

# CAPÍTULO 05

## A OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE QUADROS GRAVES DE COVID-19

*Palavras-chave: COVID-19; Obesidade; Fator de risco*

ANA LUIZA SANTIAGO SOARES DIAS<sup>1</sup>  
BEATRIZ SAEZ BRAGANÇA REZENDE<sup>2</sup>  
BERNARDO MARQUES DE FIGUEIREDO PEREIRA<sup>2</sup>  
DANIELA FONSECA ABDO ROCHA<sup>2</sup>  
FELIPE PEIXOTO DE MELO<sup>2</sup>  
FLÁVIO PEREIRA CRISCOLO AMORIM TEIXEIRA<sup>2</sup>  
MARCELO SANTIAGO SOARES DIAS<sup>2</sup>  
MARIA EDUARDA DE CASTRO CANESSO MOREIRA<sup>2</sup>  
MATHEUS MARTINS OLIVEIRA<sup>2</sup>  
MATHEUS RAMOS LOPES<sup>2</sup>  
MAURO COIMBRA REVERT JÚNIOR<sup>2</sup>  
PEDRO FONSECA ABDO ROCHA<sup>2</sup>  
PEDRO HENRIQUE OLIVEIRA DO NASCIMENTO<sup>2</sup>  
VÍTOR BARCELOS FAGUNDES<sup>2</sup>  
YASMIM NOGUEIRA MEDINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente – Medicina na Universidade Estadual de Minas Gerais.

<sup>2</sup>Discente – Medicina na Universidade Federal de Ouro Preto.

## INTRODUÇÃO

Os coronavírus são uma família de vírus envelopados, de material genético constituído de RNA de fita única, que infectam tanto humanos quanto animais. Os coronavírus são divididos em quatro subfamílias: alfa, beta, gama e sigma. Os coronavírus SARS (SARS-CoV) e MERS (MERS-CoV) são da subfamília beta e são conhecidos por infectar humanos, já tendo, inclusive, causado outras epidemias anteriores, nos anos de 2002 e 2003 (JIN *et al.*, 2020).

Em 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi comunicada sobre o surgimento do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Os primeiros casos da doença foram identificados em um grupo de pessoas com pneumonia, na cidade chinesa de Wuhan, o primeiro epicentro da COVID-19, do inglês *Coronavirus Disease 2019*, (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). Em março de 2020, a OMS decretou estado de pandemia quando o mundo se viu obrigado a adotar medidas de distanciamento social, uso de máscaras e higiene regular das mãos. Os países mais bem sucedidos no controle da doença foram aqueles que tomaram essas ações mais precocemente e de maneira mais rigorosa (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). Até a semana do dia 18 julho de 2021 foram registrados no mundo cerca de 190 milhões de casos de COVID-19 e mais de 4 milhões de mortes, sendo 546.000 delas apenas no Brasil (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021).

A transmissão do vírus se dá pelo contato de gotículas respiratórias de pacientes infectados. O vírus se liga, por meio de sua proteína S, ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), uma proteína de membrana expressa em células do pulmão, do coração, rins, fígado e intestinos. A regulação positiva da expressão desse receptor está rela-

cionada com os mecanismos de agravamento do quadro clínico de COVID-19, principalmente em pacientes com obesidade e doenças cardiovasculares (YANG, *et al.*, 2021).

O entendimento da evolução da infecção pelo vírus ainda possui várias lacunas para a ciência. Ainda não é claro o motivo da heterogeneidade dos quadros clínicos, visto que alguns pacientes são assintomáticos - cerca de 1,2%; a maioria possui sintomas medianos, como febre, tosse, mialgia ou fadiga - cerca de 80,9%; parte dos infectados evolui para casos severos e críticos - cerca de 18,5%, podendo estes desenvolver condições importantes, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave, precisando de ventilação mecânica e podendo evoluir para óbito (cerca de 2,3% de todos os casos diagnosticados reportados) (JIN *et al.*, 2020).

