



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

AYANE DE SÁ RESENDE

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E IMUNOLÓGICA DE PACIENTES COM
OBESIDADE HOSPITALIZADOS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA
GRAVE CAUSADA POR COVID-19 NO BRASIL

ARACAJU, SE

2024

AYANE DE SÁ RESENDE

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E IMUNOLÓGICA DE PACIENTES COM
OBESIDADE HOSPITALIZADOS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA
GRAVE CAUSADA POR COVID-19 NO BRASIL**

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

Orientadora: Tatiana Rodrigues de Moura

ARACAJU, SE

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

	Resende, Ayane de Sá
R433a	Análise epidemiológica e imunológica de pacientes com obesidade hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave causada por COVID-19 no Brasil / Ayane de Sá Resende ; orientadora Tatiana Rodrigues de Moura. – Aracaju, 2024. 91 f. : il.
	Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2024.
	1. Ciências da saúde. 2. COVID-19. 3. Obesidade. 4. Síndrome respiratória aguda grave. 5. Sistema imunológico. 6. Pacientes hospitalizados. I. Moura, Tatiana Rodrigues de, orient. II. Título.
	CDU 616-036.21-056.257

AYANE DE SÁ RESENDE

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E IMUNOLÓGICA DE PACIENTES COM
OBESIDADE HOSPITALIZADOS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA
GRAVE CAUSADA POR COVID-19 NO BRASIL**

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

Aprovada em: _____ / _____ / _____

Orientador: Profa. Dra. Tatiana Rodrigues de Moura

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Profa. Dra. Angela Maria da Silva

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Profa. Dra. Jamille Oliveira Costa

Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Sergipe do Campus Lagarto

3º Examinador: Prof. Dr. Lucas Sousa Magalhães

Instituto de Ciências Biológicas da Saúde da Universidade Federal de Alagoas

4º Examinador: Prof. Dr. Marcelo Pires Amaral

Departamento de Morfologia da Universidade Federal de Sergipe

RESUMO

Durante a pandemia da COVID-19 foi observado que a obesidade influencia sobre o prognóstico nesta doença. No entanto, sua relação com os desfechos clínicos da COVID-19 necessita ser investigada na população brasileira, assim como, as características da resposta imunológica que esta população com obesidade pode apresentar em estado grave. Assim, o objetivo deste estudo é investigar a influência da obesidade sobre casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por COVID-19 no Brasil, sua associação com a gravidade e mortalidade e a resposta imunológica de pacientes graves. Este trabalho foi dividido em dois estudos, ambos com dados de 2020. O estudo 1 é um estudo ecológico desenvolvido a partir do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), incluindo adultos e idosos hospitalizados com SRAG por COVID-19 com desfecho clínico conhecido. Realizou-se análise descritiva dos dados e comparativa para investigar as diferenças entre pacientes com (OB) e sem obesidade (N-OB). Em seguida, fez-se uma análise espacial entre regiões brasileiras. Por fim, aplicou-se a regressão logística na população total e, posteriormente, apenas na população com obesidade. O estudo 2 envolveu uma análise transversal com a inclusão de 27 pacientes COVID-19 grave (67% mulheres, $56,33 \pm 19,55$ anos), designados em grupo OB ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $n = 9$) ou N-OB ($\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$, $n = 18$). As células imunológicas (monócitos, neutrófilos, células NK e linfócitos T) foram isoladas do sangue periférico e a frequência e expressão dos receptores de superfície foram analisados por citometria de fluxo. Em ambas as etapas, o nível de significância assumido foi de 5%. No estudo 1, a obesidade foi a terceira mais frequente entre hospitalizações (8,5%), no entanto, apresentou razão de chance (RC) significativamente maior para uso suporte ventilatório invasivo (RC: 2,48; 95%IC: 2,37 – 2,60), não invasivo (RC: 1,59; 95%IC: 1,53 – 1,65), admissão em UTI (RC: 1,74; 95%IC: 1,69 – 1,79) e mortalidade (RC: 1,36; 95%IC: 1,32 – 1,40), em comparação às doenças mais prevalentes. Pacientes OB eram mais jovens que N-OB ($p < 0,001$). As etnias pardas e pretas, as regiões Norte e Nordeste e analfabetos foram mais afetados nas taxas de mortalidade. A doença crônica renal foi a única comorbidade associada à mortalidade na população OB. Pacientes OB em suporte ventilatório invasivo apresentaram sete vezes maior chance de mortalidade. No estudo 2, foi observada associação negativa entre a frequência de monócitos e linfócitos com o IMC, enquanto NK e os neutrófilos associaram-se positivamente ($p < 0,05$). Pacientes OB apresentaram monócitos com elevada expressão de PD-L1 ($p < 0,05$) e redução significativa de linfócitos CD3+, especificamente citotóxicos, assim como maior frequência do fenótipo CD4+CD28+CD279+ ($p < 0,05$). Nestes pacientes foi observada maior frequência de NK e TREM-1+ em neutrófilos ($p < 0,05$). Finalmente, a expressão de receptores relacionados à apresentação de antígenos, fagocitose, quimiotaxia, inflamação e supressão fortemente associaram-se a marcadores clínicos apenas em pacientes OB ($p < 0,05$). Estes dados suportam que a obesidade influencia sobre a gravidade e mortalidade da COVID-19 no Brasil e afeta diferencialmente a resposta imunológica em casos graves.

Descritores: Obesidade. Índice de massa corporal. COVID-19. Síndrome respiratória aguda grave. Sistema Imunológico. TREM-1.

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, it was observed that obesity influences the prognosis of this disease. However, its relationship with the clinical outcomes of COVID-19 needs to be investigated in the Brazilian population, as well as the characteristics of the immunological response that this population with obesity may present in a severe condition. Thus, the goal was to investigate the influence of obesity in cases of severe acute respiratory syndrome (SARS) by COVID-19 in Brazil, its association with severity and mortality, and the immune response of critically ill patients. This thesis resulted in two studies, both with data from 2020. Study 1 is an ecological study developed from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe), with data from adults and elderly people hospitalized with SARS due to COVID-19 with a known clinical outcome. Descriptive and comparative data analysis was performed to investigate the differences between patients with (OB) and without (N-OB) obesity. Then, a spatial analysis was performed between Brazilian regions. Finally, logistic regression was applied to the total population and, later, only to the obese population. Study 2 involved a cross-sectional analysis with the inclusion of 27 severe COVID-19 patients (67% women, 56.33 ± 19.55 years), assigned to OB group ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $n = 9$) or N-OB ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$, $n = 18$). Immune cells (monocytes, neutrophils, NK cells and T lymphocytes) were isolated from peripheral blood and the frequency and expression of surface receptors were analyzed by flow cytometry. In both phases, the assumed significance level was 5%. In study 1, obesity was the third most frequent among hospitalizations (8.5%), however, it had a significantly higher odds ratio (OR) for invasive ventilatory support (OR: 2.48; 95%CI: 2.37 – 2.60), non-invasive (OR: 1.59; 95%CI: 1.53 – 1.65), ICU admission (OR: 1.74; 95%CI: 1.69 – 1.79) and mortality (OR: 1.36; 95%CI: 1.32 – 1.40), compared to the most prevalent diseases. OB patients were younger than N-OB ($p < 0.001$). The mixed-race and black ethnic groups, the North and Northeast regions and illiterates were more affected in mortality rates. Chronic kidney disease was the only comorbidity associated with mortality in the OB population. OB patients on invasive ventilatory support had a seven times greater chance of mortality. In study 2, a negative association was observed between the frequency of monocytes and lymphocytes and BMI, while NK and neutrophils were positively associated ($p < 0.05$). OB patients had monocytes with high expression of PD-L1 ($p < 0.05$) and a significant reduction in CD3+ lymphocytes, specifically cytotoxic, as well as a higher frequency of the CD4+CD28+CD279+ phenotype ($p < 0.05$). In these patients, a higher frequency of NK cells and TREM-1+ expression on neutrophils was observed ($p < 0.05$). Finally, expression of receptors related to antigen presentation, phagocytosis, chemotaxis, inflammation, and suppression were strongly associated with clinical markers only in OB patients ($p < 0.05$). These data support that obesity influenced to the severity and mortality of COVID-19 in Brazil and it differentially affects the immune response in severe cases.

Keywords: Obesity. Body mass index. COVID-19. Severe acute respiratory syndrome. Immune System. TREM-1.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Descrição dos anticorpos utilizados nos experimentos de citometria de fluxo.....	57
-----------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Caracterização dos casos hospitalizados com SRAG por COVID-19 no Brasil, 2020.....	43
Tabela 2 Razão de chance para mortalidade entre pacientes com obesidade hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 no Brasil, 2020.....	45
Tabela 3 Caracterização dos pacientes com COVID-19 em estado grave.....	61

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Acontecimentos e descobertas ao longo do ano de 2020 na pandemia da COVID-19.....	16
Figura 2 Estrutura física e genômica do SARS-CoV-2.....	18
Figura 3 Células imunológicas encontradas na circulação sanguínea.....	21
Figura 4 Respostas imunológicas na COVID-19.....	25
Figura 5. Fatores associados à obesidade que podem levar ao pior prognóstico e rápida progressão da gravidade na COVID-19.....	29
Figura 6 Fluxograma da população de estudo.....	35
Figura 7 Frequência de comorbidades entre os casos de hospitalização com SRAG por COVID-19 e a distribuição espacial da obesidade entre essas hospitalizações no Brasil em 2020.....	39
Figura 8 Associação das três comorbidades mais frequentes na população brasileira e faixas etárias com a necessidade de suporte ventilatório, admissão em UTI e mortalidade intra-hospitalar a partir do modelo de regressão logística.....	41
Figura 9 Distribuição etária entre os casos de hospitalização com SRAG por COVID-19 e entre os casos sobreviventes e não sobreviventes no Brasil em 2020.....	42
Figura 10 Estratégia de seleção das populações de células imunológicas.....	58
Figura 11 Associação entre o índice de massa corporal (IMC) e a frequência de células imunológicas periféricas da resposta inata e adaptativa.....	62
Figura 12 Pacientes com obesidade (OB) em estado grave de COVID-19 apresentaram diferenças na frequência e expressão dos receptores de superfície na resposta imunológica inata e adaptativa.....	64
Figura 13 Marcadores imunológicos da resposta inata foram exclusivamente associados a marcadores clínicos de pacientes com obesidade em estado grave de COVID-19.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

95%IC - intervalo de confiança de 95%

CCL ou CXCL - quimiocinas ligantes que orientam migração de células imunológicas inatas

COVID-19 - doença por coronavírus identificada em 2019

COV - Coronavírus

DAMP - padrões moleculares associados a danos teciduais

DATASUS - Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde

DNA - ácido desoxirribonucléico

ECA-2 - enzima conversora de angiotensina 2

GM-CSF - fator estimulador de colônias de granulócitos

I² - índice de heterogeneidade entre estudos incluídos na meta-análise

IL - interleucina

IMC - índice de massa corporal (kg/m²)

INF - interferon

IQR - intervalos interquartis

MAS - síndrome de ativação de macrófagos

MCP-1 - proteína-1 quimioatraente de monócitos

MFI - intensidade de fluorescência média

MIP1 α - proteína inflamatória de macrófagos

NETs - redes de armadilhas extracelulares liberadas por neutrófilos

NK - células *natural killer* ou matadoras naturais

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAMP - padrões moleculares associados a patógenos

PCR - proteína C reativa

PD-1 - receptor de morte programada do tipo 1

PD-L1 - ligante para indução de morte programada do tipo 1

PGE2 - prostaglandina-E2

PRR - receptores de reconhecimento padrão

Razão N/L - razão entre neutrófilos e linfócitos da circulação sanguínea

RBD - domínio de ligação ao receptor da ECA-2

RC - razão de chance

RNA - ácido ribonucleico

RT-qPCR - reação em cadeia da polimerase em tempo real quantitativa

SARS-CoV-2 - segundo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SIVEP-Gripe - Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe

SRAG - síndrome respiratória aguda grave

SUS - Sistema Único de Saúde

TREM-1 - receptor do tipo 1 desencadeador expresso nas células mielóides

sTREM-1 - forma solúvel clivada do receptor do tipo 1 desencadeador expresso nas células mielóides

TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido

TMPRSS2 - enzima protease serina transmembranar 2

TNF- α - fator de necrose tumoral alfa

UTI - unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL.....	12
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivo geral.....	14
2.2	Objetivos específicos.....	14
3	CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1	Panorama da COVID-19 no Brasil e no mundo.....	15
3.2	Caracterização do vírus SARS-CoV-2 e da COVID-19.....	17
3.3	Manifestações clínicas na COVID-19.....	19
3.4	Resposta imunológica na COVID-19.....	20
3.4	Resposta imunológica na obesidade.....	26
3.5	Influência da obesidade nas infecções respiratórias e COVID-19.....	30
4	CAPÍTULO II - Estudo 1: Parâmetros clínicos e iniquidades sociais relacionados à obesidade como fatores de risco para gravidade e mortalidade por COVID-19: um estudo retrospectivo de âmbito nacional brasileiro.....	33
4.1	Introdução.....	33
4.2	Casuística e Métodos.....	34
4.3	Resultados.....	38
4.4	Discussão.....	46
4.5	Conclusão.....	50
5	CAPÍTULO III - Estudo 2: A obesidade em pacientes graves com COVID-19 tem um fenótipo imunológico inato distinto.....	51
5.1	Introdução.....	51
5.2	Casuística e Métodos.....	53
5.3	Resultados.....	60
5.4	Discussão.....	68
5.5	Conclusão.....	73
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76
	ANEXO I - Estudo 1 submetido à revista Journal of Travel Medicine	
	ANEXO II - Estudo 2 publicado na revista Biomedicines	
	ANEXO III - Demais artigos publicados	

1 INTRODUÇÃO GERAL

A COVID-19, acrônimo que se refere à doença do coronavírus 2019 causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave-2 (SARS-CoV-2), alcançou proporções pandêmicas e de emergência pública global, resultando em mais de 6 milhões de mortes ao redor do mundo, e permanece preocupando os sistemas de saúde (WHO, 2023a). Essa doença pode cursar de forma assintomática ou leve, ou ainda evoluir para quadros de maior gravidade, com inflamação excessiva e insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica e tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI) (SOOD; BEDI, 2022). A progressão da doença, bem como o desfecho final, tem influência direta do sistema de vigilância e defesa do organismo humano (DAVITT et al., 2022).

O sistema imunológico tem o papel crucial em montar uma resposta antiviral eficaz e de eliminação do vírus (DAVITT et al., 2022). No entanto, muitas evidências apontam para uma heterogeneidade da resposta imunológica na COVID-19 que pode resultar em desregulação desse sistema e danos aos tecidos. Como exemplo, em populações hospitalizadas graves com COVID-19, algumas pessoas exibiram fenótipos hiperinflamatórios com ativação exacerbada de células efectoras, enquanto outras pessoas expressaram um fenótipo com redução da capacidade de ativação da resposta adaptativa. Ademais, algumas pessoas apresentaram aumento de monócitos circulantes, enquanto outras apresentaram redução (DAVITT et al., 2022; GARDUNO et al., 2023; GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020; PURBEY et al., 2023; SABBATINO et al., 2021).

Essa resposta imunológica heterogênea parece ser dependente do histórico de saúde do paciente (DAVITT et al., 2022) e a presença da obesidade pode influenciar sobre os desfechos da COVID-19 (ANDRADE et al., 2021; FAVRE et al., 2021; GREWAL; BUECHLER, 2023; PRANATA et al., 2021). Nesse contexto, vem sendo demonstrado que a obesidade influencia sobre a capacidade de ativação, citotoxicidade e regulação das células imunológicas da resposta inata e adaptativa (ALARCON et al., 2021; ANDRADE et al., 2021; HONCE; SCHULTZ-CHERRY, 2019; JUNG; CHOI, 2014; KHWATENG et al., 2021; URIBE-QUEROL; ROSALES, 2022; ZULU et al., 2021). Isto porque as alterações anatômicas e metabólicas que ocorrem com o desenvolvimento da obesidade modificam o metabolismo das células imunológicas e, conseqüentemente, afetam a expressão de receptores na superfície celular, ou seja, o fenótipo (GREWAL; BUECHLER, 2023; LUMENG, 2013; MICHELET et al., 2018; O'SHEA; HOGAN, 2019).

Durante a pandemia da COVID-19, estudos de meta-análises, realizados especialmente com populações europeias, americana e asiática, evidenciaram associação da obesidade com hospitalizações e óbitos por COVID-19 (AGHILI et al., 2021; BAQUI et al., 2020; BOOTH et al., 2021; PRANATA et al., 2021; ZHAO et al., 2020b). Nesse contexto, a população brasileira necessita ser investigada, considerando sua vasta diversidade cultural e socioeconômica, além de ter apresentado um aumento de 72% na prevalência de obesidade entre os anos de 2006 e 2019 (ABESO, 2019; BRASIL, 2020).

Assim, este estudo visa analisar a influência da obesidade sobre os casos de SRAG causada por COVID-19 na população brasileira e investigar o fenótipo imunológico relacionado à ativação, inflamação e supressão/regulação de células da resposta imunológica na circulação periférica em pacientes com e sem obesidade com COVID-19 grave. A hipótese deste estudo é que a obesidade é uma comorbidade frequente na COVID-19 em todas as regiões brasileiras, aumentando a chance para a gravidade e mortalidade de forma independente e que as células imunológicas efetoras apresentarão um fenótipo associado com a obesidade e com os marcadores clínicos nesta população.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar as características epidemiológicas e imunológicas de pacientes com obesidade com SRAG causada por COVID-19 no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- (1) Estimar a frequência da obesidade entre os casos de hospitalizações com SRAG por COVID-19;
- (2) Investigar a influência da obesidade sobre o uso de suporte ventilatório, a necessidade de internação em UTI e mortalidade intra-hospitalar por COVID-19;
- (3) Caracterizar a população com obesidade hospitalizada com SRAG por COVID-19;
- (4) Avaliar os fatores associados à obesidade que contribuíram para maior chance de mortalidade intra-hospitalar por COVID-19;
- (5) Investigar a associação da obesidade com a frequência de células da resposta imunológica entre os casos de COVID-19 grave;
- (6) Analisar a expressão de marcadores de superfície relacionados à ativação, inflamação e supressão nas células da resposta imunológica entre pacientes com e sem obesidade na COVID-19 grave;
- (7) Avaliar a relação entre as populações das células estudadas e os marcadores clínicos de gravidade da COVID-19 nos pacientes com e sem obesidade.

3 CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Panorama da COVID-19 no Brasil e no mundo

A COVID-19 (do inglês “*coronavirus disease 2019*”) refere-se à doença infecciosa causada por coronavírus. Os primeiros casos de hospitalizações aconteceram em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e foram caracterizados como surtos de pneumonia atípica de origem desconhecida. Rapidamente, novos casos com quadro sintomatológico semelhante foram notificados em países vizinhos até que, em meados de janeiro de 2020, a China implementou medidas de saúde pública rigorosas (LI et al., 2020; ZHU et al., 2020). Nesse período, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional (ESPII) (EUROSURVEILLANCE EDITORIAL TEAM, 2020).

Em fevereiro de 2020, o agente etiológico responsável recebeu sua nomenclatura definitiva (SARS-CoV-2) e a OMS instituiu o termo COVID-19 (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2020). Neste mês, o primeiro caso de infecção por SARS-CoV-2 foi notificado na cidade de São Paulo, no Brasil, sendo um homem acima de 60 anos recém-chegado da Itália (BRASIL, 2020b). Oficialmente em março de 2020 foi declarado o estabelecimento da pandemia (WHO, 2020b, 2023b).

A Figura 1 detalha eventos e descobertas científicas que aconteceram ao longo do primeiro ano de pandemia da COVID-19. Em meados de dezembro de 2020, 216 territórios dos seis continentes haviam sido afetados com sobrecarga dos recursos de saúde, acumulando cerca 75 milhões de casos e mais de um milhão e meio de mortes por COVID-19 (DONG; DU; GARDNER, 2020; ZHU et al., 2020). Deste total, foram confirmados 7,6 milhões de casos de infecção e 194.949 óbitos na população brasileira (BRASIL, 2020c). O Brasil foi um dos países com maior número de casos durante a pandemia da COVID-19, posicionando-se em quinto lugar, após Peru, México, Ucrânia e Irã, na análise global do número de óbitos a cada 100 casos confirmados (HOPKINS, 2023; WHO, 2023b).

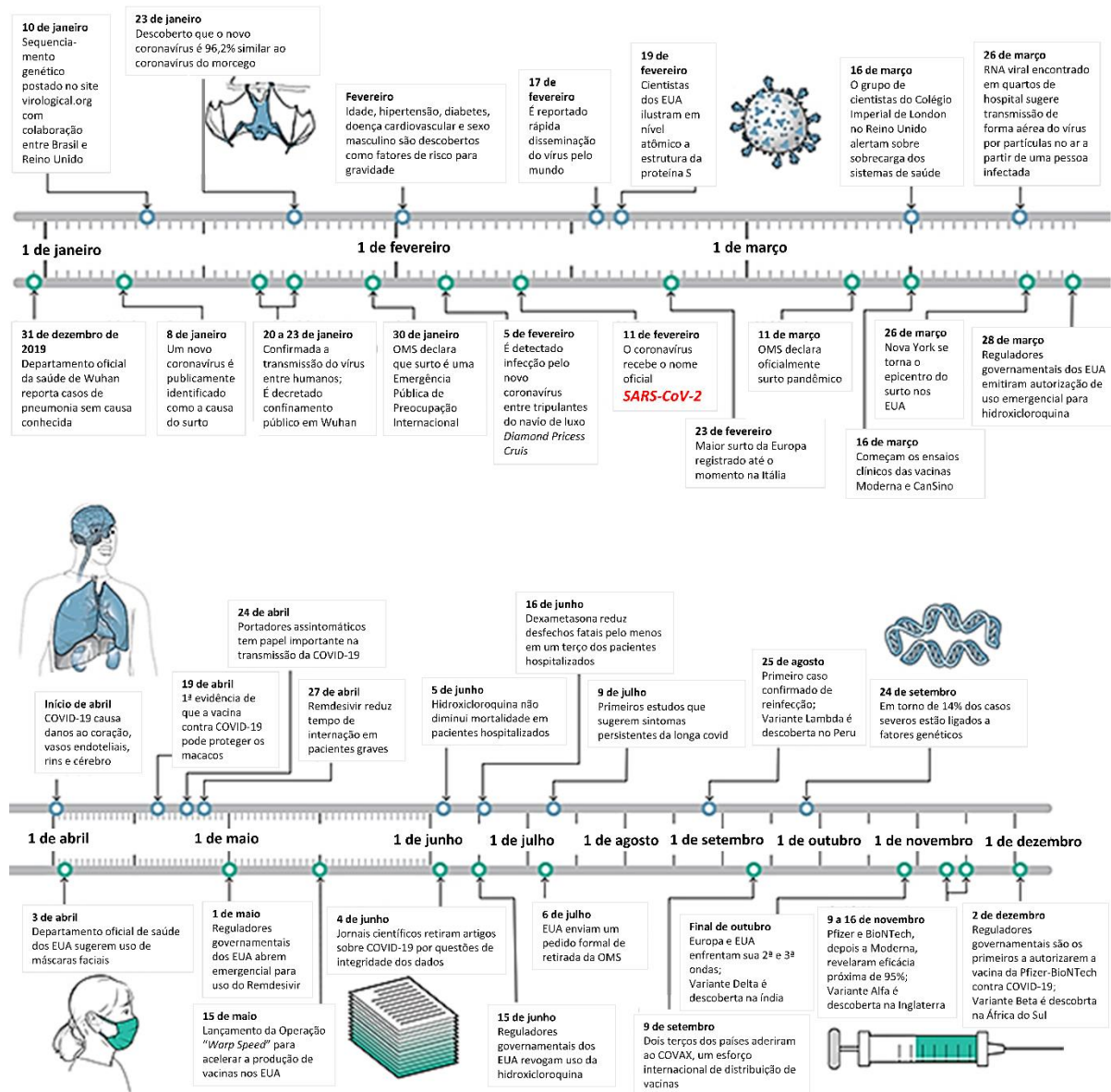


Figura 1. Acontecimentos e descobertas ao longo do ano de 2020 na pandemia da COVID-19. Legenda: EUA: Estados Unidos da América; OMS: organização mundial da saúde. Figura adaptada de KUPFERSCHMIDT, 2020.

Por suas proporções continentais, o Brasil é dividido em Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul e estudos epidemiológicos demonstraram que a distribuição dos casos variou de acordo com as características socioeconômicas de cada região brasileira. A região Sudeste se destaca em número de óbitos, porém sua densidade populacional foi um dos fatores que contribuiu. Por outro lado, as regiões Norte e Nordeste foram demonstradas como as mais afetadas (CASTRO et al., 2021; COSTA et al., 2021; ZEISER et al., 2022). Em concordância, foi observado principalmente que regiões de menor renda per capita se associaram com o número de casos de SRAG mais grave, enquanto que as regiões de maior per capita se associaram ao maior número de diagnósticos de COVID-19 (DE SOUZA et al., 2020). Dados publicados

por Souza Araújo e colaboradores apontaram elevada prevalência de infecção por SARS-CoV-2 mesmo regiões com menor densidade populacional e considerando o período de isolamento social, como foi o caso do estado de Sergipe (11,6%; DE SOUZA ARAÚJO et al., 2021).

No Brasil, o Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) faz parte da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde com responsabilidade de disponibilizar informações de domínio público e livre acesso para subsidiar análises objetivas com relação à situação sanitária do Brasil (BRASIL, [s.d.]). Entre os sistemas de monitoramento do DATASUS está o Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), o qual foi implementado desde o ano 2000 com o objetivo principal de monitorar o vírus Influenza no país. Em 2009, com a pandemia do vírus Influenza A (H1N1) pdm09 foi criada a vigilância da SRAG junto ao SIVEP-Gripe, a fim de reforçar a vigilância dos vírus respiratórios, e este foi e continua sendo o sistema vigente para monitoramento de casos da COVID-19 no Brasil (BRASIL, 2021).

Este sistema tem sido uma importante ferramenta na pesquisa científica. Como exemplo, um estudo brasileiro, utilizando o SIVEP-Gripe, demonstrou elevada proporção de pessoas com comorbidades entre hospitalizados com SRAG causada por COVID-19 e Influenza (NIQUINI et al., 2020). Outro estudo ecológico realizado com dados do SIVEP-Gripe e do Sinan Influenza Web, exclusivamente no estado de Pernambuco, ressaltou a elevada frequência de casos mensais de SRAG em um período pré-COVID-19, especialmente em regiões do interior do estado (SILVA; MAIA; DE SOUZA, 2020).

