

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARIA EDILAINÉ ROSÁRIO FERREIRA

**INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE: REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

ARACAJU

2022

	MARIA EDILAINE INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE: REVISÃO ROSÁRIO FERREIRA SISTEMÁTICA COM METANÁLISE 2022
--	---

MARIA EDILAINÉ ROSÁRIO FERREIRA

**INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE: REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Santos Nunes

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Luis de Aquino
Neves

ARACAJU

2022

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

F383i Ferreira, Maria Edilaine Rosário
Infecção pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com obesidade :
revisão sistemática com metanálise / Maria Edilaine Rosário
Ferreira ; orientadora Paula Santos Nunes. – Aracaju, 2022.
64 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade
Federal de Sergipe, 2022.

1. COVID 19 (Doença). 2. Obesidade. 3. Intubação. 4.
Tratamento intensivo. I. Nunes, Paula Santos, orient. II. Título.

CDU 616.98-056.257:578.834

MARIA EDILAINÉ ROSÁRIO FERREIRA

**INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE: REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 17/02/2022

Orientadora: Profa. Dra. Paula Santos Nunes
Universidade Federal de Sergipe – Campus São Cristóvão

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Luis de Aquino Neves
Universidade Federal de Sergipe – Campus São Cristóvão

1ª Examinadora: Profa. Dra. Iandra Maria Pinheiro de França Costa
Universidade Federal de Sergipe – Campus Lagarto

2ª Examinadora: Profa. Dra. Marcela Ralin de Carvalho Deda Costa
Universidade Federal de Sergipe – Campus Lagarto

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me proteger, me guiar e me fortalecer para concluir este mestrado em meio a uma época de tantas incertezas e perdas diante de uma pandemia.

Aos meus pais, José Ferreira e Maria José, por serem meus maiores incentivadores, pelo amor incondicional, cuidados e ensinamentos essenciais ao meu caráter.

Aos meus irmãos, Edielson Rosário e Edijavan Rosário, amigos eternos, pelas palavras de afeto em todas as circunstâncias e pelos inúmeros incentivos.

A André Queiroz, por me dar forças para alcançar meus objetivos, por compreender minhas ausências, se fazer presente em todas as etapas deste estudo e por estar ao meu lado em meio às dificuldades, sem medir esforços para me ajudar.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade Federal de Sergipe (UFS), e a todos os seus professores, pelo acolhimento e pelos ensinamentos compartilhados, essenciais à minha formação acadêmica.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida durante o mestrado.

A minha orientadora, a Profa. Dra. Paula Santos Nunes, e ao meu co-orientador, o Prof. Dr. Eduardo Luis de Aquino Neves, pela oportunidade de desenvolver esta etapa da minha formação, pela confiança depositada em mim, pelos inúmeros ensinamentos compartilhados e por serem sempre presentes e prestativos durante todas as etapas deste mestrado.

Ao professor Dr. Paulo Ricardo Martins-Filho, por toda atenção, disponibilidade e ajuda na construção e desenvolvimento do artigo científico.

Às professoras Dra. Karina Conceição Gomes Machado de Araújo, Dra. Marcela Ralin de Carvalho Deda Costa e Dra. Iandra Maria Pinheiro de França Costa, por aceitarem participar das bancas de qualificação e defesa, e por ajudarem a aprimorar este trabalho com suas considerações e sugestões.

Por fim, agradeço a todos aqueles que colaboraram para a concretização deste sonho.

*“A dor que me dói no peito
não é por conta de alguma infecção,
uma inflamação desenfreada,
ou o ar ter se tornado rarefeito.*

*A dor que trago em dobro,
é a dor de quatrocentas mil famílias,
pela suposta solidez da vida
que se esvai como um sopro.*

*Essa dor que não tem mais jeito,
nasceu em mim
quando o verde de teus olhos
refletiu na eternidade.*

*Hoje já não tenho mais medo:
a máscara que uso agora
é para ocultar o meu luto
e esconder minha saudade.”*

Cristiano Deveras

A máscara que uso agora

RESUMO

Introdução: A infecção causada pelo novo coronavírus apresenta gravidade variável, podendo evoluir desde formas assintomáticas até manifestações que levam ao óbito. Nesse sentido, em suas apresentações mais graves, a pandemia da Covid-19 já resultou em milhões de mortes em todo o mundo. Em virtude disso, os pesquisadores tentam entender quais condições contribuem para a gravidade da doença. Um dos principais fatores de risco é a obesidade, uma doença crônica que já demonstrou contribuir para o surgimento e o agravamento de uma série de condições, incluindo doenças cardiovasculares e diabetes.

Objetivo: Dessa forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sistemática com metanálise sobre a infecção pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com obesidade. **Metodologia:**

Realizou-se uma busca por pares nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus e Embase, e na literatura cinza (Google Acadêmico, bioRxiv e medRxiv) entre fevereiro e abril de 2021, com filtro para ano de publicação entre 2019 e 2021, mas sem restrição quanto ao idioma ou local de publicação. **Resultados:** Seguindo o modelo PRISMA, foram incluídos 13 artigos, totalizando 9189 indivíduos. Verificou-se que os pacientes obesos têm maior chance de apresentar hipertensão arterial (OR = 1,41 [1,17-1,70]), diabetes mellitus (OR = 1,47 [1,32-1,63]) e doença pulmonar (OR = 1,57 [1,32-1,87]), bem como de evoluir com dispneia (OR = 1,86 [1,27-2,72]) e diarreia (OR = 1,96 [1,03-3,73]) em comparação àqueles sem obesidade. Além disso, níveis mais elevados de proteína C reativa (PCR), ferritina e D-dímero foram constatados entre os obesos. Observou-se também que pacientes com obesidade infectados pelo novo coronavírus tiveram maior chance de admissão em unidade de terapia intensiva (OR = 1,52 [1,34-1,73] e de intubação (OR = 1,60 [1,37-1,86]) do que os não obesos, porém sem impacto na mortalidade (OR = 0,98 [0,75-1,28]). **Conclusão:** Dessa forma, esta revisão reforça o potencial de gravidade da infecção pelo novo coronavírus entre pacientes obesos, destaca que o excesso de gordura corporal não é fator preditor definitivo para mortalidade, alerta para a influência das comorbidades na evolução da Covid-19 e ressalta que dispneia e diarreia, assim como níveis aumentados de PCR, ferritina e D-dímero devem ser valorizados no Departamento de Emergência, sobretudo em pessoas com obesidade.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Covid-19. Obesidade. Terapia intensiva. Intubação. Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Infections caused by the new coronavirus varies in severity, and may evolve from asymptomatic forms to manifestations that lead to death of patients. In this sense, in its most serious forms, the Covid-19 pandemic has already caused millions of deaths worldwide. As a result, researchers are trying to understand which conditions contribute to the severity of the disease. One of the main common risk factors is obesity, a chronic disease that has shown to contribute to the appearance and worsening of a range of conditions, including cardiovascular disease and diabetes. **Objective:** Thus, the aim of this study was to carry out a systematic review with meta-analysis on SARS-CoV-2 infections in obese individuals. **Methodology:** Some pair search was carried out in the PubMed, Web of Science, Scopus and Embase databases, as well as in the gray literature (Google Academic, bioRxiv and medRxiv) between February and April 2021, in order to find publications between the years of 2019 and 2021, but without restriction as to language or place of publication. **Results:** Following the PRISMA model, 13 articles were included, totaling 9189 individuals. It was found that obese patients are more likely to have hypertension (OR = 1.41 [1.17-1.70]), diabetes mellitus (OR = 1.47 [1.32-1.63]) and lung diseases (OR = 1.57 [1.32-1.87]), as well as progressing to dyspnea (OR = 1.86 [1.27-2.72]) and diarrhea (OR = 1.96 [1.03-3.73]) compared to those without obesity. In addition, higher levels of C-reactive protein (CRP), ferritin and D-dimer were observed among obese individuals. It was also observed that obese patients infected with the new coronavirus were more likely to be admitted in intensive care unit (OR = 1.52 [1.34-1.73] and intubation (OR = 1.60 [1.37-1.86]) than the non-obese, but with no impact on mortality (OR = 0.98 [0.75-1.28]). **Conclusion:** Thus, this review reinforces the potential for the infection severity by the new coronavirus among obese patients, highlights that excess body fat is not a definitive predictor for mortality, alerts to the influence of comorbidities on the evolution of Covid-19 and points out that dyspnea and diarrhea, as well as increased levels of CRP, ferritin and D-dimer should be valued in the Emergency Department, especially in people with obesity.

Keywords: SARS-CoV-2. Covid-19. Obesity. Intensive care. Intubation. Mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fisiopatologia da Doença Coronavírus 2019 (Covid-19)	20
Figura 2 Fluxograma do PRISMA mostrando o processo de seleção dos estudos	34
Figura 3 Metanálise da associação entre obesidade e admissão em UTI (A), intubação (B) e morte (C) em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Classificação internacional da obesidade segundo o Índice de Massa Corporal (IMC)	24
Tabela 2 Características dos estudos incluídos	35
Tabela 3 Risco de viés dos estudos de coorte incluídos	37
Tabela 4 Risco de viés dos estudos transversais incluídos	38
Tabela 5 Comorbidades, sinais e sintomas de pacientes com e sem obesidade infectados pelo SARS-CoV-2	40
Tabela 6 Comparação dos achados laboratoriais entre pacientes com e sem obesidade infectados pelo SARS-CoV-2	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2019-nCoV	2019 novel Coronavirus
ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ALT	Alanina Aminotransferase
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
COVID-19	Doença Coronavírus 2019
CoVs	Coronavírus
DMP	Diferença média padronizada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IC	Intervalo de Confiança
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de Massa Corporal
LDH	Lactato Desidrogenase
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio

MI	Mililitros
Mrna	Ácido ribonucleico mensageiro
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
nm	Nanômetros
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína C Reativa
PPO	População, Preditor e <i>Outcome</i> (desfecho)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
RNA	Ácido ribonucleico
RR	Risco Relativo
RT-PCR	Teste da Reação em Cadeia da Polimerase
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SP	São Paulo
SpO2	Saturação Periférica de Oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TC	Tomografia Computadorizada

TMPRSS2	Serina Protease Transmembrana tipo 2
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
μg	Microgramas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	Epidemiologia da infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)	17
2.2	Fisiopatologia da Doença Coronavírus 2019 (Covid-19)	18
2.3	Transmissão, apresentação clínica e evolução da Covid-2019	21
2.4	Epidemiologia e Classificação Internacional da Obesidade	23
2.5	Etiologia, estado inflamatório e comorbidades associadas à obesidade	25
2.6	Obesidade e Covid-19	27
3	OBJETIVOS	29
3.1	Objetivo geral	29
3.2	Objetivos específicos	29
4	MÉTODOS	30
4.1	Desenho do estudo	30
4.2	Formulação da pergunta	30
4.3	Estratégia de pesquisa	30
4.4	Crterios de seleção e elegibilidade	31
4.5	Extração de dados e avaliação do risco de viés	32
4.6	Análise estatística	32
5	RESULTADOS	33
5.1	Seleção dos estudos	33
5.2	Características dos estudos incluídos	34
5.3	Qualidade metodológica dos estudos	36
5.4	Comorbidades, sinais e sintomas dos participantes	39
5.5	Perfil laboratorial dos participantes	41
5.6	Metanálise de obesidade e desfechos	42
6	DISCUSSÃO	44

7	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICE 1 – Estratégia de busca	58
	APÊNDICE 2 – <i>Front page</i> do artigo	63
	ANEXO – Comprovante de aprovação para publicação na <i>EXCLI Journal</i>	64

1 INTRODUÇÃO

Desde os primeiros relatos de casos de um surto de pneumonia viral na província de Hubei, na China, em dezembro de 2019, até o momento, mais de 380 milhões de pessoas em todo o mundo já foram infectadas e mais de 5 milhões delas morreram em decorrência do novo coronavírus (OMS, 2022). No Brasil, o primeiro caso foi identificado em fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo/SP e, desde então, mais de 25 milhões de casos e mais de 627 mil óbitos já foram registrados (MS, 2020; OMS, 2022).

A infecção pelo novo coronavírus tem como porta de entrada no organismo as mucosas da boca, do nariz e dos olhos, a partir das quais alcança o trato respiratório superior e inferior, onde se multiplica (OSUCHOWSKI et al., 2021; PARASHER, 2021; WIERSINGA et al., 2020). Após esse momento, a gravidade da infecção varia entre os indivíduos desde formas assintomáticas até apresentações graves que podem levar à necessidade de ventilação mecânica, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e morte (LI et al., 2020b; PARASHER, 2021; YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020; ZHOU et al., 2020b).

Verifica-se que a taxa de letalidade em decorrência da Covid-19 pode chegar a 20%, sendo ainda maior dentre os internados em UTI e naqueles com idade mais avançada, nos quais pode ultrapassar os 60% (RICHARDSON et al., 2020). Além disso, dentre os sobreviventes, há risco do desenvolvimento de sequelas, sobretudo cardíacas, neurológicas e renais (OSUCHOWSKI et al., 2021; WIERSINGA et al., 2020).

Assim, em virtude da elevada morbimortalidade provocada pela infecção, a comunidade científica busca compreender os fatores que efetivamente interferem na resposta terapêutica, na evolução da doença, nos seus impactos clínicos, funcionais e no desfecho dos pacientes acometidos (ALI; KUNUGI, 2021; MARTINS-FILHO et al., 2020; SISÓ-ALMIRALL et al., 2021; WU; MCGOOGAN, 2020).

Nesse sentido, destaca-se a obesidade, doença caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura no corpo (OMS, 2021b), e que está associada a inflamação crônica (CACI et al., 2020), aumento do risco cardiovascular (SCHETZ et al., 2019) e a outras comorbidades, como diabetes, hipertensão arterial e desordens musculoesqueléticas (FÖLDI et al., 2020; OMS, 2021b).

Sabe-se que a obesidade está associada a risco aumentado de mortalidade por muitas causas (AUNE et al., 2016), e estima-se que cerca de três milhões de pessoas morrem anualmente em decorrência do excesso de peso (OMS, 2021c). Dessa forma, paralelamente à

infecção pelo novo coronavírus, vivencia-se uma epidemia da obesidade, cuja prevalência no Brasil aumentou 72% nos últimos anos, atingindo mais de 20% da população adulta (BRASIL, 2020).

Em relação a essa associação, há dados na literatura que indicam o potencial da obesidade em predizer maior gravidade entre os infectados pelo novo coronavírus (BESHBISHY et al., 2020; FÖLDI et al., 2020; FRANK et al., 2020; ROTTOLI et al., 2020; YANG; HU; ZHU, 2021; YU et al., 2021). Entretanto, a associação direta entre obesidade e os piores desfechos dos pacientes infectados por Covid-19 permanece controversa (AULD et al., 2020; CUMMINGS et al., 2020; DANA et al., 2021; FLINT; TAHRANI, 2020; KOOISTRA et al, 2021; LIU et al., 2022).

Tal incerteza reforça a necessidade de compreender os impactos da obesidade sobre este tipo de afecção, considerando variáveis além da classificação pelo índice de massa corporal (IMC). Então, após mais de um ano de pandemia, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática com metanálise sobre a infecção pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com obesidade desde a admissão até a alta hospitalar.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia da infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)

Em dezembro de 2019, a China alertou a Organização Mundial da Saúde sobre o surgimento frequente de casos de pneumonia por causa ainda desconhecida na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei. Posteriormente, em janeiro de 2020, após estudos mais profundos do novo genoma viral, os cientistas chineses identificaram evidências de transmissão ao longo de quatro gerações de um novo coronavírus (PHELAN; KATZ; GOSTIN, 2020).

