

Por que a obesidade é um fator agravante para a COVID-19?

Why is obesity an aggravating factor for COVID-19?

DOI:10.34119/bjhrv4n2-200

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

Raniella Borges da Silva

Acadêmica de Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga, Teresina - PI

E-mail: raniellaborges35@gmail.com

Tainá dos santos Moreira

Acadêmica de Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga, Teresina - PI

E-mail: tainasm2010@hotmail.com

Regina Maria Sousa de Araújo

Docente do Departamento de Bioquímica e Farmacologia pela Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga, Teresina - PI

E-mail: reginamsa@ufpi.edu.br

Lidiane Pereira de Albuquerque

Docente do Departamento de Bioquímica e Farmacologia pela Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga, Teresina - PI

E-mail: lidianealbuquerque@ufpi.edu.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) surgiu em um momento em que a prevalência de indivíduos com sobrepeso/obesidade vem aumentando em praticamente todo o mundo. Evidências emergentes sugerem que pessoas com obesidade têm maior necessidade de cuidados intensivos e maior risco de mortalidade pela COVID-19. Uma melhor compreensão da interseção fisiopatológica entre obesidade e COVID-19 deve ajudar a orientar estratégias preventivas e terapêuticas para este grupo vulnerável. **OBJETIVO:** Investigar e esclarecer as implicações da obesidade no agravamento da pandemia da COVID-19. **METODOLOGIA:** Pesquisas foram feitas nas bases de dados Lilacs, *PubMed* e Scielo voltadas para a publicação de artigos científicos de âmbitos nacional e internacional que retrataram os efeitos do excesso de peso sobre o sistema imunitário e o consequente agravamento da COVID-19. **DISCUSSÃO:** A obesidade desempenha um papel importante na patogênese da infecção por COVID-19. O aumento primário da resposta inflamatória, comum na obesidade, pode contribuir 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. Em adição, destaca-se que o tecido adiposo de indivíduos obesos apresenta uma “*upregulation*” da expressão da enzima conversora de angiotensina

2. Portanto, o tecido adiposo pode servir como um potencial reservatório viral. E a obesidade ainda pode dificultar os tratamentos terapêuticos durante infecções por COVID-19. **CONCLUSÃO:** Um dos possíveis mecanismos pelos quais a obesidade aumenta a taxa de mortalidade por COVID-19 inclui comorbidades correlacionadas. Enquanto espera-se a imunização em massa, tornam-se necessárias orientações sobre suportes nutricional e comportamental entre pacientes obesos com COVID-19, além de terapias que melhorem as condições metabólicas e cardiovasculares destes pacientes.

Palavras-chave: obesidade, COVID-19, inflamação, imunidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) emerged at a time when the prevalence of overweight/obese individuals has been increasing practically worldwide. Emerging evidence suggests that people with obesity have a greater requirement for intensive care and a higher risk of mortality from COVID-19. A better understanding of the pathophysiological intersection between obesity and COVID-19 should help guide preventive and therapeutic strategies for this vulnerable group. **AIM:** To investigate and clarify the implications of obesity in worsening the COVID-19 pandemic. **METHODOLOGY:** Researches were carried out in the Lilacs, PubMed and Scielo databases aimed at the publication of scientific articles of national and international scope that portrayed the effects of excess weight on the immune system and the consequent worsening of COVID-19. **DISCUSSION:** Obesity plays an important role in the pathogenesis of COVID-19 infection. The primary increase in the inflammatory response, common in obesity, can contribute to the hyperinflammatory state observed in severe COVID-19. This primary increase can be amplified by the viral infection by SARS-CoV-2, increasing the production of cytokines such as TNF- α , IL-1 and IL-6. In addition, it should be noted that the adipose tissue of obese individuals has an “upregulation” of the expression of the angiotensin-converting enzyme 2. Therefore, adipose tissue can serve as a potential viral reservoir. And obesity can still hamper therapeutic treatments during COVID-19 infections. **CONCLUSION:** One of the possible mechanisms by which obesity increases the mortality rate due to COVID-19 includes correlated comorbidities. Pending mass immunization, guidance on nutritional and behavioral support among obese patients with COVID-19 is required, as well as therapies that improve the metabolic and cardiovascular conditions of these patients.

Keywords: obesity, COVID-19, inflammation, immunity.