Algumas comorbidades já são conhecidas como importantes preditores para a severidade da doença. A taxa de mortalidade entre pacientes com COVID-19 é maior nos diabéticos, portadores de doenças cardiovasculares, hipertensos e obesos, sendo que este último grupo apresenta características que merecem atenção especial (HU, 2021). A obesidade se apresenta de forma distribuída pelo mundo, sendo que, no Brasil, segundo dados do Mapa da obesidade, atualmente 19,8% da população brasileira apresenta IMC maior ou igual a 30kg/m<sup>2</sup>, ou seja, cerca de 41,9 milhões de brasileiros são obesos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2019). Devido a diversos fatores, que serão discutidos ao longo deste capítulo, a população obesa está sob importante risco no atual contexto de pandemia da COVID-19.

O objetivo deste capítulo, portanto, é entender o porquê a obesidade representa um fator de risco para casos graves da COVID-19 e agrupar o que se conhece até agora sobre os mecanismos fisiopatológicos da obesidade

relacionada com a doença que dominou o mundo no último ano.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período entre julho e agosto de 2021, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: “*obesity*” e “COVID-19”. Desta busca foram encontrados 810 artigos, os quais, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: estudos dos tipos revisão sistemática e metanálise no idioma inglês publicados no período de janeiro a julho de 2021, filtrados pelos termos MeSH (*Medical Subject Headings*) “COVID-19” e “*obesity*” e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos disponibilizados na forma de resumo, artigos na forma de carta ao editor, aqueles que não abordavam diretamente a proposta estudada, no caso obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de quadros graves de COVID-19, e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 19 artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: como a obesidade impacta na infecção das células na COVID-19, como a obesidade impacta na imunidade, como a obesidade altera a fisiologia normal do sistema respiratório, como a obesidade impacta no sistema de coagulação sanguínea e como a pandemia de COVID-19 impactou no aumento da obesidade na população.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura estudada foi enfática ao afirmar que existe uma associação entre

obesidade em adultos e piores prognósticos nos casos de infecção por COVID-19.

As metanálises e as revisões sistemáticas, as quais algumas também incluíram dados de estudos feitos no Brasil, mostram que, em geral, pacientes obesos possuem piores desfechos, apresentando maiores taxas de hospitalização, de encaminhamento para Unidades de Terapia Intensiva (UTI), de desenvolvimento de pneumonia, de utilização de ventilação mecânica e, conseqüentemente, de morte intra-hospitalar (YANG *et al.*, 2021).

Além disso, pessoas com obesidade têm maior propensão a apresentarem resultados positivos para testes de detecção de SARS-CoV-2 (YANG *et al.*, 2021). Isso ocorre, pois na obesidade, existe maior expressão de receptores de ECA2, como será melhor discutido mais à frente, o que aumenta a vulnerabilidade à infecção e torna o tecido adiposo um sítio de reserva viral, lentificando o combate à infecção e aumentando também o risco de transmissão (MALIK *et al.*, 2021).

Os estudos sugerem que pacientes obesos, ou seja, com IMC maior ou igual a 30kg/m<sup>2</sup>, possuem razão de probabilidade de cerca de 2,35x a mais de desenvolverem quadros críticos de COVID-19 e de 2,68x de morrerem em decorrência da COVID-19 (DU *et al.*, 2021). Outrossim, outros dados mostram que cada 5kg/m<sup>2</sup> a mais no IMC aumenta em 1,16x a chance de os pacientes evoluírem para admissão na UTI e serem colocados sob ventilação mecânica, assim como a possibilidade de morte aumenta em cerca 12% a cada 5kg/m<sup>2</sup> a mais no índice de massa corporal (DENG *et al.*, 2021; DU *et al.*, 2021).

Ademais, os estudos mostram que, em média, 34% dos pacientes internados por COVID-19 em UTI's são obesos, sendo que pacientes com essa condição são, em média, 9 anos mais jovens do que os pacientes com o peso dentro da normalidade (AGHILI *et al.*,



2021; HU, 2021), demonstrando que a obesidade pode aumentar as chances de desenvolvimento de quadros graves da COVID-19 em pacientes mais jovens. Um estudo conduzido em Nova Iorque (AGHILI *et al.*, 2021) concluiu que, após o preditor de idade, a obesidade grau III ou mórbida ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ) foi o fator de risco que mais levou à hospitalização por COVID-19. Dados também mostram que, na China, o primeiro epicentro da COVID-19, cerca de 88% dos não sobreviventes possuíam  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ , ou seja, ao menos sobrepeso (AGHILI *et al.*, 2021).