De forma geral, os coronavírus (CoVs) podem ser achados em uma grande variedade de animais e frequentemente são responsáveis por causar doenças neurológicas, hepáticas e principalmente respiratórias com gravidade variável. Biologicamente, os CoVs pertencem à ordem *Nidovirales*, à família *Coronaviridae* e à subfamília *Coronavirinae*. Esta última é composta por quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. O primeiro e o segundo gêneros infectam mamíferos; já o terceiro e o quarto infectam tanto aves quanto mamíferos (WOO et al., 2012; ZHU et al., 2020).

Este novo coronavírus identificado, denominado inicialmente como 2019-nCoV, é um β -coronavírus (WOO et al., 2012; ZHU et al., 2020), que faz parte de uma grande família de CoVs, em que alguns patógenos provocam resfriados comuns e outros sintomatologia variada, capazes de provocar doenças mais graves, como, por exemplo, a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (OSUCHOWSKI et al., 2021).

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) foi responsável por uma epidemia no período de 2002-2003, iniciada na China, e que alcançou um total de 29 países; em seguida, em 2012, o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) provocou um surto inicial na Arábia Saudita e afetou outros 27 países; ambos são transmitidos de animais para humanos e são capazes de provocar doenças respiratórias graves em indivíduos afetados (FEHR; CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017); e, atualmente, o 2019-nCoV já ganhou proporções e consequências ainda maiores, afetando 225 países e territórios até o dia 02 de fevereiro de 2022 (WORLDOMETER, 2022).

Em virtude dessa grande dimensão, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (*International Committee on Taxonomy of Viruses - ICTV*) adotou como nome para o novo vírus, a síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), anteriormente conhecida como 2019-nCoV (GORBALENYA et al., 2020). Além disso, devido ao amplo espectro de apresentações clínicas e resultados das infecções provocadas pelo SARS-CoV-2, que variam desde assintomáticas até fatais, a OMS introduziu o nome de “Doença Coronavírus 2019 (COVID-19)” em fevereiro de 2020 (OMS, 2020a).

Posteriormente, em 11 de março de 2020, a OMS declarou o surto do SARS-CoV-2 como uma pandemia em decorrência do número cada vez maior de casos fora da China (OMS, 2020b). Atualmente, a infecção pela Covid-19 já totaliza mais de 380 milhões de casos ao redor do mundo e mais de 5 milhões de mortes (OMS, 2022). No Brasil, um dos países mais acometidos pelo vírus, o primeiro caso foi reportado no dia 26 de fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo/SP (MS, 2020). Desde então, o número de infectados só expandiu e neste momento o país já totaliza mais de 25 milhões de casos e mais de 627 mil óbitos (OMS, 2022).

No que se refere ao surgimento da Covid-19, acredita-se que a dinâmica de transmissão zoonótica dos primeiros casos está associada ao mercado de frutos do mar de Huanan, um local que também comercializava animais selvagens, com posterior transmissão entre pessoas e crescimento exponencial (LI et al., 2020a). Além disso, uma análise de evolução genética apontou que o SARS-CoV-2 é 96% idêntico a um vírus semelhante ao coronavírus de morcego (ZHOU et al., 2020a). Assim, considera-se que estes animais selvagens sejam reservatórios do SARS-CoV-2, porém, para que ocorra a infecção desse vírus em humanos, o animal pangolim seria o hospedeiro intermediário (LAM et al., 2020).

2.2 Fisiopatologia da Doença Coronavírus 2019 (Covid-19)

Os CoVs são vírus de RNA de fita simples e sentido positivo, que apresentam diâmetro entre 60 nm a 140 nm e projeções em seu envoltório com aparência de uma coroa solar sob microscopia eletrônica (WIERSINGA et al., 2020). São constituídos de quatro proteínas estruturais: *Spike* (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N) (YUKI, FUJIOGI, KOUTSOGIANNAKI, 2020).

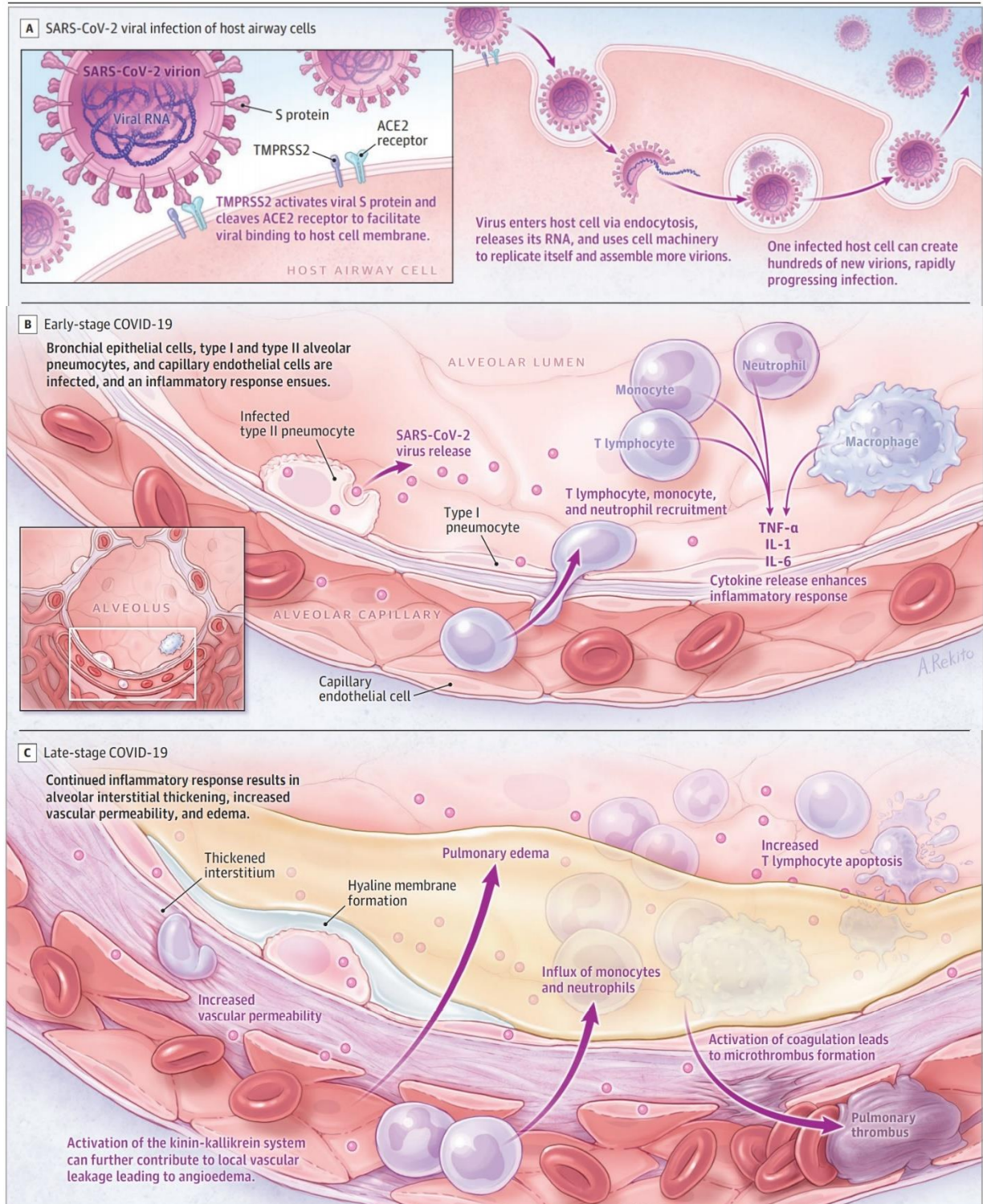
A proteína S se projeta da superfície viral, sendo importante no processo de fixação e penetração no hospedeiro. Ela apresenta duas subunidades funcionais: S₁ e S₂; a primeira promove a ligação ao receptor da célula hospedeira e a segunda promove a fusão da membrana viral à celular (YUKI, FUJIOGI, KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Deste modo, como mostra a Figura 1A, o ciclo de vida do vírus no hospedeiro é formado pelas etapas de (1) ligação, (2) penetração, (3) biossíntese, (4) maturação e (5) liberação. Após adentrar no corpo do indivíduo, o SARS-CoV-2 apresenta como alvo as células epiteliais nasais e brônquicas e os pneumócitos; assim, o vírus, por meio da proteína S, se liga ao receptor do hospedeiro, que é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (1). A serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), presente na célula hospedeira, ativa essa proteína S e cliva o receptor ACE2 permitindo a entrada na célula de forma mais fácil, através do processo de endocitose ou por meio de fusão de membrana (2). Visto que a liberação do conteúdo viral ocorreu dentro das células hospedeiras, o RNA viral entra no núcleo e utiliza toda a maquinaria celular para que ocorra a replicação. Dessa forma, o mRNA viral é utilizado para produzir proteínas virais (3), e, com isso, novas cópias do vírus são formadas (4) e liberadas no organismo do indivíduo (5). Consequentemente, essas novas partículas virais invadem outras células epiteliais adjacentes e promovem transmissão a outras pessoas através de gotículas respiratórias (WIERSINGA et al., 2020; YUKI, FUJIOGI, KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Até esse momento, ainda existem lacunas sobre a forma como a Covid-19 se dissemina para o trato respiratório inferior, porém, Osuchowski et al. (2021) sugerem duas possíveis explicações: a primeira é que a aspiração de micropartículas do vírus provoca uma disseminação da orofaringe para os pulmões; e a segunda é que essas micropartículas aspiradas são transportadas direto para o trato respiratório inferior através do fluxo de ar.

Como observado na Figura 1B e 1C, com a progressão da infecção e a intensificação da replicação viral, há comprometimento da integridade da barreira alvéolo-capilar e recrutamento de neutrófilos, monócitos e macrófagos para o interior das células infectadas. Em virtude disso, desencadeia-se um processo inflamatório que resulta em edema intersticial, e que se apresenta, à tomografia de tórax, como opacidade em vidro fosco. Esse edema leva à formação de uma membrana hialina nos espaços alveolares, com comprometimento das trocas gasosas e consequente manifestação de dispneia progressiva, quadro clínico denominado Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (WIERSINGA et al., 2020).

Figura 1: Fisiopatologia da Doença Coronavírus 2019 (Covid-19). A: Representação da entrada do vírus no hospedeiro, mediada pela proteína S e pelo receptor ACE2, e da sua multiplicação no interior do trato respiratório. B: Estágio inicial da Covid-19, com recrutamento de células de defesa e resposta inflamatória. C: Progressão da Covid-19, com quebra da barreira alvéolo-capilar, intensificação do processo inflamatório e edema intersticial, que resultam em comprometimento das trocas gasosas e dispneia progressiva.



Fonte: Wiersinga et al. (2020, p. 785).¹

¹ WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

Nas manifestações mais graves da doença (Figura 1C), o sistema de coagulação é intensamente ativado, com consumo de seus fatores, e pode levar à formação de trombos micro e macrovasculares, responsáveis pela ocorrência de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e isquemia cerebral, dentre outras possíveis complicações. Além disso, o vírus ataca e destrói linfócitos T, causando sua redução (linfopenia) e prejudicando a resposta imunológica. Todo esse quadro, associado à sepse de etiologia viral, é responsável pela disfunção orgânica que pode levar à morte (WIERSINGA et al., 2020).

2.3 Transmissão, apresentação clínica e evolução da Covid-19

A porta de entrada do vírus SARS-CoV-2 no organismo do indivíduo são as mucosas da boca, do nariz e dos olhos. A transmissão ocorre a partir de gotículas respiratórias expelidas por pessoas infectadas que estejam falando, tossindo ou espirrando; através do toque em superfícies de contato infectadas pelo vírus; por disseminação de aerossóis (gotículas menores que ficam suspensas no ar) em circunstâncias específicas como intubação, broncoscopia, aspiração do trato respiratório e traqueostomia; e através de contato com objetos utilizados pela pessoa infectada, a exemplo de cobertores, maçanetas, talheres e roupas (PARASHER, 2021; WIERSINGA et al., 2020).

Uma vez que a infecção tenha ocorrido, a replicação viral ocorre no trato respiratório superior e inferior, e o pico de carga viral é de três a cinco dias após o início dos sintomas (OSUCHOWSKI et al., 2021). O período de incubação do SARS-CoV-2 (tempo desde a exposição até o início dos sintomas) é de aproximadamente 5 a 6 dias, podendo alcançar até 14 dias. Nesse espaço de tempo, também chamado de período pré-sintomático, as pessoas infectadas pelo vírus podem transmiti-lo a outras através dos contatos citados acima. (PARASHER, 2021). Assim, a maior transmissibilidade do SARS-CoV-2 está relacionada à replicação viral ativa nas vias aéreas superiores nos períodos pré-sintomáticos e sintomáticos (OSUCHOWSKI et al., 2021).

Quanto à apresentação clínica, os sintomas mais frequentes são febre, tosse seca e dispneia. Além disso, outros sintomas também podem ser observados como fadiga, mialgias, náusea ou vômito, diarreia, cefaleia, fraqueza, rinorreia, alteração no olfato e no paladar (MAO et al., 2020; PARASHER, 2021; WIERSINGA et al., 2020).

Para o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2, além da apresentação clínica, dispõe-se de exames laboratoriais e de imagem. O teste da reação em cadeia da polimerase

(RT-PCR) é um dos métodos mais utilizados e se baseia na detecção do RNA viral a partir de amostras coletadas de swab de secreções nasofaríngeas e orofaríngeas. Entretanto, como existe a possibilidade de resultados falso-negativos nesse teste, outros exames também podem ser realizados, a exemplo da sorologia, que detecta a presença de anticorpos e de infecção recente (IgM) ou superada (IgG-imunidade) (WANG et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020). Além disso, marcadores laboratoriais de infecção e de inflamação geralmente estão alterados, a exemplo de redução do número de linfócitos (linfopenia) e de plaquetas (trombocitopenia), e aumento de proteína C reativa, D-dímero e lactato desidrogenase. Porém esses achados são inespecíficos (GUAN et al., 2020; LEVI et al., 2020; OSUCHOWSKI et al., 2021; RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020; TANG et al., 2020). Quanto aos exames de imagem, os principais achados à radiografia de tórax são infiltrados bilaterais, e opacidades em vidro fosco são visualizadas à tomografia computadorizada (TC) de tórax (SHI et al., 2020).

A gravidade da Covid-19 na população infectada varia, e os indivíduos podem ter manifestações da doença de forma assintomática, leve, moderada ou grave. No primeiro caso, os indivíduos não apresentam sinais e sintomas clínicos, imagens de tórax são normais e o teste RT-PCR é positivo; nos casos leves, há sintomas de infecção do trato respiratório superior e do trato digestivo; na apresentação moderada, além da possibilidade desses sintomas, ocorre pneumonia sem hipoxemia, com febre persistente, tosse e lesões no exame de TC; nos casos graves, a pneumonia está associada com hipoxemia e queda da saturação ($SpO_2 < 92\%$); já na forma crítica da doença, ocorre a SDRA associada a outras complicações, como alterações de coagulação, insuficiência cardíaca, lesão renal aguda, choque e encefalopatia (PARASHER, 2021; YUKI, FUJIOGI, KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Nesse sentido, a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 apresenta uma enorme variedade em relação aos fatores relacionados à gravidade e à letalidade desta doença (WU; MCGOOGAN, 2020). Sabe-se que o novo coronavírus determina alta morbidade e mortalidade, causando síndrome do desconforto respiratório agudo, com consequente necessidade de ventilação mecânica e admissão em unidade de terapia intensiva, e pode levar à morte (LI et al., 2020b; ZHOU et al., 2020b).