1 INTRODUÇÃO

A doença causada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (o SARS-CoV-2), popularmente abreviada como pandemia de COVID-19, tem representado um sério desafio aos seres humanos para um combate coletivo global. A mortalidade aumenta exponencialmente e apresenta variações consideráveis com base na idade, estado nutricional, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão do indivíduo (BLAGOSKLONNY, 2020). Até 21 de fevereiro de 2021, foram confirmados 110.609.979 casos em todo o mundo (WHO, 2021).

A COVID-19 surgiu em um momento em que a prevalência (superior a 20%) de indivíduos com sobrepeso/obesidade vem aumentando em praticamente todos os países do mundo (POPKIN et al., 2020). Para pessoas com COVID-19, parece haver uma forte relação entre ser um indivíduo com sobrepeso ou obeso e os riscos de hospitalização e necessidade de tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI). Há evidências de um risco aumentado de COVID-19 grave em pessoas com índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m², bem como em pessoas com diabetes e outras doenças crônicas (LOCKHART; O'RAHILLY, 2020; SIMONNET et al., 2020; WILLIAMSON et al., 2020; ROCHA et al., 2021).

A América Latina tem uma das taxas mais elevadas de obesidade e diabetes do mundo e, embora provavelmente ainda afete mais pessoas com posições sociodemográficas mais altas, a taxa de aumento é maior naquelas com renda mais baixa, que já estão sob maior risco de complicações devido ao acesso precário à saúde. Isso poderia potencializar as consequências fatais do vírus na região, intensificadas ainda mais pelas desigualdades socioeconômicas (SATTAR et al., 2020).

Os possíveis mecanismos pelos quais a obesidade aumenta a taxa de mortalidade por COVID-19 incluem comorbidades correlacionadas e a maior entrada do vírus através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que é o receptor putativo para a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. Nos tecidos adiposos, os níveis de expressão da ECA2 excedem aqueles expressos no pulmão. Indivíduos com obesidade apresentam volume aumentado de tecido adiposo e, conseqüentemente, maiores níveis de ECA2, o que poderia aumentar a suscetibilidade à COVID-19 (KASSIR, 2020).

Os vírus dependem amplamente da maquinaria de tradução da célula hospedeira, explorando o aparelho de tradução da célula infectada para expressar proteínas virais. Certas vias ou moléculas, hiperativadas em hospedeiros obesos e compartilhadas com aquelas nos coronavírus, poderiam explicar ainda mais a associação de obesidade com a COVID-19 (BOLOURIAN; MOJTAHEDI, 2020).

A pandemia da COVID-19 trouxe a todos os países a necessidade de restringir a aglomeração, implementar o distanciamento social e reduzir as atividades econômicas em um amplo espectro de ocupações consideradas não essenciais. Esses ajustes têm provocado mudanças no consumo de alimentos, nos padrões de atividade física e nos ambientes remotos de *home office* que podem exacerbar as tendências atuais na prevalência de indivíduos com obesidade, enquanto um outro efeito seria aumentar a proporção de insegurança alimentar e também de desnutridos (POPKIN et al., 2020).

Testes e evidências genéticas mostram que a obesidade e o excesso de gordura corporal, em especial do tecido adiposo visceral, estão causalmente relacionados aos principais problemas cardiometabólicos, variando de hipertensão a doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e vários tipos de câncer (KANTAR, 2020; SATTAR et al., 2020). Os fatores metabólicos e inflamatórios latentes de indivíduos com obesidade também desempenham um papel considerável na manifestação de doenças pulmonares graves. A suscetibilidade à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a principal causa de mortalidade por COVID-19, é significativamente maior entre os indivíduos com obesidade. Em conformidade com outras infecções respiratórias, a obesidade pode desempenhar um papel importante na COVID-19. A síndrome respiratória do Oriente Médio coronavírus (MERS-CoV), em 2012, exibiu uma alta prevalência em indivíduos com obesidade (BADAWI; RYOO, 2016).

Na pandemia de influenza A (H1N1), em 2009, pacientes sintomáticos com obesidade liberaram 42% mais vírus do que adultos que não têm obesidade, tornando sua exposição ao vírus mais longa (MILNER et al., 2015) e de forma independente aumentou o risco de morbidade e mortalidade, provavelmente, por meio de deficiências nas respostas imunes inata e adaptativa (MAIER et al., 2018). Dado o impacto da obesidade na função pulmonar, não surpreende o aumento da morbidade associada à obesidade em infecções por COVID-19 (DIETZ; SANTOS-BURGOA, 2020). Ademais, potencialmente, as vacinas desenvolvidas para prevenir COVID-19 provavelmente sejam menos eficazes para indivíduos com obesidade devido a uma resposta imunológica enfraquecida (POPKIN et al., 2020).