Dessa forma, as comorbidades subsequentes à obesidade, o aumento da expressão dos receptores de ECA2, a disfunção do sistema imunológico e das respostas inflamatórias, a redução da expansibilidade da caixa torácica e a compensação respiratória insuficiente são algumas das formas que a obesidade pode agravar a severidade da infecção por COVID-19 (AGHILI *et al.*, 2021), como será discutido nos próximos parágrafos, **Figura 5.1**.

**Figura 5.1** Imagem dos principais mecanismos potencialmente agravantes da obesidade na infecção por COVID-19.

### **Obesidade e mecanismo de infecção das células pelo SARS-Cov-2**

Apesar de os exatos mecanismos que tornam a obesidade um fator potencialmente agravante para a infecção pela COVID-19 ainda não serem completamente elucidados, algumas teorias tentam estabelecer essa relação.

Como já citado anteriormente, os receptores de ECA2 presentes na membrana celular tem papel fundamental na infecção pelo

SARS-CoV-2, visto que é onde o vírus se liga para adentrar as células do hospedeiro. Tais receptores são expressos em vários órgãos e tecidos do corpo, sendo regulados positivamente no tecido adiposo e em células similares a adipócitos como os lipofibroblastos pulmonares, o que explica também o porquê que indivíduos obesos, em algumas infecções desenvolvem fibrose pulmonar (AGHILI *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2021; ZAKKA *et al.*, 2021).

Ademais, a ligação do vírus ao receptor de ECA2 diminui a conversão da Angiotensina II (Ang-II) em Angiotensina 1, fato que leva à diminuição do metabolismo e ao aumento da expressão de Ang-II, a qual causa vasoconstrição e lesões pulmonares agudas, duas das principais manifestações respiratórias da COVID-19 (MALIK *et al.*, 2021). Tendo em vista que pacientes obesos possuem maior quantidade de tecido adiposo do que indivíduos não obesos, eles possuem maior expressão dos receptores ECA2, facilitando assim, a disseminação do vírus para as gorduras visceral intratorácica, epicárdica e perirenal, podendo acometer os pulmões, coração e rins, respectivamente (AGHILI *et al.*, 2021).

O fato de o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) estar cronicamente ativado em pessoas com acúmulo de gordura faz com que elas sejam mais propensas a desenvolverem problemas na regulação da pressão arterial e na sinalização de insulina para os tecidos periféricos (PRANATA *et al.*, 2021). Desse modo, a obesidade é um fator de risco conhecido para outras comorbidades como diabetes e doenças cardiovasculares, as quais também são preditores ruins na infecção pelo Sars-Cov-2 (AGHILI *et al.*, 2021).

Ademais, estudos mostram, por exemplo, que pacientes com diabetes do tipo 2 e/ou hipertensão também possuem maior atividade dos receptores de ECA2. É importante lembrar também que alguns dos fármacos usados

para o tratamento dessas doenças regulam positivamente a expressão desses receptores, o que pode contribuir ainda mais para a disseminação viral (HU, 2021; PRANATA *et al.*, 2021).

### **Obesidade e imunologia**

A obesidade afeta o sistema imune de diversas maneiras. Primeiramente, é importante ressaltar que pacientes obesos naturalmente apresentam um estado inflamatório crônico devido à disfunção e à hipóxia dos adipócitos. Tal estado estimula o recrutamento de células do sistema imune como macrófagos, linfócitos B e T, assim como a secreção inadequada, pelos adipócitos viscerais de adiponectinas, fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR) e outras citocinas inflamatórias (PRANATA *et al.*, 2021). Isso gera um sistema de autorregeneração da inflamação e uma tempestade de citocinas inflamatórias, sendo esta um dos principais mecanismos patofisiológicos da COVID-19 severa (AGHILI *et al.*, 2021).