Estima-se que entre 76% e 82% dos pacientes gravemente enfermos internados em UTI por Covid-19 necessitem de intubação orotraqueal e de ventilação mecânica (AULD et al., 2020; DANA et al., 2021). Além disso, a taxa de letalidade por Covid-19 é de 15%-20%, porém pode ultrapassar os 40% dentre aqueles que necessitam de internação em UTI. Esses números sofrem influência também da idade dos pacientes acometidos, de forma que menos de 5% dos menores de 40 anos morrem em decorrência dessa doença, porém mais de 35%

daqueles com idade entre 70 e 79 anos, e mais de 60% dos maiores de 80 anos vão a óbito (RICHARDSON et al., 2020).

Além da idade avançada, o trabalho de Li et al. (2020b) destaca que gênero masculino, leucocitose, lesão cardíaca e hiperglicemia estão associados à mortalidade em pacientes com Covid-19 grave. Zhou et al. (2020b) acrescentam que níveis de D-dímero maiores de 1µg/mL na admissão hospitalar também estão relacionados a maior chance de morte por essa doença.

Dentre os sobreviventes, o novo coronavírus pode determinar diversas complicações, representadas por pneumonia; disfunção renal; sequelas neurológicas, como encefalopatia, Síndrome de Guillain-Barré e acidente vascular encefálico; distúrbios cardiovasculares, como arritmia, choque cardiogênico, isquemia miocárdica e síndrome coronariana; lesão hepática aguda, com elevação de transaminases; coagulopatias, como tromboembolismo; e lesões cutâneas, como erupção eritematosa, urticária e vesículas, dentre outros exemplos (OSUCHOWSKI et al., 2021; WIERSINGA et al., 2020).

2.4 Epidemiologia e Classificação Internacional da Obesidade

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o sobrepeso e a obesidade são definidos como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no corpo que seja capaz de trazer riscos à saúde do indivíduo (OMS, 2021b). Desde 1975, a obesidade em todo o mundo quase triplicou e cerca de 39% dos adultos estão com sobrepeso e 13% estão obesos (OMS, 2021b). Um IMC elevado contribuiu para 4 milhões de mortes e 120 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade no mundo todo em 2015 (GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS et al., 2017).

Antes associada a países ricos e industrializados, a obesidade cada vez mais atinge nações pobres e de baixa renda, assumindo proporções de uma verdadeira pandemia. Assim, a OMS estima que o excesso de peso ou a obesidade são responsáveis por cerca de 2,8 milhões de mortes ao ano (OMS, 2021c).

De acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*), nos Estados Unidos, nos anos de 1999 a 2018, a prevalência de obesidade, definida como $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$, aumentou de 30,5% para 42,4%. Assim como a

prevalência de obesidade grave, isto é, com $\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$, aumentou de 4,7% para 9,2% (CDC, 2021).

A obesidade ocorre pelo desequilíbrio entre um maior consumo de calorias ingeridas e uma menor quantidade proporcional de energia gasta pelo indivíduo ao longo do dia, determinando o acúmulo de tecido adiposo no organismo (MARTINEZ et al., 2014). Recentemente, um estudo realizou uma projeção de que até o ano de 2030, 1 em cada 2 adultos dos Estados Unidos será obeso, e que 1 em cada 4 adultos terá obesidade grave (WARD et al., 2019). Esse aumento da prevalência das doenças não transmissíveis, como a obesidade, pode ser atribuído principalmente às alterações no estilo de vida dos indivíduos, assim como aos avanços tecnológicos que implicam em menor quantidade diária de calorias gastas (NISHTAR et al., 2018).

No Brasil, a obesidade aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019, sendo que 21% das mulheres e 19,5% dos homens estão obesos (BRASIL, 2020). Além disso, nas pesquisas realizadas anualmente pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), as publicações mais recentes indicam que 55,4% dos brasileiros estão com excesso de peso, sendo a frequência maior em homens (57,1%) do que em mulheres (53,9%) (BRASIL, 2020).

Atualmente se utiliza uma medida de fácil mensuração, não invasiva e de baixo custo para avaliar o indivíduo em relação ao seu peso corporal. A classificação da obesidade, segundo a OMS, baseia-se no Índice de Massa Corporal, que é calculado dividindo o peso do indivíduo (em quilogramas), pela sua altura (em metros) elevada ao quadrado (OMS, 2021b).

Considera-se como baixo peso um $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$; como normal ou eutrófico o indivíduo com IMC de $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$; como sobrepeso ou pré-obeso aquele com IMC de $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$; como obesidade o IMC de $30 - 39,9 \text{ kg/m}^2$ e como obesidade grave um $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$, conforme demonstrado na tabela 1 (ABESO, 2016; OMS, 2021b).

Tabela 1: Classificação internacional da obesidade segundo o Índice de Massa Corporal (IMC).

IMC	Classificação	Risco de doença
$<18,5 \text{ kg/m}^2$	Magro ou baixo peso	Normal ou elevado
$18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$	Normal ou eutrófico	Normal
$25-29,9 \text{ kg/m}^2$	Sobrepeso ou pré-obeso	Pouco elevado
$30-34,9 \text{ kg/m}^2$	Obesidade classe I	Elevado
$35-39,9 \text{ kg/m}^2$	Obesidade classe II	Muito elevado
$\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$	Obesidade classe III	Muitíssimo elevado

Fonte: Organização Mundial da Saúde, apud ABESO, 2016.

Nos países Asiáticos, pelas características populacionais, são utilizados outros pontos de corte para a classificação de obesidade. Nesse contexto, o IMC $<18,5 \text{ kg/m}^2$ indica baixo peso; entre $18,5 - 22,9 \text{ kg/m}^2$ peso normal; $23 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso e $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ define obesidade (LIM et al., 2017).

O IMC, além de ser útil para fins de classificação e de pesquisa, reflete o potencial de gravidade da obesidade. Sabe-se que quanto maior o seu valor, maior a chance de o indivíduo apresentar outros graves problemas de saúde concomitantemente (ABESO, 2016; OMS, 2021b).

Nesse sentido, uma metanálise, que incluiu 230 estudos de coorte e com uma amostra de mais de 30 milhões de indivíduos, avaliou a associação entre obesidade e mortalidade, concluindo que tanto a obesidade quanto o sobrepeso estavam associados a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas (AUNE et al., 2016).

2.5 Etiologia, estado inflamatório e comorbidades associadas à obesidade

A obesidade é uma condição de etiologia multifatorial e complexa, pois resulta da interação de fatores ambientais, genéticos, emocionais e do estilo de vida, que determinam o desbalanço energético do indivíduo. Dessa forma, a redução dos níveis de atividade física, o aumento da ingestão de alimentos hipercalóricos, o cotidiano urbano moderno, que demanda cada vez menos tempo para as refeições, e as facilidades impostas pela tecnologia, que reduzem o gasto energético, são alguns dos principais determinantes da atual pandemia da obesidade (ABESO, 2016; OMS, 2021b).

Além disso, desde os anos de 1970, sabe-se do papel da genética na obesidade, reforçado em meados dos anos de 1990 a partir da identificação do gene responsável por expressar a leptina, hormônio que atua no controle do apetite, na redução da ingestão de alimentos e na regulação do gasto energético (ABESO, 2016). Quanto à influência hormonal, há de se destacar também que doenças de origem endocrinológica, como hipotireoidismo, podem resultar em aumento do peso corporal (BRENTA et al., 2013).

A obesidade provoca uma carga de efeitos em todo o corpo. Acredita-se que com o excesso de tecido adiposo ocorre o aumento dos níveis de mediadores químicos pró-inflamatórios, como interleucinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa, que juntos promovem um quadro característico de inflamação crônica. Da mesma forma, a

hipertrofia do tecido adiposo pode comprimir vasos sanguíneos, desencadeando um processo de hipóxia e morte nos tecidos que resulta em recrutamento de macrófagos e iniciação da cascata inflamatória. Essa última, por sua vez, ativada cronicamente e associada ao aumento da leptina e do fibrinogênio (procoagulante) predispõe o indivíduo ao surgimento de novas doenças (OUCHI et al., 2011; REDINGER, 2007).

Sabe-se que o excesso de peso é um importante fator para ocorrência de doenças crônicas e não transmissíveis, que reduzem a qualidade de vida das pessoas, como alterações cardiovasculares; diabetes mellitus; distúrbios musculoesqueléticos, a exemplo da osteoartrite; e alguns tipos de câncer, como de mama, ovário, rim e fígado (OMS, 2021b).

Segundo Redinger (2007), a obesidade promove uma disfunção no metabolismo de lipídeos e glicose, cujas repercussões podem se manifestar no comprometimento das funções cardíacas, intestinais, pulmonares, hepáticas, reprodutivas e endócrinas do indivíduo. Além disso, o autor reforça que o excesso de peso atua também na desregulação do metabolismo celular que conduz à resistência insulínica verificada no diabetes mellitus tipo 2.

Nesse sentido, o aumento da glicemia de jejum associado à hipertensão arterial, elevação do nível de triglicerídeos, obesidade e redução do colesterol HDL caracterizam a síndrome metabólica, condição relacionada ao aumento do risco cardiovascular e de mortalidade (ABESO, 2021; CHOOI; DING; MAGKOS, 2019).

A obesidade é também um importante fator de risco para desenvolvimento e progressão de doença renal crônica, seja por aumentar o risco de o indivíduo apresentar hipertensão e diabetes, principais causas de doença renal no Brasil; por promover um estado de hiperfiltração renal para atender às demandas metabólicas decorrentes do excesso de peso; ou por causar alterações estruturais nos rins que levam à perda da função dos néfrons (DAROUICH et al., 2011; HALL, 2003; KOVESDY et al., 2017).

Quanto aos acometimentos respiratórios, a obesidade se destaca como importante fator de risco para o desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (GONG et al., 2010). Além disso, quanto maior o IMC, maior o risco não apenas de se desenvolver diversos tipos de câncer, mas também de morrer em decorrência deles (CALLE et al., 2003; GUH et al., 2009; LAUBY-SECRETAN et al. 2016).

Entretanto, apesar de se reconhecer o risco aumentado para o desenvolvimento de diversas doenças, como relatado acima, sabe-se hoje que, em alguns casos, a obesidade está associada a aumento da sobrevida das pessoas após esses diagnósticos, condição conhecida na literatura como “paradoxo da obesidade” (LAVIE et al., 2016; PEPPER et al., 2016; SCHETZ et al., 2019; UMBRELLO et al., 2019).

2.6 Obesidade e Covid-19

O ACE2 é o receptor que auxilia na entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. O tecido adiposo e várias outras estruturas do corpo expressam esse receptor, como coração, vasos sanguíneos, intestino, pulmão, rim, testículos e cérebro. Nas pessoas com obesidade, há mais adipócitos para expressar o ACE2, tornando-as assim mais suscetíveis à infecção pelo novo coronavírus (LIU et al., 2021). De forma consistente com esse achado, identificou-se que níveis mais elevados de ACE2 nos pacientes obesos com Covid-19 estavam relacionados a desfechos graves da doença (EMILSSON et al., 2020).

Sabe-se que o tecido adiposo é um órgão endócrino e que a hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos resulta em desequilíbrio na produção hormonal desse tecido, com aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a leptina, e redução de adipocinas anti-inflamatórias, a exemplo da adiponectina. Além disso, outras moléculas inflamatórias também são produzidas, como IL-6, IL-8 e TNF- α , determinando uma tempestade de citocinas que está relacionada ao aumento da mortalidade em pacientes com Covid-19 (LIU et al., 2021).

De forma semelhante ao que ocorre na circulação, no interior do pulmão, as adipocinas resultantes da hipertrofia de adipócitos se ligam a receptores localizados nas células epiteliais do trato respiratório e determinam hiper-reatividade, inflamação e remodelamento da via aérea. Além disso, a leptina também atua nos fibroblastos pulmonares e promove inflamação tecidual. Todo esse estado inflamatório, associado a comprometimento da mecânica respiratória e das trocas gasosas, ao aumento da resistência das vias aéreas e à redução da força muscular em decorrência da obesidade, contribuem para a origem e gravidade dos sintomas dentre os infectados por Covid-19 (BOURGONJE et al., 2020; LIU et al., 2021).

Uma vez que os pacientes obesos contraíam a infecção pela Covid-19, a evolução da doença parece ser pior do que naqueles com IMC normal, porém a literatura ainda é divergente. Nesse cenário, Frank et al. (2020) demonstraram que a obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) é um fator de risco forte, independente e relevante para intubação ou morte por Covid-19. Um outro estudo realizado na França relatou que $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ estava associado à ventilação mecânica em pacientes com Covid-19 internados em UTI (SIMONNET et al., 2020). Por sua vez, Lighter et al. (2020) observaram que a obesidade determinava risco aumentado de hospitalização e de cuidados intensivos. Para Rottoli et al. (2020), o excesso de peso é um fator de risco forte e independente para insuficiência respiratória, admissão em UTI e morte

entre pacientes com Covid-19. Esses achados também são relatados por outros estudos (GUPTA et al., 2020; PETRILLI et al., 2020; TARTOF et al., 2020).

Por outro lado, Flint e Tahrani (2020) alertam que a associação entre obesidade e piores desfechos deve ser analisada com cautela. Nesse sentido, o estudo de coorte de Cummings et al. (2020) identificou que a obesidade não foi fator de risco independente para mortalidade em pacientes com Covid-19.

Outra pesquisa verificou que não houve diferença significativa na duração da ventilação mecânica, tempo de internação na UTI ou mortalidade entre o grupo de obesos e não obesos, indicando que a gravidade da evolução da Covid-19 não é determinada de forma relevante pelo IMC dos pacientes (KOOISTRA et al, 2021).

Além disso, nessa perspectiva, chama a atenção o trabalho de Auld et al. (2020) em que, diferentemente do esperado, a mortalidade foi significativamente associada a menor índice de massa corporal. Da mesma forma, Dana et al. (2021) identificaram que pacientes admitidos na UTI com obesidade moderada tiveram menor risco de morte do que os demais.

Assim, o papel da obesidade na evolução da Covid-19 permanece controverso (KOOISTRA et al., 2021). Em virtude dessa ambiguidade, há ansiedade por parte das pessoas com excesso de peso, que temem evolução desfavorável caso contraíam a doença; e, por outro lado, aqueles com IMC mais baixo podem se sentir falsamente protegidos (FLINT; TAHRANI, 2020). Dessa forma, uma análise minuciosa da literatura existente se faz necessária com o objetivo de elucidar essas dúvidas e preencher essa lacuna do conhecimento científico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática com metanálise sobre a evolução clínica da infecção pelo SARS-CoV-2, desde a admissão até a alta hospitalar, em indivíduos com obesidade.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar as comorbidades mais prevalentes no grupo de indivíduos com obesidade e Covid-19.
- Descrever os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com obesidade e Covid-19.
- Investigar o perfil laboratorial daqueles com obesidade e Covid-19.
- Verificar a associação da obesidade com admissão em UTI, necessidade de intubação e mortalidade entre pacientes infectados pelo novo coronavírus.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este estudo foi conduzido seguindo a declaração do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e complementado pela orientação do Cochrane Collaboration Handbook, versão 6.2. Um protocolo desta revisão sistemática foi elaborado e registrado no banco de dados PROSPERO (CRD42021228607).

4.2 Formulação da pergunta

A formulação da pergunta da revisão foi definida a partir da estratégia População, Preditor e Outcome (desfecho) (PPO), da seguinte forma:

P: Pessoas com infecção pelo SARS-CoV-2 e obesidade

P: Fatores clínicos e laboratoriais

O: Mortalidade (desfecho primário), admissão em UTI e Intubação (desfechos secundários)

Como questão norteadora: Após mais de um ano de pandemia, o que dizem os estudos sobre a apresentação clínica, os parâmetros laboratoriais e os desfechos de pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 e obesidade?