Partindo das considerações acima mencionadas, este artigo objetivou-se investigar e esclarecer, através de uma revisão narrativa de literatura, as implicações da obesidade como um fator de risco, bem como agravamento da COVID-19.

2 METODOLOGIA

O processo de seleção dos artigos (nos idiomas inglês e português) incluiu a busca nos bancos de dados da Scielo, Lilacs e *PubMed* entre os anos 2010 e 2021. O critério de busca integrou as palavras-chave: obesidade; inflamação; imunidade; COVID-19. Priorizaram-se artigos que abordavam os efeitos do excesso de peso sobre o sistema imunitário e o consequente agravamento da COVID-19.

3 DISCUSSÃO

OBESIDADE: CONSIDERAÇÕES GERAIS

Obesidade corresponde ao excesso de gordura corporal e tem contribuído no desenvolvimento de hipertensão, dislipidemia, diabetes, doenças osteoarticulares, distúrbios do sono e câncer. De acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Endocrinologia, a obesidade também pode ocasionar complicações hormonais (ENGIN, 2017). Para uma melhor compreensão sobre a obesidade, é preciso falar sobre o tecido adiposo.

O tecido adiposo é um órgão complexo com importante papel endócrino, assumindo funções metabólica e fisiológica. É considerado o principal reservatório energético do organismo humano, participando da regulação da pressão sanguínea e do metabolismo lipídico, das homeostases glicêmica e vascular, bem como da inflamação e angiogênese. É composto por diversos tipos celulares, dentre os quais adipócitos, leucócitos, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, além de tecido nervoso, fibras colágenas e linfonodos. O tecido adiposo pode se depositar na tela subcutânea (TAS ou tecido adiposo subcutâneo) ou visceral (TAV ou tecido adiposo visceral), diferindo nesses dois sítios em relação à função endócrina, anatomia e resposta à insulina. O TAV encontra-se próximo ou no interior das vísceras da cavidade abdominal e produz adipocinas, que são proteínas envolvidas na homeostase glicêmica e na sensibilidade à insulina, na adipogênese, controle do apetite, bem como na imunidade e na inflamação. Na obesidade, há um desequilíbrio na produção de adipocinas pró- e anti-inflamatórias, favorecendo um quadro de inflamação crônica e tendo papel importante no desenvolvimento de comorbidades (ELLULU et al., 2017).

Para diagnosticar a obesidade, o critério mais utilizado é o índice de massa corpórea (IMC), o qual é calculado dividindo-se o peso do indivíduo pela sua altura elevada ao quadrado (kg/m^2). Um adulto com o peso corporal considerado normal é quando o IMC estiver entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 ; com sobrepeso ou pré-obeso quando tiver o IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m^2 ; e para ser definido como obeso, o IMC deve ser igual ou estar acima de 30 kg/m^2 . Quanto maior o IMC, maior o risco de comorbidades (ARROYO-JOHNSON; MINCEY, 2016).

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade, o IMC é um bom indicador, mas não totalmente correlacionado com a gordura corporal. Portanto, o ideal é que o IMC seja usado em conjunto com outros métodos de determinação de gordura corporal. A medida

da circunferência abdominal reflete bem o conteúdo de gordura visceral e também se associa muito à gordura corporal total (ABESO, 2016).

A medição da circunferência abdominal (CA) é considerada um bom indicador de gordura abdominal e preditor de doenças cardiometabólicas e dever ser realizada ao final de uma expiração normal utilizando-se uma 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. Geralmente, os valores de CA considerados normais são menores que 94 cm para homens e menores que 80 cm para mulheres, mas podem variar com a etnia. Uma análise mais detalhada para estimar a gordura corporal inclui o uso de bioimpedância, pletismografia corporal ou densitometria por DEXA. Adicionalmente, 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. Outros métodos, tais como ressonância magnética e radiografia, também podem ser realizados (DINIZ et al., 2020).

A obesidade potencializa múltiplos fatores de risco cardiovascular e o desenvolvimento prematuro de doenças cardiovasculares. Ressalta-se, ainda, uma preocupação metabólica. Em indivíduos com diabetes mellitus ou com alto risco de diabetes mellitus, a obesidade e o excesso de gordura ectópica levam ao comprometimento da resistência à insulina e redução da função das células β . Consequentemente, pode levar alguns pacientes com diabetes mellitus exigir quantidades substanciais de insulina durante infecções graves (SATTAR et al., 2020).