A tempestade de citocinas pode levar ao aumento da permeabilidade vascular e à falência múltipla de órgãos (PRANATA *et al.*, 2021). Outrossim, a obesidade pode levar à deficiência na ativação de algumas células do sistema imune, tanto inato quanto adaptativo, como macrófagos e linfócitos B e T de memória, respectivamente, e na depuração viral, o que gera um sistema imunológico comprometido em situações de infecção, por exemplo, pelo vírus da COVID-19 (AGHILI *et al.*, 2021).

Os pacientes com obesidade também apresentam um desbalanço hormonal entre adiponectina e leptina, adipocinas anti e pró-inflamatórias respectivamente, produzidas pelos adipócitos subcutâneos. Tal desequilíbrio contribui negativamente no sistema imune e também pode estar ligado com piores

desfechos na COVID-19 relacionados com a obesidade, visto que a leptina possui papel importante na maturação, desenvolvimento e função dos linfócitos B e, pacientes obesos podem apresentar resistência à leptina (AGHILI *et al.*, 2021; PRANATA *et al.*, 2021). O sistema de complemento também parece exercer influência sobre a evolução da COVID-19 em pacientes obesos, uma vez que é ativado de maneira inapropriada na infecção, levando a uma hiperreação e debilidade do sistema imune (DU *et al.*, 2021).

### **Obesidade e sistema respiratório**

Estudos anteriores já são categóricos ao afirmar que a obesidade é um fator de risco para outras doenças respiratórias como a asma, a apneia obstrutiva do sono e a Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA). Uma das causas dessas disfunções ocorre devido à deposição de gordura no mediastino e no abdômen, o que comprime mecanicamente o tórax, altera a fisiologia normal da respiração e aumenta a pressão abdominal e torácica, limitando a expansibilidade dos pulmões (AGHILI *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2021). Além disso, a obesidade está também relacionada com a diminuição da elasticidade da parede do tórax, da força dos músculos respiratórios, limitação dos movimentos diafragmáticos e aumento da resistência das vias aéreas, fatores que levam à hipoven-tilação, a um menor volume de reserva expi-ratório (VRE) e à diminuição da capacidade funcional pulmonar. Como tais parâmetros estão prejudicados, a ventilação mecânica, se necessária, torna-se ainda mais desafiadora (MALIK *et al.*, 2021).

### **Obesidade e sistema de coagulação sanguínea**

Outro ponto importante para ressaltar é que a gordura visceral também está relacionada com o aumento de fatores pró-coagulantes e com a diminuição da fibrinólise no sangue, devido principalmente à extensa lesão endotelial e à produção de inibidores específicos dos ativadores de plasmina, do inglês *plasmin activator inhibitor-1*. Esse mecanismo leva a um estado de hipercoagulabilidade, o que favorece o desenvolvimento de eventos trombóticos em pacientes obesos que contraíram a COVID-19 (FÖLDI *et al.*, 2021; HELVACI *et al.*, 2021).

### COVID-19 e obesidade

Por fim, é relevante dizer que a obesidade não é um caminho unidirecional para a COVID-19. Com o início da pandemia, os governantes se viram obrigados a adotar medidas de contenção do vírus como o isolamento social. Nesse período, houve uma tendência de as pessoas adotarem um padrão de dieta não saudável e um estilo de vida sedentário, o que pode ter gerado, por conseguinte, aumento de peso da população. O início da pandemia trouxe diversas incertezas e as pessoas, com medo da escassez de comida, foram aos supermercados para estocar alimentos. Com isso, alguns itens, como frutas e vegetais rapidamente se esgotaram, o que aumentou a compra de alimentos processados e ultraprocessados, algo que também contribuiu para o aumento de peso durante os períodos de lockdown (ZAKKA *et al.*, 2021).

A saúde mental, não menos importante, também foi muito afetada, principalmente no início da pandemia, levando a quadros de ansiedade e a padrões de dieta menos saudáveis e de pior qualidade (HELVACI *et al.*, 2021). A falta de atividade física também teve grande impacto durante a pandemia, visto que exercícios físicos contribuem para melhora da imunidade e da resistência à insulina, fatores

essenciais para o combate da infecção (PRANATA *et al.*, 2021).