4.3 Estratégia de pesquisa

Para identificação dos estudos, realizou-se uma pesquisa por pares nas bases de dados (PubMed, Web of Science, Scopus e Embase) e na literatura cinza (Google Acadêmico, bioRxiv e medRxiv). Os trabalhos foram selecionados inicialmente por meio de leitura de títulos e resumos, seguida por leitura dos textos na íntegra entre 28 de fevereiro e 1º de abril de 2021, com filtro para ano de publicação dos trabalhos entre 2019 e 2021. Além disso, também foi realizada a busca das referências dos artigos selecionados para identificar outros estudos com possibilidade de inclusão nesta revisão. Não houve restrição quanto ao idioma ou

local de publicação. Os descritores utilizados neste trabalho foram: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”, “2019-nCoV”, “coronavirus”, “coronaviruses”, “obesity”, “obesity, morbid” e “severe obesities”, cuja estratégia de busca pode ser acessada no Apêndice 1.

4.4 Critérios de seleção e elegibilidade

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram definidos a partir da estratégia PPO, da seguinte forma: 1) população: pacientes maiores de 18 anos, obesos, segundo os critérios definidos em cada artigo, com diagnóstico de Covid-19 comprovado através de exame de RT-PCR coletado de secreção de nasofaringe ou orofaringe ou por meio de testes sorológicos; 2) preditores: foram considerados fatores clínicos como presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doenças pulmonares, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, neoplasias, insuficiência renal crônica e insuficiência hepática crônica, e ocorrência de sinais e/ou sintomas; além de exames laboratoriais hematológicos, bioquímicos, marcadores inflamatórios e fatores de coagulação; 3) desfecho: o desfecho primário foi mortalidade e os desfechos secundários foram a ocorrência de admissão em UTI e intubação.

Foram incluídos artigos que apresentassem pelo menos uma informação clínica (comorbidades, sinais ou sintomas), um parâmetro laboratorial (hematológico, bioquímico, inflamatório ou de fatores de coagulação) e dados de mortalidade de pacientes obesos com infecção por Covid-19. Estudos que não atenderam a esse critério foram excluídos, assim como cartas ao editor, revisões sistemáticas e aqueles que não trouxeram informações claras ou que não puderam ser acessados em virtude de só disponibilizarem o resumo online (abstract only). Em caso de sobreposição de dados foi incluído o artigo com as informações mais completas.

Após a remoção de trabalhos duplicados utilizando um software de gerenciamento de referências (Mendeley, Elsevier, Version 1803), todas as etapas de seleção foram realizadas por dois revisores de forma independente e as discordâncias sobre a inclusão ou não dos artigos no presente trabalho foram resolvidas por um terceiro revisor. O índice de Kappa foi utilizado com o intuito de avaliar o nível de concordância entre os avaliadores.

4.5 Extração de dados e avaliação de risco de viés

Utilizando um formulário padronizado (planilha em Microsoft Excel[®]), foram extraídos os seguintes dados de cada estudo: autor, ano e local de publicação, desenho do estudo, critério de obesidade, tamanho da amostra, distribuição por gênero, média ou mediana da idade, presença de comorbidades, principais sinais e sintomas, resultados de exames laboratoriais e desfechos (mortalidade, admissão em UTI e necessidade de intubação) nos grupos de obesos e não obesos.

Para avaliação do risco de viés, foi utilizada a Escala *Newcastle-Ottawa* (NOS) (WELLS et al., 2013) para estudos de coorte, considerando como fator confundidor principal a idade, e como secundários as comorbidades associadas e o gênero. Para análise dos estudos transversais, foi empregada a Ferramenta do *National Institutes of Health* (NIH).

4.6 Análise Estatística

A tabulação e organização do banco de dados ocorreu por meio do programa Excel 365[®], com resultados expressos em média e frequência relativa. O *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95% foi usado para análise de variáveis dicotômicas (comorbidades, sinais e sintomas, e desfechos de interesse [admissão em UTI, intubação e morte]). Além disso, foi calculada a diferença média padronizada (DMP) dos achados laboratoriais entre aqueles com e sem obesidade.

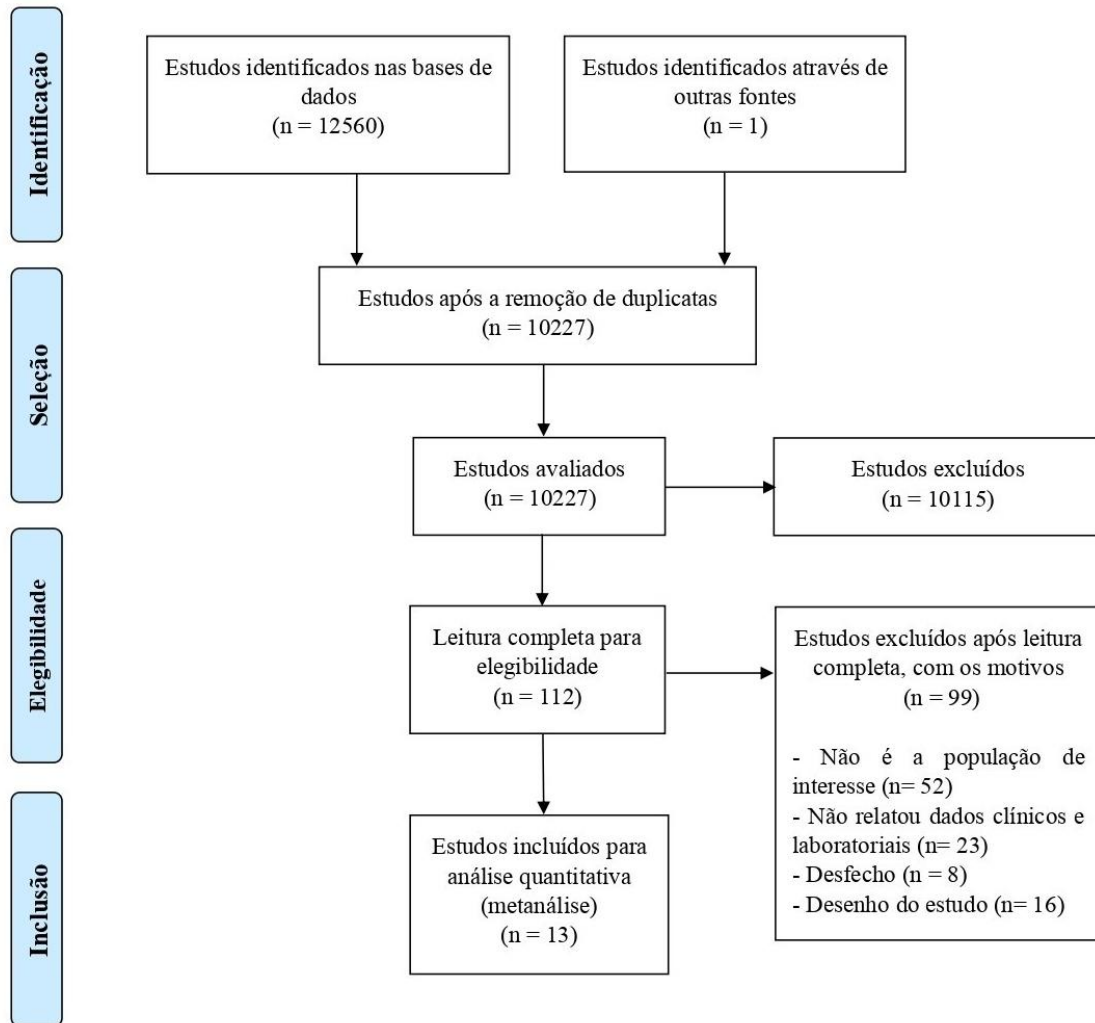
Para o cálculo da metanálise, obteve-se, de cada estudo, o número de pacientes obesos e não obesos que apresentaram os desfechos mencionados acima (evento) e o número total de indivíduos obesos e não obesos de cada artigo.

Um gráfico de floresta (*forest plot*) foi usado para representar graficamente os tamanhos de efeito e o IC de 95%. Considerou-se um $p < 0,05$ com análise bicaudal para determinar a significância. A heterogeneidade estatística foi avaliada usando o teste Q de Cochran e quantificada pelo índice I^2 (HIGGINS et al., 2011). Em caso de heterogeneidade, utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios para agrupar os resultados de estudos individuais. Caso contrário, foi utilizado o modelo de efeitos fixos. Todas as análises foram conduzidas usando o *software Review Manager 5.4.1*[®] (RevMan, 2020).

5 RESULTADOS

5.1 Seleção de Estudos

As etapas para a seleção dos artigos estão representadas na Figura 2, em conformidade com o modelo PRISMA. Foram encontrados 2494 artigos na Plataforma PubMed, 4883 na Web of Science, 915 na Scopus, 2392 na Embase, 100 no Google Scholar, 219 na BioRxiv e 1557 na MedRxiv, totalizando 12560 artigos. Além disso, 1 artigo foi identificado na pesquisa manual. Após excluir os artigos duplicados ($n = 2334$), realizou-se a leitura de 10227 títulos e resumos. Cento e doze artigos foram selecionados para leitura na íntegra, porém, desses, 52 não se referiam à população alvo, 23 não relatavam dados clínicos ou laboratoriais, 8 não tinham os desfechos de interesse e 16 apresentavam desenhos de estudo que não se aplicavam a este trabalho, como revisões sistemáticas e cartas ao editor e, portanto, foram excluídos. Assim, após essas etapas, um total de 13 artigos foram incluídos nesta revisão. Houve um alto nível de concordância sobre inclusão / exclusão entre os 2 investigadores que rastream os artigos (índice Kappa $> 92\%$). Vale ressaltar que, como não houve exclusão por motivo de linguagem, este tipo de viés foi afastado.

Figura 2: Fluxograma do PRISMA mostrando o processo de seleção dos estudos.

5.2 Características dos estudos incluídos

Um total de 13 artigos foram incluídos neste estudo, totalizando uma amostra de 9189 indivíduos, dos quais 3421 (37,2%) eram obesos e 5768 (62,8%) não obesos de acordo com os critérios de cada trabalho. A média de idade dos participantes foi de 60,9 anos. Dez estudos tiveram como ponto de corte para obesidade $\text{IMC} \geq 30 \text{Kg/m}^2$ e três artigos utilizaram como ponto de corte $\text{IMC} \geq 25 \text{Kg/m}^2$. As características gerais de cada estudo estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Características dos estudos incluídos.

1º Autor (país)	Ano	Desenho do estudo	Critério de obesidade	n	Masculino (%)	Idade^a	Não obeso (n)	Obeso (n)	Desfecho
Al Heialy <i>et al.</i> (EAU)	2021	Coorte retrospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	286	73%	46,9	184	102	Admissão em UTI e morte
Biscarini <i>et al.</i> (Itália)	2020	Coorte retrospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	332	69%	67	252	80	Admissão em UTI e morte
Czernichow <i>et al.</i> (França)	2020	Coorte prospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	4056	66%	59,8	2792	1264	Admissão em UTI e morte
Hajifathalian <i>et al.</i> (EUA)	2020	Coorte retrospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	770	60,8%	64	493	277	Admissão em UTI, intubação e morte
Kang <i>et al.</i> (China)	2020	Transversal	IMC $\geq$ 25 kg/m ²	95	41%	53	59	36	Morte
Kooistra <i>et al.</i> (Holanda)	2021	Coorte prospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	67	75%	NR	49	18	Morte
McNeill <i>et al.</i> (EUA)	2021	Coorte prospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	781	58%	61	432	349	Admissão em UTI, intubação e morte
Mehanna <i>et al.</i> (Egito)	2021	Coorte prospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	230	55%	46,5	88	142	Admissão em UTI e morte
Moriconi <i>et al.</i> (Itália)	2020	Coorte retrospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	100	52%	69,3	71	29	Morte
Palaiodimos <i>et al.</i> (EUA)	2020	Coorte retrospectiva	IMC $\geq$ 25 kg/m ²	200	49%	64	38	162	Admissão em UT, intubação e morte
Petersen <i>et al.</i> (Alemanha)	2020	Transversal	IMC $\geq$ 25 kg/m ²	30	60%	65,6	11	19	Admissão em UTI, intubação e morte
Smati <i>et al.</i> (França)	2020	Coorte retrospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	1965	64,5%	70,1	1160	805	Intubação e morte
Wolf <i>et al.</i> (EUA)	2021	Coorte retrospectiva	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	277	63%	60	139	138	Intubação e morte

EUA, Estados Unidos da América; EAU, Emirados Árabes Unidos; IMC, Índice de massa corporal; n, N° de pacientes; UTI, Unidade de Terapia Intensiva; NR, não reportado.

^a Média ou mediana.

5.3 Qualidade metodológica dos estudos

Todos os estudos de coorte incluídos nesta revisão foram analisados seguindo a Escala *Newcastle-Ottawa*; já os estudos transversais foram avaliados seguindo a Ferramenta do *NIH*, cujos resultados são observados nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

Dos 11 estudos de coorte, no domínio seleção, dez artigos foram representativos da população exposta; todos reportaram a seleção dos não expostos a partir da mesma comunidade do grupo exposto; em nove deles a verificação da exposição foi realizada por meio de registros seguros; e todos demonstraram que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo. Quanto ao domínio comparabilidade, nove artigos analisaram os estudos em relação ao confundidor principal e seis avaliaram também os confundidores secundários. Por fim, no que se refere ao último domínio, dez artigos avaliaram o desfecho de forma segura; sete apresentaram tempo de seguimento suficiente para que os resultados ocorressem; e em dez estudos a taxa de seguimento da amostra foi $\geq 90\%$.

Nos dois estudos transversais, o objetivo da pesquisa e a população foram claramente definidas e especificadas; nenhum reportou a taxa de participação de pessoas elegíveis; e um deles selecionou as amostras nas mesmas populações e definiu critérios pré-especificados de inclusão e exclusão. Entretanto, nenhum dos trabalhos forneceu justificativa para o tamanho da amostra; assim como as durações das pesquisas não foram suficientes para ver uma associação entre a exposição e o resultado. Porém, as medidas de exposição e desfecho foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes nas pesquisas analisadas. Nos dois artigos não foi reportado se os avaliadores dos desfechos foram cegados para o status de exposição dos participantes. Por fim, em apenas um dos trabalhos, a perda de seguimento da amostra foi $\leq 20\%$ e as variáveis de confusão foram medidas e ajustadas estatisticamente para seu impacto na relação entre exposição e desfecho.

Tabela 3: Risco de viés dos estudos de coorte incluídos.

Quality of cohorts using the Newcastle-Ottawa quality scale								
Cohort, year	Selection			Outcome not present at beginning of study	Comparability		Outcome	
	Representative sample size	Selection of a comparison group	Ascertainment of exposure by secure records		Confounders and other factors	Assessment of outcome	Was follow-up long enough?	Follow-up rate $\geq 90\%$
Al Heialy et al., 2021	★	★	★	★		★	★	
Biscarini et al., 2020	★	★	★	★	★★	★	★	★
Czernichow et al., 2020	★	★	★	★	★★	★	★	★
Hajifathalian et al., 2020	★	★	★	★	★	★		★
Kooistra et al., 2021	★	★	★	★		★	★	★
McNeill et al., 2021	★	★		★	★★	★	★	★
Mehanna et al., 2021		★		★	★★		★	★
Moriconi et al., 2020	★	★	★	★	★	★		★
Palaiodimos et al., 2020	★	★	★	★	★★	★		★
Smati et al., 2020	★	★	★	★	★★	★		★
Wolf et al., 2021	★	★	★	★	★	★	★	★

Análise do risco de viés utilizando a Escala *Newcastle-Ottawa* para os estudos de coortes incluídos nesta revisão.

Tabela 4: Risco de viés dos estudos transversais incluídos.