Pacientes com sobrepeso e obesidade podem apresentar alterações pulmonares que modificam a função respiratória. O excesso de gordura corporal condiciona diminuição do volume de reserva expiratório, da capacidade funcional e da complacência do sistema respiratório. Esses padrões patológicos expõem os pacientes à necessidade de maior esforço respiratório e maior suscetibilidade a infecções e lesões do parênquima pulmonar (DIETZ; SANTOS-BURGOA, 2020).

A obesidade é fator de risco para trombose arterial e venosa e pode ser demonstrado a partir de mecanismos diretos e indiretos envolvendo disfunção endotelial juntamente com uma resposta plaquetária aumentada, hipercoagulabilidade leve e moderada e fibrinólise aumentada (VILAHUR et al., 2017). Como fator agravante do cuidado, indivíduos com obesidade severa, quando hospitalizados, necessitam de cuidados especiais. O manejo a esses pacientes torna-se complexo devido a várias condições, dentre as quais alteração da anatomia cervical, maior chance de desenvolver

trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar agravados pela dificuldade de mobilização no leito, além da dificuldade de obtenção de exames de imagens devido ao limite de peso nas máquinas (MOOCK ET AL., 2010).

COVID-19

A COVID-19 se dispersa através do contato direto ou indireto com pessoas contaminadas, principalmente por gotículas eliminadas durante a respiração. Estratégias de isolamento social têm sido uma das medidas adotadas para controlar a propagação da doença. O SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras através da interação com a ECA2, a qual atua como contrarreguladora do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), além de possuir função protetora contra danos cardiorespiratórios, renais e hepáticos. A ECA2 está amplamente distribuída pelo organismo e atua degradando a angiotensina 2 (Ang II), que é a forma ativa da angiotensina, em angiotensina 1-7 (Ang 1-7). A Ang II é um potente vasoconstrictor e precisa formar um complexo com seu receptor, o receptor de Ang II 2 tipo I (AT1R), para realizar suas atividades biológicas. Porém, em situações patológicas, o complexo Ang II/AT1R encontra-se superativado, causando danos ao organismo devido às suas ações pró-inflamatórias. Para compensar esse efeito, a ECA2 captura a Ang II e a converte em seu antagonista, a Ang 1-7, estabelecendo assim um controle entre esses dois mecanismos (CAI et al., 2020; CUMMINGS et al., 2020).

A ECA2 sendo utilizada como porta de entrada para o SARS-CoV-2 conduz a uma menor disponibilidade deste receptor celular após a internalização do vírus. Consequentemente, esse evento leva a um aumento na estimulação do complexo Ang II/AT1R, tornando o organismo mais suscetível a danos sistêmicos. Além disso, a ECA2 limita a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), moléculas que participam do recrutamento de células fagocitárias. Portanto, na COVID-19 pode haver um elevado número de macrófagos e uma maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, devido à redução da disponibilidade de ECA2 (BANU et al., 2020).

Após invadir as células do hospedeiro, a doença leva aproximadamente cinco dias em período de incubação até que o indivíduo se torne sintomático, sendo que a maioria (mais de 95%) dos pacientes apresenta sintomas nos primeiros 12 dias. Nesta primeira fase, as manifestações mais comuns são febre, tosse seca e fadiga, cefaleia, mialgia, perda do olfato, perda do paladar, coriza e até distúrbios gastrintestinais. Neste momento inicial, o ponto de partida da resposta imunológica é a imunidade inata, que vai desenvolver uma

resposta padrão comum para infecções virais. 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 mielóide, que irão liberar citocinas próinflamatórias e fatores quimiotáticos. No sistema imune adaptativo, os linfócitos B são os responsáveis pela produção de anticorpos e os linfócitos T regulam a imunidade mediada pelas células T CD4+, que recrutam células fagocitárias através da liberação de citocinas, e as células T CD8+, que reconhecem e destroem células infectadas pelo vírus. A ativação dos linfócitos ocorre através do reconhecimento dos antígenos virais após a exposição antigênica pelas células dendríticas e depois do contato com as citocinas da imunidade inata. A exposição aos interferons IFN-1, IFN- γ e interleucina IL-12, produzidos pelos macrófagos e pelas células NK, irá conduzir a diferenciação das células T CD4+ em seu fenótipo Th1, que irão promover vias de sinalização para eliminar a infecção viral. Estas vias produzem citocinas que ativam macrófagos, bem como a síntese de óxido nítrico e de espécies reativas de oxigênio, tornando os fagócitos microbicidas e induzindo o processo de autofagia das células infectadas (BANU et al., 2020).