A partir do exposto, ressalta-se o impacto da COVID-19 no Brasil e a relevância destas ferramentas públicas para o desenvolvimento de estudos que possam prever e orientar medidas de saúde pública, especialmente em grupos e regiões mais vulneráveis.

3.2 Caracterização do vírus SARS-CoV-2 e da COVID-19

Os coronavírus pertencem à família *Coronaviridae* e podem ser divididos entre os gêneros *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* e *deltacoronavirus*. Em humanos, alfa e beta são os mais comuns, de origem zoonótica e capazes de desencadear desordens respiratórias (HU et al., 2021). Três espécies de coronavírus se destacaram em relação à sua transmissibilidade e letalidade: o primeiro coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SRAG ou SARS, abreviação do inglês “*severe acute respiratory syndrome*”), que emergiu em 2002 na China (SARS-CoV), o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio que emergiu em 2012 na Arábia Saudita (MERS-CoV) e o segundo coronavírus da

síndrome respiratória aguda grave que emergiu em 2019 na China (SARS-CoV-2) (KESHEH et al., 2022).

Em comum, esses três coronavírus fazem parte do gênero *betacoronavirus*, são envelopados e possuem uma fita única simples de RNA (+ssRNA). Sua replicação ocorre em meio citoplasmático a partir de mecanismos celulares do hospedeiro para produção de proteínas estruturais, como as proteínas do envelope (E), da membrana (M), do nucleocapsídeo (N) e da espícula (S), demonstradas na Figura 2, além das proteínas não estruturais. Estes vírus também estão mais susceptíveis a mutações (KESHEH et al., 2022).

Em relação à sequência genética, o SARS-CoV-2 compartilha maior similaridade com o SARS-CoV (79%). Ambos os vírus utilizam a ECA-2 para entrar na célula do hospedeiro (Figura 2). Esta enzima está abundantemente expressa nos tecidos do organismo humano, principalmente no tecido respiratório, cardiovascular, renal e adiposo. No entanto, o SARS-CoV-2 sofreu mutações no gene da proteína S (do inglês “*spike*”), especificamente na subunidade 1, onde se localiza o domínio de ligação ao receptor (RBD). Isto proporcionou maior afinidade à ECA-2 em comparação ao SARS-CoV. Estudos também demonstraram que este domínio RBD se encontra por mais tempo em um estado “deitado”, o que pode favorecer sua evasão ao sistema imunológico, visto que é por este domínio que o vírus é reconhecido (LETKO; MARZI; MUNSTER, 2020; OU et al., 2020; YUAN et al., 2017).

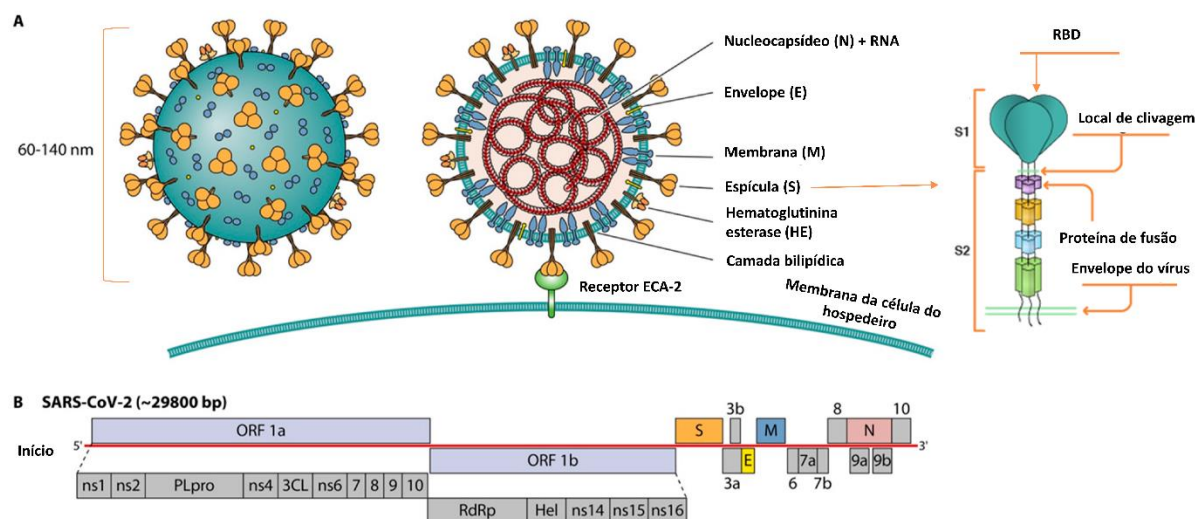


Figura 2. Estrutura física (A) e genômica (B) do SARS-CoV-2. O vírus tem um diâmetro entre 60 a 140 nm e sua superfície apresenta diversas proteínas estruturais, entre elas a espícula (S), a qual está relacionada a essa imagem característica de coroa. O envelope viral consiste em uma bicamada lipídica em que as proteínas M, E e S ficam ancoradas. A proteína S é constituída pela subunidade 1, onde se localiza o domínio de ligação ao receptor (RBD), responsável por se ligar à ECA-2, e a subunidade 2 que ancora a espícula ao envelope viral e local de clivagem que permite a fusão com a célula hospedeira. Na parte interior do vírus se encontra o material genético (+ssRNA)

ligado ao nucleocapsídeo. Legenda: ECA-2: enzima conversora de angiotensina 2. Figura adaptada de CAS, 2020; SAFIABADI TALÍ et al., 2021.

Além disso, o SARS-CoV-2 apresenta um local de clivagem tipo furina associado à subunidade 1, que é responsável pela fusão entre o vírus e a célula do hospedeiro, especialmente em tecidos em que a enzima protease serina transmembranar 2 (TMPRSS2) é pouco expressa. Esta característica pode ter permitido uma disseminação mais eficiente do vírus dentro do organismo humano (ISHAK et al., 2022; ROSSI et al., 2020; SHANG et al., 2020). Finalmente, ao se ligar à ECA-2, o SARS-CoV-2 provoca redução na sua expressão na superfície do tecido infectado, de modo que reduz a capacidade anti-inflamatória exercida por essa enzima, bem como aumenta a proporção de angiotensina II. Isto contribui para desregulação cardiovascular no órgão afetado e sistemicamente à medida que a doença progride (SOOD; BEDI, 2022).

3.3 Manifestações clínicas na COVID-19

O sistema respiratório apresenta elevada expressão tanto da ECA-2 quanto da TMPRSS2, o que favorece o tropismo do SARS-CoV-2 por esse tecido (SOOD; BEDI, 2022; SUNGNAK et al., 2020). Com isso, a ativação imunológica e danos que podem ocorrer nesse local se traduzem nos sintomas característicos das síndromes gripais, tais como tosse, coriza, expectoração, dor na garganta, congestão nasal, mal-estar, febre, fadiga e desconforto respiratório. A presença do vírus nessa região também facilita sua transmissão entre humanos a partir de gotículas respiratórias. Quando afeta outros órgãos, diferentes sintomas podem surgir, como diarreia, vômito, perda de olfato e paladar, mialgia, cefaleia, entre outros. Nesse sentido, a COVID-19 pode cursar com sintomas leves a graves, ou ainda ocorrer de forma assintomática (SOOD; BEDI, 2022; ZHOU et al., 2022).

O Ministério da Saúde orienta que a síndrome gripal pode envolver sintomas leves, enquanto que casos de hospitalização requerendo monitoramento, assim como a presença de pneumonia, são classificados como casos moderados a graves. Uma manifestação clínica grave da COVID-19 é a SRAG, a qual é definida pela presença de dispneia e/ou desconforto respiratório, ou pressão persistente no tórax, ou saturação de oxigênio menor que 95% em condição ambiente, ou coloração azulada dos lábios/rosto. Além disso, estas condições devem estar acompanhadas de pelo menos mais dois dos seguintes sintomas: febre (mesmo que autorreferida), calafrios, dor na garganta, cefaleia, tosse, coriza, alterações do paladar e olfato (BRASIL, 2021).

O diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 é realizado com o teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real precedida de transcrição reversa (RT-qPCR), a partir de amostras das vias aéreas visando detectar material genético do vírus. Este é o método padrão-ouro, porém é indicado especialmente em casos sintomáticos na fase aguda, entre o 1º e 5º dia do início dos sintomas. Os exames radiológicos de tórax podem contribuir no diagnóstico para avaliar alterações como infiltrados, opacidades, atelectasia ou nódulos (BRASIL, 2021).

Os casos mais comuns de COVID-19 são classificados como leves, porém algumas pessoas podem necessitar de suporte de oxigênio, invasivo ou não invasivo. Homens e mulheres apresentam probabilidade de infecção semelhante, embora homens tenham apresentado maior risco para mortalidade. Gestantes estiveram pouco frequentes entre os casos graves. A gravidade pode evoluir com complicações intra-hospitalares que podem surgir associadas ou não ao histórico de saúde prévio, como por exemplo, presença de comorbidades, e necessitar de tratamento em UTI e suporte ventilatório. Pacientes não sobreviventes apresentaram, em geral, insuficiência respiratória, choque séptico e disfunção múltipla dos órgãos (BOOTH et al., 2021; HU et al., 2021; ZHOU et al., 2022).

A idade e comorbidades preexistentes são os principais fatores de risco que tornam o indivíduo vulnerável a evoluir para maior gravidade e mortalidade na COVID-19 (BOOTH et al., 2021; DESSIE; ZEWOTIR, 2021; MARTINS-FILHO et al., 2021). Estas duas condições parecem influenciar na capacidade de reconhecimento e resposta inicial ao vírus (CHEN et al., 2020a; MERAD; MARTIN, 2020; ZHOU et al., 2020). No entanto, a literatura reforça a complexidade por trás da COVID-19, especialmente em relação ao desenvolvimento da resposta imunológica, a qual é também influenciada pela preexistência de comorbidades.

3.4 Resposta imunológica na COVID-19

O sistema imunológico é responsável por reconhecer substâncias estranhas ao organismo humano, como por exemplo agentes infecciosos, a fim de protegê-lo de qualquer perigo aos sistemas e preservar a homeostase metabólica. Essas funções são mediadas pelas respostas imunológicas inata e adaptativa. Os granulócitos, como neutrófilos, eosinófilos e basófilos, assim como, monócitos e suas subpopulações teciduais (macrófagos e células dendríticas), mastócitos, células NK, células linfoides inatas presentes nas mucosas, sistema complemento e citocinas fazem parte da resposta imunológica inata. Os linfócitos B e T, assim como as imunoglobulinas, compõem a resposta adaptativa. Além disso, as barreiras de células epiteliais da pele, pelos e mucosas, pH, secreções contendo enzimas e microbiotas contribuem

na proteção contra a entrada de agentes infecciosos no organismo humano (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

A resposta imunológica inata é responsável por reconhecer e iniciar a cascata de sinalização que resulta na ativação da resposta adaptativa, a qual possui funções mais especializadas ao patógeno e capacidade de memória. Os linfócitos T podem se diferenciar em uma população auxiliar (CD4+) ou citotóxica (CD8+), em que a primeira potencializa as atividades das células inatas e produção de anticorpos por linfócitos B e a segunda atua contra células infectadas com vírus ou células cancerígenas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; RYU, 2017). A Figura 3 apresenta as principais células da resposta inata e adaptativa que aumentam na circulação sanguínea quando há sinalização inflamatória.

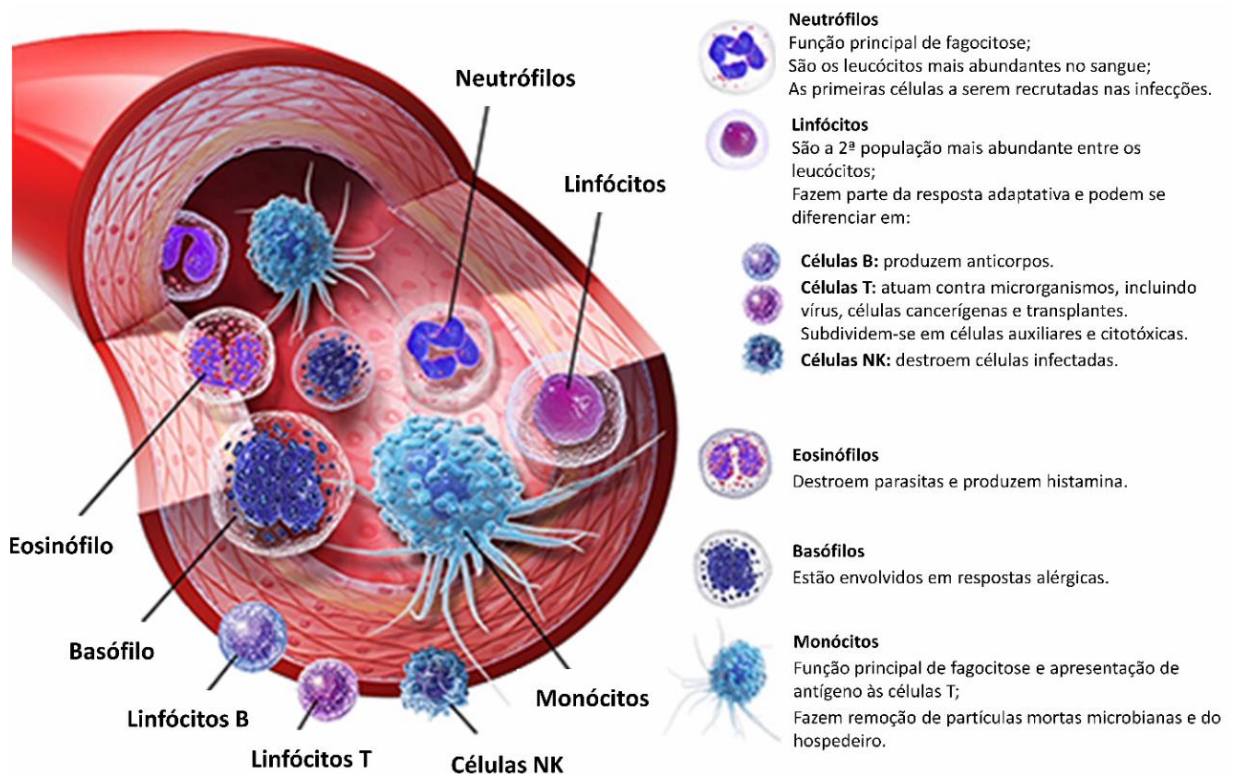


Figura 3. Células imunológicas encontradas na circulação sanguínea. Figura adaptada de NILSON, 2015.

No caso de invasões virais, os mesmos são agentes intracelulares obrigatórios para sua replicação. As células do hospedeiro infectadas conseguem externar fragmentos proteicos do vírus em sua superfície através de receptores que fazem parte do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC), favorecendo a ativação do sistema imunológico. A expressão de receptores na superfície celular determina o fenótipo da célula e contribui para a identificação das atividades que a célula desempenha naquele momento. Além disso, células da resposta imunológica inata expressam receptores de reconhecimento padrão (PRRs) em sua superfície,

os quais conseguem detectar fragmentos de microrganismos e sinalizar o recrutamento de células efectoras. Dentre elas, destacam-se (RYU, 2017):

- Neutrófilos, os quais são os primeiros a serem recrutados para fazer fagocitose do microrganismo e degranulação, liberando diversos fatores inflamatórios, enzimáticos e espécies reativas com o objetivo de destruir o patógeno;
- Monócitos, os quais também fazem fagocitose, interagem com a resposta adaptativa e no tecido podem se tornar macrófagos ou células dendríticas. Posteriormente, sofrem diferenciação em subpopulações que podem indicar um fenótipo pró-inflamatório ou regulador;
- Células NK, que são células com função de destruir outras células infectadas ou cancerígenas e podem se tornar potencialmente inflamatórias.

A partir disso, inicia-se uma sinalização pró-inflamatória responsável por recrutar mais células para o tecido infectado (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; RYU, 2017). Esta sinalização começa com a produção de citocinas Interferon (IFN) do tipo 1 e 3, especialmente alfa (IFN- α) e beta (IFN- β), as quais atuam na inibição da replicação viral nas células infectadas de forma autócrina e parácrina (RYU, 2017). Em comum com outros vírus, as proteínas N do SARS-CoV-2 tem a capacidade de impedir a sinalização e síntese dos IFNs, retardando o processo de ativação imunológica (HADJADJ et al., 2020; KASUGA et al., 2021). O atraso nessa sinalização inicial favorece a replicação do vírus, o aumento de carga viral dentro do organismo humano e uma resposta imunológica mais potente levando ao estado de hiperinflamação, também conhecido como “tempestade de citocinas” (MERAD; MARTIN, 2020; PURBEY et al., 2023; SOOD; BEDI, 2022; ZHOU et al., 2020). Esse estado é caracterizado pela elevação de diversas citocinas séricas, entre elas: IFN- γ , interleucina (IL) 1 β , IL-2, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral (TNF) α , quimiocina C-C ligantes (CCL) 2, CCL3, quimiocina C-X-C ligante (CXCL) 10, fator estimulador de colônias de granulócitos (GM-CSF) e proteína inflamatória de macrófagos (MIP) 1 α (CHUA et al., 2020; LIAO et al., 2020).

Nesse contexto, as células da resposta imunológica podem contribuir para a persistência da hiperinflamação e apresentar um comportamento disfuncional. Os monócitos, por exemplo, produzem diversas citocinas inflamatórias que, de forma persistente, resultam na síndrome de ativação de macrófagos (MAS), a qual foi identificada em pacientes com COVID-19 grave (CHUA et al., 2020; GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020; LEE et al., 2020). Esta síndrome pode levar à redução da atividade citotóxica de células NK, pois o excesso de estímulo

inflamatório resulta na exaustão dessas células (GALLARDO-ZAPATA; MALDONADO-BERNAL, 2022; MAUCOURANT et al., 2020; MAZZONI et al., 2020).

Os neutrófilos também contribuem para a hiperinflamação através do TREM-1, que é um receptor do tipo 1 expresso em células mieloides, responsável por amplificar a produção de citocinas pró-inflamatórias nestas células. Sua ativação potencializa a secreção de IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α e, ao mesmo tempo, ativa mecanismos de sobrevivência destas células, favorecendo a manutenção da atividade inflamatória. Como forma de regulação desses mecanismos, o TREM-1 pode ser clivado da superfície celular e ser liberado na sua forma solúvel (sTREM-1) (DE OLIVEIRA et al., 2022; TAMMARO et al., 2017). Ambos marcadores foram associados com a gravidade em infecções e sugeridos como marcadores da hiperinflamação na COVID-19. Em pacientes graves é observado um aumento significativo do sTREM-1, sugerindo redução da capacidade de regulação da inflamação (DE OLIVEIRA et al., 2022; DE SÁ RESENDE et al., 2021). Além disso, os neutrófilos com fenótipo inflamatório contribuem para os danos teciduais, principalmente, através da produção de redes de armadilhas extracelulares ricas em grânulos, as quais são chamadas de NETs. Embora sejam uma potente estratégia de defesa antimicrobiana, a liberação excessiva de NETs pode levar à morte de neutrófilos, amplificar a inflamação local e sistêmica, causar injúrias teciduais, estimular processos trombóticos com ativação de plaquetas e, assim, favorecer a progressão da gravidade da COVID-19 (AL-KURAI SHY et al., 2022; BAUTISTA-BECERRIL et al., 2021; TOMAR et al., 2020).

Um dos marcadores clínicos usados no monitoramento da COVID-19 associada a essa inflamação é a razão entre neutrófilos e linfócitos (N/L) (JIMENO et al., 2021; LIU et al., 2020). O aumento dessa razão indica elevada proporção de neutrófilos em detrimento de linfócitos na circulação periférica. Essa elevação de neutrófilos corrobora com a maior temperatura corporal observada em pacientes OB. De fato, a neutrofilia e linfopenia foram consistentemente reportadas na COVID-19. E, assim como as células NK, diversos estudos demonstraram exaustão entre os linfócitos T, com aumento da expressão de marcadores de morte programada (PD-1 ou CD279) entre pacientes graves (AGRATI et al., 2020; BOST et al., 2021; DIAO et al., 2020; FATHI; REZAEI, 2020; MATHEW et al., 2020; MAUCOURANT et al., 2020; WILK et al., 2020; ZHANG et al., 2020b). A inflamação persistente leva à exaustão e apoptose nas células T. Somado a isso, as células infectadas entram em piroptose, que é uma morte celular programada associada à infecção por patógenos intracelulares, resultando na liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs). Desse modo, mais citocinas pró-

inflamatórias são produzidas, mais células são recrutadas e mais danos teciduais podem ocorrer (PURBEY et al., 2023; WULANDARI; HARTONO; WIBAWA, 2023).

De fato, a hiperinflamação foi associada à mortalidade na COVID-19, uma vez que o excesso de mediadores inflamatórios pode provocar danos e complicações teciduais de difícil controle (CHEN et al., 2020a; MERAD; MARTIN, 2020; ZHOU et al., 2020). A Figura 4 ilustra a entrada do vírus e os caminhos correspondentes a uma resposta imunológica eficiente ou desregulada na COVID-19.

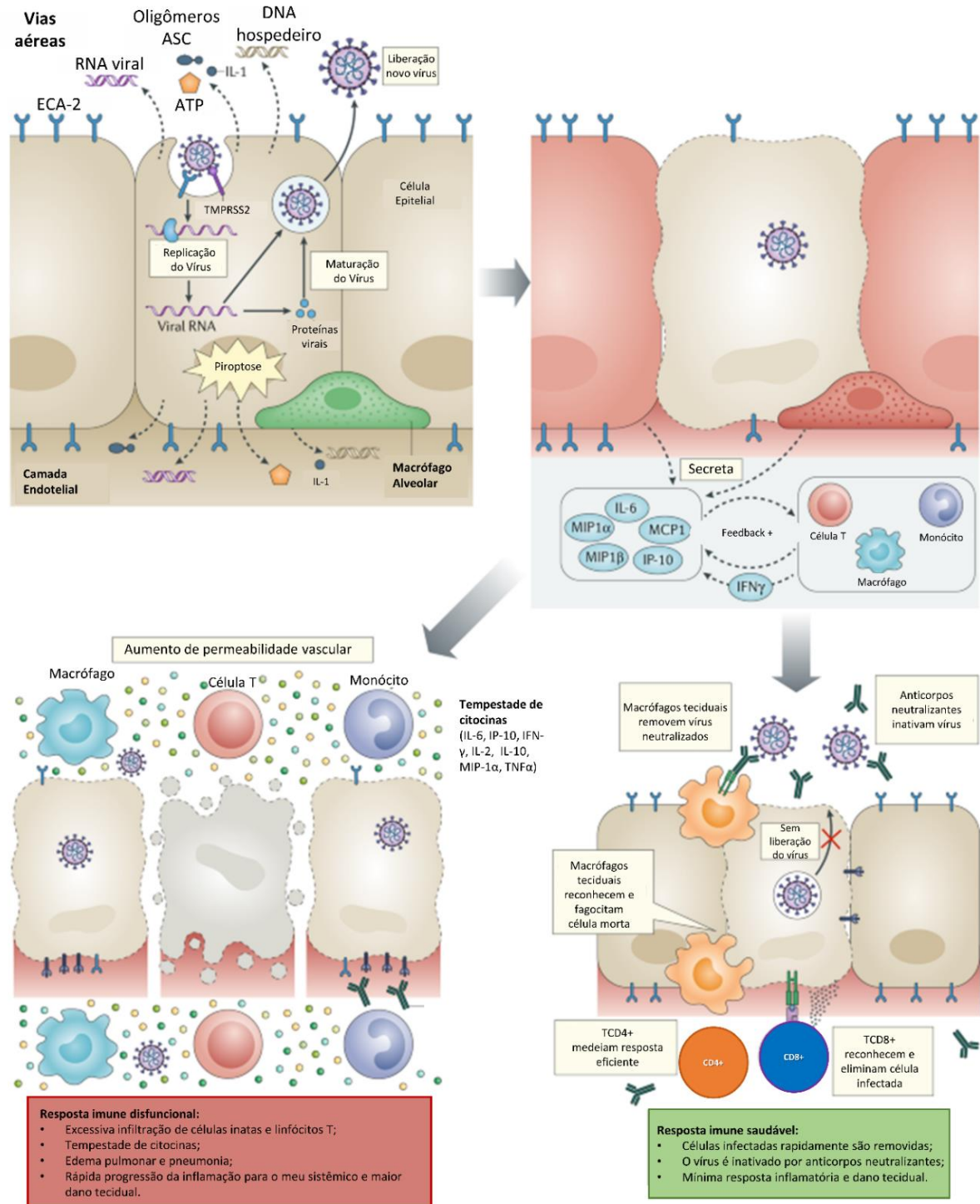


Figura 4. Respostas imunológicas na COVID-19. Através da ECA-2 e TMPRSS2, o vírus SARS-CoV-2 consegue entrar na célula do hospedeiro, liberando seu material genético para sua replicação. Ao entrar em piroptose, a célula libera DAMPs (ATP, material genético, oligômeros ASC, etc) para o meio extracelular, os quais são reconhecidos por células vizinhas, células endoteliais e células imunológicas residentes no tecido. Isso resulta na produção de citocinas inflamatórias, as quais atraem mais células imunológicas para o local. O excesso na produção de citocinas, causada tanto pelo reconhecimento do vírus quanto pela morte de células, resulta na tempestade de citocinas e favorece o acúmulo de células infiltradas, consequentemente, levando a complicações funcionais no tecido afetado, principalmente pulmão. Em uma resposta imune disfuncional (lado esquerdo), a inflamação ativa células T que conseguem eliminar o vírus antes que ele se dissemine. Os anticorpos neutralizantes ajudam a bloquear a infecção viral e o vírus é eliminado pelas células fagocíticas. Figura adaptada de TAY et al., 2020.

Giammarelos-Bourboulis e colaboradores encontraram que dentro da população de pacientes graves pode existir heterogeneidade na resposta imunológica. Enquanto alguns pacientes apresentaram MAS, outros apresentaram significativa redução na expressão do receptor de apresentação de antígeno HLA-DR, responsável por ativar linfócitos T. E, de fato, foi observada depleção de linfócitos T CD4+, assim como de células NK nestes pacientes (GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020). A exaustão dos linfócitos T foi observada entre pacientes graves em alguns estudos (BRAUN et al., 2020; DIAO et al., 2020), enquanto que em outros trabalhos foi detectado linfócitos T CD8+ com mais atividade citotóxica (KUSNADI et al., 2021; WAUTERS et al., 2021).