Quality of cross-sectional using the Tool from the National Institutes of Health		
Domain	Cross-Sectional, year	
	Kang et al., 2020	Petersen et al., 2020
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?	Yes	Yes
2. Was the study population clearly specified and defined?	Yes	Yes
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?	NR	NR
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?	NR	Yes
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?	No	No
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?	NA	NA
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?	No	No
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome?	NA	NA
9. Were the exposure measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	Yes
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?	NA	NA
11. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	Yes
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?	NR	NR
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?	NR	Yes
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?	NR	Yes

NA, not applicable; NR, not reported.

Análise do risco de viés utilizando a Ferramenta do *National Institutes of Health* para os estudos transversais incluídos nesta revisão.

5.4 Comorbidades, sinais e sintomas dos participantes

Quanto ao perfil de comorbidades, observou-se que hipertensão arterial, diabetes e doença pulmonar pré-existente foram mais comuns em pacientes obesos, com prevalência de 65,2%, 58% e 17,8%, respectivamente. Por sua vez, no grupo de pessoas sem obesidade, hipertensão (57,7%), diabetes (50,2%), neoplasia (13,9%) e doença renal (13,9%) foram as comorbidades mais frequentes.

A Tabela 5 traz o *Odds Ratio* (OR) das comorbidades em relação ao grupo de obesos e não obesos e mostra que os pacientes com obesidade infectados pelo SARS-CoV-2 tiveram maior chance de apresentar hipertensão arterial (OR: 1,41 [1,17-1,70], $p < 0,001$), diabetes mellitus (OR: 1,47 [1,32-1,63], $p < 0,001$) e doença pulmonar (OR: 1,57 [1,32-1,87], $p < 0,001$), porém menor chance de serem portadores de neoplasia e de insuficiência renal, se comparados aos não obesos.

Verificou-se também que todos os sinais e sintomas analisados nesta revisão foram mais prevalentes em indivíduos obesos. Além disso, a análise dos dados mostrou que, de forma estatisticamente significativa, os pacientes com obesidade tiveram maior chance de apresentar dispneia (OR 1,86 [1,27-2,72], $p < 0,001$) e diarreia (OR: 1,96 [1,03-3,73], $p = 0,04$) do que os não obesos, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Comorbidades, sinais e sintomas de pacientes com e sem obesidade infectados pelo SARS-CoV-2.

Variáveis	Obeso vs. não-obeso	OR (IC 95%)	Valor de p	I ²
Comorbidades				
Hipertensão	65,2% vs. 57,7%	1,41 (1,17 – 1,70)	< 0,001	58%
Diabetes	58,0% vs. 50,2%	1,47 (1,32 – 1,63)	< 0,001	0%
Doença pulmonar	17,8% vs. 11,8%	1,57 (1,32 – 1,87)	< 0,001	0%
Doença cardíaca	11,3% vs. 11,9%	0,84 (0,66 – 1,08)	0,17	51%
Doença cerebrovascular	7,1% vs. 10,3%	0,41 (0,10 – 1,72)	0,22	28%
Neoplasia	8,2% vs. 13,9%	0,64 (0,47 – 0,87)	0,005	45%
Doença renal	11,4% vs. 13,9%	0,69 (0,59 – 0,82)	< 0,001	0%
Doença hepática	7,2% vs. 5,4%	1,24 (0,72 – 2,13)	0,44	59%
Sinais e sintomas				
Febre	77,1% vs. 72,9%	1,24 (1,00 – 1,54)	0,05	24%
Tosse	68,0% vs. 61,6%	1,16 (0,88 – 1,53)	0,29	56%
Dispneia	66,5% vs. 52,0%	1,86 (1,27 – 2,72)	0,001	75%
Náusea/vômito	13,0% vs. 5,7%	1,51 (0,76 – 3,01)	0,24	0%
Mialgia/fadiga	46,5% vs. 42,4%	1,38 (0,94 – 2,02)	0,11	73%
Diarreia	20,5% vs. 7,4%	1,96 (1,03 – 3,73)	0,04	44%

OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; vs., versus.

5.5 Perfil laboratorial dos participantes

A análise dos parâmetros laboratoriais evidenciou, de forma estatisticamente significativa, níveis elevados de PCR, ferritina e D-dímero em pacientes com obesidade. Entretanto, neste estudo, nenhuma diferença foi encontrada nos níveis de IL-6 entre os grupos de obesos e não obesos infectados pelo SARS-CoV-2. Um resumo desses achados pode ser visto na Tabela 6.

Tabela 6: Comparação dos achados laboratoriais entre pacientes com e sem obesidade infectados pelo SARS-CoV-2.

Parâmetros	DMP (IC 95%) entre indivíduos obesos e não obesos	Valor de p	I ²
Hematológico			
Leucócitos	-0,04 (-0,17 a 0,08)	0,51	51%
Neutrófilos	0,13 (-0,12 a 0,38)	0,29	66%
Linfócitos	0,05 (-0,07 a 0,18)	0,40	47%
Plaquetas	-0,05 (-0,16 a 0,06)	0,39	37%
Bioquímicos			
ALT	0,14 (-0,06 a 0,35)	0,17	54%
AST	0,04 (-0,14 a 0,23)	0,66	41%
Albumina	0,11 (-0,09 a 0,31)	0,27	47%
Ureia	-0,03 (-0,27 a 0,21)	0,83	-
Creatinina	0,04 (-0,39 a 0,46)	0,87	80%
LDH	0,74 (-0,06 a 1,54)	0,07	98%
Marcadores inflamatórios			
PCR	0,55 (0,22 a 0,88)	< 0,01	98%
IL-6	0,17 (-0,15 a 0,49)	0,29	90%
Ferritina	1,42 (0,61 a 2,22)	< 0,01	99%
Procalcitonina	0,13 (-0,19 a 0,46)	0,43	87%
Coagulação			
D-dímero	1,10 (0,50 a 1,69)	< 0,01	98%

DMP, diferença média padronizada; IC, intervalo de confiança; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; LDH, lactato desidrogenase; PCR, proteína C reativa; IL-6, interleucina 6. Resultados positivos para DMP indicam níveis aumentados dos parâmetros laboratoriais em pacientes obesos com COVID-19.

5.6 Metanálise de obesidade e desfechos

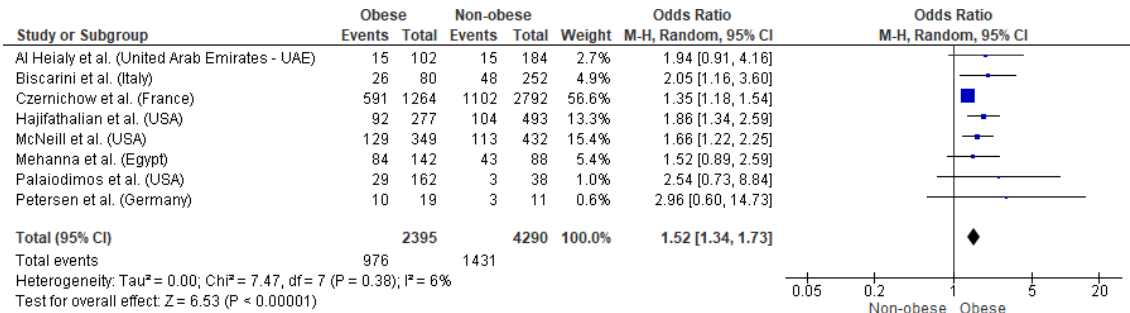
Um total de 976 pacientes obesos (40,8%) e 1431 não obesos (33,4%) necessitaram de admissão em UTI. Oito artigos foram utilizados para o cálculo da metanálise do *Odds Ratio* (OR) de admissão em UTI entre esses dois grupos, cujo resultado, apresentado na Figura 3A, mostra maior chance desse evento entre obesos (OR = 1,52 [1,34-1,73]), com $p < 0,00001$, estatisticamente significativo, e heterogeneidade de 6%.

Em relação à intubação, um total de 475 pacientes obesos (27,1%) e 435 não obesos (19,1%) apresentaram esse desfecho. Seis artigos foram utilizados para o cálculo da metanálise do OR da necessidade de intubação entre esses dois grupos, evidenciando maior chance entre os obesos, conforme demonstrado no *Forest plot* da Figura 3B (OR = 1,60 [1,37-1,86]), com $p < 0,00001$, estatisticamente significativo. A heterogeneidade dos estudos foi de 0%.

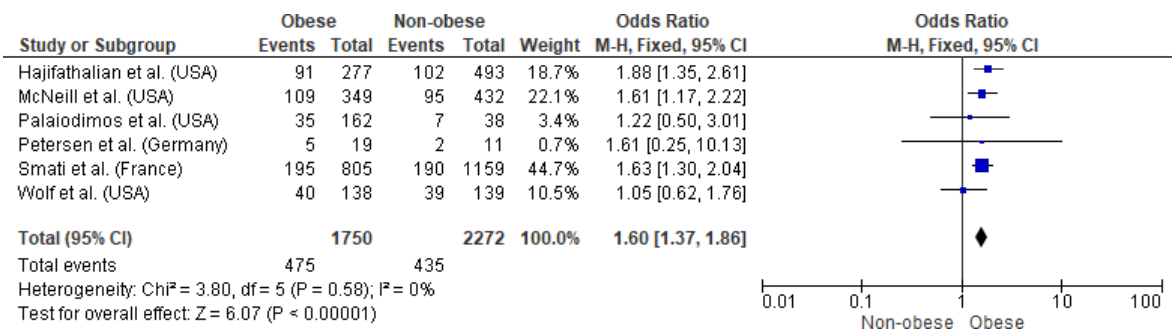
Dos 3421 pacientes obesos infectados por SARS-CoV-2, 524 foram a óbito (15,3%), enquanto dentre os 5768 não obesos, 838 (14,5%) apresentaram esse desfecho. Todos os 13 artigos incluídos neste estudo foram utilizados para a metanálise do OR de mortalidade por Covid-19 entre os grupos, porém o resultado não foi significativo para essa amostra, conforme representado na Figura 3C (OR = 0,98 [0,75-1,28]), com uma heterogeneidade moderada (61%).

Figura 3: Metanálise da associação entre obesidade e admissão em UTI (A), intubação (B) e morte (C) em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2.

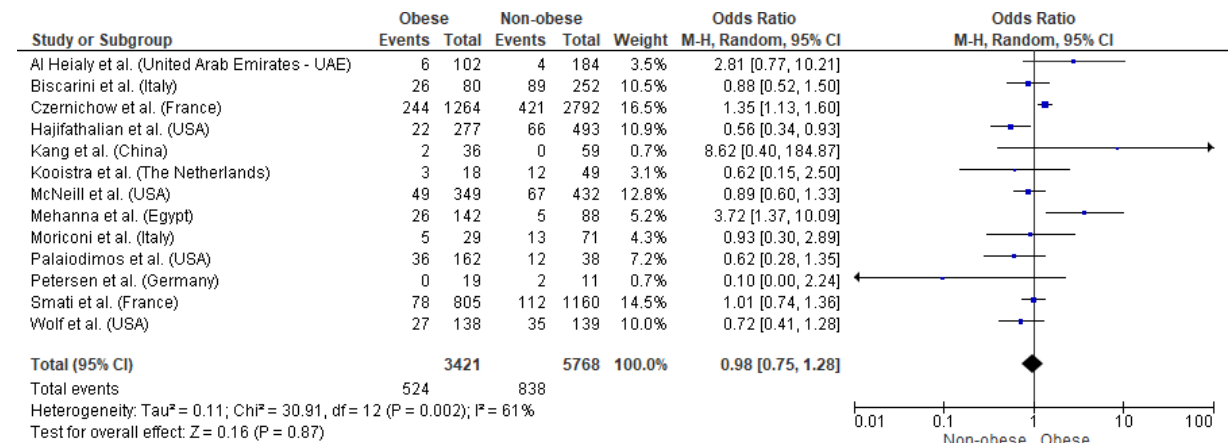
(A)



(B)



(C)



6 DISCUSSÃO

Esta revisão, com uma amostra de 9189 participantes, identificou que a obesidade está associada a maior gravidade dos pacientes internados com infecção pelo novo coronavírus, havendo maior risco de admissão em Unidade de Terapia Intensiva e necessidade de intubação.

Esta maior gravidade pode estar associada à presença de outras comorbidades (BAILLY et al., 2022), frequentemente identificadas no grupo de pacientes obesos, conforme descrito nos nossos resultados. Nessa perspectiva, Li et al. (2020c) identificaram que a prevalência de hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares foi até três vezes maior em pacientes internados em UTI com Covid-19.

Por sua vez, Al Heialy et al. (2021) destacaram que, dentre os infectados pelo novo coronavírus, aqueles com $IMC > 29 \text{ Kg/m}^2$ e com comorbidades, como hipertensão arterial e diabetes, possuem maior risco de evoluir para SDRA, necessidade de ventilação mecânica invasiva e morte, em comparação àqueles com as mesmas doenças associadas, porém com $IMC < 29 \text{ Kg/m}^2$. Assim, conforme ressaltado por Liu et al. (2021) há uma evidente relação entre doenças cardiovasculares e metabólicas e a gravidade da Covid-19. Dessa forma, este perfil de paciente, com múltiplas comorbidades, demanda maiores cuidados pelas equipes de assistência à saúde (GASMI et al., 2021).

Além disso, a obesidade tem impacto adverso sobre a função pulmonar, com redução da capacidade do sistema respiratório (CHOWDHURY et al., 2020; DOERSCHUG; SCHMIDT, 2022; YU et al., 2021). Nesse sentido, o processo inflamatório desencadeado pela infecção por SARS-CoV-2 promove hiper-reatividade, inflamação e remodelamento da via aérea, que contribuem para a origem e gravidade dos sintomas respiratórios, bem como para o agravamento de doenças pulmonares pré-existentes (BOURGONJE et al., 2020; LIU et al., 2021).

De forma consistente com esses achados, esta revisão evidenciou que os pacientes com obesidade têm maior chance de apresentar sintomas respiratórios como dispneia, em comparação àqueles com IMC normal. Do mesmo modo, Frank et al. (2020) também relataram que os pacientes obesos tinham maior tendência de manifestar sintomas de dispneia na admissão hospitalar, alertando para o maior grau de comprometimento respiratório e potencial gravidade da infecção nesse grupo.

Outra manifestação clínica evidente nesta revisão foi a ocorrência de diarreia, mais frequente no grupo de pacientes obesos. O acometimento gastrointestinal da infecção pelo SARS-CoV-2 não é incomum, e pode estar presente em até 27,2% dos pacientes, sendo significativamente maior nas formas mais graves da doença, segundo dados de Teima et al. (2022). De acordo com esses autores, o trato gastrointestinal possui uma grande quantidade de enzima conversora de angiotensina 2, cujos receptores são necessários para o vírus entrar nas células hospedeiras. Por sua vez, Megyeri et al. (2021) ressaltam que a diarreia é um sintoma precoce da Covid-19, cujo vírus, ao se replicar em células do esôfago e do intestino, promove lesão epitelial, com quebra das junções entre as células e maior permeabilidade à passagem de água para a luz intestinal; bem como leva a comprometimento da microbiota local, condições que favorecem a ocorrência de diarreia e que são potencializadas com a intensificação do processo inflamatório, como observado em indivíduos obesos.

Outro aspecto que vem sendo investigado é se existe um perfil laboratorial associado a maior mortalidade entre pacientes com Covid-19 (MARTINS-FILHO et al., 2020). Nessa perspectiva, Caci et al. (2020) destacam que, no paciente com obesidade, o excesso de macronutrientes estimula os adipócitos à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, que levam o organismo à inflamação e maior estresse oxidativo. Em virtude disso, alguns autores sugeriram que a IL-6 poderia ser um biomarcador inflamatório independente para doença grave (AZIZ; FATIMA; ASSALY, 2020).