Nos casos graves da COVID-19, a produção de IFN-1 é reduzida e há disfunção das células NK, o que limita a capacidade de resposta antiviral do sistema imune, aumentando a liberação de citocinas e subsequente o dano tecidual. A perda das células epiteliais e dos pneumócitos diminui a capacidade de regeneração e aumenta a tensão superficial alveolar, levando ao colapso. Como consequência, as cavidades alveolares são preenchidas com restos celulares da inflamação e com exsudato, devido ao aumento da permeabilidade celular provocado pelo *upregulation* da liberação de Ang II. 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 (BAEK et al., 2020).

Embora a maioria dos pacientes apresente um quadro benigno e autolimitado da COVID-19, vários casos podem evoluir para os quadros graves ou fase hiperinflamatória da doença. Nesta condição, o sistema imune específico se apresenta hipersensível, perdendo a habilidade de autorregulação e levando a uma liberação descontrolada de citocinas pró-inflamatórias e fatores quimiotáticos ou “tempestade de citocinas”. Provavelmente, este padrão inflamatório exacerbado é provocado pela alta viremia do 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 (CUMMINGS et al., 2020).

Na COVID-19, é comum a insuficiência respiratória e a pneumonia atípica, inclusive falência múltipla de órgãos e quadro de sepse. Além disso, pacientes com morbidades relacionadas aos 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 predispostos a evoluir para a fase hiperinflamatória da doença (BECKER, 2020).

OBESIDADE E COVID-19

O excesso de peso está relacionado a várias comorbidades (diabetes mellitus tipo 2, DCV, insuficiência cardíaca, hipertensão e apneia obstrutiva do sono) que também estão associadas à gravidade da COVID-19 e outras doenças respiratórias. A obesidade tem sido consistentemente associada ao aumento das taxas de hospitalização, da gravidade e de mortalidade pela COVID-19. Um estudo francês demonstrou que a obesidade é um fator na gravidade da doença da SARS-CoV2, tendo maior impacto em pacientes com IMC ≥ 35 kg / m², em especial aumentando o risco da necessidade de ventilação mecânica invasiva (SIMONNET et al., 2020). Em 5.000 pacientes em um hospital da cidade de Nova Iorque, IMC entre 30 e 40 kg/m² foram associados a um risco aumentado de 1,8 e 2,45 vezes, respectivamente, após ajuste para comorbidades, incluindo doenças pulmonar e cardiovascular (PETRILLI et al., 2020).

Uma metanálise resumiu todas as evidências a respeito dessa relação. Curiosamente, a obesidade esteve associada a uma maior taxa de internações (2,13), internação em UTI (1,74), necessidade de ventilação mecânica (1,66) e mortalidade (1,48) para COVID-19. O impacto da obesidade pode ser ainda maior em pacientes com menos de 60 anos de idade, uma população que apresenta um risco geral reduzido de complicações em comparação com indivíduos mais velhos (KASS et al., 2020).

Um estudo realizado com 150 pacientes em três hospitais chineses, no início de 2020, mostrou que a obesidade estava relacionada com um risco três vezes maior de desenvolvimento da COVID-19 grave. A associação entre obesidade e gravidade da COVID-19 foi expressiva mesmo após os ajustes para idade, sexo, tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia (CAI et al., 2020).

Fatores nutricionais podem influenciar diretamente a gravidade da infecção por COVID-19. As deficiências de micronutrientes são comuns em indivíduos com obesidade, particularmente naqueles com renda mais baixa e aqueles que vivem em

ambientes com insegurança alimentar. O consumo excessivo de ácidos graxos trans e gorduras saturadas também pode aumentar a inflamação de baixo grau, bem como o consumo excessivo de carboidratos simples (HALPERN et al., 2021).

