COVID-19: Análise dos números da pandemia no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 10, p. 82097-82110, 2020.

DIETZ, W.; SANTOS -BURGOA, C. Obesidade e suas implicações na mortalidade por COVID-19. **Obesidade**, São Paulo v. 28, n. 6, p. 1005-1005, 2020.

DOCHERTY, A. B. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ**, Lodon, v. 369, p. m1985, 2020.

FAIN, J. N.; BAHOUTH, S. W.; MADAN, A. K. Haptoglobin release by human adipose tissue in primary culture. **J Lipid Res**, Memphis, v. 45, p. 536-542, 2004.

FERRARI, F. COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 114, n. 5, p. 823-882, 2020.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. *et al.* Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 12, n. 5, p. 3117–3132, 2011.

FÖLDI, M. *et al.* Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev.**, Oxford v. 21, n. 10, p. e13095, 2020.

GAO, Z. *et al.* Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation on multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. **Molecular Endocrinology**, Baltimore, v. 18, n. 8, p. 2024-2034, 2004.

GAO, F. *et al.* Obesity is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. **Diabetes Care**, New York, 2020. Preprint.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVISAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da Enfermagem. **Rev Latino-am Enferm**, Ribeirão Pedro12, n. 3, p. 549-556, 2004.

GONG, M. N. *et al.* Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. **Thorax**, Boston. 65, p. 44–50, 2010.

GOSHUA, G. *et al.* Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, crosssectional study. **Lancet Haematol**, Oxford7, n. 8, p. e575–e582, 2020.

HAUSMAN, D. B. *et al.* The biology of white adipocyte proliferation. **Obes Rev.**, Oxfordv. 2, p. 239-254, 2001.

HENDREN, Nicholas S. *et al.* Associação do índice de massa corporal e idade com morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19: resultados do American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. **Circulação**, Piedadev. 143, n. 2, p. 135-144, 2021.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, London, v. 444, n. 7121, p. 860-867, dez. 2006.

HUANG, J. F. *et al.* Letter to the Editor: Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. **Metabolism: clinical and experimental**, New York v. 108, p. 154249, 2020.

JIANG, S. Z. *et al.* Obesity and hypertension. **Exp Ther Med.**, Athens12, n. 4, p. 2395-2399, 2016.

LEIBEL, R.L. The role of leptin in the control of body weight. **Nutr Rev.**, Washington60, suppl. 10, p. S15–S19, 2002.

LIGHTER, J. *et al.* Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. **Clin Infect Dis.**, Chicago 71, n. 15, p. 896-897, 2020.

LIN, H. V. *et al.* Diabetes in mice with selective impairment of insulin action in Glut4-expressing tissues. **Diabetes**, New York 60, p. 700–709, 2011.

KANG, Zhenyu *et al.* Obesity is a potential risk factor contributing to clinical manifestations of COVID-19. **International Journal of Obesity**, Londonv. 44, n. 12, p. 2479-2485, 2020.

KWAIFA, I. K. *et al.* Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. **Biomolecules**, Basel v. 10, n. 2, p. 291, 2020.

KASS, D. A.; DUGGAL, P.; CINGOLANI, O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. **Lancet**, London, v. 395, n. 10236, p. 1544-1545, 2020.

KASSIR, R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. **Obes Rev.**, Oxford21, p. e13034. 2020.

MALAVAZOS, A. E. *et al.* Targeting the adipose tissue in COVID-19. **Obesity**, Silver Spring, v. 28, n. 7, p. 1178-9, 2020.

MARTELLETO, G. K. S. *et al.* Principais fatores de risco apresentados por pacientes obesos acometidos de COVID-19: uma breve revisão. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 2, p. 13438-13458, fev. 2021.

MYERS, M. G. Leptin keeps working, even in obesity. **Cell Metab.**, Cambridge, v. 21, p. 791–792, 2015.

MENDONÇA, C. P.; ANJOS, L. A. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 698-709, 2004.

MUSCOGIURI, G. *et al.* Obesidade: o “calcanhar de Aquiles” do COVID-19? **Metabolismo**, New York2020.

PATEL, V.B. *et al.* Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 Axis of the Renin–Angiotensin System in Heart Failure. **Circ Res**. Baltimore118, n. 8, p. 1313-1326, 2016.

NAKAMURA, K.; FUSTER, J. J.; WALSH, K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. **Journal of Cardiology**, Tokyo, v. 63, n. 4, p. 250-259, abr. 2014.

NAKESHBANDI, Mohamed *et al.* The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. **International journal of obesity**, London, v. 44, n. 9, p. 1832-1837, 2020.

NASCIMENTO, C.O.; HUNTER, L.; TRAYHURN, P. Regulation of haptoglobin gene expression in 3T3-L1 adipocytes by cytokines, catecholamines, and PPAR $\gamma$ . **Biochem Biophys Res Commun**, São Paulo 313, p. 702-708, 2004.

PENG, Y. D. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. **Zhonghua xin xue guan bing za zhi**, Beijing, v. 48, n. 6, p. 450-455, 2020.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHETA JUNIOR, H. A. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, São Paulo v. 2, p. 111-1272003.

PRADO, W. L. *et al.* Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Rev. Bras. Med. Esporte**, São Paulo v. 15, n. 5, p. 378-383, out. 2009.