Essa heterogeneidade e desregulação imunológica é discutida em diversos estudos, ressaltando que os pacientes devem ser tratados de forma personalizada considerando, especialmente, um contexto inflamatório prévio que possa influenciar sobre o desenvolvimento da resposta imunológica (BHARDWAJ et al., 2022; MATHEW et al., 2020; MERAD et al., 2022; PURBEY et al., 2023; WILK et al., 2020; ZHANG et al., 2020b; ZHOU et al., 2022). A obesidade, por exemplo, afeta tanto pessoas jovens como mais velhas e apresenta uma condição inflamatória que pode modificar o desenvolvimento da resposta imunológica na COVID-19 (ANDRADE et al., 2021; HULME et al., 2021; KHWATENG et al., 2021). E, de fato, esta comorbidade foi confirmada como grupo de risco na COVID-19 (AGHILI et al., 2021; BOOTH et al., 2021; DESSIE; ZEWOTIR, 2021; KLANG et al., 2020; POPKIN et al., 2020; PRANATA et al., 2021; TRESKOVA-SCHWARZBACH et al., 2021; ZHAO et al., 2020b).

3.5 Resposta imunológica na obesidade

A obesidade é caracterizada pelo excesso de gordura corporal e pode ser diagnosticada a partir do índice de massa corporal (IMC), que classifica o peso (kg) em relação à estatura (m^2). De acordo com a OMS, o IMC para adultos é considerado eutrófico entre 18,5 kg/m^2 a 24,9 kg/m^2 , sobrepeso entre 25,0 kg/m^2 a 29,9 kg/m^2 e obesidade a partir de 30,0 kg/m^2 . Dentro do grupo obesidade, indivíduos podem ser classificados em grau I (30,0 a 34,9 kg/m^2), grau II (35,0 a 39,9 kg/m^2) e grau III ($> 40,0 kg/m^2$) (WHO, 2020a).

Um conjunto de evidências obtidas de modelos experimentais com animais ou tecidos mostram que as alterações anatômicas e metabólicas características da obesidade modificam o metabolismo das células imunológicas. Entre essas alterações, destacam-se a expansão do tecido adiposo, principalmente visceral, fluxo aumentado de moléculas lipídicas entre os órgãos, excesso na produção de adipocinas pró-inflamatórias em detrimento de regulatórias,

como a leptina e adiponectina, respectivamente, liberação crônica de DAMPs relacionados à morte de adipócitos, oxidação lipídica, inflamação local, assim como, a reduzida oxigenação neste tecido que também favorece um ambiente pró-trombótico (ALARCON et al., 2021; ANDRADE et al., 2021; JUNG; CHOI, 2014; YANG; LIU; ZHANG, 2022). A progressão destes fatores na obesidade promove uma sinalização inflamatória persistente, caracterizada principalmente pela produção de IL-1, IL-6, TNF- α e a proteína 1 quimioatraente de monócitos (MCP-1), as quais sinalizam o recrutamento, sobretudo, de monócitos, neutrófilos, células NK e linfócitos para o tecido adiposo (BÄHR et al., 2020; HERISHANU et al., 2006; KARAKAYA et al., 2019; LEE et al., 2016; LUMENG, 2013; MCLAUGHLIN et al., 2014; MICHELET et al., 2018; O'SHEA; HOGAN, 2019; URIBE-QUEROL; ROSALES, 2022; YANG et al., 2010).

As células imunológicas são recrutadas com o objetivo de reparação e manutenção da homeostase do tecido adiposo. No entanto, estas células podem se diferenciar, adquirindo um fenótipo que contribui para o microambiente inflamatório e que, conseqüentemente, atrai mais células (LUMENG, 2013). A infiltração de monócitos neste tecido está positivamente associada à expansão dos adipócitos e ao IMC (DUFFAUT et al., 2009; WEISBERG et al., 2003), assim como a secreção de leptina e mediadores inflamatórios também estão associados com o volume do tecido adiposo (SKURK et al., 2007). O excesso de leptina induz a produção de CXCL1 e TNF- α , os quais orientam a migração de neutrófilos até o tecido (SOUZA-ALMEIDA et al., 2018). Do mesmo modo, a exposição crônica de células NK à leptina prejudica a capacidade de proliferação e de produção de IFN- γ nestas células (WRANN et al., 2012), tornando-as disfuncionais e promotoras do perfil inflamatório em macrófagos no tecido adiposo (LAUE et al., 2015; O'SHEA; HOGAN, 2019).

Além disso, células da resposta imunológica adaptativa, como linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ são atraídos para este ambiente e se tornam pró-inflamatórios no contexto da obesidade (DUFFAUT et al., 2009; MCLAUGHLIN et al., 2014; YANG et al., 2010). Este cenário é caracterizado pela inflamação crônica de baixo grau e pode se tornar sistêmica. E, com isso, a obesidade pode influenciar sobre a resposta imunológica periférica.

De fato, estudos prévios demonstraram aumento de monócitos não-clássicos na circulação sanguínea (DEVÊVRE et al., 2015; ROGACEV et al., 2010) e aumento da razão N/L com predominância de atividade inflamatória por neutrófilos em comparação a indivíduos sem obesidade (HERISHANU et al., 2006; KARAKAYA et al., 2019; URIBE-QUEROL; ROSALES, 2022). De acordo, o sequenciamento genético de leucócitos da circulação sanguínea periférica de indivíduos com obesidade apontou neutrófilos ativados com elevada expressão dos genes responsáveis pela produção de mieloperoxidase e elastase (XU et al.,

2015). Complementarmente, o TREM-1 expresso em neutrófilos foi previamente associado à inflamação presente na obesidade, resistência à insulina e outras comorbidades associadas à obesidade (BRUSTOLIN et al., 2023; DE SÁ RESENDE et al., 2021; SUBRAMANIAN et al., 2019; TAMMARO et al., 2017). Alterações significantes nas concentrações séricas de linfócitos e células NK também foram observadas (RODRÍGUEZ et al., 2018), embora pouco se sabe sobre o fenótipo destas células. Além disso, as células NK apresentaram capacidade citotóxica reduzida e desequilibrada expressão entre receptores ativadores e inibidores (BÄHR et al., 2020; LEE et al., 2016; O'SHEA; HOGAN, 2019).

A literatura demonstra que um contexto inflamatório prévio à COVID-19, tal como a presença de obesidade, pode favorecer os mecanismos de escape do vírus e, consequentemente, a rápida progressão da COVID-19. Evidências de pacientes que não sobreviveram à COVID-19, sem descrição sobre a existência de comorbidades, demonstraram grande quantidade de células imunológicas ativadas no tecido infectado (BHARDWAJ et al., 2022; LIAO et al., 2020; MERAD et al., 2022), enquanto que Santos e Silva e colaboradores evidenciaram pouca ou nenhuma contagem de neutrófilos em mais de 80% das seções de tecido pulmonar da autópsia de pacientes com obesidade e COVID-19. Além disso, os autores observaram associação da obesidade com disfunções na expressão gênica de receptores envolvidos nas atividades de supressão (CD274+), apresentação de antígenos (MHC classe II), migração de neutrófilos (CD182+) e ativação de funções efetoras mediadas por imunoglobulinas (CD16+) (SANTOS E SILVA et al., 2021).

Na COVID-19, estudos detectaram elevada concentração de neutrófilos na circulação periférica de pacientes com obesidade, ao passo que os linfócitos estiveram reduzidos em comparação a pacientes sem obesidade. Nesses estudos, os pacientes com obesidade estiveram em maior risco para gravidade na COVID-19 (CAI et al., 2020; MEHANNA et al., 2021; PENG et al., 2020; ZHANG et al., 2020a, 2021; ZULU et al., 2021). Em contrapartida, outro estudo demonstrou que não houve diferenças nos marcadores clínicos de rotina entre pacientes com e sem obesidade durante tratamento em UTI (KOOISTRA et al., 2021). A heterogeneidade na resposta imunológica observada na COVID-19 aponta que o fenótipo parece ter maior relevância sobre a progressão na COVID-19, em relação aos valores absolutos das células circulantes, e pode sofrer influência de comorbidades, como a obesidade (GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020; LIAO et al., 2020; SCHULTE-SCHREPPING et al., 2020).

Além disso, o tecido adiposo também expressa a ECA-2, a qual o SARS-CoV-2 interage essencialmente para invadir as células (FAVRE et al., 2021; SACCON et al., 2022; ZHOU et al., 2022). Nesse sentido, um trabalho interessante mostrou associação da obesidade com uma

assinatura genética disfuncional referente a marcadores imunológicos analisada em amostras de tecido pulmonar após autópsia de pacientes com COVID-19. Essa assinatura envolveu 17 genes relacionados à resposta inata, incluindo receptores de supressão (CD274+), apresentação de antígenos (MHC classe II), sinalização de citocinas (CD182+) e região Fc de imunoglobulinas (CD16+). Também foi observado pouca ou nenhuma contagem de neutrófilos em mais de 80% das seções de tecido pulmonar de autópsia de pacientes com obesidade. Esses resultados não foram detectados em pacientes não obesos e ocorreram independentemente da presença de hipertensão e diabetes mellitus. Ademais, apenas pacientes sem obesidade apresentaram atividade aumentada de genes relacionados à produção de IFN do tipo 1 e IL-1, os quais são importantes na defesa antiviral (SANTOS E SILVA et al., 2021). A Figura 5, por sua vez, resume os principais fatores sugeridos a estarem envolvidos na progressão da COVID-19 nestes pacientes com obesidade, destacando alterações no fenótipo da resposta imunológica, que podem prejudicar a coordenação entre as respostas inatas e adaptativas.

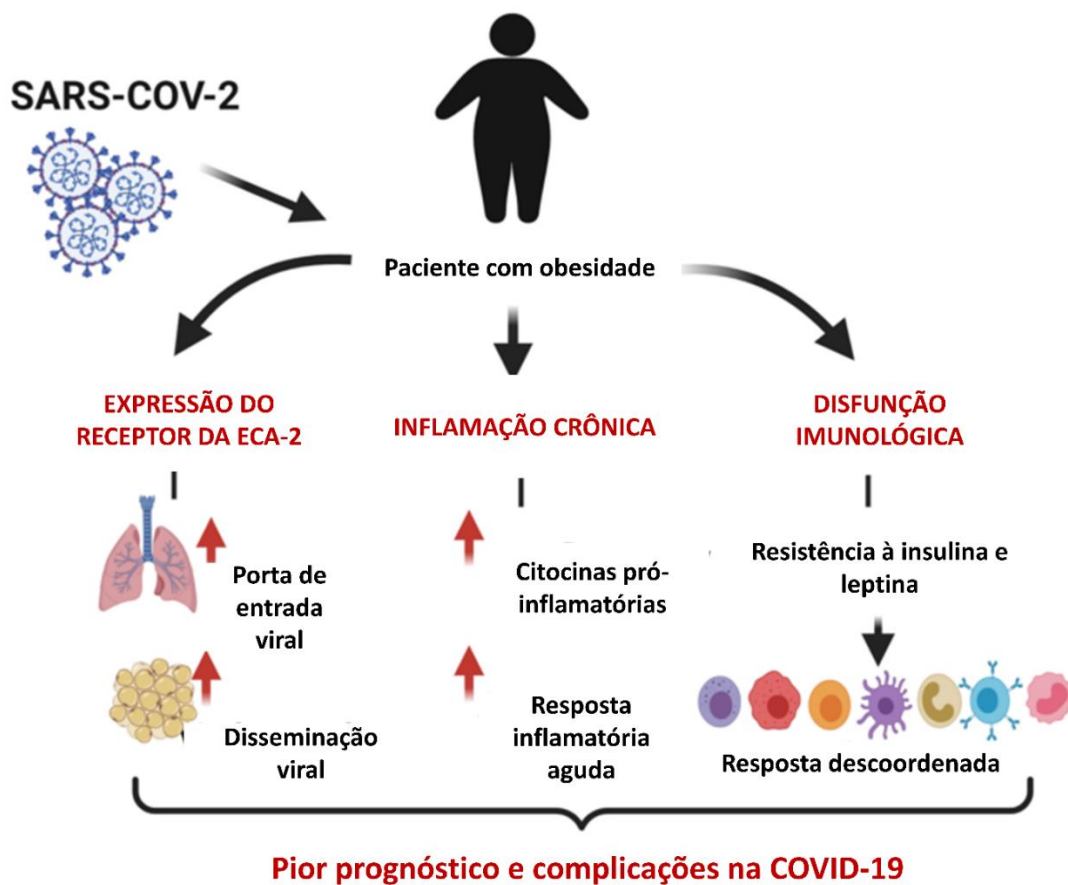


Figura 5. Fatores associados à obesidade que podem levar ao pior prognóstico e rápida progressão da gravidade na COVID-19. Legenda: ECA-2: enzima conversora de angiotensina 2. Figura adaptada de MOHAMMAD et al., 2021.

Por fim, estudos com vacinação demonstram a influência da obesidade sobre o sistema imunológico. Indivíduos com obesidade apresentaram maior grau de redução de anticorpos específicos, ao longo de 12 meses após a vacinação em comparação a indivíduos sem obesidade (SHERIDAN et al., 2012). De acordo, uma recente meta-análise evidenciou que a obesidade esteve associada com redução da resposta humoral contra o SARS-CoV-2 (diferença padronizada das média = -0,228; 95%IC: -0,437 - -0,019; $p < 0,001$) e os autores reforçam a necessidade de estudos sobre a resposta imunológica nesta população (OU et al., 2023).

Diante disso, observa-se uma importante relação entre a obesidade e a gravidade da COVID-19 mediada pelo fenótipo das células imunológicas, especialmente de neutrófilos, monócitos, células NK e linfócitos T, a qual merece ser explorada.

3.6 Influência da obesidade nas infecções respiratórias e COVID-19

O número de indivíduos com excesso de peso, independentemente da idade, tem avançado globalmente ao longo das últimas quatro décadas, apresentando-se como problema de saúde pública em todos os continentes e afetando países independentemente do seu nível de desenvolvimento socioeconômico (WHO, 2017). Seguindo a tendência global, o Brasil vem sofrendo evolução desfavorável desde 2006, com prevalência média de obesidade em 11,8%, para 20,3% em 2019, ou seja, 4,2 milhões de brasileiros adultos com obesidade. A região Nordeste contribuiu significativamente em 2019, com destaque para as capitais Natal, Recife e Aracaju, apresentando prevalência média de 22,5% [95%IC: 19,7 – 25,4], 21,7% [95%IC: 19,2 – 24,3] e 20,6% [95%IC: 18,1 – 23], respectivamente (BRASIL, 2020a). Esta porcentagem em Aracaju no ano de 2019 representou 16,4 mil adultos. Esses dados apontam para avanço preocupante desta comorbidade no mundo e no Brasil.

Evidências obtidas de três meta-análises de larga escala apontam que a obesidade eleva significativamente a chance para o desfecho mortalidade por qualquer causa (AUNE et al., 2016; DI ANGELANTONIO et al., 2016; FLEGAL et al., 2013). Entre as doenças infecciosas, estudos tem demonstrado maior frequência de infecções do trato respiratório superior e inferior entre indivíduos com obesidade (HUTTUNEN; SYRJÄNEN, 2013; KASPERSEN et al., 2015; MACCIONI et al., 2018). Essa associação se mostra presente independentemente da faixa etária. Por exemplo, uma meta-análise demonstrou que, na infecção por vírus Influenza, crianças e adolescentes apresentaram quase 2 vezes (95%IC: 1.23 - 2.9, $p = 0.003$, $n = 2.462$, $I^2 = 0\%$) maior chance para serem hospitalizados e, quando hospitalizados, apresentaram 1,24 vezes (95%IC: 1.02 - 1.51, $p = 0.03$, $n = 32.220$, $I^2 = 11\%$) maior chance para pior prognóstico,

como complicações e mortalidade. Outra meta-análise também revelou a obesidade como fator de risco para gravidade em crianças com COVID-19 (CHOI; CHOI; YUN, 2022). Considerando graus mais avançados de obesidade, por exemplo grau III, adultos apresentaram maior probabilidade ao desfecho mortalidade em comparação a idosos (KLANG et al., 2020).

A gravidade destas infecções também está associada à obesidade, elevando em 1,75 vezes (95%IC: 1,42 – 2,15, $p < 0.00001$, $n = 6025$, $I^2 = 0\%$,) a chance para o desenvolvimento da SRAG (ZHI et al., 2016). De fato, dados públicos obtidos do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil em 2018 demonstraram que 41% dos custos totais do ano foram atribuíveis à medidas de tratamento da obesidade (R\$1,42 bilhão, 95%IC: 0,98 – 1,87), com maior predominância de recursos voltados para indivíduos entre 30 e 69 anos de idade (NILSON et al., 2020). Com isso, as evidências apontam que a obesidade é um fator de risco para maior susceptibilidade e pior prognóstico em doenças infecciosas, tanto em jovens quanto idosos (WHO, 2020b).

Recentemente, essa relação entre obesidade e doenças infecciosas do trato respiratório apresentou-se ainda mais relevante. Diversas meta-análises confirmaram que a obesidade é um fator de risco independente para desenvolver condições graves, como insuficiência respiratória, necessitando de intubação e tratamento em UTI, assim como, complicações intra-hospitalares e mortalidade na COVID-19 (AGHILI et al., 2021; MANOLIS et al., 2021; POPKIN et al., 2020; PRANATA et al., 2021; TRESKOVA-SCHWARZBACH et al., 2021; ZHAO et al., 2020b). Em concordância, análises ajustadas para outros fatores de influência, incluindo sexo e idade, reforçam que a obesidade permanece como fator de risco independente para admissão em UTI e baixo prognóstico na COVID-19 (WANG et al., 2022). Considerando a sobrecarga que a obesidade e as infecções virais podem trazer para os sistemas de saúde, destaca-se a relevância dos estudos com essa população que dão subsídio à medidas de saúde pública global (AGHILI et al., 2021).

No entanto, entre esses estudos de meta-análise previamente publicados foi observado uma importante lacuna em relação a dados disponíveis sobre o comportamento da obesidade e doenças infecciosas, especialmente COVID-19, no Brasil, sendo estudos majoritariamente conduzidos em populações norte americanas, europeias e asiáticas. Um estudo publicado em 2012 utilizando dados públicos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) revelou que a obesidade esteve significativamente associada ao número de casos de hospitalizações na pandemia do vírus Influenza A H1N1 (RC: 2,99; 95%IC: 1,64 – 5,47) (LENZI et al., 2012). Em nível estadual, outro estudo publicado em 2015 com dados do SINAN demonstrou que indivíduos com obesidade residentes em São Paulo apresentaram 3,06 vezes

(95%IC: 1,34 – 7,00) maior chance de mortalidade na SRAG causada pelo vírus Influenza A H1N1 (RIBEIRO et al., 2015).

Com relação à COVID-19, no Rio Grande do Sul, um estudo com dados do SIVEP-Gripe revelou maior chance para mortalidade em indivíduos com obesidade em diferentes faixas etárias: 2,54 vezes em 18 a 39 anos de idade (95%IC: 2,33 – 2,77), 1,74 vezes em 40 a 59 anos (95%IC: 1,67 – 1,81), 1,34 vezes em 60 a 69 anos (95%IC: 1,28 – 1,39) e 1,09 vezes em 70 anos ou mais (95%IC: 1,05 – 1,13) (LENZI et al., 2012). Recentemente, de Souza e colaboradores testaram um modelo de inteligência artificial com dados públicos do estado Espírito Santo, referente apenas ao mês de maio de 2020, para prever o desfecho na COVID-19 a partir de informações sobre fatores de risco. Os autores encontraram que a obesidade esteve associada à mortalidade no grupo teste (RC: 2,14; 95%IC: 1,49 – 3,07, $p < 0,0001$), mas não se manteve significativa no modelo de validação (RC: 1,65; 9%IC: 0,95 – 2,87, $p = 0,073$) (HOUVÈSSOU; LEVENTHAL; SILVA, 2022).

Por outro lado, Baqui e colaboradores encontraram associação significativa da obesidade com a mortalidade na SRAG por COVID-19 em nível nacional entre os meses de fevereiro e maio de 2020. Inclusive, a obesidade apresentou maior chance (RC: 1,29; 95%IC: 1,10 – 1,50) em comparação a diabetes mellitus (RC: 1,18; 95%IC: 1,09 – 1,27), doença crônica cardiovascular (RC: 1,02; 95%IC: 0,95 – 1,10) e sexo masculino (RC: 1,07; 95%IC: 1,00 – 1,15) (BAQUI et al., 2020). Discacciati e colaboradores ampliaram essa avaliação ao longo do ano de 2020, usando dados do SIVEP-Gripe, para avaliar a associação da diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e obesidade com a necessidade de suporte ventilatório, tratamento em UTI e mortalidade. Os autores encontraram elevada probabilidade para estes desfechos, especialmente entre pacientes mais jovens (20 – 49 anos) (DISCACCIATI et al., 2022).

Estas evidências demonstram a importância de investigar o comportamento da obesidade associada à COVID-19 em relação às questões epidemiológicas no Brasil ao longo do primeiro ano de pandemia, bem como as condições que diferenciam pacientes sobreviventes e não sobreviventes. Ressalta-se também a importância de investigar os marcadores da resposta imunológica nesta população.

4 CAPÍTULO II – Estudo 1: Parâmetros clínicos e iniquidades sociais relacionados à obesidade como fatores de risco para gravidade e mortalidade por COVID-19: um estudo retrospectivo de âmbito nacional brasileiro

4.1 Introdução

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) tornou-se uma preocupação pública global, com mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo e continua a afetar os sistemas de saúde. No final de 2023, o Brasil detinha a quinta maior taxa de letalidade de casos de COVID-19 (HOPKINS, 2023; WHO, 2023b). As doenças crônicas preexistentes e o envelhecimento são os principais contribuintes para o desenvolvimento de condições mais graves, como inflamação excessiva e insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica e tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI) (SOOD; BEDI, 2022). Neste contexto, a obesidade é uma doença crônica não-transmissível altamente frequente entre os casos graves de COVID-19 (AGHILI et al., 2021; BOOTH et al., 2021; POPKIN et al., 2020; PRANATA et al., 2021; TRESKOVA-SCHWARZBACH et al., 2021; ZHAO et al., 2020a).

O número de pessoas com obesidade aumentou consideravelmente nas últimas quatro décadas e tornou-se um problema de saúde pública em vários países (WHO, 2017, 2020b), incluindo o Brasil (BRASIL, 2020a). Esta comorbidade aumenta o risco de mortalidade por todas as causas (AUNE et al., 2016; DI ANGELANTONIO et al., 2016; FLEGAL et al., 2013) e a suscetibilidade a infecções do trato respiratório superior e inferior (HUTTUNEN; SYRJÄNEN, 2013; KASPERSEN et al., 2015; MACCIONI et al., 2018). Além disso, a obesidade pode aumentar as chances de desenvolver Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em infecções virais (ZHI et al., 2016).

Diversas meta-análises mostraram associação positiva entre obesidade e complicações hospitalares, como internação na UTI e óbito por COVID-19 (AGHILI et al., 2021; BOOTH et al., 2021; POPKIN et al., 2020; PRANATA et al., 2021; TRESKOVA-SCHWARZBACH et al., 2021; ZHAO et al., 2020a). No entanto, um grande número de estudos foi realizado principalmente em populações norte-americanas, europeias e asiáticas, com deficiência de dados sobre indivíduos latino-americanos. O Brasil, por sua vez, é um país conhecido por sua proporção continental, com cinco grandes regiões que se diferenciam de acordo com o clima, a diversidade cultural, a predominância de grupos étnicos, as desigualdades sociais e a renda.

A natureza multifacetada do cenário demográfico e geográfico do Brasil ressalta a complexidade envolvida na compreensão e abordagem das questões de saúde no país. Além

disso, a obesidade e as doenças relacionadas, como as doenças cardiovasculares e a diabetes, tornaram-se um fardo econômico e de saúde para a população brasileira. Há uma projeção para aumentar duas vezes a prevalência de pessoas com obesidade até 2050 (RTVELADZE et al., 2013), acrescentando urgência à necessidade de uma compreensão abrangente e de uma gestão eficaz dos desafios de saúde em um país de dimensões continentais como o Brasil.

Assim, este estudo teve como objetivo investigar a influência da obesidade sobre a necessidade de admissão em UTI, suporte ventilatório e desfecho de mortalidade na COVID-19 no Brasil, bem como, avaliar características clínicas e sociodemográficas frequentes nesta população e que possam atuar como fatores de risco para a mortalidade na COVID-19. Para este fim, tomou-se como referência o primeiro ano da pandemia em que não houve a vacinação.

4.2 Casuística e Métodos

4.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional com análise retrospectiva de dados públicos sobre internações por COVID-19 no Brasil. Para tal análise, foi utilizado o banco de dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) instituído pelo Ministério da Saúde do Brasil (<https://opendatasus.saude.gov.br/nl/dataset>) para monitorar casos de SRAG.

Foram coletados deste banco de dados: idade do paciente como variável contínua e transformada em categorias (<1, 1-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, 91 ou mais), sexo (masculino/feminino), se gestante ou puérpera (sim/não), etnia autorreferida (branca, preta, parda, amarela e indígena), região de residência (norte, nordeste, centro-oeste, sudeste e sul), nível de escolaridade (analfabeto, ensino fundamental, ensino médio, ensino médio, faculdade/universidade), estado de obesidade (sim/não), índice de massa corporal (IMC) de pacientes com obesidade ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$), presença de outras doenças crônicas além da obesidade, sintomas relacionados à síndrome gripal autorreferidos, data de início da doença, data de admissão no hospital, data de internação na UTI, data de alta hospitalar ou óbito, tempo de permanência no hospital, confirmação da COVID-19 por RT-qPCR, tipo de tratamento medicamentoso recebido, uso de suporte ventilatório (invasivo, não invasivo ou sem suporte), admissão em UTI (sim/não) e desfecho hospitalar (alta/óbito).

As informações incluídas no presente estudo correspondem ao ano de 2020. Pacientes hospitalizados com idade inferior a 20 anos foram excluídos da amostra, pois não havia

informação nas planilhas do SIVEP-Gripe sobre presença ou ausência de obesidade neste público mais jovem. Pacientes com SRAG e/ou óbito não relacionados à COVID-19 e dados omissos sobre o diagnóstico de COVID-19, desfecho clínico ou estado de obesidade também foram excluídos (Figura 6).