Porém, no contexto atual, existem outros exames que também devem ser priorizados. Nossos resultados evidenciaram níveis elevados de PCR, Ferritina e D-dímero entre pacientes com obesidade e infecção pelo SARS-CoV-2. Os dois primeiros são marcadores inflamatórios e, no contexto dessa infecção, seu aumento reflete o elevado estado inflamatório encontrado no organismo de pessoas contaminadas por esse vírus. Por sua vez, o D-dímero é um dos exames solicitados para avaliação do estado de coagulação e, no paciente com Covid-19, contribui para identificar aqueles com maior risco de desenvolver manifestações trombóticas, encontradas sobretudo nas apresentações mais graves dessa doença (BERGER et al., 2020; FOULKES et al., 2022; JI et al., 2020; PARA et al., 2021; ZENG et al., 2020).

Assim, no contexto clínico, os níveis de PCR, ferritina e D-dímero devem ser valorizados, pois, quando aumentados, parecem prever o risco de evolução desfavorável nos pacientes com Covid-19 (FOULKES et al., 2022; LIU et al., 2022; MCNEILL et al., 2021; MEHANNA et al., 2021; WOLF et al., 2021), inclusive nos não obesos (WOLF et al., 2021).

Em relação à intubação, sabe-se que ela está intimamente relacionada à hipoxemia grave, insuficiência respiratória aguda e instituição de ventilação mecânica invasiva,

sobretudo em quadros infecciosos virais como o do SARS-CoV-2 (SIMONNET et al., 2020). Nesse sentido, há associação entre obesidade e necessidade de suporte ventilatório com pressão positiva, uma vez que o excesso de tecido adiposo pode favorecer disfunção biomecânica com comprometimento elástico da parede torácica (restrição pulmonar e hipoventilação) e obstrução das vias aéreas de pequeno calibre (NAKESHBANDI et al., 2020; SATTAR et al., 2020; SIMONNET et al., 2020).

Além disso, conforme relatado por Wiersinga et al. (2020), o edema tecidual pulmonar, com formação de membrana hialina nos espaços alveolares e comprometimento das trocas gasosas, também contribui para a ocorrência de dispneia progressiva e necessidade de suporte ventilatório dentre os infectados pelo SARS-CoV-2. Nesse contexto, Földi *et al.* (2020) identificaram que os pacientes com Covid-19 e obesidade tiveram 2,05 vezes maior risco de necessitar de ventilação mecânica invasiva em relação aos não obesos. Nesta revisão, por sua vez, os pacientes com obesidade tiveram 1,60 vezes maior chance de intubação do que os não obesos.

Esse maior risco de intubação, bem como de admissão em UTI, em pacientes obesos corrobora os resultados encontrados por Frank et al. (2020) e pode ser dependente da classificação da obesidade. Segundo Kalligeros et al. (2020), a obesidade grave ($\text{IMC} \geq 35 \text{ Kg/m}^2$) está associada a risco aumentado de admissão em UTI (OR: 6,16, [IC 95%, 1,42-26,66]) e de necessidade de ventilação mecânica (OR: 8,19 [IC 95% 1,36 – 49,13]), achados também citados por Földi et al. (2020), Hajifathalian et al. (2020), Liu et al. (2022) e Yang et al. (2022).

Na amostra de 9189 participantes desta revisão, os pacientes com obesidade não apresentaram maior risco de mortalidade em comparação aos não obesos. De forma semelhante aos nossos achados, Abumayyaleh et al. (2021), em um estudo com 3635 participantes, também observaram que o aumento do IMC não se refletiu em maior taxa de mortalidade entre pacientes com infecção pelo novo coronavírus. Em outro artigo, Dana et al. (2021) identificaram menor risco de mortalidade entre pacientes com obesidade moderada e Covid-19 admitidos na UTI. O trabalho de Cummings et al. (2020) também constatou que, no contexto da Covid-19, a obesidade não foi fator de risco independente para a mortalidade. Além disso, nos resultados da pesquisa de Auld et al. (2020), diferentemente do esperado, a mortalidade foi significativamente associada ao menor índice de massa corporal.

Esses achados contraditórios podem ser atribuídos ao “paradoxo da obesidade”, fenômeno já relatado na literatura (BISCARINI et al., 2020; LAVIE et al., 2016; OLIVEROS; VILLAMOR, 2008; PEPPER et al., 2016; SCHETZ et al., 2019; UMBRELLO et al., 2019),

em que indivíduos obesos têm maior chance de apresentar doenças graves, como insuficiência cardíaca, doença renal crônica, pneumonia e sepse, porém maior taxa de sobrevivência após esses diagnósticos, se comparados àqueles com IMC normal (SCHETZ et al., 2019). Nesse sentido, os pacientes com obesidade apresentam processos inflamatórios crônicos que podem desencadear mecanismos pré-condicionantes e adaptativos com efeito protetor neste grupo de indivíduos (OLIVEROS; VILLAMOR, 2008; YU, 2021).

Dessa forma, é preciso analisar com cautela a associação entre obesidade e mortalidade (FLINT; TAHRANI, 2020; WOLF et al., 2021). O desfecho óbito decorre da interação de múltiplos fatores como idade do paciente, gravidade, resposta imune, nível de estresse oxidativo, estratégia ventilatória, intercorrências, comorbidades, terapia medicamentosa e associação com outros suportes avançados de vida. Em virtude disso, pacientes idosos gravemente doentes, porém não obesos, podem ter uma taxa de mortalidade semelhante ou até mais elevada que a de jovens obesos.

Assim, como demonstrado ao longo deste estudo, os profissionais da área da saúde podem usar as informações acerca de comorbidades, excesso ou não de gordura corporal e perfil laboratorial para compor a avaliação dos pacientes com Covid-19, mas não devem limitar suas perspectivas de evolução, sobretudo quanto ao risco de mortalidade, com base apenas no IMC.

As limitações desta revisão se concentraram no pequeno tamanho amostral de alguns estudos, na variabilidade dos exames laboratoriais e na não especificação dos graus de obesidade (classes I, II e III) em alguns dos trabalhos incluídos. Novas pesquisas são necessárias para identificar qual marcador inflamatório é o mais sensível para predizer o risco de gravidade da Covid-19 em pacientes obesos.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão evidenciou que a obesidade não pode ser considerada como fator decisivo para a morte dos pacientes com infecção pelo novo coronavírus, ainda que agrave consideravelmente o quadro clínico, podendo levar à admissão em UTI e necessidade de intubação. Dessa forma, é preciso considerar também as características clínicas individuais, como idade, nível de gravidade da doença à admissão hospitalar e o perfil de comorbidades dos pacientes, cuja maior prevalência é de hipertensão arterial sistêmica, diabetes e doença pulmonar no grupo de obesos. Além disso, destacou-se que marcadores inflamatórios e testes de coagulação, como PCR, ferritina e D-dímero, são exames a serem priorizados como potenciais preditores de gravidade, e que dispneia e diarreia são sintomas que devem ser valorizados no Departamento de Emergência, sobretudo em pessoas com obesidade.

REFERÊNCIAS

- ABUMAYYALEH, M.; NÚÑEZ GIL I. J.; EL-BATRAWY I. et al. Does there exist an obesity paradox in COVID-19? Insights of the international HOPE-COVID-19-registry. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 15, n. 3, p. 275–280, 2021.
- AL HEIALY, S.; HACHIM, M. Y.; HACHIM, I. Y. et al. Combination of obesity and comorbidities leads to unfavorable outcomes in COVID-19 patients. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 2, p. 1445–1450, fev. 2021.
- ALI, A. M.; KUNUGI, H. Skeletal Muscle Damage in COVID-19: A Call for Action. **Medicina**, v. 57, n. 4, p. 372, abr. 2021.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Obesidade e síndrome metabólica**. Disponível em: <https://abeso.org.br/conceitos/obesidade-e-sindrome-metabolica/>. Acesso em: 09 ago. 2021.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. 4ª edição, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 09 ago. 2021.
- AULD, S. C.; CARIDI-SCHIEBLE, M.; BLUM, J. M. et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 9, p. e799–e804, set. 2020.
- AUNE, D.; SEN, A.; PRASAD, M. et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. **BMJ**, v. 353, p. i2156, 5 maio 2016.
- AZIZ, M.; FATIMA, R.; ASSALY, R. **Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis**. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25948>. Acesso em: 12 jun. 2021.
- BAILLY, L.; FABRE, R.; COURJON, J. et al. Obesity, diabetes, hypertension and severe outcomes among inpatients with coronavirus disease 2019: a nationwide study. **Clin Microbiol Infect**, v. 28, n. 1, p. 114–123, jan. 2022.
- BERGER, J. S.; KUNICHOFF, D.; ADHIKARI, S. et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 40, n. 10, p. 2539–2547, 1 out. 2020.
- BESHBISHY, A. M.; HETTA, H. F.; HUSSEIN, D. E. et al. Factors Associated with Increased Morbidity and Mortality of Obese and Overweight COVID-19 Patients. **Biology**, v. 9, n. 9, set. 2020.
- BISCARINI, S.; COLANERI, M.; LUDOVISI, S. et al. The obesity paradox: Analysis from the SMAteo COvid-19 REgistry (SMACORE) cohort. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases**, v. 30, n. 11, p. 1920–1925, out. 2020.

BOURGONJE, A. R.; ABDULLE, A. E.; TIMENS, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **The Journal of Pathology**, v. 251, n. 3, p. 228–248, jul. 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2021/07/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco-1-2.pdf. Acesso em: 09 ago. 2021.

BRENTA, G.; VAISMAN, M.; SGARBI, J. A. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 4, p. 265–291, 2013.

CACI, G.; ALBINI, A.; MALERBA, M. et al. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 8, p. 2511, ago. 2020.

CALLE, E. E.; RODRIGUEZ, C.; WALKER-THURMOND, K. et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 17, p. 1625–1638, abr. 2003.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Adult obesity facts**. Atualizado em 7 de junho de 2021. Disponível: <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>. Acesso em: 15 ago. 2021.

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 92, p. 6–10, mar. 2019.

CHOWDHURY, A. I.; ALAM, M. R.; RABBI, M. F. et al. Does higher body mass index increase COVID-19 severity? A systematic review and meta-analysis. **Obesity Medicine**, v. 23, p. 100340, maio 2021.

CUMMINGS, M. J.; BALDWIN, M. R.; ABRAMS, D. 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, jun. 2020.

CZERNICHOW, S.; BEEKER, N.; RIVES-LANGE, C. et al. Obesity Doubles Mortality in Patients Hospitalized for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Paris Hospitals, France: A Cohort Study on 5,795 Patients. **Obesity**, v. 28, n. 12, p. 2282–2289, 2020.

DANA, R.; BANNAY, A.; BOURST, P. et al. Obesity and mortality in critically ill COVID-19 patients with respiratory failure. **International Journal of Obesity**, v. 45, n. 9, p. 2028–2037, set. 2021.

DAROUICH, S.; GOUCHA, R.; JAAFOURA, M. H. et al. Clinicopathological Characteristics of Obesity-associated Focal Segmental Glomerulosclerosis. **Ultrastructural Pathology**, v. 35, n. 4, p. 176–182, ago. 2011.

DEVERAS, C. A máscara que uso agora. Disponível em: <https://www.jornalopcao.com.br/opcao-cultural/30-poemas-sobre-a-pandemia-do-novo-coronavirus-327526/>. Acesso em: 05 set. 2021.

DOERSCHUG, K. C.; SCHMIDT, G. A. Pulmonary Aspects of COVID-19. **Annu Rev Med**, v. 73, p. 81-93, jan. 2022.

EMILSSON, V.; GUDMUNDSSON, E. F.; ASPELUND, T. et al. ACE2 levels are altered in comorbidities linked to severe outcome in COVID-19. **medRxiv**, doi: 10.1101/2020.06.04.20122044. 5 jun. 2020.

FEHR, A. R.; CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. **Annual Review of Medicine**, v. 68, p. 387–399, jan. 2017.

FLINT, S. W.; TAHRANI, A. A. COVID-19 and obesity—lack of clarity, guidance, and implications for care. **The Lancet. Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 6, p. 474–475, jun. 2020.

FÖLDI, M.; FARKAS, N.; KISS, S. et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 10, p. e13095, 2020.

FOULKES, A. S.; SELVAGGI, C.; SHINNICK, D. et al. Understanding the Link Between Obesity and Severe COVID-19 Outcomes: Causal Mediation by Systemic Inflammatory Response. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 107, n. 2, p. e698-e707, jan. 2022.

FRANK, R. C.; MENDEZ, S. R.; STEVENSON, E. K. et al. Obesity and the Risk of Intubation or Death in Patients With Coronavirus Disease 2019. **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 11, p. e1097-e1101, nov. 2020.

GASMI, A.; PEANA, M.; PIVINA, L. et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. **Clinical Immunology**, v. 224, p. 108651, mar. 2021.

GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS; AFSHIN, A.; FOROUZANFAR, M. H. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13–27, jul. 2017.

GONG, M. N.; BAJWA, E. K.; THOMPSON, B. T. et al. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. **Thorax**, v. 65, n. 1, p. 44–50, jan. 2010.

GORBALENYA, A. E.; BAKER, S. C.; BARIC, R. S. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, abr. 2020.

GUAN, W. J.; NI, Z. Y.; HU, Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, abr. 2020.

GUH, D. P.; ZHANG, W.; BANSBACK, N. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. **BMC public health**, v. 9, p. 88, mar. 2009.

GUPTA, S.; HAYEK, S. S.; WANG, W. et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 11, p. 1–12, nov. 2020.

HAJIFATHALIAN, K.; KUMAR, S.; NEWBERRY, C. et al. Obesity is Associated with Worse Outcomes in COVID-19: Analysis of Early Data from New York City. **Obesity**, v. 28, n. 9, p. 1606–1612, 2020.

HALL, J. E. The kidney, hypertension, and obesity. **Hypertension**, v. 41, n. 3 Pt 2, p. 625–633, mar. 2003.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; GÖTZSCHE, P. C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, n. 7829, p. 1–9, 2011.

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). **Cochrane**, 2021. Disponível em: <http://www.training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 01 mar. 2021.

Jl, P.; ZHU, J.; ZHONG, Z. et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19. **Medicine**, v. 99, n. 47, p. e23315, 20 nov. 2020.

KALLIGEROS, M.; SHEHADEH, F.; MYLONA, E. K. et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. **Obesity**, v. 28, n. 7, p. 1200–1204, 2020.

KANG, Z.; LUO, S.; GUI, Y. et al. Obesity is a potential risk factor contributing to clinical manifestations of COVID-19. **International Journal of Obesity**, v. 44, n. 12, p. 2479–2485, dez. 2020.

KOOISTRA, E. J.; DE NOOIJER, A. H.; CLAASSEN, W. J. et al. A higher BMI is not associated with a different immune response and disease course in critically ill COVID-19 patients. **International Journal of Obesity**, v. 45, n. 3, p. 687–694, mar. 2021.

KOVESDY, C. P.; FURTH, S. L.; ZOCCALI, C. et al. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. **Kidney International**, v. 91, n. 2, p. 260–262, fev. 2017.

LAM, T. T-Y.; JIA, N.; ZHANG, Y-W. et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**, v. 583, n. 7815, p. 282–285, jul. 2020.

LAUBY-SECRETAN, B.; SCOCCIANI, C.; LOOMIS, D. et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, p. 794–798, ago. 2016.

LAVIE, C. J.; SHARMA, A.; ALPERT, M. A. et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 58, n. 4, p. 393–400, fev. 2016.

LEVI, M.; THACHIL, J.; IBA, T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **The Lancet. Haematology**, v. 7, n. 6, p. e438–e440, jun. 2020.