Pesquisas têm relatado que indivíduos que sofrem de obesidade apresentam níveis mais baixos de vitamina D. Na verdade, a vitamina D também pode reduzir a tempestade de citocinas - também há uma possível associação inversa entre o nível de vitamina D e biomarcadores inflamatórios, como IL-6, IL-8 e proteína quimioatrativa de monócitos 1, embora esta associação não tenha sido totalmente confirmada (PALANISWAMY et al., 2020). Além disso, a vitamina D também pode induzir catelicidinas e defensinas, que podem diminuir a taxa de replicação viral. Adicionalmente, a vitamina D pode modular a expressão da ECA-2 e ter um efeito protetor no dano pulmonar induzido por lipopolissacarídeo (CARTER et al., 2020).

Antes de chegar às Américas, a COVID-19 grave era relacionada aos idosos. Na América Latina, vários países (como Paraguai, Brasil, Argentina, Guatemala e Panamá) apresentaram uma proporção significativa de casos de COVID-19 em menores de 20 anos. Embora crianças e adolescentes representem um risco reduzido de complicações devido à COVID-19, alguns estudos têm demonstrado que a obesidade é um fator importante associado ao mau prognóstico nesses indivíduos (ZACHARIAH et al., 2020). Este é um alerta importante, pois as taxas de obesidade infantil e na adolescência são altas na América Latina, principalmente entre aqueles de menor renda e o nível socioeconômico também está associado a um pior prognóstico. Também deve ser determinado se as interações com outras doenças infecciosas, como tuberculose, dengue e malária - comuns em países latino-americanos - podem afetar a gravidade da COVID-19 em idades mais jovens (IDELE et al., 2020).

Nos Estados Unidos, onde a obesidade é significativa, 61% das crianças hospitalizadas apresentavam outras comorbidades; obesidade, asma e doenças neurológicas foram as mais frequentes. Em um relatório incluindo 14 estados estadunidenses, a obesidade estava presente em 37% das crianças hospitalizadas (CHAO et al., 2020). Quais seriam os mecanismos pelos quais pacientes com obesidade têm maior risco de evoluir para formas graves da COVID-19? A resposta imune excessiva ao estímulo viral complementa com a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, atingindo um estado de hiperinflamação. Em obesos, a ocorrência de disfunção imune, uma maior predisposição à infecção e à mortalidade por sepse é uma realidade. É comprovada a correlação da obesidade com elevada contagem de leucócitos e linfócitos,

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 (BAEK et al., 2020; CUMMINGS et al., 2020).

Além dessas alterações, a obesidade auxilia no desenvolvimento da inflamação no tecido adiposo pelo aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-6 e o TNF- α . Por isso, é desregulada a proporção entre citocinas pro-inflamatórias e anti-inflamatórias e, conseqüentemente, 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 (BAEK et al., 2020; CUMMINGS et al., 2020).

Sobre a imunidade inata, a obesidade modifica o perfil de macrófagos, aumentando o fenótipo M1 (pró-inflamatório). Esse efeito corresponde a um “*upregulation*” em genes inflamatórios, e um “*downregulation*” em genes anti-inflamatórios. É importante destacar que o aumento primário da resposta inflamatória, comum na obesidade, pode contribuir 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. Em adição, destaca-se que o tecido adiposo de indivíduos obesos apresenta uma “*upregulation*” da expressão da ECA2. Portanto, o tecido adiposo torna-se um potencial reservatório viral (CARTER et al., 2020).

As comorbidades associadas à obesidade também podem dificultar os tratamentos terapêuticos durante infecções por COVID-19. Os inibidores da ECA, comumente utilizados para tratar hipertensão, podem aumentar a gravidade da COVID-19 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, especialmente aqueles com glicemia mal controlada (ZHU et al., 2020). Embora a interrupção do uso de inibidores da ECA não seja aconselhável devido à compensação dos benefícios cardiovasculares, ensaios clínicos estão analisando a mitigação da disseminação do SARS-CoV-2 por meio da inibição da ligação da ECA2. Como esses tratamentos em pacientes com obesidade contribuem para a gravidade da COVID-19, no entanto, será uma questão chave em sua eficácia geral. O antagonista do receptor de IL-6 (IL-6R), tocilizumabe, pode reduzir a sinalização de IL-6 em casos graves de COVID-19, nos quais a síndrome de liberação de citocinas é um fator importante de mortalidade (MOORE et al., 2020).