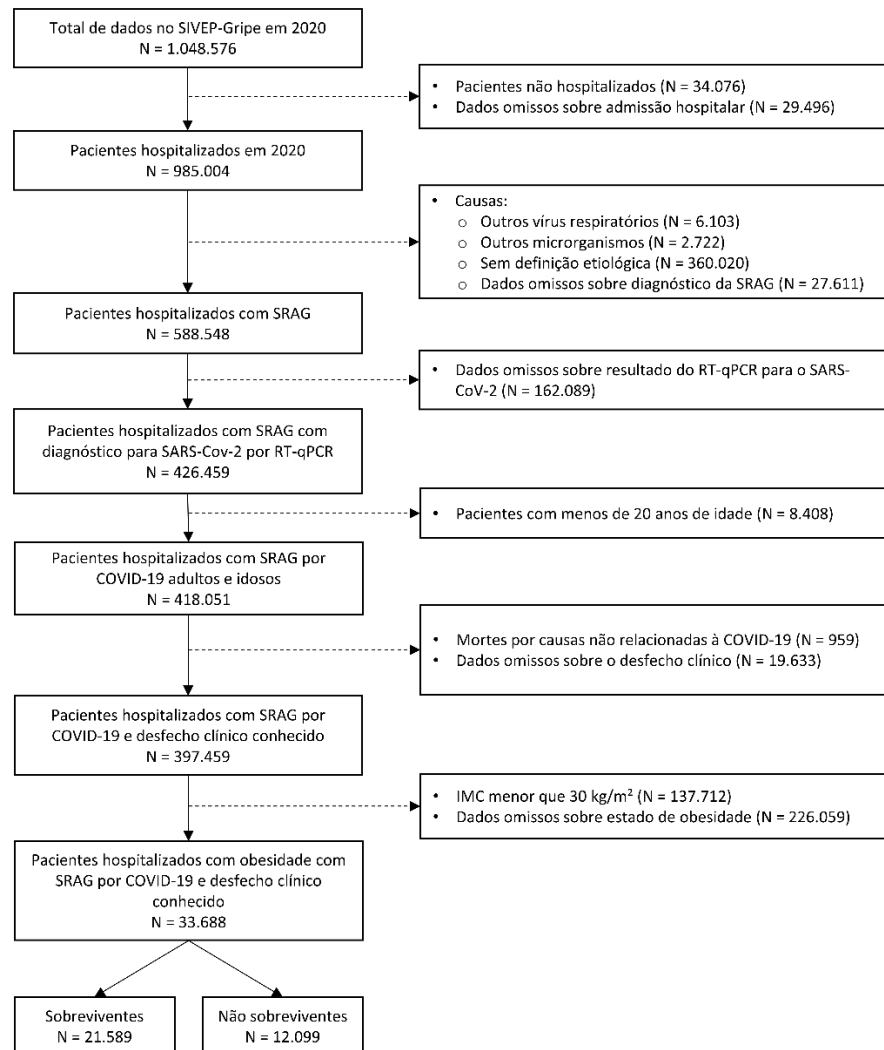


Figura 6. Fluxograma da população de estudo. Legenda: COVID-19: doença por coronavírus 2019; RT-qPCR: reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real; SARS-CoV-2: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.

4.2.2 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 55177121.2.0000.5546 e número de acesso: 5.365.252). Considerando que foram utilizados registros nacionais de domínio público e os pacientes não foram diretamente envolvidos no desenho do estudo e nem identificados, o consentimento formal não foi

necessário. Ressalta-se que os procedimentos deste estudo foram conduzidos de acordo com as recomendações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Brasil.

4.2.3 Análise dos dados

Após definido os critérios de inclusão e exclusão, o primeiro passo foi a análise descritiva dos casos de hospitalização com SRAG por COVID-19 no Brasil em 2020. As variáveis categóricas foram descritas como frequências absoluta e relativa. Para as variáveis contínuas, primeiramente, aplicou-se o teste de normalidade de Anderson-Darling, devido ao tamanho da amostra. De acordo com a distribuição dos dados, os mesmos foram apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartis (IQR: 25% - 75%). Assim, foram avaliadas as comorbidades mais frequentes reportadas no SIVEP-Gripe, entre elas a obesidade.

Utilizando a população com SRAG por COVID-19 com obesidade, foi realizada uma análise espacial, a fim de explorar a distribuição da obesidade nos estados e regiões do Brasil. Para isto, primeiramente, foi calculada a prevalência a partir da razão entre o número de casos e a população estudada multiplicada por 100.000 habitantes. Em seguida, foram coletados dados populacionais do ano de 2020 por meio das bases de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (BRASIL, [s.d.]). Através do Sistema de Projeção Geográfica latitude/longitude (Sistema de Referência Geodésico, SIRGAS, 2000) foram obtidas malhas das unidades federativas e municípios do Brasil em formato de *shapefile*, as quais foram utilizadas para construção do mapa ilustrativo da prevalência de casos. Este mapa foi, então, construído no software QGIS versão 3.18.2 com projeção cartográfica correspondente ao Sistema de Referência Universal SIRGAS 2000. A grade cartográfica digital (em extensão *shapefile*), segmentada por municípios e estados, do sistema Universal Transversal Mercator (UTM), modelo Terra Datum horizontal (SIRGAS 2000), foi coletada das bases de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Por fim, a taxa bruta de prevalência foi suavizada pelo método empírico de Bayes para corrigir a flutuação aleatória das taxas, principalmente em municípios de pequena população.

Em seguida, construiu-se um modelo de regressão logística multivariada incluindo a idade em categorias e as três comorbidades mais frequentes como variáveis independentes e os desfechos de necessidade de suporte ventilatório (invasivo e não invasivo), necessidade de admissão em UTI e mortalidade intra-hospitalar como variáveis dependentes. Com base no método avançando passo-a-passo (*forward stepwise*), a variável obesidade foi primeiramente

adicionada ao modelo. Em seguida, doenças cardiovasculares e diabetes foram adicionadas e, finalmente, as faixas etárias.

As populações com (OB) e sem obesidade (N-OB) foram descritas em relação às variáveis de caracterização sociodemográfica e clínica (Tabela 1). Em seguida, o teste qui-quadrado (χ^2 , variáveis categóricas), o teste não paramétrico de Mann-whitney ou o teste paramétrico T de Student com correção Welch (variáveis contínuas) foram aplicados para investigar as diferenças entre estas populações. Na Tabela 1, para cada variável descrita, as contagens absolutas podem mudar em relação ao N (número amostral) total de OB ou N-OB devido a dados omissos e, portanto, ao somar as frequências relativas dentro de uma categoria, é possível não atingir 100%. As frequências relativas de cada variável mostradas na Tabela 1 foram calculadas de acordo com o N amostral total correspondente à sua coluna, N total de N-OB, N total de OB ou N de OB não sobreviventes. Em seguida, os pacientes com IMC < 30kg/m² e aqueles com ausência de informação sobre o estado de obesidade foram removidos para a próxima análise.

Por fim, foi realizada uma regressão logística binomial univariada e multivariada com o método avançando passo-a-passo (*forward stepwise*) para analisar os principais preditores de óbito nessa população com obesidade. Foram incluídas as covariáveis que apresentaram valor de p significativo ($p < 0,05$). No modelo multivariado, faixas etárias e sexo foram considerados como o primeiro bloco, em seguida, comorbidades e somatório de comorbidades foram introduzidas como o segundo bloco, sintomas como o terceiro bloco, suporte ventilatório e admissão em UTI como o quarto bloco e, por fim, etnia autorreferida e região de residência foram introduzidos como o quinto bloco. As comorbidades foram também categorizadas de acordo com o número de doenças (somatório de comorbidades), além da obesidade, que os pacientes apresentavam no momento da admissão hospitalar, sendo: zero (nenhuma comorbidade), 1, 2, 3, 4 e 5 ou mais comorbidades (sem contar com obesidade).

Razão de chance (RC) e intervalo de confiança de 95% (95%IC) foram calculados para estimar o impacto de cada variável associada à obesidade. A multicolinearidade, o R^2 de Nagelkerke e o teste de Wald foram analisados para ajustar o modelo. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significantes e as análises estatísticas foram realizadas no software Jamovi versão 2.3. As figuras foram desenvolvidas no R studio versão 4.1.2.

4.3 Resultados

No Brasil, entre março de 2020 até a última semana epidemiológica em 02 de janeiro de 2021 foram registradas 426.459 hospitalizações com diagnóstico de SRAG causada pela infecção do vírus SARS-CoV-2. Desse total, dois por cento eram pacientes com menos de 20 anos de idade. Devido à falta de informações sobre o estado de obesidade desses pacientes muito jovens, eles foram removidos. Com isso, 418.051 pacientes hospitalizados permaneceram nesta amostra. Além disso, as mortes por causas não relacionadas à COVID-19 e a ausência de dados sobre o desfecho clínico foram removidos para melhorar a sensibilidade e a especificidade das análises estatísticas (Figura 6).

De uma população de 397.459 pacientes hospitalizados notificados no SIVEP-Gripe com SRAG confirmada por COVID-19, observou-se que a obesidade foi a terceira comorbidade mais frequente (8,48%), depois de doença crônica cardiovascular (36,71%) e diabetes mellitus (26,74%), como demonstrado na Figura 7A. Importante salientar que não há informação na base de dados sobre qual o tipo de diabetes mellitus.

Através da análise espacial demonstrada na Figura 7B, observou-se que a obesidade esteve presente entre os casos de hospitalização em todas as regiões do Brasil, sendo o Nordeste a terceira região com maior número de pacientes hospitalizados com obesidade (1,09%), depois da região Sudeste (4,59%) e Sul (1,78%). Em Sergipe, 5,7% dos 2.965 casos de hospitalização reportados com SRAG por COVID-19 em 2020 tinham obesidade.

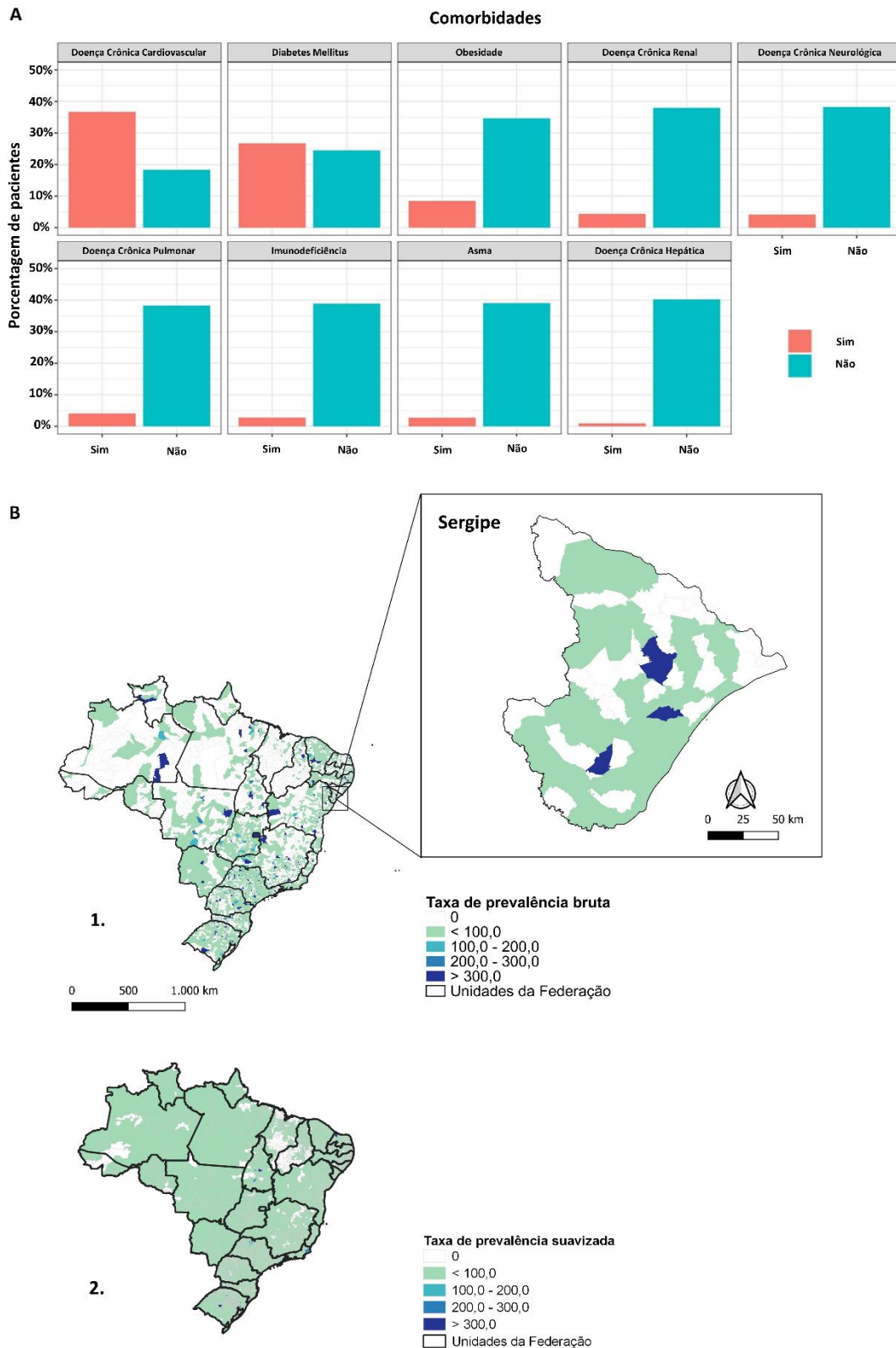


Figura 7. Frequência de comorbidades **(A)** entre os casos de hospitalização com SRAG por COVID-19 e a distribuição espacial da obesidade entre essas hospitalizações **(B)** no Brasil em 2020. A frequência (%) das comorbidades exposta na figura A foi calculada em relação ao $N = 397.459$, enquanto que a Figura B incluiu somente pacientes com obesidade ($N = 33.688$). O mapa 1 da Figura B corresponde à distribuição da obesidade no Brasil com base na taxa de prevalência bruta e a ampliação se refere ao estado de Sergipe. Neste estado, destacam-se as cidades de Nossa Senhora do Socorro, Laranjeiras e Boquim com prevalências acima de 300 casos por 100 mil habitantes. O mapa 2 apresenta a taxa de prevalência suavizada pela densidade populacional de cada estado.

Considerando um modelo de regressão logística com as três comorbidades mais frequentes, a obesidade demonstrou a maior razão de chance para a necessidade de suporte ventilatório invasivo (RC: 2,48; 95%IC: 2,37 – 2,60; $p < 0,001$), suporte ventilatório não invasivo (RC: 1,59; 95%IC: 1,53 – 1,65; $p < 0,001$) e admissão em UTI (RC: 1,74; 95%IC: 1,69 – 1,79; $p < 0,001$), conforme observado na Figura 8. Em relação à chance para mortalidade por SRAG causada por COVID-19, obesidade e diabetes mellitus apresentaram probabilidade semelhante (RC para obesidade: 1,36; 95%IC: 1,32 – 1,40; $p < 0,001$; RC para diabetes: 1,35; 95%IC: 1,32 – 1,39; $p < 0,001$).

Nesta população de hospitalizados com SRAG por COVID-19, com e sem obesidade ($N = 397.459$), como esperado, progressivamente o avanço da idade ofereceu maiores riscos aos desfechos avaliados conforme demonstrado na Figura 8. Especialmente em relação à mortalidade intra-hospitalar, é possível observar maior chance entre pacientes acima de 41 anos de idade (Figura 8C).

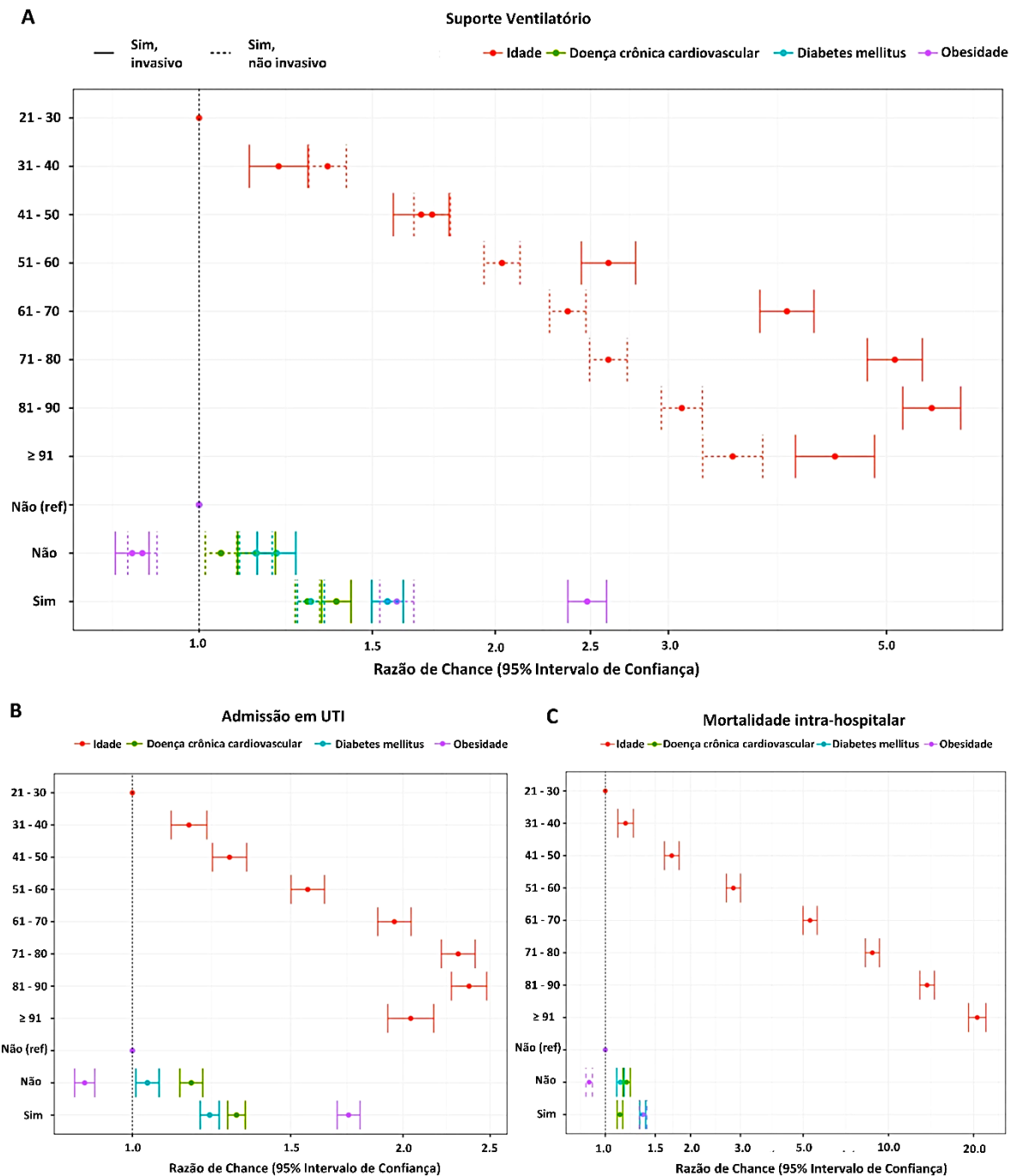


Figura 8. Associação das três comorbidades mais frequentes na população brasileira e faixas etárias com a necessidade de suporte ventilatório **(A)**, admissão em UTI **(B)** e mortalidade intra-hospitalar **(C)** a partir do modelo de regressão logística (N amostral = 397.359). A Figura A utilizou o modelo multinomial enquanto que as Figuras B e C utilizaram o modelo binomial. A faixa etária “21 – 30” anos, sem suporte ventilatório, sem internação em UTI e desfecho clínico de alta estão representados no eixo y como “Não (ref)”, sendo considerados como referência das variáveis independentes. As categorias “Não” e “Sim” estão relacionadas às comorbidades. Na Figura A, o tipo de linha diferencia quanto ao uso do suporte ventilatório, enquanto que as cores em todas as figuras representam as variáveis independentes (idade, doença crônica cardiovascular, diabetes mellitus e obesidade). Na Figura C, a obesidade é representada por uma linha tracejada para melhorar a visualização. A razão de chance (RC) é representada pelo ponto central e os limites da linha representam o intervalo de confiança de 95% (95%IC). Com exceção das categorias de referência, todas as associações foram significantes ($p < 0,001$). Legenda: UTI, unidade de terapia intensiva.

Entre os 397.459 casos de hospitalização, os pacientes OB eram significativamente mais jovens que os N-OB (Figura 9A e Tabela 1). Quando esta população foi dividida em pacientes sobreviventes que receberam alta hospitalar e pacientes não sobreviventes que evoluíram para óbito, observou-se que, dentro do grupo de não sobreviventes, os pacientes OB também foram significativamente mais jovens que os pacientes N-OB (Figura 9B, $p < 0,001$). Porém, dentro do grupo de pacientes com obesidade, aqueles que não sobreviveram eram mais velhos que os que sobreviveram (OB sobreviventes: 51 anos [IQR: 40 – 62] *versus* OB não sobreviventes: 62 anos [IQR: 51 – 71 anos], $p < 0,001$). Diante disso, seguiu-se para caracterização desta população com obesidade ($N = 33.688$), a fim de investigar os fatores associados que contribuíram para gravidade e mortalidade por COVID-19.

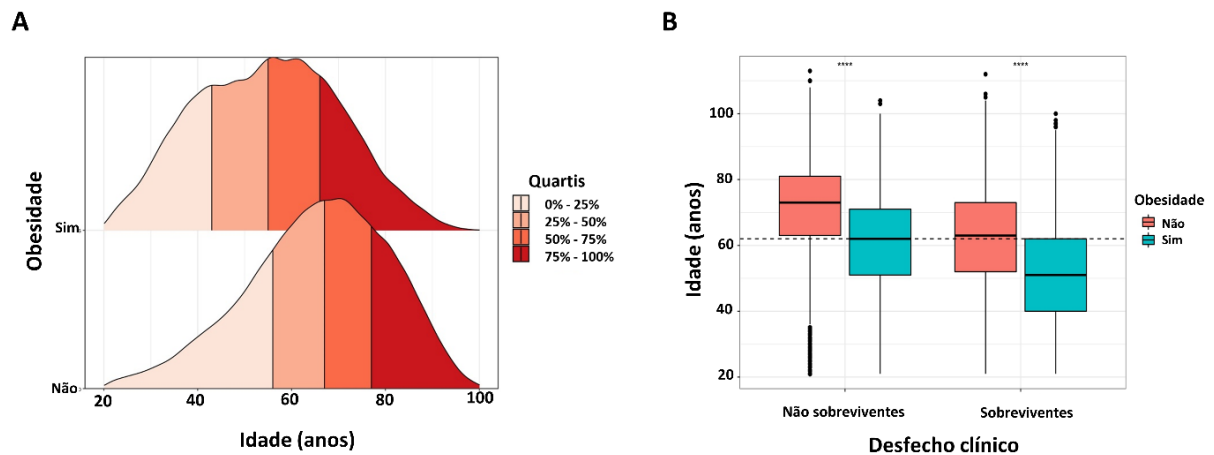


Figura 9. Distribuição etária entre os casos de hospitalização com SRAG por COVID-19 **(A)** e entre os casos sobreviventes e não sobreviventes **(B)** no Brasil em 2020. O gráfico de densidade da Figura B foi dividido em quartis, em que a linha central representa a mediana, enquanto a primeira e última linhas representam o intervalo interquartil (25% - 75%). Na Figura B foi aplicado o teste de Mann-whitney entre os grupos com (sim) e sem obesidade (não) em cada um dos desfechos clínicos (sobreviventes e não sobreviventes). Os asteriscos acima das caixas referem-se a $p < 0,001$ na comparação entre OB e N-OB. A linha tracejada representa a mediana de idade da população total ($N = 397.359$).

Os pacientes OB com 61 anos ou mais representaram 37,7% de todas as hospitalizações, 42,2% das admissões em UTI e 54,2% dos óbitos associados à infecção por SARS-CoV-2. O sexo feminino foi mais frequente entre as hospitalizações de pacientes com obesidade, enquanto que o sexo masculino foi mais frequente entre os pacientes N-OB. Entre os casos que foram a óbito no grupo com obesidade, a proporção entre o sexo feminino e masculino foi similar. Menos de 1% das hospitalizações foram de gestantes ou puérperas. Predominaram brancos e pardos entre as hospitalizações tanto em pacientes OB quanto N-OB, no entanto, as etnias pretas e pardas representaram o maior número de óbitos entre pacientes OB ($p < 0,001$ entre OB sobreviventes e não sobreviventes).

Além disso, conforme exposto na Tabela 1, a maioria dos casos de hospitalizações foram provenientes das regiões Sudeste e Sul (72,2%), as quais são áreas de maior densidade populacional no Brasil. Contudo, as regiões Norte e Nordeste apresentaram elevado número de óbitos entre os pacientes com obesidade hospitalizados ($p < 0,001$ entre OB sobreviventes e não sobreviventes). Em Sergipe, dos 168 casos de pacientes OB hospitalizados reportados no SIVEP-Gripe, 105 (62,5%) evoluíram para óbito (dados não mostrados na Tabela 1). Por fim, entre os pacientes OB, a maioria possuía ensino médio completo, enquanto que a maioria das hospitalizações de pacientes N-OB tinham fundamental concluído até a quarta série. No entanto, a maior frequência de óbitos entre pacientes OB ocorreu entre analfabetos ($p < 0,001$ entre OB sobreviventes e não sobreviventes).

Tabela 1. Caracterização dos casos hospitalizados com SRAG por COVID-19 no Brasil, 2020.