PETRAKIS, D. *et al.* Obesity a risk factor for increased COVID 19 prevalence, severity and lethality (Review). **Molecular medicine reports**, Athens, v. 22, n. 1, p. 9-19, 2020.

- PETRILLI, C. M. *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **BMJ**, London, v. 369, p. m1966 2020.
- RAGAB, D. *et al.* The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. **Frontiers in immunology**, Lausanne v. 11, n. 1446, 2020.
- RASTOGI, A.; TEWARI, P. Covid 19 and its cardiovasculares effects. **Annals of cardiac anaesthesia**, Oxford v. 23, n. 4, p. 401-408, 2020.
- RITCHIE, H.; ROSER, M. Our World in Data. **Obesity**, Agust, 2017. Disponível em: <Obesity - Our World in Data>
- RONCO, C.; REIS, T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. **Nature reviews - Nephrology**, London v. 16, n. 6, p. 308-310, 2020.
- SANCHIS-GOMAR, F. *et al.* Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. **Mayo Clinic proceedings**, Rochester v. 95, n. 7, p. 1445-1453, maio, 2020.
- SANDOVAL, D.; COTA, D.; SEELEY, R. J. The integrative role of CNS fuelsensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. **Annu Rev Physiol.**, Palo Alto, 70, p. 513-535, 2008.
- SANTANA, B. S. B.; PIRES, C. M. L.; SCHUENGUE, C. M. O. L. A obesidade como um fator de impacto e problema na saúde pública, e seus fatores de influência. *In: SEMINÁRIO CIENTÍFICO DO UNIFACIG*, 4., 2018, São Paulo. **Anais [...]** São Paulo: UNIFACIG, 2018.
- SANYAOLU, A. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. **SN Compr. Clin. Med.**, Switzerland v. 2, p. 1069–1076, jun. 2020.
- SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. **Circulation**, Dallas v. 142, n. 1, p. 4-6, abr. 2020.
- SILVA, Natanael J. *et al.* Combined association of obesity and other cardiometabolic diseases 1 with severe COVID-19 outcomes: a nationwide cross-sectional study of 21,773 **Brazilian adult and elderly inpatients**, London p. 1-21, 2021.
- SIMONNET, A. *et al.* High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. **Obesity**, Silver Spring, v. 28, n. 7, p. 1195-1199, 2020.
- SIPPEL, C. *et al.* Processos inflamatórios da obesidade. **Revista de Atenção à Saúde**, Lajeado, v. 12, n. 42, p. 48-56, 2014.

SOUZA, M. D. G. *et al.* Prevalência de obesidade e síndrome metabólica em frequentadores de um parque. **ABCD - Arquivos Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 28, n. 01, p. 31-35, 2015.

TAMARA, A.; TAHAPARY, D. L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. **Diabetes Metab Syndr**, Amsterdam. 14, n. 4, p. 655-659, 2020.

TIAN, S. *et al.* Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. **J Thorac Oncol**, Hagerston v. 15, n. 700, 2020.

TRAYHURN, P. Adipocyte biology. **Obes Ver**, Oxford,8, supl. 1, p. 41-44, 2007.

TSAI, K. H. *et al.* NADPH oxidase-derived superoxide anion-induced apoptosis is mediated via the JNK-dependent activation of NF- $\kappa$ B in cardiomyocytes exposed to high glucose. **Journal Cellular Physiology**, Philadelphia v. 227, n. 4, p. 1347-1357, abr. 2012.

VARGA, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, **The Lancet**, London, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.

VELLOSO, L.A.; SCHWARTZ, M.W. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. **Int. J. Obes.**, London, v. 35, n. 12, p. 1455-1465, 2011.

VILAHUR, G.; BEN-AICHA, S.; BADIMON, L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. **Cardiovasc Res**, London v. 113, n. 9, p. 1046–1054, 2017.

WANDERLEY, E. N.; FERREIRA, V. A. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 185-194, 2010.

WANG, Stephen Y. *et al.* Associação da obesidade com tromboembolismo venoso e lesão miocárdica na COVID-19. **Obesity Research & Clinical Practice**, Amsterdam v. 15, n. 5, p. 512-514, 2021.

WANG, K. *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. **Circulation research**, Baltimore v. 126, n. 10, p. 1456-1474, 2020.

WENSVEEN, F. M. *et al.* Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. **Seminars in Immunology**, Philadelphia v. 27, n. 5, p. 322-333, set. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and Overweight**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 15 nov. 2021.

YAMASAKI, M. *et al.* Vaccinium ashei leaves extract alleviates insulin resistance via AMPK independent pathway in C2C12 myotube model. **Biochemistry Biophysics Report**, Amsterdam v. 14, p. 182–187, may. 2018.

YANG, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. **Int J Infect Dis.**, Hamilton v. 94, p. 91-95, 2020.

ZAIM, S. *et al.* COVID-19 and Multiorgan Response. **Current problems in cardiology**, Chicago v. 45, n. 8, p. 100618, 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, London, v. 372, p. 425-432, 1994.

ZHENG, K. I. *et al.* Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. **Metabolism**, New York v. 108, p. 154244, 2020.

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

Zhu, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, Boston v. 382, n. 727, p. 727-733 2020.