Como já foi relatada, a inflamação crônica é uma marca registrada em indivíduos com obesidade, que inclui níveis elevados de IL-6. Dados preliminares sugerem que o tratamento com tocilizumabe pode reduzir a febre e a necessidade de oxigênio. No entanto, indivíduos com obesidade com IL-6 cronicamente elevada podem não se beneficiar do tratamento agudo. Dexametasona, um corticosteróide usado para tratamento inflamatório de artrite, reações alérgicas ou outros distúrbios inflamatórios imunológicos, demonstrou em dados preliminares reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19 grave em até 26% (JOHNSON; VINETZ, 2020).

Ainda há informações limitadas sobre outros tratamentos, como as estatinas, os antiinflamatórios não esteroidais e os bloqueadores dos receptores da angiotensina, quanto à sua eficácia contra a COVID-19 em indivíduos com obesidade. É importante destacar que um indivíduo com obesidade também demonstra comprometimento da memória imunológica. Dados de pacientes com COVID-19 recuperados mostram que mais de 95% dos pacientes infectados desenvolvem anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. No entanto, evidências iniciais sugerem uma diminuição da produção de anticorpos ao longo de um período de semanas a meses, sugerindo que estratégias de vacinas projetadas para seroproteção de anticorpos podem não ter efeitos tão duradouros (SEOW et al., 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma doença crônica ocasionada pelo armazenamento progressivo de gordura, causando diversas alterações metabólicas com danos no sistema imunológico e amplificação das respostas inflamatórias. Estudos apresentados nesta revisão de literatura relataram que indivíduos obesos têm maior probabilidade de evoluir para as formas graves da COVID-19, pois o SARS-CoV-2 exacerba a resposta inflamatória, já aumentada em obesos. Adicionalmente, os adipócitos podem servir como reservatório viral. Esses fatores contribuem para o entendimento da interação maléfica da COVID-19 com a obesidade.

COVID-19 conduziu um tremendo impacto nos sistemas de saúde em todo o mundo. Os países de baixa renda, como os da América Latina, tendem a sofrer mais devido às dificuldades na implementação de medidas de distanciamento social, dificuldades em fornecer serviços de saúde de alta qualidade e encargos econômicos. A obesidade é comum nestes países e está particularmente associada a dietas de baixa

qualidade nas pessoas de menor renda, o que só amplifica o cenário caótico observado nessas regiões.

Diante da pandemia de COVID-19, são necessárias estratégias de combate à obesidade, pois, mesmo os mais jovens, quando obesos, apresentam maior risco de mortalidade por esta doença. Enquanto espera-se a imunização em massa, o melhor tratamento talvez seja o que engloba 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. Além disso, são necessárias orientações sobre suporte nutricional e comportamental entre pacientes com COVID-19 com obesidade. É importante também levar em consideração o manejo comportamental da obesidade, incluindo a perda de peso, como um dos alvos para prevenção de COVID-19.

REFERÊNCIAS

ARROYO-JOHNSON C; MINCEY KD. Obesity Epidemiology Worldwide. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 45, n. 4, p. 571-579, 2016. DOI 10.1016/j.gtc.2016.07.012.

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, 2016 – 4.ed. - São Paulo, SP.

BADAWI A; RYOO SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. **Int J Infect Dis**. 2016; 49:129-133.

BAEK WK; SOHN S-Y; MAHGOUB A; HAGE R. A Comprehensive Review of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. **Cureus**. 2020. DOI 10.7759/cureus.7943.

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**, p. 117905, 2020. DOI 10.1016/j.lfs.2020.117905.

BECKER R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. **J Thromb Thrombolys**. v. 50, p. 54-67, 2020. DOI 10.1007/s11239-020-02134-3.

BLAGOSKLONNY MV. From causes of aging to death from COVID-19. **Aging (Albany NY)**. v. 12, n. 11, p. 10004, 2020. <https://doi.org/10.18632/aging.103493>

BOLOURIAN A; MOJTAHEDI Z. Obesity and COVID-19: The mTOR pathway as a possible culprit. **Obesity Reviews**, 2020; 21:e13084

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**, v. 43, n. 7, p. 1392-1398, 2020. DOI 10.2337/dc20-0576.

CARTER SJ; BARANAUSKAS MN; FLY AD. Considerations for obesity, vitamin D, and physical activity amidst the COVID-19 pandemic. **Obesity**, v. 28, n. 7, p. 1176-1177, 2020. <https://doi.org/10.1002/oby.22838>

CHAO JY; DERESPINA KR; HEROLD BC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical Center in New York City. **J Pediatr**, v. 223, p. 14-19. e2, 2020.