Variáveis	Pacientes N-OB	Pacientes OB		Valor-p (χ^2)
	Total N = 171.400*	Total N = 33.688*	Não sobreviventes N = 12.099*	
Idade, Mediana (IQR) - anos	67 (56 – 77)	55 (43 – 66)	62 (51 – 71)	<0,001
Idade em categorias, n (%)				<0,001
21 – 30	2.454 (1,43)	1.719 (5,1)	284 (16,52)	
31 – 40	6.568 (3,83)	4.989 (14,8)	1.007 (20,18)	
41 – 50	13.778 (8,04)	6.671 (19,8)	1.704 (25,54)	
51 – 60	25.187 (14,69)	7.623 (22,6)	2.547 (33,41)	
61 – 70	34.257 (19,99)	7.089 (21,0)	3.268 (46,10)	
71 – 80	31.692 (18,49)	4.033 (12,0)	2.267 (56,21)	
81 – 90	19.427 (11,33)	1.399 (4,2)	905 (64,69)	
≥ 91	4.349 (2,54)	165 (0,5)	117 (70,91)	
Sexo, n (%)				<0,001
Masculino	75.114 (43,82)	16.676 (49,5)	5.991 (35,92)	
Feminino	62.853 (36,67)	17.008 (50,5)	6.107 (35,91)	
Gestantes, n (%)	733 (0,43)	166 (0,5)	29 (17,47)	<0,001
Puérperas, n (%)	472 (0,27)	66 (0,19)	15 (22,73)	0,191
Etnia autorreferida, n (%)				<0,001
Branca	63.390 (36,98)	15.755 (46,8)	5.588 (35,47)	
Preta	7.058 (4,12)	1.945 (5,8)	766 (39,38)	
Parda	42.776 (24,96)	8.990 (26,7)	3.587 (39,90)	
Amarela	1.638 (0,95)	252 (0,7)	85 (33,73)	
Indígena	207 (0,12)	38 (0,1)	13 (34,21)	
Região de residência, n (%)				<0,001
Norte	5.715 (1,57)	976 (2,9)	495 (50,71)	
Nordeste	19.813 (5,45)	4.355 (12,9)	1.838 (42,20)	
Centro-oeste	14.514 (3,99)	3.031 (9,0)	1.081 (35,66)	
Sudeste	71.910 (19,77)	18.253 (51,2)	6.303 (34,53)	
Sul	25.749 (7,08)	7.069 (21,0)	2.378 (33,64)	
Escolaridade, n (%)				<0,001
Analfabeto	4.324 (2,52)	524 (1,5)	292 (55,72)	
Fundamental até 4ª série	18.616 (10,86)	2.919 (8,7)	1.453 (37,07)	
Fundamental até 8ª série	11.664 (6,80)	2.549 (7,6)	1.067 (41,86)	
Ensino médio	16.202 (9,45)	4.892 (14,5)	1.663 (33,99)	
Ensino superior	8.145 (4,75)	2.644 (7,8)	698 (26,40)	
IMC, Mediana (IQR) – kg/m²	-	34.5 (30.5 – 38.1)	34.6 (30.1 – 39.0)	-

Continuação da tabela na próxima página.

Tabela 1. Caracterização dos casos hospitalizados com SRAG por COVID-19 no Brasil, 2020 (continuação).

Variáveis	Pacientes N-OB	Pacientes OB		Valor-p (χ^2)
	Total N = 171.400*	Total N = 33.688*	Não sobreviventes N = 12,099*	
Comorbidades, n (%)				
Doença crônica cardiovascular	77.162 (45,02)	16.207 (48,1)	6.745 (41,62)	<0,001
Diabetes mellitus	55.778 (32,54)	12.282 (36,4)	5.436 (44,26)	<0,001
Doença crônica renal	9.687 (6,65)	1.608 (4,7)	971 (60,38)	0,469
Doença crônica pulmonar	9.081 (5,30)	1.763 (5,2)	944 (53,54)	<0,001
Doença crônica hepática	2.154 (1,26)	404 (1,2)	186 (46,04)	0,004
Doença crônica neurológica	9.716 (5,67)	937 (2,8)	507 (54,11)	<0,001
Imunodeficiência	6.730 (3,93)	781 (2,3)	402 (51,47)	<0,001
Sintomas, n (%)				
Febre	83.250 (48,57)	14.303 (66,1)	7.384 (51,62)	<0,001
Tosse	98.147 (57,28)	16.643 (77,1)	8.818 (52,98)	<0,001
Falta de ar	101.055 (58,96)	16.753 (77,6)	10.223 (61,02)	<0,001
Saturação de O ₂ <95%	90.944 (53,06)	14.699 (68,1)	9.488 (64,55)	<0,001
Diarreia	20.326 (11,86)	3.848 (17,8)	1.652 (42,93)	<0,001
Vômito	11.774 (6,87)	9.684 (44,8)	877 (9,09)	<0,001
Suporte ventilatório, n (%)				
Sim, invasivo	29.426 (17,17)	9.334 (27,71)	6.914 (74,07)	<0,001
Sim, não invasivo	69.596 (40,60)	16.663 (49,46)	3.478 (20,87)	
Sem suporte	29.616 (17,28)	5.113 (15,18)	691 (13,51)	
Admissão em UTI, n (%)	54.184 (31,61)	16.687 (49,53)	8.930 (53,51)	<0,001
Tempo de permanência na UTI (IQR), dias	6 (2 – 14)	7 (2 – 16)	9 (3 – 17)	<0,001
Desfecho clínico, n (%)				
Alta hospitalar	21.589 (64,08)	83.550 (48,74)	-	-
Óbito	12.099 (35,91)	54.162 (31,60)	-	-

IQR, intervalo entre quartis (25 - 75%); N, tamanho amostral.

* Os valores absolutos e porcentagens de cada variável podem não atingir o número total da população (N) devido a dados omissos. + Não sobreviventes são pacientes cuja morte foi causada por complicações associadas à COVID-19, de acordo com o banco de dados do SIVEP-Gripe. A frequência relativa (%) foi calculada em relação ao N total de pacientes N-OB ou OB. A frequência relativa (%) dos pacientes OB não sobreviventes foi calculada em relação ao N total de pacientes OB. O valor de *p* corresponde à comparação entre os pacientes OB e N-OB (total) através do teste de qui-quadrado (χ^2). Cada comorbidade e sintoma apresentam categorias sim e não.

Entre as características clínicas, a doença crônica cardiovascular e o diabetes mellitus foram as comorbidades mais frequentes tanto entre os pacientes OB quanto N-OB (Tabela 1). No entanto, maior número de óbitos foi observado entre pacientes com obesidade apresentando também doença crônica renal ($p < 0,001$ entre OB sobreviventes e não sobreviventes). Na tabela 1 é observado que a falta de ar e tosse foram os sintomas mais comuns apresentados na admissão hospitalar em ambos os grupos. Entre os casos admitidos em UTI, os pacientes OB permaneceram maior tempo do que os pacientes N-OB. Por fim, a frequência de pacientes OB admitidos em UTI foi significativamente maior que pacientes N-OB, bem como, em relação à necessidade de suporte ventilatório. Além disso, do total de pacientes OB, a maior parte dos casos que não sobreviveram foram admitidos em UTI (53,5%) e fizeram uso de suporte ventilatório invasivo (74,1%). Por outro lado, dos 21.589 pacientes OB que sobreviveram,

35,9% foram admitidos em UTI e 11,2% necessitaram de suporte ventilatório invasivo (χ^2 , $p < 0,001$, dados não mostrados na Tabela 1).

Por fim, a Tabela 2 apresenta a associação das características sociodemográficas e clínicas com a mortalidade intra-hospitalar dentro da população de pacientes OB. Aqueles acima de 51 anos de idade, com doença crônica renal ou apresentando duas ou mais comorbidades além da obesidade, bem como pardos, casos provenientes da região Norte do Brasil se mostram preditores de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes OB com SRAG por COVID-19. O sexo feminino em relação ao masculino apresentou menor probabilidade, assim como apresentar sintomas de febre no momento da admissão hospitalar. Ao contrário, sintomas de falta de ar e saturação inferior a 95% em condição ambiente aumentaram a razão de chance para o desfecho mortalidade. Por fim, os pacientes OB que estiveram sob uso de suporte ventilatório invasivo apresentaram maior chance para o desfecho mortalidade, assim como, a admissão em UTI (Tabela 2).

Tabela 2. Razão de chance para mortalidade entre pacientes com obesidade hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 no Brasil, 2020.

Variáveis	RC univariada (95% IC)	Valor- <i>p</i>	RC multivariada (95% IC)	Valor- <i>p</i>	R ²
Idade em categorias (ref 21-30)					0,111
31 – 40	1,28 (1,10 – 1,48)	<0,001	1,39 (0,99 – 1,96)	0,053	
41 – 50	1,73 (1,51 – 2,00)	<0,001	1,82 (1,31 – 2,53)	<0,001	
51 – 60	2,53 (2,21 – 2,90)	<0,001	2,19 (1,59 – 3,04)	<0,001	
61 – 70	4,32 (3,77 – 4,95)	<0,001	3,79 (2,73 – 5,26)	<0,001	
71 – 80	6,49 (5,63 – 7,47)	<0,001	6,10 (4,33 – 8,59)	<0,001	
81 – 90	9,26 (7,82 – 10,95)	<0,001	9,90 (6,63 – 14,77)	<0,001	
≥ 91	12,32 (8,60 – 17,64)	<0,001	25,44 (11,00 – 58,81)	<0,001	
Sexo (Ref Masculino)					
Feminino	1,06 (1,02 – 1,11)	0,007	0,84 (0,75 – 0,94)	0,002	
Comorbidades (Ref Não)					0,139
Doença crônica cardiovascular	1,66 (1,58 – 1,75)	<0,001	0,90 (0,78 – 1,04)	0,154	
Diabetes mellitus	1,77 (1,69 – 1,87)	<0,001	1,07 (0,92 – 1,25)	0,346	
Doença crônica renal	2,95 (2,66 – 3,27)	<0,001	1,45 (1,12 – 1,88)	0,005	
Doença crônica neurológica	2,22 (1,94 – 2,53)	<0,001	1,05 (0,77 – 1,44)	0,732	
Doença crônica pulmonar	2,21 (2,00 – 2,44)	<0,001	1,22 (0,96 – 1,56)	0,106	
Doença crônica hepática	1,56 (1,28 – 2,90)	<0,001	1,10 (0,69 – 1,75)	0,687	
Imunodeficiência	1,98 (1,71 – 2,28)	<0,001	1,42 (1,00 – 2,01)	0,050	
Soma de comorbidades (Ref zero)					
Uma comorbidade	1,58 (1,47 – 1,70)	<0,001	1,24 (1,02 – 1,50)	0,027	
Dois comorbidades	2,38 (2,21 – 2,55)	<0,001	1,65 (1,30 – 2,09)	<0,001	
Três comorbidades	3,03 (3,04 – 3,59)	<0,001	2,02 (1,49 – 2,73)	<0,001	
Quatro comorbidades	4,85 (4,24 – 5,54)	<0,001	2,29 (1,47 – 3,56)	<0,001	
Cinco comorbidades ou mais	2,87 (2,44 – 3,37)	<0,001	1,53 (0,88 – 2,65)	0,130	

Continuação da tabela na próxima página.

Tabela 2. Razão de chance para mortalidade entre pacientes com obesidade hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 no Brasil, 2020 (continuação).

Variáveis	RC univariada (95% IC)	Valor- <i>p</i>	RC multivariada (95% IC)	Valor- <i>p</i>	R ²
Sintomas (Ref Não)					0,166
Febre	0,84 (0,80 – 0,89)	<0,001	0,86 (0,76 – 0,97)	0,015	
Tosse	0,86 (0,81 – 0,91)	<0,001	0,97 (0,84 – 1,12)	0,668	
Falta de ar	1,82 (1,70 – 1,96)	<0,001	1,27 (1,08 – 1,49)	0,003	
Saturação de O ₂ <95%	1,96 (1,84 – 2,09)	<0,001	1,36 (1,17 – 1,57)	<0,001	
Diarreia	0,75 (0,71 – 0,81)	<0,001	0,88 (0,76 – 1,02)	0,086	
Vômito	0,90 (0,83 – 0,98)	0,015	1,02 (0,84 – 1,23)	0,870	
Suporte Ventilatório (Ref Sem necessidade de suporte)					0,414
Sim, invasivo	18,28 (16,67 – 20,06)	<0,001	7,86 (6,45 – 9,58)	<0,001	
Sim, não invasivo	1,69 (1,54 – 1,84)	<0,001	1,11 (0,94 – 1,31)	0,234	
Admissão em UTI (Ref Sem necessidade de UTI)					
Sim	5,88 (5,58 – 6,20)	<0,001	2,39 (2,11 – 2,72)	<0,001	
Etnia autorreferida (Ref Branca)					0,427
Preta	1,18 (1,07 – 1,30)	<0,001	1,09 (0,87 – 1,36)	0,470	
Parda	1,21 (1,14 – 1,27)	<0,001	1,18 (1,03 – 1,35)	0,015	
Amarela	0,93 (0,71 – 1,20)	0,567	1,54 (0,86 – 2,76)	0,143	
Indígena	0,95 (0,48 – 1,85)	0,871	1,73 (0,40 – 7,53)	0,465	
Região de residência (Ref Sudeste)					
Norte	1,95 (1,71 – 2,22)	<0,001	2,14 (1,58 – 2,88)	<0,001	
Nordeste	1,38 (1,29 – 1,48)	<0,001	1,15 (0,89 – 1,48)	0,279	
Centro-Oeste	1,05 (0,97 – 1,14)	0,225	1,11 (0,91 – 1,35)	0,301	
Sul	0,96 (0,91 – 1,02)	0,180	0,65 (0,57 – 0,74)	<0,001	

* valor de *p* a partir do teste de Wald; + R² de Nagelkerke; O₂: oxigênio; Ref, referência; UTI, unidade de terapia intensiva. O modelo final da regressão logística multivariada apresentou acurácia de 0,791, especificidade de 0,882, sensibilidade de 0,618 e área sob a curva de 0,840.

4.4 Discussão

A literatura tem demonstrado que a obesidade é um agravante da COVID-19 (AGHILI et al., 2021; POPKIN et al., 2020; PRANATA et al., 2021; WANG et al., 2022). No presente estudo, observou-se que a população brasileira com obesidade apresentou maior chance de gravidade e mortalidade entre os pacientes com SRAG por COVID-19. A obesidade aumentou a chance de evolução desfavorável em comparação às comorbidades mais prevalentes (doenças cardiovasculares e diabetes mellitus) e contribuiu para o elevado número de pacientes jovens hospitalizados com SRAG no Brasil no primeiro ano de pandemia.

Evidenciou-se na população brasileira que, em pacientes com diabetes mellitus e/ou doenças cardiovasculares, a obesidade contribui para um pior prognóstico, independente da faixa etária (DISCACCIATI et al., 2022). No presente estudo foi possível caracterizar melhor essa população com obesidade e, assim, observar que 62,3% dos pacientes com obesidade tinham entre 20 e 60 anos de idade, enquanto 27,3% dos pacientes sem obesidade estavam nesta faixa etária. Este é um dado interessante porque uma meta-análise destacou o aumento do risco

de mortalidade na COVID-19 inclusive em crianças com obesidade (TSANKOV et al., 2021). Embora esta população infantil não tenha sido avaliada aqui, os dados do presente estudo reforçam o impacto da obesidade na população jovem. Sabe-se que o avanço da idade é um fator de risco importante para os desfechos clínicos da COVID-19, porém, salienta-se a importância deste dado em que, entre os casos de hospitalização com SRAG por COVID-19, a maioria dos jovens estavam com obesidade.

Além disso, o estudo de Discacciati e colaboradores (2022) observou alta prevalência de pacientes brasileiros com obesidade e SRAG por COVID-19 no Sudeste, mas a análise diferencial do presente estudo destacou que as regiões Norte e Nordeste tiveram maior proporção de óbitos dentre os casos de hospitalização e que pacientes com obesidade residentes da região Norte apresentaram maior chance para mortalidade por COVID-19. Segundo dados do VIGITEL de 2019, as regiões Centro-Oeste (21%) e Norte (20,8%) apresentaram, em média, as maiores prevalências de obesidade no Brasil, enquanto que Nordeste e Sudeste apresentaram proporção semelhante em torno de 19,8% (BRASIL, 2020a). Dados do censo demográfico do IBGE de 2019 apontaram para maior proporção de pessoas da etnia preta na região Nordeste (11,9%), seguida das regiões Sudeste (9,9%) e Centro-Oeste (9,2%), enquanto que a maior prevalência de pessoas declaradas pardas ocorreram nas regiões Norte (72,2%) e Nordeste (62,5%). Por fim, a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNADC) de 2019 mostrou que mais da metade (56,2%) do número de brasileiros analfabetos se concentram na região Nordeste e eram da etnia preta ou parda (IBGE, 2020).

Nesse contexto, McGowam e Bambra (2022) levantam uma discussão acerca de iniquidades sociais e em saúde. Especificamente, os autores relatam sobre vulnerabilidade, transmissão, exposição e susceptibilidade desiguais entre as pessoas, de modo geral, que foram acometidas pela COVID-19. Esta desigualdade significa maior risco de mortalidade em áreas socioeconomicamente desfavorecidas devido ao elevado fardo de determinantes sociais da saúde, como por exemplo, área de residência, desemprego, condições de trabalho, acesso à atendimentos em saúde, segurança alimentar, fatores psicológicos e comportamentais. Sobre segurança alimentar, evidências apontam que em regiões brasileiras de baixa renda per capita, especialmente Norte e Nordeste, há maior acesso da população a alimentos ultraprocessados, com baixa qualidade nutricional (ALVES et al., 2020; SOUZA OLIVEIRA et al., 2022). Nesse sentido, deficiências nutricionais podem co-existir em indivíduos com obesidade de modo que também afeta sua resposta imunológica contra doenças infecciosas (ASTRUP; BÜGEL, 2019). Alves e colaboradores (2020) ressalta que o excesso de peso está diretamente associado a uma conjuntura complexa de fatores sociais e econômicos. Corroborando com estes dados, uma

revisão sistemática englobando estudos de diversos países evidenciou maior risco para infecção, hospitalização e mortalidade por COVID-19 entre regiões geográficas de baixa renda per capita, assim como, entre grupos étnicos minoritários e de baixo nível educacional (KHANIJAHANI et al., 2021). Além disso, a etnia não hispânica negra nos Estados Unidos foi a mais afetada em termos de mortalidade na primeira onda da pandemia por COVID-19 (LUNDBERG et al., 2023).

Estas questões demográficas e socioeconômicas são elementos essenciais que culminam em problemas de saúde pública, afetando a prevalência de casos, a gravidade no internamento hospitalar e as taxas de mortalidade nas doenças, especialmente doenças infecciosas, como já documentado previamente na pandemia do vírus Influenza H1N1 (RUTTER et al., 2012), do vírus Ebola (FALLAH et al., 2015) e Zika vírus (SOUZA et al., 2018). Além disso, a vulnerabilidade desigual reflete risco aumentado de mortalidade devido à elevada presença de doenças crônicas não-transmissíveis, a exemplo da obesidade (MCGOWAN; BAMBRA, 2022), como observado no presente estudo. Os resultados aqui apresentados reforçam, portanto, a necessidade de investigar as populações estudadas nas áreas de saúde, a fim de interpretar e orientar políticas públicas eficientes de curto e longo prazo.

Outra característica adicional do presente estudo foi identificar que os pacientes que necessitaram de tratamento em UTI e utilizaram suporte ventilatório invasivo também apresentaram elevada proporção de óbito, o que corrobora com o estado grave destes pacientes. Outros estudos, incluindo uma meta-análise recente publicada na base de dados *Cochrane*, confirmam maior chance de uso de ventilação mecânica invasiva por pacientes com obesidade com SRAG (SAWADOGO et al., 2022; SIMONNET et al., 2020; TADAYON NAJAFABADI et al., 2023). Por outro lado, entre os pacientes com obesidade sobreviventes do presente estudo, 61,1% utilizaram suporte ventilatório não invasivo. Contudo, a mortalidade associada ao uso de suporte ventilatório invasivo é controversa (NI et al., 2017; ZHAO et al., 2018). Uma avaliação longitudinal de 1.099 pacientes com SRAG por COVID-19 em uso de suporte ventilatório invasivo e tratamento em UTI mostrou que a ventilação pulmonar com baixo volume corrente e posição prona é indicada de forma protetora nesta população, especialmente pelo risco aumentado de atelectasia, quando o suporte ventilatório não-invasivo não é possível (SCHAVEMAKER et al., 2021). No entanto, indivíduos obesos poderiam ser menos pronados e as condições dos leitos podiam ser menos favoráveis à manutenção destes indivíduos em tratamento uma vez que havia carência de recursos, leitos e profissionais durante a pandemia da COVID-19.

A elevada expressão da ECA-2 no tecido adiposo, favorecendo a disseminação e a carga viral no organismo, bem como a inflamação de baixo grau associada à obesidade, podem justificar a rápida progressão da COVID-19 e complicações respiratórias nesta população, contribuindo para a necessidade e riscos associados ao suporte ventilatório invasivo (ALARCON et al., 2021; DE JONG; CHANQUES; JABER, 2017; FAVRE et al., 2021; SACCON et al., 2022). Além disso, pacientes com obesidade com insuficiência respiratória e hiperinflamação estão vulneráveis a infecções secundárias, especialmente bacterianas, aumentando a gravidade do paciente na COVID-19 (GAO et al., 2020; LÓPEZ-HERRERO et al., 2023). Deve-se também considerar o treinamento de profissionais e condições disponíveis na terapia intensiva para manuseio dos pacientes com obesidade sob uso de suporte ventilatório invasivo durante o primeiro ano de pandemia da COVID-19, o que pode favorecer complicações hospitalares.

Ressalta-se que a pandemia da COVID-19 causou uma sobrecarga nos sistemas de saúde pública, principalmente no Brasil, fazendo com que essa população possa não ter recebido tratamento no momento adequado. Além disso, pacientes com obesidade podem necessitar de maior tempo de tratamento na UTI e suporte ventilatório, como observado em outros estudos (TADAYON NAJAFABADI et al., 2023; ZHAO et al., 2018). Diante disso, esses dados destacam a importância do acompanhamento individualizado desta população, bem como a necessidade de recursos de saúde, pois tem sido observado um aumento progressivo na prevalência da obesidade no Brasil e no mundo (WHO, 2020b).

No presente estudo, dentre todas as comorbidades relatadas, apenas a doença renal crônica permaneceu associada a maior chance de mortalidade. Na COVID-19, a lesão renal aguda esteve frequentemente presente entre os casos mais graves e entre as complicações hospitalares associadas à mortalidade nesta doença, independentemente da existência prévia de doença renal crônica (TANTISATTAMO et al., 2022). Uma meta-análise evidenciou que a obesidade é um fator de risco independente para injúria renal na COVID-19 (ZHANG et al., 2023). A obesidade, por sua vez, pode sobrecarregar as funções renais devido a disfunções no metabolismo glicêmico e de ácidos graxos, além da presença de inflamação crônica de baixo grau (TSANKOV et al., 2021). Vale salientar que parte dessa população com obesidade também apresentava doença cardiovascular e/ou diabetes mellitus, as quais são comorbidades que também oferecem risco a este desfecho (ZHANG et al., 2023). Zhang e colaboradores (2023) também identificaram que a etnia preta é fator de risco para injúria renal na COVID-19. Os autores reforçam a discussão sobre iniquidades sociais e em saúde. No presente estudo, quando a obesidade se soma à doença renal crônica, a chance de mortalidade por COVID-19 aumenta

significativamente. Portanto, mais estudos são necessários para investigar os mecanismos alterados nesta população com obesidade na COVID-19 grave.

Finalmente, algumas limitações são reconhecidas. Não foi possível realizar análise quantitativa com o IMC, devido à proporção de dados faltantes, principalmente para indivíduos abaixo de 30 kg/m². Portanto, nota-se a importância da inclusão desses dados nos sistemas para melhorar o monitoramento epidemiológico no país. Além disso, é importante esclarecer qual o tipo de diabetes mellitus, assim como, a presença de infecções secundárias nas planilhas do SIVEP-Gripe, a fim de melhorar os serviços de triagem e o monitoramento. Com isso, reforça-se a importância da sistematização do sistema de saúde para facilitar e otimizar o acesso e produção de conhecimento a fim de agilizar tomadas de decisão nas políticas de saúde pública. Os resultados aqui apresentados referem-se exclusivamente a casos de hospitalização com SRAG por COVID-19 e não podem ser extrapolados para populações com obesidade não infectadas. Os resultados aqui apresentados não sugerem a obesidade como causa, mas sim como fator de risco para os desfechos clínicos de gravidade e mortalidade na COVID-19.

4.5 Conclusão

O presente estudo produzido a partir da investigação de um grande banco de dados que monitora casos de SRAG no Brasil conclui que a obesidade influencia sobre as hospitalizações por COVID-19, bem como, sobre a necessidade de tratamento intensivo e uso de suporte ventilatório na COVID-19. Os resultados apresentados sugerem a obesidade como fator de risco para a gravidade e mortalidade na COVID-19, especialmente em indivíduos jovens, de etnia parda ou preta, com doença renal crônica e/ou residentes nas regiões Norte e Nordeste.

5 CAPÍTULO III – Estudo 2: A obesidade em pacientes graves com COVID-19 tem um fenótipo imunológico inato distinto

5.1 Introdução

A pandemia de coronavírus de 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), teve consequências devastadoras na mortalidade e morbidade em todo o mundo. Embora a maioria dos pacientes apresentasse estados assintomáticos ou leves da doença, outros desenvolveram doença grave, frequentemente associada a inflamação excessiva e dificuldade respiratória (DAVITT et al., 2022; SOOD; BEDI, 2022).

O sistema imunológico inato tem o papel crucial de reconhecer o vírus e ativar vias inflamatórias, a fim de montar uma resposta antiviral eficaz para a eliminação do vírus (SCHULTZE; ASCHENBRENNER, 2021). A resposta imunológica adaptativa reflete o processo de aprendizagem do sistema de defesa do organismo com característica principal de especificidade aos agentes invasores e potencialização das respostas imunológicas inatas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). No entanto, evidências mostraram heterogeneidade na resposta imunológica na COVID-19 grave, a qual pode exibir fenótipos hiperinflamatórios e/ou imunossupressores em células efectoras (DAVITT et al., 2022; GARDUNO et al., 2023; GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020; PURBEY et al., 2023; SABBATINO et al., 2021).

Sugere-se que esta resposta imunológica alterada possa ser dependente do histórico de saúde do paciente (DAVITT et al., 2022) e os diferentes desfechos da infecção por SARS-CoV-2 podem ser influenciados por comorbidades preexistentes (GREWAL; BUECHLER, 2023; KHWATENG et al., 2021; ZULU et al., 2021). Assim, a detecção de biomarcadores e alterações imunológicas relacionadas à gravidade estão sendo estudadas para melhorar as triagens e tratamentos, especialmente em grupos vulneráveis à infecção por COVID-19, como a obesidade.

A obesidade é uma doença inflamatória crônica, a qual está associada ao aumento da admissão de pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) que necessitam de suporte respiratório, tempo de hospitalização prolongado, complicações hospitalares e é a comorbidade mais frequente entre casos graves e fatais de COVID -19 (BOOTH et al., 2021; DESSIE; ZEWOTIR, 2021; KLANG et al., 2020; PRANATA et al., 2021; ZHAO et al., 2020a). O SARS-CoV-2 interage essencialmente com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2)

para invadir as células, a qual é altamente expressa nos pulmões (ZHOU et al., 2022) e também na gordura visceral. Assim, o tecido adiposo em pacientes com obesidade pode contribuir para a desregulação das células imunológicas (FAVRE et al., 2021; KHWATENGGE et al., 2021; MARTÍNEZ-COLÓN et al., 2022; PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO et al., 2020; SACCON et al., 2022).