### CONCLUSÃO

Diante dos fatos apresentados, é possível concluir que a obesidade é um preditor independente e significativa para piores desfechos e maiores complicações em pacientes infectados por COVID-19 (ZAKKA *et al.*, 2021). A obesidade altera a fisiologia normal do corpo de diversas maneiras. Dessa forma, os adipócitos possuem grande expressão de receptores de ECA2 em comparação com outros tecidos do corpo, o que torna a gordura um grande portal de entrada do vírus da COVID-19 e facilita sua disseminação. O excesso de gordura também torna o paciente mais propenso a desenvolver outras comorbidades como diabetes e hipertensão, fato que também é um preditor ruim para a infecção pelo SARS-CoV-2.

É importante lembrar também que a obesidade altera o sistema imune, visto que há um aumento da produção de citocinas inflamatórias pelo próprio tecido adiposo e o fenômeno chamado de tempestade de citocinas, um dos mecanismos patofisiológicos da COVID-19, além de deficiência na ativação de células do sistema imune em casos de infecção.

Ademais, o excesso de gordura também prejudica mecanicamente a fisiologia normal da respiração, o que predispõe os pacientes obesos a terem piores parâmetros respiratórios do que pacientes não obesos, fator que pode ser prejudicial em casos de COVID-19. Eventos trombóticos também podem acometer pacientes obesos infectados pelo SARS-CoV-2, justamente pelo fato de eles apresentarem mais fatores pró-coagulantes e menos fibrinólise no sangue.

Além disso, a própria pandemia de COVID-19 influenciou no aumento da obesidade na população, visto que o

isolamento social fez com que as pessoas se exercitassem menos e ingerissem alimentos menos saudáveis.

Desse modo, entende-se parcialmente o porquê pacientes obesos, no geral, apresentam piores desfechos em se tratando da infecção

de COVID-19, e o porquê a obesidade é um fator de risco para essa doença.

Por ainda se tratar de uma doença recente, os exatos mecanismos que determinam os piores desfechos e evoluções não são totalmente conhecidos. Por isso, a ciência tem muito o que avançar ainda nesse tema.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHILI, S. M. M., *et al.* Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. *International Journal of Obesity* (London), v. 45, n. 5, p. 998, 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Mapa da obesidade. 2019. Disponível em: <<https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>>. Acesso em: 02 de agosto de 2021.

DENG, L., *et al.* Obesity is associated with severe COVID-19 but not death: a dose-response meta-analysis. *Epidemiology and infection*, v. 149, p. 144, 2021.

DU, Y., *et al.* Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. *Metabolism*, v. 117, p. 154373, 2021.

FÖLDI, M., *et al.* Visceral Adiposity Elevates the Risk of Critical Condition in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity* (Silver Spring), v. 29, n. 3, p. 521, 2021.

HELVACI, N., *et al.* Prevalence of Obesity and Its Impact on Outcome in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology* (Lausanne), v. 12, p. 82, 2021.

HU, J. & WANG, Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*, v. 67, n. 3, p. 255, 2021.

JIN, Y., *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, v. 12, n. 4, p.372, 2020.

MALIK, P., *et al.* Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalized patients- A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 2, p. 1188, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Timeline: WHO's COVID-19 response. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#!>>. Acesso em: 02 de agosto de 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. COVID-19 weekly epidemiological update, 20 July 2021. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-july-2021>>. Acesso em: 02 de agosto de 2021.

PRANATA, R., *et al.* Visceral adiposity, subcutaneous adiposity, and severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, v. 43, p. 163, 2021.

PRANATA, R., *et al.* Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. *Diabetes & Metabolism*, v. 47, n. 2, p. 101178, 2021.

YANG, J., *et al.* Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 1, p. 257, 2021.

YANG, J., *et al.* Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 5, p. 2662, 2021.



ZAKKA, K., *et al.* SARS-CoV-2 and Obesity:  
"CoVesity"-a Pandemic Within a Pandemic.  
Obesity surgery, v. 31, n. 4, p. 1745, 2021.