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. **The Lancet**, v. 395, n. 10239, p. 1763-1770, 2020. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.

DIETZ, W; SANTOS-BURGOA, C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. **Obesity**, v. 28, n. 6, p. 1005-1005, 2020. DOI 10.1002/oby.22818

DINIZ ALD; TOMÉ RAF; DEUS CL; CARRARO R; ROEVER LB; PINTO RMC. Avaliação da reprodutibilidade ultrassonográfica como método para medida da gordura abdominal e visceral. **Radiol Bras**, v. 42, n. 6, p. 353-357, 2009. DOI 10.1590/S0100-39842009000600007.

ELLULU MS; PATIMAH I; KHAZA 'AI H; RAHMAT A, ABED Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Arch Med Sci**, v. 13, n. 4, p. 851, 2017. DOI 10.5114/aoms.2016.58928.

ENGIN A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. **Adv Exp Med Biol**, p. 1-17, 2017. DOI 10.1007/978-3-319-48382-5_1.

HALPERN B, et al. Obesity and COVID-19 in Latin America: A tragedy of two pandemics-Official document of the Latin American Federation of Obesity Societies. **Obesity Reviews**, 2021.

IDELE P; ANTHONY D; YOU D; LUO C; MOFENSON L. The evolving Picture of SARS-CoV-2 and COVID-19 in children: critical knowledge gaps. **BMJ Glob Health**, v. 5, n. 9, p. e003454, 2020.

JOHNSON RM; VINETZ JM. Dexamethasone in the management of Covid-19. **BMJ**, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2648>

KANTAR. **Covid-19: wave 2, 27-30 March among connected South African consumers**. Kantar World Panel: Johannesburg 2020.

KASS DA; DUGGAL P; CINGOLANI O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. **Lancet**. 2020;10236. Epub ahead of print: 1544–1545.

KASSIR R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. **Obes Rev**, v. 21, n. 6, 2020.

LOCKHART SM; O'RAHILLY SM. When two pandemics meet: why is obesity associated with increased COVID-19 mortality. **Medicine**, 2020; S2666-6340(20):30010-30016.

MAIER HE; LOPEZ R; SANCHEZ N, et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. **J Infect Dis**, v. 218, n. 9, p. 1378-1382, 2018.

MILNER JJ; REBELES J; DHUNGANA S, et al. Obesity increases mortality and modulates the lung metabolome during pandemic H1N1 influenza virus infection in mice. **J Immunol**, v. 194, n. 10, p. 4846-4859, 2015.

MOOCK M; MATALOUN SE; PANDOLFI M; COELHO, J.; NOVO N.; COMPRI, P. C. O impacto da obesidade no tratamento intensivo de adultos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 2, p. 133-137, 2010.

MOORE JB; JUNE CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. **Science**, v. 368, n. 6490, p. 473-474, 2020.

PALANISWAMY S; GILL D; DE SILVA NM, et al. Could vitamin D reduce obesity-associated inflammation? Observational and Mendelian randomization study. **Am J Clin Nutr**, v. 111, n. 5, p. 1036-1047, 2020. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa056>

PETRILLI CM; JONES AS; YANG J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **BMJ**, v. 369, 2020.

POPKIN BM, DU S; GREEN WD et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 11, p. e13128, 2020.

ROCHA GV; SOARES CE; OLIVEIRA FILHO LH, et al. A influência da obesidade na mortalidade de adultos com COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1405-1418, 2021.

SATTAR N; MCINNES IB; MCMURRAY JJV. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 4-6, 2020.

SEOW J; GRAHAM C; MERRICK B, et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. **MedRxiv**, 2020.

SIMONNET A; CHETBOUN M; POISSY J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. **Obesity**, v. 28, n. 7, p. 1195-1199, 2020.

VILAHUR G; BEN-AICHA S; BADIMON L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. **Cardiovascular Research**, v. 113, n. 9, p. 1046-1054, 2017. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx086>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard**. In: <https://covid19.who.int/>. Acessado em 21 de fevereiro de 2021.

WILLIAMSON EJ; WALKER AJ; BHASKARAN K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. **Nature**, 2020, eahead of print;584(7821):430-436.

ZACHARIAH P; JOHNSON CL; HALABI KC, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. **JAMA Pediatr**, v. 174, n. 10, p. e202430-e202430, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430>

ZHU L; SHE Z-G; CHENG X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. **Cell Metab**, v. 31, n. 6, p. 1068-1077. e3, 2020.