Na COVID-19, Santos e Silva e colaboradores (2021) encontraram 17 genes relacionados à disfunção imunológica da resposta inata em pulmões de autópsia de pacientes com obesidade, incluindo uma maior expressão do marcador supressor ligante de morte programada 1 (PD-L1, também conhecido como CD274), apresentação de antígeno (MHC classe II), sinalização de citocinas e migração de neutrófilos, como CXCR2 (CD182) e receptores efetores dependentes de anticorpos, como FCGR3A e FCG3B (CD16+). Eles também encontraram pouca ou nenhuma presença de neutrófilos em mais de 80% das seções de tecido pulmonar. Esses resultados não foram observados em pacientes não obesos e ocorreram independentemente da presença de hipertensão ou diabetes mellitus tipo 2 (SANTOS E SILVA et al., 2021).

Na ausência de qualquer infecção, a obesidade está associada à desregulação do metabolismo imunológico, especialmente em monócitos, macrófagos, neutrófilos, células *natural killer* (NK) e linfócitos T (ALARCON et al., 2021; ANDRADE et al., 2021; HONCE; SCHULTZ-CHERRY, 2019; JUNG; CHOI, 2014; KHWATENGGE et al., 2021; URIBE-QUEROL; ROSALES, 2022; ZULU et al., 2021). Complementarmente, entre vários marcadores imunológicos, o TREM-1, um receptor expresso principalmente na superfície dos neutrófilos, também tem sido estudado na COVID-19 e outras doenças inflamatórias crônicas como um alvo importante que contribui para a hiperinflamação (DE OLIVEIRA et al., 2022; DE SÁ RESENDE et al., 2021; TORRES-RUIZ et al., 2021). Além disso, o TREM-1 foi previamente associado à inflamação na obesidade, resistência à insulina e outras comorbidades associadas à obesidade (BRUSTOLIN et al., 2023; SUBRAMANIAN et al., 2017; TAMMARO et al., 2017).

No entanto, permanece em grande parte incerto se a resposta imunológica periférica está distintamente alterada em pacientes com obesidade com COVID-19 grave. Além disso, apesar de muitos esforços, a dinâmica e as alterações em marcadores imunológicos distintos associados a pacientes com obesidade infectados por SARS-CoV-2 não estão completamente elucidadas. Assim, este estudo teve como objetivo determinar os receptores de superfície relacionados à ativação, inflamação e atividades supressoras de monócitos periféricos, células

NK, neutrófilos de baixa densidade (LD) e alta densidade (HD) e linfócitos T em pacientes com e sem obesidade com COVID-19 grave e sua associação com marcadores clínicos de gravidade.

5.2 Casuística e Métodos

5.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo com análise transversal do fenótipo de células da resposta imunológica inata de pacientes hospitalizados com ou sem obesidade em estado grave por COVID-19.

Foram incluídos pacientes acima de 20 anos de idade diagnosticados com pneumonia associada à COVID-19, confirmada por um RT-qPCR positivo para SARS-CoV-2 e por achados típicos de imagem através da tomografia computadorizada do tórax. Além disso, os pacientes estavam em tratamento em UTI requerendo suporte de oxigênio invasivo. O estado grave foi confirmado de acordo com a orientação técnica da OMS para a COVID-19 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330854>). Estes pacientes foram recrutados em dois hospitais públicos de referência localizados em Aracaju (Sergipe), Brasil, entre 08 de setembro de 2020 a 10 de dezembro de 2020. Durante este período, indivíduos com obesidade ainda não haviam sido vacinados.

Todos os pacientes estavam sob uso de corticosteroides (dexametasona, metilprednisolona ou hidrocortisona) como tratamento de primeira linha para pacientes gravemente enfermos com COVID-19 seguindo as recomendações vigentes na época (MA et al., 2021; PRESCOTT; RICE, 2020; VAN PAASSEN et al., 2020). Não foi possível obter informações sobre dosagem dos medicamentos.

Os critérios de exclusão deste estudo foram: IMC de baixo peso ($IMC < 18,5\text{kg/m}^2$), portadores de qualquer tipo de câncer ou doença autoimune, gestantes e indivíduos que apresentaram problemas durante os experimentos de citometria de fluxo.

5.2.2 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 34240620.7.0000.5546 e número de acesso 4.168.255). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), documento em que consta a proposta, objetivos, procedimentos, riscos e relevância do estudo, foi aplicado diretamente com os pacientes ou com seus guardiães

legais. Os procedimentos deste estudo foram conduzidos de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, as recomendações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Brasil e as recomendações de Boas Práticas Clínicas estabelecidas pela Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (do inglês “International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use”, disponível em <https://ichgcp.net/>).

5.2.3 Variáveis clínicas

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes hospitalizados na mesma data da coleta de sangue. Foram coletadas informações sobre idade, IMC, valores absolutos do leucograma (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos frequência cardíaca) e hemograma (hemácias, hemoglobina, hematócrito e plaquetas), marcadores hepáticos (transaminase oxalacética ou TGO, transaminase pirúvica ou TGP, bilirrubina total e proteína C reativa), marcadores renais (ureia e creatinina séricas), marcadores eletrolíticos (sódio e potássio séricos), marcadores cardiorespiratórios de gravidade (frequência cardíaca, temperatura corpora e a relação entre pressão parcial de oxigênio e a fração de oxigênio inspirado ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) e medicamentos. Alguns pacientes somente tiveram informações disponíveis sobre marcadores hepáticos, eletrolíticos e cardiorrespiratórios dias antes da coleta de sangue e, portanto, estes pacientes ficaram com dados faltantes. A razão N/L foi calculada a partir da divisão dos valores absolutos de neutrófilos e linfócitos.

O IMC foi documentado por nutricionista da equipe hospitalar no momento da admissão, devido às condições iniciais da pandemia, precisou ser estimado. Este marcador antropométrico reflete a proporção do peso corporal em relação à estatura, especialmente em adultos e idosos, através da equação:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / (\text{altura})^2 (\text{m})$$

Com base na classificação estabelecida pela OMS, os pacientes incluídos neste estudo foram divididos em dois grupos: obesos (OB; $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e não obesos (N-OB; $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) ([WHO], 2020a).

5.2.4 Coleta de sangue

A coleta de sangue foi realizada pela equipe de enfermagem no início do turno da manhã dentro da rotina hospitalar. Foram coletados 12 mL de sangue venoso, sendo 8 mL obtidos em tubos à vácuo contendo EDTA e 4 mL obtidos em tubo à vácuo sem anticoagulante. Essa coleta foi obtida de todos os pacientes após a admissão na UTI. Em seguida, as amostras foram acondicionadas em isopor com gelo e transportadas o Laboratório de Biologia e Imunologia do Câncer e Leishmania (LABICEL), localizado no Departamento de Morfologia da Universidade Federal de Sergipe.

As amostras de sangue em tubo EDTA foram direcionados para os experimentos em citometria, enquanto que as amostras em tubo sem anticoagulante foram centrifugados (Universal 32R, Hettich, Buckinghamshire, England) a 1600 x g por 10 min a 25° C para a separação do soro e, em seguida, armazenado refrigerado a -80°C até o momento da análise (tópico 4.2.6).

5.2.5 Análise das populações de células imunológicas por citometria de fluxo

Para extrair as células imunológicas, o sangue fresco com EDTA foi diluído na proporção 1:1 com salina e, posteriormente, centrifugado (400 x g, 35 minutos, 25°C, sem freio e aceleração) com Ficoll-Paque PLUS TM (GE Healthcare, EUA). Após a centrifugação, duas nuvens foram detectáveis: a primeira constituída de células mononucleares (PBMC) e a segunda banda enriquecida por granulócitos ou células polimorfonucleares (PMN). Para os fins desse estudo, ambas as nuvens foram utilizadas e, com cuidado, estas nuvens foram sugadas e colocadas em tubos novos. Em seguida, as células mononucleares foram lavadas duas vezes com tampão fosfato-salino (PBS) a 400 x g por 10 minutos em temperatura a 4°C, com freio e aceleração em 7. As células da nuvem de granulócitos passaram por duas ou três etapas de lise, a fim de diminuir a proporção de hemácias contidas nessa amostra, para em seguida ser lavada com PBS (400 x g, 10 minutos, 15°C, freio e aceleração de 7).

Após estas lavagens, as células foram ressuspendidas em solução de bloqueio Fc contendo RPMI 1640 (Gibco, Carsbad, CA, USA) e suplementado com 2% de soro fetal de cabra e 2% de soro bovino fetal, a fim de bloquear as células para marcações inespecíficas. Estes tubos de células com Fc block ficaram incubadas à 4°C por 30 minutos. Posteriormente, as células foram contadas em microscópio e plaqueadas na quantidade de 1×10^6 por poço em placa de 96 poços, para posterior marcação dos receptores de superfície. As células mononucleares e granulócitos do sangue periférico foram incubadas com os respectivos

anticorpos monoclonais desenhados em painéis. Para caracterizar as populações de células estudadas, foram utilizados os anticorpos monoclonais descritos na Quadro 1.

Após incubação, as células foram lavadas mais duas vezes com tampão PBS e, então, foram fixadas com a adição de formaldeído nos poços por até 24 horas. Então, as células foram ressuspensas em PBS e centrifugadas (400 x g, 5 minutos, 4°C, freio e aceleração de 8). As amostras foram adquiridas no Citômetro de Fluxo Attune™ NxT usando o software versão 2.4 (Life Technologies, CA, EUA).

Os dados foram analisados usando o software FlowJo versão V10 (Treestar Inc, Ashland, EUA). A Figura 10 ilustra o passo-a-passo desde a obtenção das nuvens de células a partir das amostras de sangue periférico, conforme descrito anteriormente, seguindo para as estratégias utilizadas na seleção das populações celulares. A análise no FlowJo seguiu-se, consecutivamente, da delimitação das células únicas (*singlets*), células vivas e populações células de monócitos, linfócitos e neutrófilos a partir dos parâmetros de tamanho (*Forward Scatter Area*; FSC-A) e granulosidade (*Side Scatter Area*; SSC-A). Separadamente em painéis diferentes, foram selecionadas as células CD14+ na região dos monócitos, CD3+ para linfócitos, células CD3- para NK, CD11b+ e CD11c+ na região dos neutrófilos (STAATS et al., 2019). Dentro dessas delimitações em cada célula, os seguintes painéis foram analisados:

- Monócitos: CD80+CD163+HLA-DR+CD274+
- Células NK: CD11c+CD16+CD56+CD69+
- Neutrófilos: CD16+TREM-1+CD182+ e CD274+CD79+HLA-DR+
- Linfócitos T: CD4+CD8+CD28+CD279+CD152+

Os valores estatísticos disponíveis no software FlowJo foram usados para relatar a frequência relativa de cada população de células imunológicas e os valores de intensidade de fluorescência são relatados como MFI.

Quadro 1. Descrição dos anticorpos utilizados nos experimentos de citometria de fluxo.

Anticorpo	Fluorocromo	Clone	Fornecedor	Número do catálogo	Fator de diluição	População celular	Atividade relacionada ao receptor (BD BIOSCIENCES, 2011)
CD3	PE	HIT3a	BD	555340	1:40	NK e Linfócitos	Transdução de sinal entre células T
CD4	APC-H7	RPA-P4	BD	560158	1:150	Linfócitos	Subpopulação de células T auxiliares
CD8	PerCP-Cy 5.5	SK1	BD	341051	1:100	Linfócitos	Subpopulação de células T citotóxicas
CD11b	APC	ICRF44	BD	4330081	1:150	Neutrófilos	Adesão celular
CD11c	PerCP-Cy 5.5	B-ly6	BD	565227	1:30	NK e Neutrófilos	Interação entre células durante respostas inflamatórias
CD14	PerCP-Cy 5.5	M5E2	BD	561116	1:200	Monócitos	Atua com o receptor do tipo <i>Toll</i> 4
CD16	FITC	3G8	BD	555406	1:30	NK	Fagocitose ou citotoxicidade dependente de anticorpo
CD28	PE-Cyanine7	CD28.2	Invitrogen	25028942	1:200	Linfócitos	Células T jovens, fornece sinais co-estimulatórios para ativação e sobrevivência de células T, produção de IL-2
CD56	PE-Cyanine7	B159	BD	560916	1:100	NK	Adesão celular e atividade inflamatória
CD80	FITC	2D10.4	Invitrogen	11080942		Monócitos	Co-estimulação de células T, liga-se ao CD28 e CD152
CD152	PE	BNI3	BD	560939	1:40	Linfócitos	Inibição de células T, liga-se ao CD80 ou CD86
CD163	PE-Cyanine7	EBioGHI/61	Invitrogen	25163942	1:80	Monócitos	Depuração e endocitose de hemoglobina
CD182	PerCP-eFluor 710	EBio5EB-C7-F10	Invitrogen	46182942	1:100	Neutrófilos	Quimiotaxia, liga-se a IL-8
CD274	PE	MIH1	BD	557924	1:30	Monócitos	Atividade supressora sobre outras células, liga-se ao CD279
CD279	FITC	MIH4	BD	557860	1:40	Neutrófilos	Atividade de supressão com redução da interação entre células e resposta mediada por células T, liga-se ao CD274
HLA-DR	Alexa Fluor 700	LN3	Invitrogen	56995642	1:80	Monócitos e Neutrófilos	Apresentação de antígeno a células T
TREM-1	PE	TREM-26	BioLegend	314906	1:200	Neutrófilos e Linfócitos	Amplificação da resposta inflamatória

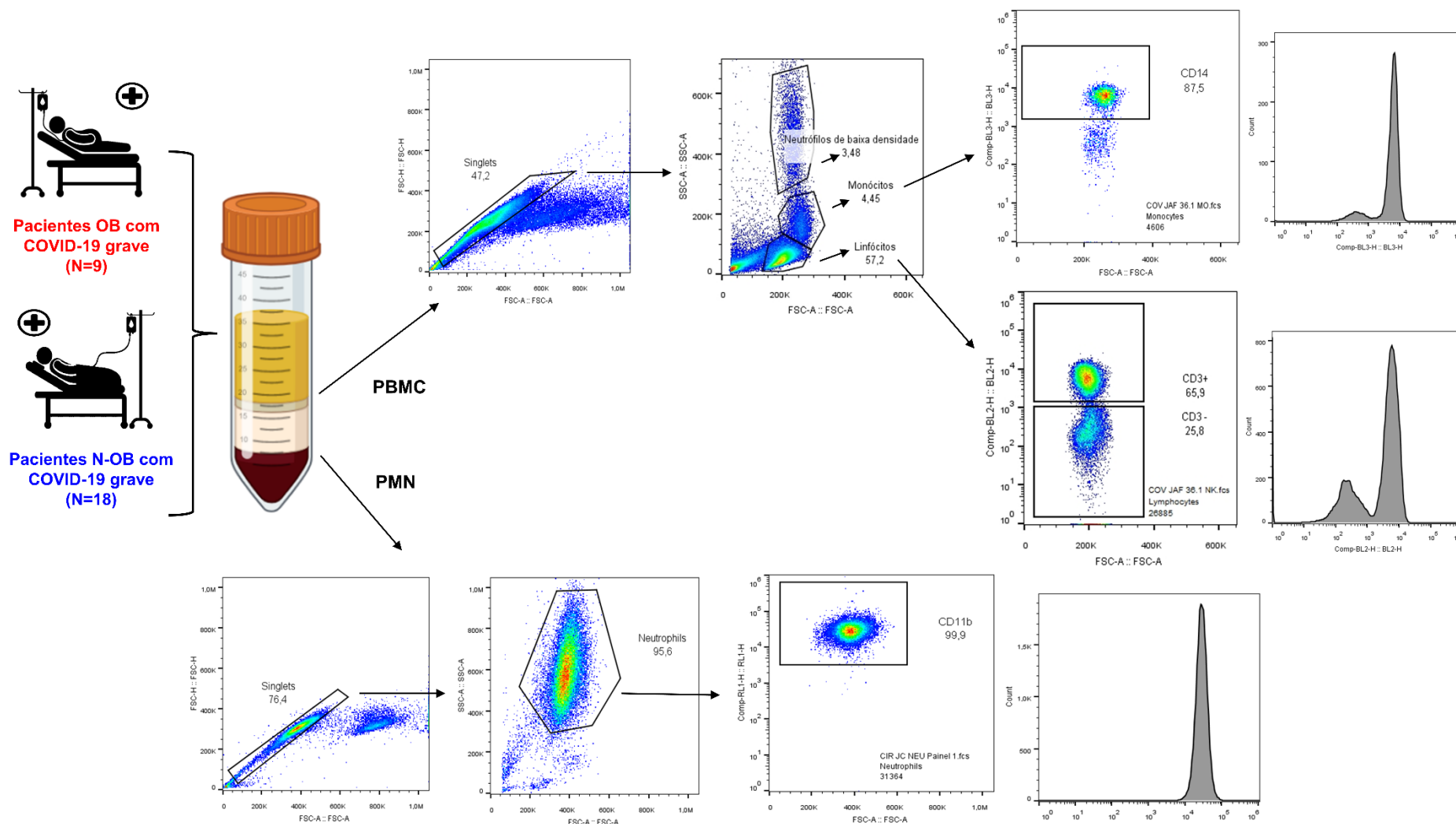


Figura 10. Estratégias de seleção das populações de células imunológicas. De cada grupo foi coletado uma mostra de sangue periférico, que ainda, fresco, foi direcionado para as etapas de extração de células imunológicas por citometria de fluxo. Após aquisição das amostras, os dados foram encaminhados para análise em Flow Jo conforme ilustrado na figura. Legenda: PBMC: células mononucleares do sangue periférico, PMN: células polimorfonucleares, N: número amostral, OB: obesos, N-OB: não-obesos.

5.2.6 Análise de marcadores inflamatórios no plasma e soro

A forma solúvel do TREM-1 (sTREM-1, R&D systems, Minneapolis, EUA) e as concentrações da interleucina 6 (IL-6, Invitrogen, ThermoFisher, Waltham, EUA) foram avaliados no soro utilizando kits de ensaios imunoenzimáticos (ELISA), seguindo as instruções dos fabricantes. Ao final, as placas foram lidas em um espectrofotômetro Epoch BioTek (Agilent, Luzern, Suíça).

5.2.7 Análises estatísticas

Primeiramente todos os dados foram testados quanto a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e, de acordo com a distribuição dos dados, os mesmos foram apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartis (25% - 75%). Em seguida, o teste T de *Student* com correção de Welch ou teste de Mann-Whitney foi aplicado a fim de investigar diferenças nas variáveis de caracterização entre os grupos OB e N-OB. Posteriormente, o coeficiente R de *Spearman* foi aplicado para avaliar a existência de correlação entre o IMC e as concentrações periféricas das células imunológicas estudadas (monócitos, NK, linfócitos e neutrófilos).

Para descobrir diferenças significantes na frequência ou expressão dos receptores celulares e/ou fenótipos imunológicos entre os grupos OB e N-OB foram aplicados testes múltiplos de Mann-Whitney, seguidos pelo teste de Benjamin, Krieger e Yekutieli *False Discovery Rate*. O gráfico de vulcão (*volcano plot*) destaca as variáveis imunológicas que diferenciaram os grupos. No momento da coleta de dados, estávamos lutando contra a primeira onda de infecção por SARS-CoV-2 e a frequência de pacientes com obesidade admitidos nos hospitais incluídos no estudo eram principalmente mulheres e mais velhos do que os pacientes não obesos. Assim, para aquelas comparações que mostraram diferença significativa entre os grupos OB e N-OB, a distribuição dos dados foi transformada em log e uma regressão linear foi aplicada com idade e sexo como cofatores. Além disso, dentro do grupo OB, pacientes mais jovens (< 65 anos) e mais velhos (> 65 anos) foram comparados usando o teste T de *Student* com correção de Welch ou teste de Mann-Whitney para explorar se existem diferenças relacionadas à idade. O gráfico do mapa de calor (*heatmap*) foi utilizado para visualizar essas comparações.

Para analisar se a expressão de receptores e fenótipos esteve distintamente associada a marcadores clínicos, principalmente leucograma, hemograma e marcadores inflamatórios (IL-6 e sTREM-1) foi aplicado o coeficiente de correlação de *Spearman* devido à presença de dados não-paramétricos. Não foi possível testar a correlação entre os marcadores imunológicos e outros marcadores clínicos, especialmente hepáticos (TGO, TGP, bilirrubina e PCR) e renais (creatinina e ureia séricas), bem como avaliar a associação destes marcadores com os desfechos clínicos, devido ao número de dados faltantes para estas variáveis. Correlações fortes foram consideradas quando o coeficiente R de *Spearman* foi $\leq -0,70$ ou $\geq 0,70$.

O nível de significância assumido para as análises foi de 5%. As análises estatísticas e os figuras foram desenvolvidas no software GraphPad Prism versão 9.4 (San Diego, EUA) e no R Studio versão 4.1.2.

5.3 Resultados

Todos os pacientes com COVID-19 incluídos neste estudo foram tratados em UTI e os dados clínicos apresentados na Tabela 3 destacam o estado crítico de ambos os grupos. O IMC e a idade foram significantemente diferentes entre os grupos ($p < 0,01$). Um paciente OB apresentou obesidade classe III (IMC > 40 kg/m²; Figura 11A), e cinco pacientes N-OB apresentaram sobrepeso (IMC entre 25 – 29,9 kg/m²; Figura 11A). Cinco pacientes OB (55,5%) e quatro N-OB (22,2%) tinham mais de 65 anos. Um paciente OB e um paciente N-OB eram tabagistas habituais. Além disso, pacientes OB apresentaram temperatura corporal maior no dia da coleta de sangue em comparação aos pacientes N-OB ($p = 0,03$). Também foi observado que as concentrações dos monócitos periféricos foram significantemente menores nos pacientes OB em comparação aos pacientes N-OB ($p = 0,03$; Tabela 3). Em concordância, estas concentrações estiveram negativamente correlacionadas com o IMC, conforme observado na Figura 11B.

Do mesmo modo, a frequência de linfócitos totais CD3+ da circulação periférica esteve negativamente associado com o IMC (Figura 11E). Ao contrário, a frequência de células NK e de neutrófilos CD11b+ foram positivamente correlacionados com o IMC (Figura 11C e 11D, respectivamente). Diante disso, o próximo passo foi analisar os dados da citometria de fluxo e as comparações múltiplas detectaram diferenças significantes entre os grupos, conforme apresentado na Figura 12A.

Tabela 3. Caracterização dos pacientes com COVID-19 em estado grave.

	Sem obesidade (IMC < 30; n = 18)	Com obesidade (IMC ≥ 30; n = 9)	Referência de normalidade
Características gerais			
Mulheres, n (%)	9,00 (42,85)	7,00 (77,78)	-
Idade, anos	50,67 ± 20,62	67,67 ± 11,08 *	-
IMC, kg/m ²	23,64 ± 1,85	34,56 ± 3,63 *	18,50 – 24,90
Histórico de saúde			
Hipertensão, n (%)	6,00 (33,33)	3,00 (33,33)	-
DCV, n (%)	1,00 (5,55)	1,00 (11,11)	-
DM tipo 2, n (%)	3,00 (16,66)	4,00 (44,44)	-
DPOC, n (%)	1,00 (5,55)	1,00 (11,11)	-
DHC, n (%)	1,00 (5,55)	0,00 (0,00)	-
DRC, n (%)	0,00 (0,00)	2,00 (22,22)	-
Dados laboratoriais			
Eritrócitos, x10 ⁶ /uL	3,19 [2,83 – 3,51]	3,50 [3,17 – 3,66]	3,90 – 5,20
Hemoglobina, g/dL	8,88 ± 1,17	9,23 ± 1,06	11,70 – 15,70
Hematócrito, %	26,24 ± 4,12	28,71 ± 4,97	36,00 – 47,00
Plaquetas, x10 ³ /uL	218,60 ± 141,00	184,30 ± 117,20	150,00 – 450,00
Leucócitos totais, x10 ³ /uL	13,10 [9,65 – 25,13]	13,79 [12,21 – 18,18]	4,00 – 11,00
Neutrófilos, %	83,23 ± 10,17	85,30 ± 9,75	40,00 – 70,00
Neutrophils (abs), x10 ³ /uL	11,23 [7,45 – 22,99]	11,80 [9,60 – 16,18]	1,60 – 8,00
Eosinófilos, %	0,72 [0,18 – 2,97]	1,80 [0,20 – 5,06]	1,00 – 5,00
Basófilos, %	0,40 [0,28 – 0,66]	0,50 [0,40 – 0,67]	0,00 – 1,00
Linfócitos, %	6,64 [2,05 – 14,40]	3,94 [2,67 – 9,57]	20,00 – 40,00
Linfócitos (abs), x10 ³ /uL	1,20 [0,32 – 1,77]	0,55 [0,51 – 1,63]	0,90 – 4,00
Monócitos, %	4,90 [2,08 – 6,86]	1,40 [1,30 – 3,80] *	2,00 – 12,00
Razão N/L ^{&}	12,23 [5,34 – 45,51]	23,39 [5,08 – 34,49]	-
PaO ₂ /FiO ₂ ^{&}	178,90 [155,10 – 220,00]	150,80 [119,40 – 193,40]	450,00 – 500,00
Temperatura °C	37,00 [37,00 – 37,20]	37,80 [37,40 – 38,00] *	36,00 – 36,90
TGP, U/L	41,17 ± 18,27	30,25 ± 19,65	7,00 – 55,00
TGO, U/L	40,00 ± 17,12	30,25 ± 15,44	8,00 – 48,00
Ureia sérica, mg/dL	79,50 [38,50 – 120,30]	94,00 [57,00 – 99,50]	10,00 – 45,00
Creatinina sérica, mg/dL	1,11 [0,65 – 1,95]	0,71 [0,57 – 0,93]	0,60 – 1,20
Sódio sérico, mEq/L	136,10 [135,80 – 142,00]	146,80 [132,10 – 149,00]	135,00 – 145,00
Potássio sérico, mEq/L	4,61 [3,58 – 4,95]	4,10 [3,57 – 5,08]	3,50 – 5,50
Razão Na/K ^{&}	30,93 [26,85 – 38,87]	34,09 [26,12 – 41,73]	-
Bilirrubina total, mg/dL	0,41 ± 0,24	0,45 ± 0,29	0,30 – 1,00
Marcadores inflamatórios			
PCR, mg/dL	108,50 [82,75 – 159,50]	99,80 [66,78 – 130,80]	< 0,80
IL-6, pg/mL	52,98 ± 35,99	33,35 ± 10,32	1,50 – 7,00
sTREM-1	403,00 [138,90 – 763,70]	631,70 [184,40 – 719,90]	-
Desfecho clínico			
Dias em tratamento com corticoesteróide	7,00 [4,25 – 22,50]	15,00 [2,00 – 33,00]	-

Os dados são apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil 25% - 75% de acordo com a distribuição de normalidade. Legenda: UTI: unidade de terapia intensiva; DCV: doença crônica cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DHC: doença hepática crônica; abs: valores absolutos; Razão N/L: razão entre número absolutos de neutrófilos por linfócitos; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; PCR: proteína C reativa; Razão Na/K: razão entre número absolutos de sódio por potássio; IL-6: interleucina 6; sTREM-1: forma solúvel do receptor desencadeador expresso nas células mieloides 1. A porcentagem de leucócitos foi calculada de acordo com o total de leucócitos de cada paciente.[&] unidades arbitrárias.**p* < 0.05 pelo teste *T de Student* com correção de Welch ou teste de Mann-Whitney entre pacientes com e sem obesidade (OB vs N-OB).