LI, B.; YANG, J.; ZHAO, F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society**, v. 109, n. 5, p. 531–538, 2020c.

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, mar. 2020a.

LI, X.; XU, S.; YU, M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 110–118, jul. 2020b.

LIGHTER, J.; PHILLIPS, M.; HOCHMAN, S. et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 896–897, ago. 2020.

LIM, J. U.; LEE, J. H.; KIM, J. S. et al. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 12, p. 2465–2475, ago. 2017.

LIU, D.; ZHANG, T.; WANG, Y. et al. The Centrality of Obesity in the Course of Severe COVID-19. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, mar. 2021.

LIU, E.; LEE, H.; LUI, B. et al. Respiratory and nonrespiratory COVID-19 complications in patients with obesity: recent developments. **J Comp Eff Res**, jan. 2022. doi: 10.2217/ce-2021-0237.

MAO, R.; QIU, Y.; HE, J. S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 7, p. 667–678, jul. 2020.

MARTINEZ, J. A.; NAVAS-CARRETERO, S.; SARIS, W. H. et al. Personalized weight loss strategies-the role of macronutrient distribution. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 12, p. 749–760, dez. 2014.

MARTINS-FILHO, P. R.; TAVARES, C. S. S.; SANTOS, V. S. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. **European Journal of Internal Medicine**, v. 76, p. 97–99, jun. 2020.

MCNEILL, J. N.; LAU, E. S.; PANIAGUA, S. M. et al. The role of obesity in inflammatory markers in COVID-19 patients. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 15, n. 1, p. 96–99, jan. 2021.

MEGYERI, K.; DERNOVICS, Á.; AL-LUHAIBI, Z. I. I. et al. COVID-19-associated diarrhea. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 23, p. 3208–3222, 21 jun. 2021.

MEHANNA, O.; EL ASKARY, A.; ALI, E. et al. Impact of Obesity and Its Associated Comorbid Conditions on COVID-19 Presentation. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 14, p. 409–415, jan. 2021.

Ministério da Saúde (MS). **Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença**. 2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca>. Acesso em: 20 maio 2021.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MORICONI, D.; MASI, S.; REBELOS, E. et al. Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-COV-2 shedding. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 14, n. 3, p. 205–209, 2020.

NAKESHBANDI, M.; MAINI, R.; DANIEL, P. et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. **International Journal of Obesity**, v. 44, n. 9, p. 1832–1837, set. 2020.

National Institutes of Health (NIH). **Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies**. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/cohort>. Acesso em: 20 maio 2021.

NISHTAR, S.; NIINISTÖ, S.; SIRISENA, M. et al. Time to deliver: report of the WHO Independent High-Level Commission on NCDs. **Lancet**, v. 392, n. 10143, p. 245–252, jul. 2018.

OLIVEROS, H.; VILLAMOR, E. Obesity and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. **Obesity**, v. 16, n. 3, p. 515–521, 2008.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 22**. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf>. Acesso em: 04 ago. 2021.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Obesity and overweight**. 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 08 ago. 2021.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Obesity**. 2021c. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity>. Acesso: 10 ago. 2021.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 02 fev. 2022.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020**. 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 02 ago. 2021.

OSUCHOWSKI, M. F.; WINKLER, M. S.; SKIRECKI, T. et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 6, p. 622–642, jun. 2021.

OUCHI, N.; PARKER, J. L.; LUGUS, J. J. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews. Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85–97, fev. 2011.

PALAIODIMOS, L.; KOKKINIDIS, D. G.; LI, W. et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. **Metabolism**, v. 108, p. 154262, jul. 2020.

PARA, O.; CARUSO, L.; PESTELLI, G. et al. Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study. **Postgraduate Medicine**, v. 0, n. 0, p. 1–6, 6 out. 2021.

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate Medical Journal**, v. 97, n. 1147, p. 312–320, maio 2021.

PEPPER, D. J.; SUN, J.; WELSH, J. et al. Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 181, jun. 2016.

PETERSEN, A.; BRESSEM, K.; ALBRECHT, J. et al. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. **Metabolism**, v. 110, p. 154317, set. 2020.

PETRILLI, C. M.; JONES, S. A.; 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, p. m1966, maio 2020.

PHELAN, A. L.; KATZ, R.; GOSTIN, L. O. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. **JAMA**, v. 323, n. 8, p. 709–710, fev. 2020.

REDINGER, R. N. The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 11, p. 856–863, nov. 2007.

Review Manager (RevMan 5.4.1) (2020). **Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration**. Disponível em: <https://revman.cochrane.org/#/myReviews>. Acesso em: 30 abr. 2021.

RICHARDSON, S.; HIRSCH, J. S.; NARASIMHAN, M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, maio 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; CARDONA-OSPINA, J. A.; GUTIÉRREZ-OCAMPO, E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 34, p. 101623, 2020.

ROTTOLI, M.; BERNANTE, P.; BELVEDERE, A. et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. **European Journal of Endocrinology**, v. 183, n. 4, p. 389–397, out. 2020.

SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 4–6, jul. 2020.

SCHETZ, M.; DE JONG, A.; DEANE, A. M. et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. **Intensive Care Medicine**, v. 45, n. 6, p. 757–769, jun. 2019.

SHI, H.; HAN, X.; JIANG, N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 20, n. 4, p. 425–434, abr. 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 (Silver Spring)**, v. 28, n. 7, p. 1195–1199, jul. 2020.

SISÓ-ALMIRALL, A.; BRITO-ZERÓN, P.; FERRÍN, L. C. et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 8, abr. 2021.

SMATI, S.; TRAMUNT, B.; WARGNY, M. et al. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, nov. 2020.

TANG, N.; LI, D.; WANG, X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844–847, abr. 2020.

TARTOF, S. Y.; QIAN, L.; HONG, V. et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. **Annals of Internal Medicine**, v. 173, n. 10, p. 773–781, nov. 2020.

TEIMA, A. A. A.; AMER, A. A.; MOHAMMED, L. I. et al. A cross-sectional study of gastrointestinal manifestations in COVID-19 Egyptian patients. **Annals of Medicine and Surgery**, p. 103234, 11 jan. 2022.

UMBRELLO, M.; FUMAGALLI, J.; PESENTI, A. et al. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Obese Patients. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 40, n. 1, p. 40–56, fev. 2019.

WANG, W.; XU, Y.; GAO, R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, v. 323, n. 18, p. 1843–1844, maio 2020.

WARD, Z. J.; BLEICH, S. N.; CRADOCK, A. L. et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 25, p. 2440–2450, dez. 2019.

WELLS, G. A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D. et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses**. 2013. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 20 maio 2021.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782–793, ago. 2020.

WOLF, M.; ALLADINA, J.; NAVARRETE-WELTON, A. et al. Obesity and Critical Illness in COVID-19: Respiratory Pathophysiology. **Obesity**, v. 29, n. 5, p. 870–878, maio 2021.

WOO, P. C. Y.; LAU, S. K. P.; LAM, C. S. F. et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. **Journal of Virology**, v. 86, n. 7, p. 3995–4008, abr. 2012.

WORLDOMETER. **COVID-19 Coronavirus Pandemic**. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Acesso em: 02 fev. 2022.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 7 abr. 2020.

YANG, J.; HU, J.; ZHU, C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 257–261, 2021.

YANG, Y.; WANG, L.; LIU, J. et al. Obesity or increased body mass index and the risk of severe outcomes in patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 101, n. 1, p. e28499, jan. 2022.

YU, W.; ROHLI, K. E.; YANG, S. et al. Impact of obesity on COVID-19 patients. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 35, n. 3, p. 107817, mar. 2021.

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical Immunology (Orlando, Fla.)**, v. 215, p. 108427, jun. 2020.

ZENG, F.; HUANG, Y.; GUO, Y. et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 96, p. 467–474, 1 jul. 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020b.

ZHOU, P.; YANG, X. L.; WANG, X. G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, mar. 2020a.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, fev. 2020.

APÊNDICE 1 – Estratégia de busca

PubMed:

((COVID-19) OR (SARS-CoV-2) OR (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) OR (2019-nCoV) OR (coronavirus) OR (coronaviruses) OR (COVID-19[Mesh]) OR (SARS-CoV-2[Mesh]) OR (coronavirus[Mesh]) AND (obesity) OR (obesity, morbid) OR (severe obesities) OR (obesity[Mesh]) OR (weight gain[Mesh])) AND ((high blood pressure) OR (hypertension[Mesh]) OR ("diabetes mellitus"[Mesh]) OR (pulmonary disease) OR (lung disease) OR (pulmonary diseases) OR ("lung diseases"[Mesh]) OR (cardiovascular disease) OR (disease, cardiovascular) OR ("cardiovascular diseases"[Mesh]) OR (cerebrovascular disease) OR (cerebrovascular diseases) OR ("cerebrovascular disorders"[Mesh]) OR (neoplasia) OR (tumor) OR (malignancy) OR (cancer) OR (malignant neoplasm) OR (neoplasms[Mesh]) OR (chronic kidney disease) OR (chronic kidney insufficiency) OR (chronic renal disease) OR (renal insufficiency, chronic[Mesh]) OR (chronic liver disease) OR (chronic liver failure) OR ("end stage liver disease"[Mesh]) OR (laboratory marker) OR (biochemical markers) OR ("hematologic tests"[Mesh]) OR (hematological) OR (hematological test) OR (blood tests) OR (white blood cell count) OR (leukocyte number) OR (differential leukocyte count) OR ("leukocyte count"[Mesh]) OR (white blood cell) OR (leukocytes[Mesh]) OR (neutrophil) OR (neutrophil band cells) OR (neutrophil band cell) OR (neutrophils[Mesh]) OR (lymphocyte) OR (lymphoid cell) OR (lymphoid cells) OR (lymphocytes[Mesh]) OR (lymphocyte number) OR (total lymphocyte counts) OR ("lymphocyte count"[Mesh]) OR (platelet number) OR (blood platelet count) OR (blood platelet number) OR ("platelet count"[Mesh]) OR (hemoglobin) OR (eryhem) OR (ferrous hemoglobin) OR (hemoglobins[Mesh]) OR (biochemical) OR (alanine aminotransferase) OR ("alanine transaminase"[Mesh]) OR (aspartate transaminase) OR (aspartate aminotransferase) OR ("aspartate aminotransferases"[Mesh]) OR (albumin) OR (albumins[Mesh]) OR (nitrogen, blood urea) OR (urea nitrogen, blood) OR (BUN) OR ("blood urea nitrogen"[Mesh]) OR (creatinine[Mesh]) OR (creatine phosphokinase) OR ("creatine kinase"[Mesh]) OR (hypersensitive cardiac troponin I) OR (hs-cTnI) OR ("troponin I"[Mesh]) OR (inflammatory markers) OR (lactate dehydrogenase) OR ("L-Lactate dehydrogenase"[Mesh]) OR (C Reactive protein) OR (High Sensitivity C-Reactive Protein) OR (hsCRP) OR ("C-Reactive protein"[Mesh]) OR (erythrocyte sedimentation rate) OR (erythrocyte sedimentation) OR ("blood sedimentation"[Mesh]) OR (IL6) OR (IL-6) OR ("Interleukin-6"[Mesh]) OR (ferritin) OR (serum ferritin) OR (ferritins[Mesh]) OR (pro-calcitonin) OR (procalcitonin[Mesh]) OR (CD4+ cell count) OR (CD4 count) OR (CD4 cell count) OR ("CD4 lymphocyte count"[Mesh]) OR (CD8 cell count) OR ("CD8-Positive T-Lymphocytes"[Mesh]) OR (coagulation factors) OR ("blood coagulation factors"[Mesh]) OR (PT) OR ("prothrombin time"[Mesh]) OR (activated partial thromboplastin time) OR (APTT) OR ("partial thromboplastin time"[Mesh]) OR (D-dimer) OR (fibrin fragment D) OR (blood gas analyses) OR ("blood gas analysis"[Mesh]) OR (pH) OR (hydrogen ion concentration) OR ("hydrogen-ion concentration"[Mesh]) OR (partial pressure oxygen) OR (PaO2) OR (partial pressure carbon dioxide) OR (PaCO2) OR (oximetry[Mesh]) OR (oxygen saturation) OR (SaO2) OR (FiO2)) AND ((death rate) OR (mortality rate) OR (mortality determinants) OR (mortality) OR (mortality[Mesh]) OR (in-hospital mortality) OR (inhospital mortality) OR (in hospital mortality) OR ("hospital mortality"[Mesh]) OR (end of life) OR (end-of-life) OR (death) OR (death[Mesh]) OR (intensive care unit) OR (ICU intensive care units) OR (unit, intensive care) OR ("intensive care units"[Mesh]) OR (intratracheal intubation) OR (endotracheal intubation) OR (intubation[Mesh]) OR (intubation, intratracheal[Mesh]))

Filter: Publication date (2019 – 2021).

Web of Science:

TS=((COVID-19) OR (SARS-CoV-2) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") OR (2019-nCoV) OR (coronavirus) OR (coronaviruses) AND (obesity) OR ("obesity, morbid") OR ("severe obesities") OR ("weight gain"))

TS=((("high blood pressure") OR (hypertension) OR ("diabetes mellitus") OR ("pulmonary disease") OR ("lung disease") OR ("pulmonary diseases") OR ("lung diseases") OR ("cardiovascular disease") OR ("cardiovascular diseases") OR ("cerebrovascular disease") OR ("cerebrovascular diseases") OR ("cerebrovascular disorders") OR (neoplasia) OR (tumor) OR (malignancy) OR (cancer) OR ("malignant neoplasm") OR (neoplasms) OR ("chronic kidney disease") OR ("chronic kidney insufficiency") OR ("chronic renal disease") OR ("chronic liver disease") OR ("chronic liver failure") OR ("end stage liver disease") OR ("laboratory marker") OR ("biochemical markers") OR ("hematologic tests") OR (hematological) OR ("hematological test") OR ("blood tests") OR ("white blood cell count") OR ("leukocyte number") OR ("differential leukocyte count") OR ("leukocyte count") OR ("white blood cell") OR (leukocytes) OR (neutrophil) OR ("neutrophil band cells") OR ("neutrophil band cell") OR (neutrophils) OR (lymphocyte) OR ("lymphoid cell") OR ("lymphoid cells") OR (lymphocytes) OR ("lymphocyte number") OR ("total lymphocyte counts") OR ("lymphocyte count") OR ("platelet number") OR ("blood platelet count") OR ("blood platelet number") OR ("platelet count") OR (hemoglobina) OR (erythem) OR ("ferrous hemoglobina") OR (hemoglobins) OR (biochemical) OR ("alanine aminotransferase") OR ("alanine transaminase") OR ("aspartate transaminase") OR ("aspartate aminotransferase") OR ("aspartate aminotransferases") OR (albumin) OR (albumins) OR (BUN) OR ("blood urea nitrogen") OR (creatinine) OR ("creatinine phosphokinase") OR ("creatinine kinase") OR ("hypersensitive cardiac troponin I") OR (hs-cTnI) OR ("troponin I") OR ("inflammatory markers") OR ("lactate dehydrogenase") OR ("L-Lactate dehydrogenase") OR ("C Reactive protein") OR ("High Sensitivity C-Reactive Protein") OR (hsCRP) OR ("C-Reactive protein") OR ("erythrocyte sedimentation rate") OR ("erythrocyte sedimentation") OR ("blood sedimentation") OR (IL6) OR (IL-6) OR ("Interleukin-6") OR (ferritin) OR ("serum ferritin") OR (ferritins) OR (pro-calcitonin) OR (procalcitonin) OR ("CD4+ cell count") OR ("CD4 cell count") OR ("CD4 lymphocyte count") OR ("CD8 cell count") OR ("CD8-Positive T-Lymphocytes") OR ("coagulation factors") OR ("blood coagulation factors") OR (PT) OR ("prothrombin time") OR ("activated partial thromboplastin time") OR (APTT) OR ("partial thromboplastin time") OR (D-dimer) OR ("fibrin fragment D") OR ("blood gas analyses") OR ("blood gas analysis") OR (pH) OR ("hydrogen ion concentration") OR ("hydrogen-ion concentration") OR ("partial pressure oxygen") OR (PaO2) OR ("partial pressure carbon dioxide") OR (PaCO2) OR (oximetry) OR ("oxygen saturation") OR (SaO2) OR (FiO2))

TS=((("death rate") OR ("mortality rate") OR ("mortality determinants") OR (mortality) OR ("in-hospital mortality") OR ("inhospital mortality") OR ("in hospital mortality") OR ("hospital mortality") OR ("end of life") OR (end-of-life) OR (death) OR ("intensive care

unit") OR ("ICU intensive care units") OR ("intensive care units") OR ("intratracheal intubation") OR ("endotracheal intubation") OR (intubation) OR ("intubation, intratracheal"))

#1 AND #2 AND #3

Filter: Publication date (2019 – 2021).