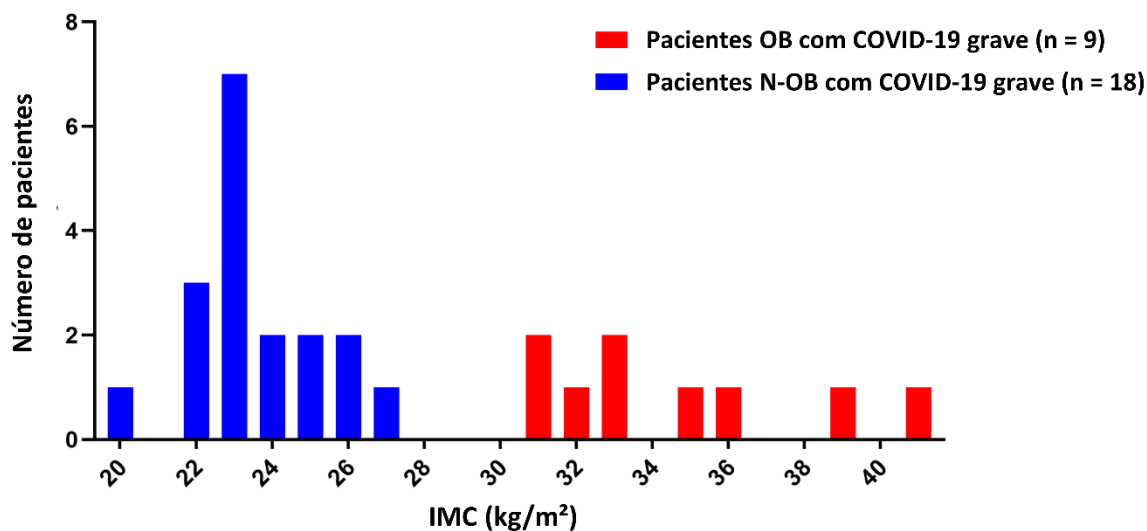
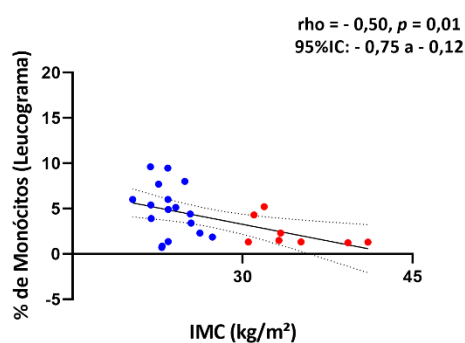
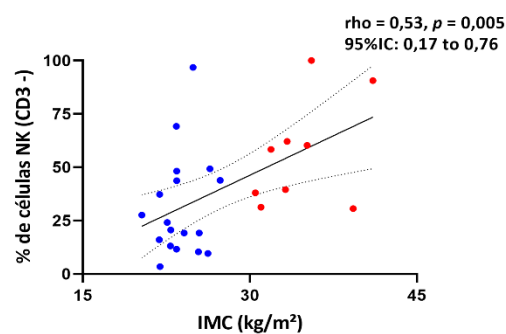
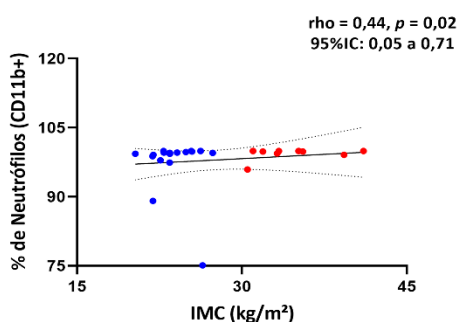
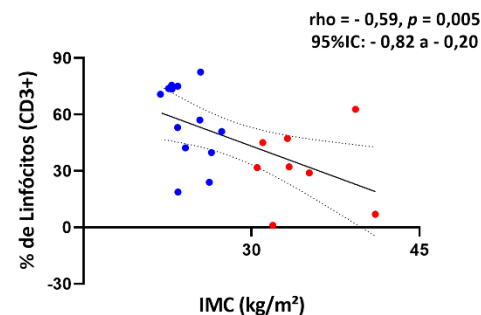
A**B****C****D****E**

Figura 11. Associação entre o índice de massa corporal (IMC) e a frequência de células imunológicas periféricas da resposta inata e adaptativa. O sangue periférico foi coletado de 27 pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2 (OB = 9 e N-OB = 18). Histograma da distribuição do IMC entre pacientes com COVID-19 (**A**). Correlação R de Spearman (ρ) entre o IMC e a frequência relativa (%) de monócitos avaliados pelo leucograma (**B**), células NK (**C**) neutrófilos (**D**) e linfócitos (**E**). Os pontos vermelhos representam pacientes com obesidade (OB) e os pontos azuis são pacientes não obesos (N-OB). Legenda: 95%IC: intervalo de confiança de 95%.

Em relação às células estudadas que fazem parte da resposta imunológica inata, os pacientes OB mostraram uma frequência significativamente maior de células NK ($p = 0,01$) e do fenótipo inflamatório CD11b+CD16+CD182+TREM-1+ em neutrófilos ($p = 0,01$) em comparação aos pacientes N-OB (Figuras 12B e 12D, respectivamente). Nesse sentido, a expressão de CD274 em monócitos ($p = 0,04$) e CD16 ($p = 0,03$) e TREM-1 ($p = 0,005$) em neutrófilos foi significativamente maior em pacientes OB em comparação a pacientes N-OB (Figura 12C).

Em relação às células estudadas que fazem parte da resposta imunológica adaptativa, foi detectada menor frequência periférica de linfócitos totais CD3+ ($p = 0,02$, Figura 12B). Dentro dessa população de linfócitos circulantes, observou-se menor frequência de linfócitos T citotóxicos jovens (CD8+CD28+, $p = 0,01$, Figura 12B), enquanto que foi detectada maior frequência de linfócitos T auxiliares expressando PD-1 (CD4+CD28+CD279+, $p = 0,04$; Figura 12E) em pacientes OB comparado a pacientes N-OB.

Quando esses resultados significantes foram ajustados para sexo e idade, apenas o fenótipo inflamatório dos neutrófilos (p -ajustado = 0,27) e a expressão de CD16 nos neutrófilos (p -ajustado = 0,09) deixaram de ser significativamente diferentes entre os grupos.

Para avaliar a possível influência da idade sobre o fenótipo das células imunológicas, também foram comparados pacientes jovens (< 65 anos) e idosos (> 65 anos) dentro do grupo OB. No entanto, não foram encontradas diferenças significantes em nenhuma variável imunológica ou clínica incluída neste estudo ($p > 0,05$). Para obter sensibilidade a um possível imunofenótipo associado à obesidade em pacientes graves com COVID-19, foi investigado se os receptores de superfície estavam distintamente associados aos marcadores clínicos em cada grupo estudado.

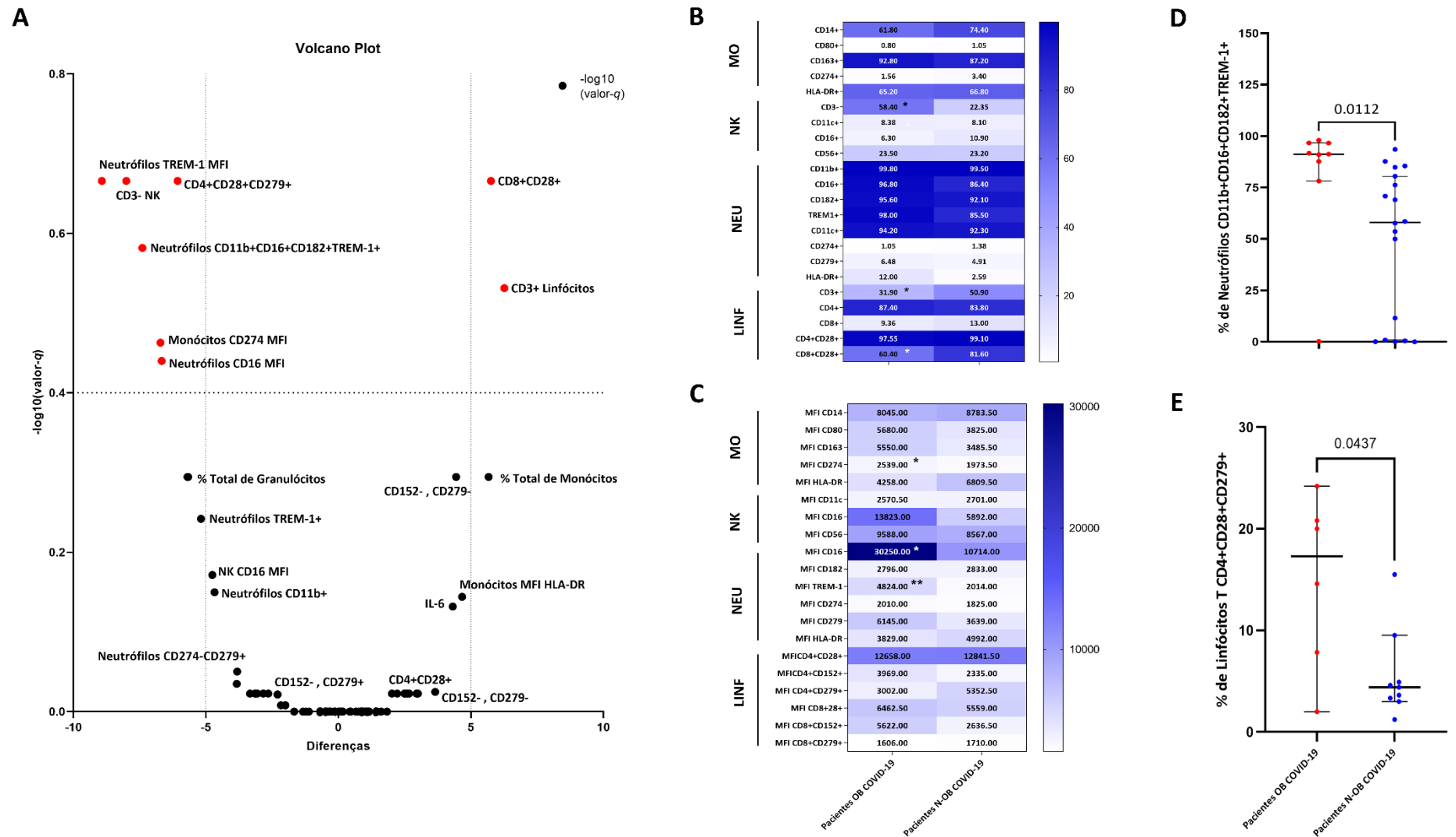


Figura 12. Pacientes com obesidade (OB) em estado grave de COVID-19 apresentaram diferenças na frequência e expressão dos receptores de superfície na resposta imunológica inata e adaptativa. Continuação na próxima página.

Figura 12 (continuação). Um gráfico de vulcão de 71 parâmetros não redundantes destaca marcadores imunológicos **(A)** (pontos vermelhos) que diferenciam pacientes graves OB de N-OB ($p < 0,05$; testes múltiplos de Mann-whitney com correção FDR). O mapa de calor demonstra maior frequência de células NK totais na circulação sanguínea e menor frequência de linfócitos totais (CD3+), especificamente linfócitos T CD8+CD28+ **(B)**. Houve maior expressão (por intensidade média de fluorescência; MFI) de CD274 em monócitos CD14+ e de CD16+ e TREM-1+ em neutrófilos CD11b+ **(C)** em pacientes graves com obesidade. A frequência do fenótipo inflamatório (CD11b+CD16+CD182+TREM-1+) nos neutrófilos foi maior em pacientes com obesidade em comparação com não obesos **(D)** e a frequência de linfócitos T CD4+CD28+CD279+ foi menor em pacientes com obesidade **(E)**. Os mapas de calor exibem as medianas de cada parâmetro, enquanto que os gráficos apresentados nas Figuras D e E também mostram os intervalos interquartis (25% - 75%). As comparações foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ entre OB e N-OB. Legenda: %: frequência relativa; MO: monócitos; NK: células *natural killer*; NEU: neutrófilos; LINF: linfócitos; MFI: intensidade média de fluorescência.

Os pacientes do grupo OB mostraram exclusivamente diversas correlações fortes entre os receptores de superfície de monócitos, células NK e neutrófilos e dados laboratoriais de rotina, como leucócitos, marcadores de células vermelhas e as concentrações séricas de IL-6 (Figura 13) e serão descritos a seguir.

Entre os receptores dos monócitos, o MFI do receptor CD163 correlacionou-se positivamente com as concentrações séricas de hemoglobina ($\rho = 0,72$, $p = 0,03$) e hematócrito ($\rho = 0,73$, $p = 0,02$). Além disso, a expressão do CD14+ em monócitos ($\rho = -0,77$, $p = 0,01$), bem como a frequência ($\rho = -0,83$, $p = 0,005$) e expressão ($\rho = -0,82$, $p = 0,007$) do HLA-DR nestas células estiveram negativamente associadas com leucócitos totais. O MFI do receptor HLA-DR também foi negativamente correlacionado com a frequência de neutrófilos no sangue ($\rho = -0,73$, $p = 0,02$).

Os receptores das células NK mostraram correlações com diferentes leucócitos. Por exemplo, células NK expressando CD11c em sua superfície correlacionaram-se negativamente com neutrófilos ($\rho = -0,93$, $p = 0,0002$) e positivamente com eosinófilos ($\rho = 0,73$, $p = 0,03$) e linfócitos ($\rho = 0,75$, $p = 0,02$). A razão N/L, marcador clínico de gravidade, também apresentou correlação negativa com esse receptor de superfície (CD11c, $\rho = -0,72$, $p = 0,03$). Ao contrário, a frequência de CD16+ nas células NK se correlacionou positivamente com os neutrófilos ($\rho = 0,80$, $p = 0,01$) e com a razão N/L ($\rho = 0,67$; $p = 0,04$), enquanto q₁₁₁ se correlacionou negativamente com os eosinófilos ($\rho = -0,78$, $p = 0,01$), linfócitos ($\rho = -0,78$, $p = 0,02$).

Diversos receptores de superfície dos neutrófilos HD foram associados a marcadores clínicos. Por exemplo, a expressão de CD16 correlacionou-se negativamente com as concentrações séricas de IL-6 ($\rho = -0,80$, $p = 0,01$). O MFI do receptor CD182 mostrou associação positiva com leucócitos totais ($\rho = 0,73$, $p = 0,03$), incluindo neutrófilos ($\rho = 0,73$, $p = 0,03$). Associações positivas também foram detectadas entre o MFI do TREM-1 com

monócitos ($\rho = 0,74$, $p = 0,02$), hemoglobina ($\rho = 0,80$, $p = 0,01$) e hematócrito ($\rho = 0,73$, $p = 0,02$). Além disso, a frequência de neutrófilos expressando o fenótipo inflamatório CD11b+CD16+CD182+TREM-1+ associou-se positivamente com leucócitos totais ($\rho = 0,75$, $p = 0,02$). A frequência de HLA-DR+ nos neutrófilos esteve positivamente correlacionada com eritrócitos ($\rho = 0,78$, $p = 0,01$), hemoglobina ($\rho = 0,80$, $p = 0,01$) e hematócrito ($\rho = 0,82$, $p = 0,007$). Finalmente, a expressão do PD-L1 (CD274) em neutrófilos foi associada positivamente com eritrócitos ($\rho = 0,81$, $p = 0,008$), enquanto a expressão de PD-1 (CD279) nessas células foi associada negativamente com neutrófilos ($\rho = -0,80$, $p = 0,01$) e positivamente com linfócitos circulantes ($\rho = 0,72$, $p = 0,03$).

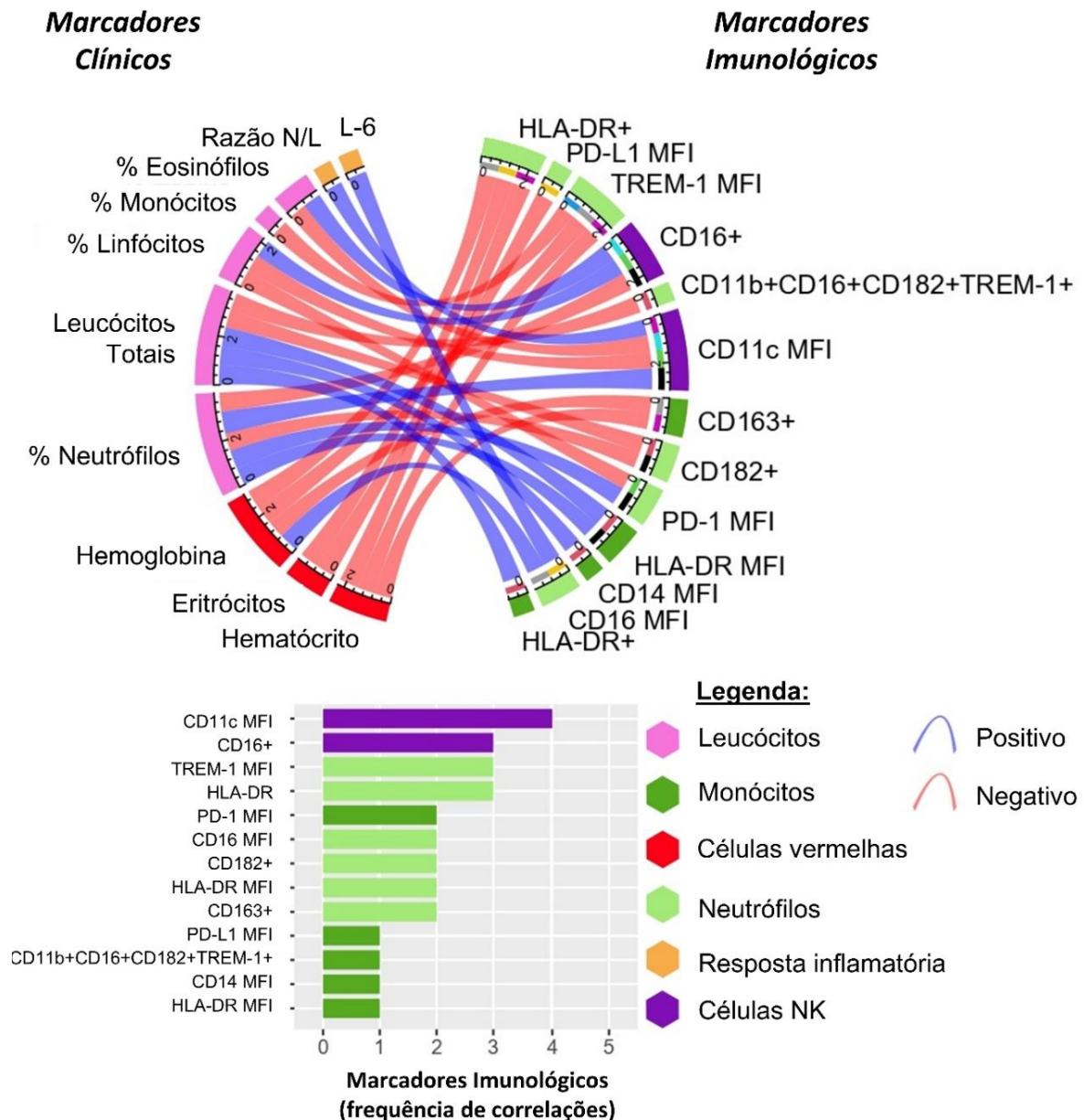


Figura 13. Marcadores imunológicos da resposta inata foram exclusivamente associados a marcadores clínicos de pacientes com obesidade em estado grave de COVID-19 ($n = 8$). Apenas correlações significantes ($p < 0,05$) e fortes ($\rho = < -0,70$ ou $> 0,70$) entre variáveis clínicas (lado esquerdo do círculo) e imunológicas (lado direito do círculo) foram incluídas. As cores das legendas indicam os parâmetros aos quais pertencem os marcadores clínicos e imunológicos. Esta figura foi criada no R *studio* com o *script* Circus. Logo abaixo dos círculos, há uma classificação da contagem de correlações de cada marcador imunológico. Legenda: %: frequência relativa; Razão N/L: razão neutrófilos para linfócitos; MFI: intensidade média de fluorescência; PD-L1: ligante de morte programado 1; PD-1: receptor de morte programado-1; IL-6: interleucina 6; TREM-1: receptor desencadeante expresso nas células mieloides 1; CD: diferenciação do conjunto de células; HLA-DR: receptor de superfície celular do complexo principal de histocompatibilidade classe II.

Por outro lado, o grupo N-OB apresentou menor número de correlações entre marcadores imunológicos e clínicos em comparação com o grupo OB (OB: 27 correlações *versus* N-OB: 17 correlações) e nenhuma correlação forte foi detectada. Por exemplo, apenas a frequência de CD80+ em monócitos esteve associada negativamente com eritrócitos ($\rho = -$

0,54, $p = 0,03$). Da mesma forma que no grupo OB, as células NK expressando CD16+ correlacionaram-se positivamente com neutrófilos HD ($\rho = 0,55$, $p = 0,03$) e a expressão de HLA-DR em neutrófilos esteve correlacionada positivamente com hemoglobina ($\rho = 0,57$, $p = 0,02$) e hematócrito ($\rho = 0,57$, $p = 0,02$). O MFI do CD182 associou-se positivamente com linfócitos ($\rho = 0,59$, $p = 0,01$) e negativamente com a razão N/L ($\rho = -0,53$, $p = 0,03$). Por fim, a frequência de CD16+ em neutrófilos HD associou-se positivamente com leucócitos totais ($\rho = 0,64$, $p = 0,007$). Linfócitos circulantes também foram associados positivamente com o MFI de TREM-1+ em neutrófilos ($\rho = 0,52$, $p = 0,04$).

5.4 Discussão

Os resultados deste estudo revelam marcadores imunológicos associados à obesidade, destacando-se atividades supressoras e inflamatórias relacionadas a diferentes subpopulações de leucócitos. Foi observado também que a obesidade pode impactar a resposta imunológica, mesmo na ausência de diferenças claras no estado clínico.

Kooistra e colaboradores (2021) avaliaram uma população semelhante de pacientes com COVID-19 com e sem obesidade. Os autores demonstraram que não houve diferença significativa entre os grupos a partir da análise de marcadores laboratoriais e de inflamação (IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , IP-10 e IL-10). Tanto os voluntários com obesidade do estudo de Kooistra quanto os pacientes do presente estudo apresentaram temperaturas corporais mais elevadas. O mecanismo da febre pode ser mediado por citocinas através do eixo IL-1/IL-6/PGE2, bem como pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) na superfície das células do sistema imunológico inato, a exemplo dos neutrófilos (DINARELLO, 2004). No presente estudo também foi detectada atividade inflamatória por neutrófilos, caracterizada pelo aumento da expressão de TREM-1, que atua em conjunto com o receptor *Toll-like 4* (TAMMARO et al., 2017), sugerindo que essas células podem contribuir para a maior temperatura observada em pacientes OB. Além disso, no presente estudo, foi encontrada associação significativa entre células imunológicas e o IMC, especialmente quando estas células foram determinadas por seus marcadores de superfície (CD3- para NK e CD11b+ para neutrófilos). Assim, este estudo reforça a importância da investigação do imunofenótipo nesta população com obesidade.

Alterações da função imunológica inata periférica foram documentadas em indivíduos com obesidade sem infecção, caracterizadas principalmente por monócitos não clássicos (DEVÊVRE et al., 2015), células NK com expressão citotóxica prejudicada e desequilibrada

de receptores ativadores e inibidores (ALARCON et al., 2021; BÄHR et al., 2020) e aumento de razão N/L com predomínio de atividade inflamatória por neutrófilos, em comparação a indivíduos sem obesidade (ALARCON et al., 2021; URIBE-QUEROL; ROSALES, 2022). Os pacientes do presente estudo com obesidade infectados pelo vírus SARS-CoV-2 apresentaram redução significativa de monócitos circulantes, que expressavam altos níveis de PD-L1, bem como uma maior frequência de células NK periféricas. Além disso, o fenótipo dos neutrófilos HD indica um aumento da atividade inflamatória.

De acordo, Grewal e Buechler (2023) demonstraram que as adipocinas, principalmente a leptina, a resistina e a galectina-3, estão intimamente envolvidas nas respostas periféricas de monócitos e neutrófilos, o que contribui para complicações durante o curso da COVID-19 em pacientes com obesidade. Os autores também destacam que a inflamação sistêmica em casos graves, observada por marcadores laboratoriais, mascara processos inflamatórios relacionados à obesidade, o que dificulta a eficácia do tratamento (GREWAL; BUECHLER, 2023). Portanto, apesar da gravidade comparável da doença entre os grupos OB e N-OB com COVID-19, é possível que os pacientes com obesidade apresentem um fenótipo imunológico da resposta inata distinto na COVID-19 grave.

De acordo com nosso estudo, Zulu e colaboradores (2021) observaram uma resposta imunológica inata anormal entre pacientes com COVID-19 com obesidade, principalmente uma correlação negativa entre o IMC e a frequência de monócitos periféricos. Estudos anteriores que investigaram amplamente o desenvolvimento da resposta imunológica na infecção por SARS-CoV-2 demonstraram que os monócitos sofrem alterações dinâmicas de acordo com a gravidade (GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020; LAING et al., 2020; QIN et al., 2021; WILK et al., 2020). Neste contexto, uma diminuição dos monócitos circulantes implica em funções menos eficazes e altamente supressoras na periferia (LAING et al., 2020; PARACKOVA et al., 2020; QIN et al., 2021), com uma resposta prejudicada à estimulação viral (PARACKOVA et al., 2020).