Scopus:

TITLE-ABS-KEY (((covid-19) OR (sars-cov-2) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") OR (2019-ncov) OR (coronavirus) OR (coronaviruses) AND (obesity) OR ("obesity, morbid") OR ("severe obesities") OR ("weight gain")) AND (("high blood pressure") OR (hypertension) OR ("diabetes mellitus") OR ("pulmonary disease") OR ("lung disease") OR ("pulmonary diseases") OR ("lung diseases") OR ("cardiovascular disease") OR ("cardiovascular diseases") OR ("cerebrovascular disease") OR ("cerebrovascular diseases") OR ("cerebrovascular disorders") OR (neoplasia) OR (tumor) OR (malignancy) OR (cancer) OR ("malignant neoplasm") OR (neoplasms) OR ("chronic kidney disease") OR ("chronic kidney insufficiency") OR ("chronic renal disease") OR ("chronic liver disease") OR ("chronic liver failure") OR ("end stage liver disease") OR ("laboratory marker") OR ("biochemical markers") OR ("hematologic tests") OR (hematological) OR ("hematological test") OR ("blood tests") OR ("white blood cell count") OR ("leukocyte number") OR ("differential leukocyte count") OR ("leukocyte count") OR ("white blood cell") OR (leukocytes) OR (neutrophil) OR ("neutrophil band cells") OR ("neutrophil band cell") OR (neutrophils) OR (lymphocyte) OR ("lymphoid cell") OR ("lymphoid cells") OR (lymphocytes) OR ("lymphocyte number") OR ("total lymphocyte counts") OR ("lymphocyte count") OR ("platelet number") OR ("blood platelet count") OR ("blood platelet number") OR ("platelet count") OR (hemoglobina) OR (eryhem) OR ("ferrous hemoglobina") OR (hemoglobins) OR (biochemical) OR ("alanine aminotransferase") OR ("alanine transaminase") OR ("aspartate transaminase") OR ("aspartate aminotransferase") OR ("aspartate aminotransferases") OR (albumin) OR (albumins) OR (bun) OR ("blood urea nitrogen") OR (creatinine) OR ("creatine phosphokinase") OR ("creatine kinase") OR ("hypersensitive cardiac troponin I") OR (hs-ctni) OR ("troponin I") OR ("inflammatory markers") OR ("lactate dehydrogenase") OR ("L-Lactate dehydrogenase") OR ("C Reactive protein") OR ("High Sensitivity C-Reactive Protein") OR (hscrp) OR ("C-Reactive protein") OR ("erythrocyte sedimentation rate") OR ("erythrocyte sedimentation") OR ("blood sedimentation") OR (il6) OR (il-6) OR ("Interleukin-6") OR (ferritin) OR ("serum ferritin") OR (ferritins) OR (pro-calcitonin) OR (procalcitonin) OR ("CD4 cell count") OR ("CD4 cell count") OR ("CD4 lymphocyte count") OR ("CD8 cell count") OR ("CD8-Positive T-Lymphocytes") OR ("coagulation factors") OR ("blood coagulation factors") OR (pt) OR ("prothrombin time") OR ("activated partial thromboplastin time") OR (aptt) OR ("partial thromboplastin time") OR (d-dimer) OR ("fibrin fragment d") OR ("blood gas analyses") OR ("blood gas analysis") OR (ph) OR ("hydrogen ion concentration") OR ("hydrogen-ion concentration") OR ("partial pressure of oxygen") OR (pao2) OR ("partial pressure of carbon dioxide") OR (paco2) OR (oximetry) OR ("oxygen saturation") OR (sao2) OR (fio2)) AND (("death rate") OR ("mortality rate") OR ("mortality determinants") OR (mortality) OR ("in-hospital mortality") OR ("inhospital mortality") OR ("in hospital mortality") OR (

"hospital mortality") OR ("end of life") OR (end-of-life) OR (death) OR ("intensive care unit") OR ("icu intensive care units") OR ("intensive care units") OR ("intratracheal intubation") OR ("endotracheal intubation") OR (intubation) OR ("intubation, intratracheal"))) AND PUBYEAR > 2018 AND PUBYEAR < 2022

Embase:

#1: ((COVID-19) OR (SARS-CoV-2) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") OR (2019-nCoV) OR (coronavirus) OR (coronaviruses) AND (obesity) OR ("obesity, morbid") OR ("severe obesities") OR ("weight gain"))

AND

#2: (("high blood pressure") OR (hypertension) OR ("diabetes mellitus") OR ("pulmonary disease") OR ("lung disease") OR ("pulmonary diseases") OR ("lung diseases") OR ("cardiovascular disease") OR ("cardiovascular diseases") OR ("cerebrovascular disease") OR ("cerebrovascular diseases") OR ("cerebrovascular disorders") OR (neoplasia) OR (tumor) OR (malignancy) OR (cancer) OR ("malignant neoplasm") OR (neoplasms) OR ("chronic kidney disease") OR ("chronic kidney insufficiency") OR ("chronic renal disease") OR ("chronic liver disease") OR ("chronic liver failure") OR ("end stage liver disease") OR ("laboratory marker") OR ("biochemical markers") OR ("hematologic tests") OR (hematological) OR ("hematological test") OR ("blood tests") OR ("white blood cell count") OR ("leukocyte number") OR ("differential leukocyte count") OR ("leukocyte count") OR ("white blood cell") OR (leukocytes) OR (neutrophil) OR ("neutrophil band cells") OR ("neutrophil band cell") OR (neutrophils) OR (lymphocyte) OR ("lymphoid cell") OR ("lymphoid cells") OR (lymphocytes) OR ("lymphocyte number") OR ("total lymphocyte counts") OR ("lymphocyte count") OR ("platelet number") OR ("blood platelet count") OR ("blood platelet number") OR ("platelet count") OR (hemoglobina) OR (eryhem) OR ("ferrous hemoglobina") OR (hemoglobins) OR (biochemical) OR ("alanine aminotransferase") OR ("alanine transaminase") OR ("aspartate transaminase") OR ("aspartate aminotransferase") OR ("aspartate aminotransferases") OR (albumin) OR (albumins) OR (BUN) OR ("blood urea nitrogen") OR (creatinine) OR ("creatinine phosphokinase") OR ("creatinine kinase") OR ("hypersensitive cardiac troponin I") OR (hs-cTnI) OR ("troponin I") OR ("inflammatory markers") OR ("lactate dehydrogenase") OR ("L-Lactate dehydrogenase") OR ("C Reactive protein") OR ("High Sensitivity C-Reactive Protein") OR (hsCRP) OR ("C-Reactive protein") OR ("erythrocyte sedimentation rate") OR ("erythrocyte sedimentation") OR ("blood sedimentation") OR (IL6) OR (IL-6) OR ("Interleukin-6") OR (ferritin) OR ("serum ferritin") OR (ferritins) OR (pro-calcitonin) OR (procalcitonin) OR ("CD4+ cell count") OR ("CD4 cell count") OR ("CD4 lymphocyte count") OR ("CD8 cell count") OR ("CD8-Positive T-Lymphocytes") OR ("coagulation factors") OR ("blood coagulation factors") OR (PT) OR ("prothrombin time") OR ("activated partial thromboplastin time") OR (APTT) OR ("partial thromboplastin time") OR (D-dimer) OR ("fibrin fragment D") OR ("blood gas analyses") OR ("blood gas analysis") OR (pH) OR ("hydrogen ion concentration") OR ("hydrogen-ion concentration") OR ("partial pressure oxygen") OR (PaO2) OR ("partial pressure carbon dioxide") OR (PaCO2) OR (oximetry) OR ("oxygen saturation") OR (SaO2) OR (FiO2))

AND

#3: (("death rate") OR ("mortality rate") OR ("mortality determinants") OR (mortality) OR ("in-hospital mortality") OR ("inhospital mortality") OR ("in hospital mortality") OR ("hospital mortality") OR ("end of life") OR (end-of-life) OR (death) OR ("intensive care unit") OR ("ICU intensive care units") OR ("intensive care units") OR ("intratracheal intubation") OR ("endotracheal intubation") OR (intubation) OR ("intubation, intratracheal"))

#1 AND #2 AND #3

Filter: Publication date (2019 – 2021).

Google Scholar:

((severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) OR (2019-nCoV) OR (coronavirus) OR (COVID-19) OR (SARS-CoV-2) AND (obesity) OR (obese) OR (weight gain)) AND ((high blood pressure) OR (hypertension) OR (diabetes mellitus) OR (lung diseases) OR (cardiovascular diseases) OR (cerebrovascular disorders) OR (cancer) OR (chronic kidney disease) OR (chronic liver failure) OR (laboratory marker) OR (hematologic tests) OR (blood tests) OR (white blood cell count) OR (leukocyte count) OR (neutrophils) OR (lymphocyte count) OR (platelet count) OR (hemoglobins) OR (alanine transaminase) OR (aspartate aminotransferases) OR (albumin) OR (BUN) OR (blood urea nitrogen) OR (creatinine) OR (creatinine kinase) OR (troponin I) OR (lactate dehydrogenase) OR (L-Lactate dehydrogenase) OR (C-Reactive protein) OR (blood sedimentation) OR (IL6) OR (Interleukin-6) OR (ferritin) OR (procalcitonin) OR (CD4 count) OR (CD4 lymphocyte count) OR (CD8 cell count) OR (blood coagulation factors) OR (prothrombin time) OR (partial thromboplastin time) OR (D-dimer) OR (fibrin fragment D) OR (blood gas analysis) OR (pH) OR (hydrogen-ion concentration) OR (partial pressure oxygen) OR (PaO₂) OR (partial pressure carbon dioxide) OR (PaCO₂) OR (oximetry) OR (oxygen saturation) OR (SaO₂) OR (FiO₂)) AND ((mortality) OR (hospital mortality) OR (end of life) OR (death) OR (intensive care unit) OR (intubation))

Filter: Publication date (2019 – 2021).

MedRxiv:

“COVID-19” AND obesity

Filter: Publication date (2019 – 2021).

BioRxiv:

“COVID-19” AND obesity

Filter: Publication date (2019 – 2021).

APÊNDICE 2 – Front page do artigo

EXCLI Journal 2021;20:1610-1614 – ISSN 1611-2156

Received: August 21, 2021, accepted: November 22, 2021, published: December 02, 2021

Letter to the editor:

COVID-19 AND OBESITY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS ON THE PRE-EXISTING CLINICAL CONDITIONS, COVID-19 SYMPTOMS, LABORATORY FINDINGS AND CLINICAL OUTCOMES

Maria Edilaine Rosário Ferreira^{1*}, Arthur Vinícius Santos de Andrade³, Alex André Ferreira Queiroz⁴, Paulo Ricardo Martins-Filho¹, Eduardo Luis de Aquino Neves¹, Fernanda Oliveira de Carvalho^{1,2}, Adriano Antunes de Souza Araujo¹, Érika Ramos Silva¹, Paula Santos Nunes¹

¹ Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil

² Federal University of Sergipe, University Hospital (HU-UFS/EBSERH), Aracaju, Sergipe, Brazil

³ Tiradentes University, Aracaju, Sergipe, Brazil

⁴ Professor Fernando Figueira Institute of Integral Medicine (IMIP), Recife, Pernambuco, Brazil

* **Corresponding author:** Maria Edilaine Rosário Ferreira, Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe, Rua Claudio Batista s/n, Aracaju, Sergipe, Brazil. CEP: 49060-100. E-mail: edilaine.rosario@hotmail.com

<https://dx.doi.org/10.17179/excli2021-4226>

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Dear Editor,

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a primarily respiratory disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a highly infectious RNA virus transmitted especially person-to-person by close contact through respiratory droplets. SARS-CoV-2 can infect cells with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor leading to a wide range of clinical manifestations including fever, fatigue, dry cough and dyspnea, gastrointestinal disorders, acute cardiac and renal injuries, and neurological manifestations (Hu et al., 2021).

For some patients, the binding of the SARS-CoV-2 spike protein to the ACE2 may lead to a dysregulated inflammatory response and a massive release of pro-inflammatory cytokines implicated in an increased risk of multi-organ injury and death (Martins-Filho et al., 2020). In addition, there is strong evidence that older age and pre-existing medical conditions including hypertension, diabetes, heart failure, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are clinical risk factors for COVID-19 severity and mortality (Dessie and Zewotir, 2021; Treskova-Schwarzbach et al., 2021). However, contrasting results were found in relation to other comorbidities such as obesity. In a recent meta-analysis, it was shown that patients with obesity were at a higher risk of severe symptoms of COVID-19 rather than mortality (Geng et al., 2021). In addition, it has been found that higher body mass index (BMI) is not related to a different im-

ANEXO – Comprovante de aprovação para publicação na *EXCLI Journal*

[EXCLI] Accept Letter

EXCLI Journal <excli_ojs@ifado.de>

Seg, 22/11/2021 02:12

Para: Maria Edilaine Rosário Ferreira <edilaine.rosario@hotmail.com>; Fernanda Oliveira de Carvalho <fsoliveira.fisio@gmail.com>; Eduardo Luiz de Aquino Neves <eduardoaquinoneves@hotmail.com>; Adriano Antunes de Souza Araujo <adriasa2001@yahoo.com.br>; Paulo Ricardo Martins-Filho <saqmartins@hotmail.com>; Arthur Vinícius Santos de Andrade <arthurvsa@hotmail.com>; Alex André Ferreira Queiroz <alex.qrz@hotmail.com>; Érika Ramos Silva <erikase1@hotmail.com>; Paula Santos Nunes <paulanunes_se@yahoo.com.br>

Dear Dr. Maria Edilaine Rosário Ferreira, Fernanda Oliveira de Carvalho, Eduardo Luiz de Aquino Neves, Adriano Antunes de Souza Araujo, Paulo Ricardo Martins-Filho, Arthur Vinícius Santos de Andrade, Alex André Ferreira Queiroz, Érika Ramos Silva, Paula Santos Nunes,

we are pleased to tell you that your submission EXCLI Journal, "COVID-19 AND OBESITY: WHAT DO THE STUDIES SAY AFTER MORE THAN ONE YEAR OF THE PANDEMIC? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS".

has now been accepted for publication in EXCLI Journal.

It was accepted on 22nd November 2021.

Your manuscript will now pass through the copyediting and layout process for further production.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards,

Prof. Dr. med. Jan G. Hengstler (Editor-in-Chief)

Please note, each corresponding author can publish only 2 articles (originals and / or reviews) per year in EXCLI Journal.

EXCLI Journal

IfADo - Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors, Dortmund
Ardeystr. 67, D-44139 Dortmund/GERMANY