No presente estudo, ressalta-se que os monócitos da resposta periférica estavam expressando um fenótipo supressor (PD-L1+) e os linfócitos T auxiliares jovens expressando PD-1 (CD4+CD28+CD279+). Na literatura científica, foi previamente demonstrado que a regulação do eixo PD-L1/PD-1 é disfuncional em infecções crônicas, como HIV e os vírus da hepatite B e C (SCHÖNRICH; RAFTERY, 2019), bem como em casos graves de COVID-19 (SABBATINO et al., 2021). Em paralelo, uma redução de linfócitos T citotóxicos (CD8+CD28+) foi observada em pacientes com obesidade no presente estudo. De acordo com este resultado, foi observada redução de monócitos e linfócitos circulantes em pacientes com

obesidade em estudos prévios (CAI et al., 2020; MEHANNA et al., 2021; ZHANG et al., 2021; ZULU et al., 2021). Assim, especulamos que existe uma interferência na resposta imunológica periférica entre monócitos e células T auxiliares, o que é apoiado por estudos anteriores (AGRATI et al., 2020; BOST et al., 2021).

O eixo PD-L1/PD-1 é importante para o equilíbrio na ativação imunológica, contra células cancerígenas e evitando uma resposta hiperinflamatória das células citotóxicas. Os receptores CD152 e CD279 fazem parte do grupo de moléculas de regulação da atividade dessas células, inibindo suas funções, sendo o CD279 mais importante nessa regulação quando estas células são ativadas na circulação periférica (BUCHBINDER; DESAI, 2016). No entanto, a estimulação persistente pelo vírus reduz o número e a função das células T e as induz à exaustão (SCHÖNRICH; RAFTERY, 2019). No contexto da COVID-19, permanece pouco esclarecido sobre a resposta imunológica na condição grave, uma vez que os estudos não conduziram análises em grupos de risco, como pacientes com obesidade. Por um lado, foram identificados monócitos incapazes de atenuar a proliferação de células T (AGRATI et al., 2020; BOST et al., 2021), enquanto outros estudos demonstraram moléculas, como PD-1, reguladas positivamente em células da resposta adaptativa de pacientes críticos com COVID-19 que foram a óbito (KONG et al., 2020; SABBATINO et al., 2021).

Giamarellos-Bourboulis e colaboradores (2020) descobriram que dentro de um grupo de pacientes graves com insuficiência respiratória podem existir fenótipos opostos e, entre eles, monócitos com expressão reduzida de HLA-DR, que é o receptor importante na apresentação de antígenos aos linfócitos T. Em nosso estudo, a expressão desse receptor HLA-DR não foi diferente entre os grupos de COVID-19 grave ($p = 0,07$; Figura 12C), embora tenhamos encontrado uma associação negativa entre esse receptor de superfície em monócitos CD14+ com leucócitos totais e neutrófilos circulantes exclusivamente em pacientes com obesidade. Esses resultados destacam que a resposta imunológica pode ser influenciada pela obesidade, porém este presente estudo é um dos primeiros a evidenciar alterações associadas a esta comorbidade.

Curiosamente, uma frequência periférica significativamente maior de células NK totais foi observada em pacientes com obesidade do presente estudo e também foi relatada em obesidade grave sem infecções (BÄHR et al., 2020). Na COVID-19, estudos demonstraram o oposto com uma redução significativa, ou pelo menos sustentada, na frequência de células NK associada à gravidade da COVID-19 (GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020; MAZZONI et al., 2020; WILK et al., 2020). A gravidade da COVID-19 influencia e pode reduzir as funções efectoras das células NK, o que pode explicar os achados heterogêneos

observados na literatura científica (BERGANTINI et al., 2021; GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020; MAZZONI et al., 2020; WILK et al., 2020). No entanto, estes achados permanecem controversos e, portanto, requerem maior investigação nesta população com obesidade.

A atividade de neutrófilos também pode coordenar a sinalização inflamatória em pacientes com obesidade com COVID-19 grave, conforme observado pela expressão significativamente maior de TREM-1 em neutrófilos HD. Em concordância, o fenótipo hiperinflamatório (CD11b+CD16+CD182+TREM-1+) foi positivamente associado aos leucócitos totais nesta população. Além disso, a associação negativa entre o receptor PD-1 (CD279) e a razão N/L corrobora com a predominância da atividade inflamatória pelos neutrófilos HD. Um estudo anterior incluindo pacientes com obesidade mostrou neutrófilos HD com fagocitose aumentada, aumento de radicais livres, degranulação e formação extracelular de neutrófilos (NET) em pacientes com COVID-19 grave (MCLEISH et al., 2022). É frequentemente relatado que os neutrófilos são mais elevados na COVID-19 grave contribuindo para danos teciduais com liberação de NET (MCKENNA et al., 2022; TORRES-RUIZ et al., 2021). Além disso, os resultados de outros estudos, incluindo o trabalho de Santos e Silva (2021), sugerem uma resposta disfuncional nestas células (MCLEISH et al., 2022; SANTOS E SILVA et al., 2021; URIBE-QUEROL; ROSALES, 2022). Por fim, a razão N/L também está implicada em doenças infecciosas (MCLEISH et al., 2022) e em doenças associadas à obesidade sem condição de infecção (KARAKAYA et al., 2019; URIBE-QUEROL; ROSALES, 2022).

Nos neutrófilos, o TREM-1 tem sido consistentemente investigado em doenças inflamatórias e infecciosas, uma vez que sua principal função é amplificar respostas inflamatórias (DE NOOIJER et al., 2021; DE OLIVEIRA et al., 2022; DE SÁ RESENDE et al., 2021). A expressão de TREM-1 juntamente com a expressão do receptor eliminador de haptoglobina-hemoglobina (CD163) em monócitos e HLA-DR em neutrófilos HD também foram positivamente associadas a parâmetros sanguíneos vermelhos no grupo com obesidade, o que pode indicar ativação relacionada ao dano endotelial. Na verdade, existe um risco maior de dano endotelial e complicações relacionadas nesta população (DRAGON-DUREY et al., 2021) e sugere-se que as células imunológicas inatas estejam envolvidas na coagulação e fagocitose dos glóbulos vermelhos no COVID-19 (MCLEISH et al., 2022; MORRISSEY et al., 2021). Os danos associados a padrões microbianos (DAMPs) também são observados com maior frequência em indivíduos com obesidade e, portanto, podem influenciar o fenótipo dos neutrófilos e a gravidade da COVID-19 (CHEN et al., 2020b; GUZMÁN-RUIZ et al., 2021).

Essas características gerais foram diferentes do grupo N-OB, como o CD182, correlacionado negativamente com a razão N/L e com o TREM-1. Assim, fortalece as diferentes respostas imunológicas entre os grupos, independentemente da gravidade comparável da doença.

Pinski e colaboradores (2021) demonstraram, por meio de análise transcricional e proteômica, genes regulados positivamente do sangue periférico associados à atividade inflamatória por neutrófilos em pacientes graves com COVID-19 com obesidade e diabetes. Este dado foi observado tanto jovens quanto idosos sob tratamento com corticosteroides (PINSKI et al., 2021), o que está de acordo com relatos anteriores (BOST et al., 2021; MCLEISH et al., 2022; PARACKOVA et al., 2020; SANTOS E SILVA et al., 2021). Os corticosteroides são amplamente utilizados como rotina na UTI para suprimir a inflamação em pacientes sob ventilação mecânica (MA et al., 2021; PRESCOTT; RICE, 2020; VAN PAASSEN et al., 2020).

Estudos anteriores relataram respostas diferentes de acordo com a gravidade e doenças crônicas, como a obesidade (MCLEISH et al., 2022; PARACKOVA et al., 2020; SANTOS E SILVA et al., 2021; SINHA et al., 2022). De acordo, já foi documentado que a obesidade pode prejudicar a resposta imunológica aos corticosteroides (LENGTON et al., 2022; SAVAS et al., 2017; SO et al., 2022; WANGBERG et al., 2022), bem como a eficácia de vacinas (DISCACCIATI et al., 2022; GREEN; BECK, 2017; KARA et al., 2022; NEIDICH et al., 2017; PIERNAS et al., 2022). Se existe um limiar de gravidade da doença no qual os corticosteroides são indicados ou uma resposta dose-dependente nesta população, são questões que permaneceram na literatura. Além disso, nos marcadores bioquímicos apresentados na tabela 1, observa-se que, em média, o TREM-1 é maior nos obesos. Sugere-se como hipótese a partir dos resultados desse estudo que este seja um marcador mais sensível neste público, visto que a IL-6 e PCR podem estar sendo influenciadas pelo uso dos corticosteroides. Assim, nossos resultados sustentam a necessidade de mais estudos visando a resposta imunológica nesta população.

Finalmente, algumas limitações são reconhecidas, pois não realizamos uma análise longitudinal e não obtivemos informações sobre sobrevivência ou morte de todos os pacientes, o que limita a nossa compreensão sobre se as células imunológicas dos pacientes OB respondem ao tratamento ou são disfuncionais. Além disso, a inclusão de um grupo de pacientes OB não infectados pelo SARS-CoV-2 e de um grupo saudável pode ampliar a compreensão da influência da obesidade na resposta imunológica. Como esse campo da imunidade é pouco explorado em pacientes com obesidade, são necessários mais estudos considerando os marcadores aqui avaliados. Nossos resultados apoiam a importância de investigar

profundamente a relação entre obesidade e imunologia, uma vez que existe uma importante associação de obesidade com mortalidade em COVID-19, mesmo em pacientes mais jovens (KLANG et al., 2020). No entanto, nossos achados devem ser cuidadosamente interpretados, pois refletem respostas imunológicas periféricas, além do nosso desenho observacional.

5.5 Conclusão

Em resumo, o IMC foi associado à frequência de monócitos, células NK e neutrófilos no sangue periférico em pacientes graves com COVID-19. A frequência de células NK periféricas, a expressão de PD-L1 em monócitos CD14⁺ e TREM-1 em neutrófilos CD11b⁺ HD foram os principais discriminadores entre pacientes OB e N-OB com COVID-19 grave, independentemente da idade e sexo. Além disso, vários receptores imunológicos inatos envolvidos na apresentação de antígenos (HLA-DR), fagocitose e resposta dependente de anticorpos (CD16), funções efectoras (CD11c), quimiotaxia (CD182), atividade supressora (PD-L1 e PD-1), inflamação (TREM-1) e depuração de hemoglobina (CD163) estiveram associadas a marcadores clínicos de gravidade exclusivamente em pacientes com obesidade.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos do primeiro estudo, a partir da investigação de uma grande base de dados de monitoramento de casos de SRAG no Brasil, demonstrou que a obesidade foi a terceira comorbidade mais frequente entre os casos de hospitalização com COVID-19 grave no Brasil no período pré-vacinação. A presença da obesidade nestes pacientes hospitalizados ofereceu maior chance para suporte ventilatório invasivo e não-invasivo, bem como tratamento em UTIs e mortalidade intra-hospitalar. Em congruência, mais de 50% dos pacientes com obesidade que não sobreviveram necessitaram de admissão em UTI e fazer uso de suporte ventilatório invasivo. Portanto, futuros estudos devem considerar marcadores de triagem que possam indicar melhor o estado de gravidade destes pacientes.

Evidenciou-se que a obesidade afetou, especialmente, indivíduos jovens, com etnia auto-declarada parda, analfabetos, pacientes com doença crônica renal e/ou residente na região Norte. Estes dados reforçam o impacto da obesidade em regiões socioeconomicamente menos favorecidas e colocando jovens como grupo de risco em doenças infecciosas. Com isso, é necessário melhor caracterização da composição corporal de pacientes com e, principalmente, sem obesidade e também em crianças e adolescentes. A inclusão do IMC, bem como outras medidas de distribuição de gordura corporal, além de uma melhor descrição sobre a presença de edemas, questões renais, formas de mensuração, entre outros, pode contribuir em melhores estratégias, métodos de triagem e tratamentos específicos para esse público. Deve-se ressaltar que a sistematização dos prontuários auxilia na velocidade de produção de conhecimento e elaboração de medidas de saúde pública.

O segundo estudo exibiu que, em casos graves de COVID-19, sob ventilação mecânica e tratamento em UTI, a obesidade esteve associada a um fenótipo imunológico distinto de pacientes sem obesidade. Este fenótipo foi caracterizado por monócitos com capacidade supressora, neutrófilos com atividade inflamatória aumentada, expansão de células NK, linfócitos T citotóxicos reduzidos e linfócitos T auxiliares expressando um fenótipo de exaustão em células jovens, independentemente da idade e sexo, e mesmo na ausência de diferenças claras nos parâmetros clínicos de rotina associados à gravidade. Em suma, observou-se maiores alterações e número de associações com marcadores de células da resposta inata. Considerando que os monócitos, especificamente macrófagos, são fundamentais no processo inflamatório associado ao desenvolvimento da obesidade, o presente estudo aponta a relevância de profundamente investigar esta célula em indivíduos com obesidade.

Assim, ambos os trabalhos corroboram para a influência da obesidade sobre aspectos epidemiológicos e imunológicos que podem impactar na evolução e recuperação de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Acredita-se que este presente trabalho agrega dados inovadores na área de imunologia neste público com obesidade, assim como, alerta para a distribuição de obesidade no Brasil e sua relação com fatores socioeconômicos durante a pandemia da COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (ABESO), A. B. PARA O E. DA O. E S. M. **Mapa da Obesidade**. Disponível em: <<https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>>. Acesso em: 6 jun. 2023.
- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].
- AGHILI, S. M. M. et al. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, v. 45, n. 5, p. 998–1016, 2021.
- AGRATI, C. et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19). **Cell Death & Differentiation**, v. 27, n. 11, p. 3196–3207, 8 nov. 2020.
- AL-KURAIISHY, H. M. et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. **International Immunopharmacology**, v. 104, p. 108516, mar. 2022.
- ALARCON, P. C. et al. Adipocyte inflammation and pathogenesis of viral pneumonias: an overlooked contribution. **Mucosal Immunology**, v. 14, n. 6, p. 1224–1234, nov. 2021.
- ALVES, C. E. et al. Food Acquisition in the Geography of Brazilian Obesity. v. 8, n. March, p. 1–9, 2020.
- ANDRADE, F. B. et al. The Weight of Obesity in Immunity from Influenza to COVID-19. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 11, p. 638852, 2021.
- ASTRUP, A.; BÜGEL, S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. **International Journal of Obesity**, v. 43, n. 2, p. 219–232, 6 fev. 2019.
- AUNE, D. 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**, p. i2156, maio 2016.
- BÄHR, I. et al. Obesity-Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 13 mar. 2020.
- BAQUI, P. et al. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 8, p. e1018–e1026, ago. 2020.

BAUTISTA-BECERRIL, B. et al. Immunothrombosis in COVID-19: Implications of Neutrophil Extracellular Traps. **Biomolecules**, v. 11, n. 5, 6 maio 2021.

BD BIOSCIENCES. **CD marker handbook**. Disponível em:

<bdbiosciences.com/eu/go/humancdmarkers>. Acesso em: 6 jun. 2023.

BERGANTINI, L. et al. NK and T Cell Immunological Signatures in Hospitalized Patients with COVID-19. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 3182, 15 nov. 2021.

BHARDWAJ, A. et al. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. **International Reviews of Immunology**, v. 41, n. 2, p. 171–206, 4 mar. 2022.

BOOTH, A. et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 16, n. 3, p. e0247461, 2021.

BOST, P. et al. Deciphering the state of immune silence in fatal COVID-19 patients. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1428, 5 mar. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes para a Atenção Especializada no Contexto da Pandemia de COVID-19**. Disponível em: <chrome-

extension://efaidnbmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/cartilhas/2021/diretrizes-da-atencao-especializada-no-contexto-da-pandemia-de-covid-19-30_07_2021-1.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2022.

BRASIL. **DATASUS**. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>>.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades e Estados**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/se/>>. Acesso em: 13 jun. 2023b.

BRASIL. **Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados** Brasília, 2020a.

BRASIL. **Brasil confirma primeiro caso da doença**. Disponível em:

<<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46435-brasilconfirma-primeiro-caso-de-novo-coronavirus>>. Acesso em: 10 maio. 2023b.

BRASIL. **COVID-19 no Brasil**. Disponível em:

<https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html>. Acesso em: 10 maio. 2023c.

BRASIL. **Guia rápido SIVEP-Gripe**. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2021/05/GUIA-RAPIDO-SIVEP-GRIFE-atualizado-em-maio_2021.pdf>. Acesso em: 10 maio. 2023.

- BRAUN, J. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. **Nature**, v. 587, n. 7833, p. 270–274, 12 nov. 2020.
- BRUSTOLIN, B. et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 deletion in mice attenuates high-fat diet-induced obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 9 jan. 2023.
- BUCHBINDER, E. I.; DESAI, A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 1, p. 98–106, fev. 2016.
- CAI, S.-H. et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 80, 29 dez. 2020.
- CAS. **American Chemical Society. O inimigo interno: como o SARS-CoV-2 usa nossas próprias proteínas para infectar nossas células.** Disponível em: <<https://www.cas.org/pt-br/resources/cas-insights/drug-discovery/covid-19-spike-protein>>. Acesso em: 13 jun. 2023.
- CASTRO, M. C. et al. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. **Science**, v. 372, n. 6544, p. 821–826, 21 maio 2021.
- CHEN, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 5, p. 2620–2629, 1 maio 2020a.
- CHEN, R. et al. HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for severe COVID-19. **Heliyon**, v. 6, n. 12, p. e05672, dez. 2020b.
- CHOI, J. H.; CHOI, S.-H.; YUN, K. W. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 37, n. 5, 2022.
- CHUA, R. L. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium–immune cell interactions identified by single-cell analysis. **Nature Biotechnology**, v. 38, n. 8, p. 970–979, 26 ago. 2020.
- CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. 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.
- COSTA, K. T. DA S. et al. Evaluation of the epidemiological behavior of mortality due to COVID-19 in Brazil: A time series study. **PLOS ONE**, v. 16, n. 8, p. e0256169, 12 ago. 2021.
- DAVITT, E. et al. COVID-19 disease and immune dysregulation. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 35, n. 3, p. 101401, set. 2022.
- DE JONG, A.; CHANQUES, G.; JABER, S. Mechanical ventilation in obese ICU patients:

from intubation to extubation. **Critical Care**, v. 21, n. 1, p. 63, 21 dez. 2017.

DE NOOIJER, A. H. et al. Increased sTREM-1 plasma concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19. **Bioscience Reports**, v. 41, n. 7, 2021.

DE OLIVEIRA, Y. L. M. et al. Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in COVID-19 and other viral pneumonias: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. **Inflammopharmacology**, v. 30, n. 3, p. 1037–1045, 28 jun. 2022.

DE SÁ RESENDE, A. et al. Potential role of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) in SARS-CoV-2 infection: First insights. **EXCLI journal**, v. 20, p. 722–723, 2021.

DE SOUZA ARAÚJO, A. A. et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in the poorest region of Brazil: results from a population-based study. **Epidemiology and Infection**, v. 149, p. e130, 18 maio 2021.

DE SOUZA, W. M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, v. 4, n. 8, p. 856–865, 31 jul. 2020.

DESSIE, Z. G.; ZEWOIR, T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 855, 21 ago. 2021.

DEVÊVRE, E. F. et al. Profiling of the Three Circulating Monocyte Subpopulations in Human Obesity. **The Journal of Immunology**, v. 194, n. 8, p. 3917–3923, 15 abr. 2015.

DI ANGELANTONIO, E. et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. **The Lancet**, v. 388, n. 10046, p. 776–786, ago. 2016.

DIAO, B. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 827, 2020.

DINARELLO, C. A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. **Journal of Endotoxin Research**, v. 10, n. 4, p. 201–222, 1 ago. 2004.

DISCACCIATI, M. G. et al. Why should obese youth be prioritized in COVID-19 vaccination programs? A nationwide retrospective study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 7, p. 100167, mar. 2022.

DONG, E.; DU, H.; GARDNER, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 20, n. 5, p. 533–534, maio 2020.

DRAGON-DUREY, M.-A. et al. Differential association between inflammatory cytokines and multiorgan dysfunction in COVID-19 patients with obesity. **PLOS ONE**, v. 16, n. 5, p.

e0252026, 26 maio 2021.

DUFFAUT, C. et al. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 384, n. 4, p. 482–485, jul. 2009.

EUROSURVEILLANCE EDITORIAL TEAM. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. **Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 25, n. 5, fev. 2020.

FALLAH, M. P. et al. Quantifying Poverty as a Driver of Ebola Transmission. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 12, p. e0004260, 31 dez. 2015.

FATHI, N.; REZAEI, N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. **Cell Biology International**, v. 44, n. 9, p. 1792–1797, 3 set. 2020.

FAVRE, G. et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. **Metabolism**, v. 115, p. 154440, fev. 2021.

FLEGAL, K. M. et al. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. **JAMA**, v. 309, n. 1, p. 71, jan. 2013.

GALLARDO-ZAPATA, J.; MALDONADO-BERNAL, C. Natural killer cell exhaustion in SARS-CoV-2 infection. **Innate Immunity**, v. 28, n. 6, p. 189–198, 22 ago. 2022.

GAO, F. et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. e72–e74, 1 jul. 2020.

GARDUNO, A. et al. Parallel Dysregulated Immune Response in Severe Forms of COVID-19 and Bacterial Sepsis via Single-Cell Transcriptome Sequencing. **Biomedicines**, v. 11, n. 3, p. 778, 3 mar. 2023.

GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. **Cell Host & Microbe**, v. 27, n. 6, p. 992–1000.e3, jun. 2020.

GREEN, W. D.; BECK, M. A. Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. Supplement_5, p. S406–S409, nov. 2017.

GREWAL, T.; BUECHLER, C. Adipokines as Diagnostic and Prognostic Markers for the Severity of COVID-19. **Biomedicines**, v. 11, n. 5, p. 1302, 27 abr. 2023.

GUZMÁN-RUIZ, R. et al. The potential role of the adipokine HMGB1 in obesity and insulin resistance. Novel effects on adipose tissue biology. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 536, p. 111417, out. 2021.

- HADJADJ, J. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science (New York, N.Y.)**, v. 369, n. 6504, p. 718–724, 7 ago. 2020.
- HERISHANU, Y. et al. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. **European journal of haematology**, v. 76, n. 6, p. 516–20, jun. 2006.
- HONCE, R.; SCHULTZ-CHERRY, S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 1071, 2019.
- HOPKINS, J. **Mortality analyses of COVID-19**. Disponível em:
<<https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>>. Acesso em: 6 jun. 2023.
- HOUVÈSSOU, G. M.; LEVENTHAL, D. G. P.; SILVA, E. V. DA. Obesity and COVID-19 in-hospital fatality in southern Brazil: impact by age and skin color. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 4, 10 fev. 2022.
- HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 6 mar. 2021.
- HULME, K. D. et al. Dysregulated Inflammation During Obesity: Driving Disease Severity in Influenza Virus and SARS-CoV-2 Infections. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. October, p. 1–25, 2021.
- HUTTUNEN, R.; SYRJÄNEN, J. Obesity and the risk and outcome of infection. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 3, p. 333–340, mar. 2013.
- IBGE. **PNAD Educação 2019**. Disponível em:
<<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/28285-pnad-educacao-2019-mais-da-metade-das-pessoas-de-25-anos-ou-mais-nao-completaram-o-ensino-medio>>. Acesso em: 19 out. 2023.
- ISHAK, A. et al. The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. **Gene**, v. 836, p. 146674, ago. 2022.
- JIMENO, S. et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 51, n. 1, 25 jan. 2021.
- JUNG, U.; CHOI, M.-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184–6223, 11 abr. 2014.
- KARA, Z. et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 Vaccines in People with Severe Obesity. **Obesity Surgery**, v. 32, n. 9, p. 2987–2993, 8 set. 2022.
- KARAKAYA, S. et al. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and its Relationship with Insulin

- Resistance in Obesity. **TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES**, 17 jan. 2019.
- KASPERSEN, K. A. et al. Obesity and Risk of Infection: results from the Danish blood donor study. **Epidemiology**, v. 26, n. 4, p. 580–589, jul. 2015.
- KASUGA, Y. et al. Innate immune sensing of coronavirus and viral evasion strategies. **Experimental & molecular medicine**, v. 53, n. 5, p. 723–736, maio 2021.
- KESHEH, M. M. et al. An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 2, 2 mar. 2022.
- KHANIJAANI, A. et al. A systematic review of racial/ethnic and socioeconomic disparities in COVID-19. **International Journal for Equity in Health**, v. 20, n. 1, p. 248, 24 nov. 2021.
- KHWATENG, C. N. et al. Immunometabolic Dysregulation at the Intersection of Obesity and COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 19 out. 2021.
- KLANG, E. et al. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. **Obesity**, v. 28, n. 9, p. 1595–1599, 2 set. 2020.
- KONG, Y. et al. Storm of soluble immune checkpoints associated with disease severity of COVID-19. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, p. 192, 7 dez. 2020.
- KOOISTRA, E. 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, 25 mar. 2021.
- KUPFERSCHMIDT, K. A divisive disease. **Science**, v. 370, n. 6523, p. 1395–1397, 18 dez. 2020.
- KUSNADI, A. et al. Severely ill patients with COVID-19 display impaired exhaustion features in SARS-CoV-2-reactive CD8 + T cells. **Science Immunology**, v. 6, n. 55, 8 jan. 2021.
- LAING, A. G. et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. **Nature Medicine**, v. 26, n. 10, p. 1623–1635, 1 out. 2020.
- LAUE, T. et al. Altered NK cell function in obese healthy humans. **BMC Obesity**, v. 2, n. 1, p. 1, dez. 2015.
- LEE, B.-C. et al. Adipose Natural Killer Cells Regulate Adipose Tissue Macrophages to Promote Insulin Resistance in Obesity. **Cell Metabolism**, v. 23, n. 4, p. 685–698, abr. 2016.
- LEE, J. S. et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. **Science immunology**, v. 5, n. 49, 10 jul. 2020.
- LENGTON, R. et al. Variation in glucocorticoid sensitivity and the relation with obesity. **Obesity Reviews**, v. 23, n. 3, 27 mar. 2022.

- LENZI, L. et al. Influenza pandêmica A (H1N1) 2009: fatores de risco para o internamento. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 1, p. 57–65, fev. 2012.
- LETKO, M.; MARZI, A.; MUNSTER, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 562–569, 24 fev. 2020.
- LI, Q. 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, 26 mar. 2020.
- LIAO, M. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 6, p. 842–844, 12 jun. 2020.
- LIU, Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. e6–e12, jul. 2020.
- LÓPEZ-HERRERO, R. et al. Epidemiology of bacterial co-infections and risk factors in COVID-19-hospitalized patients in Spain: a nationwide study. **European Journal of Public Health**, v. 33, n. 4, p. 675–681, 1 ago. 2023.
- LUMENG, C. N. Innate immune activation in obesity. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 34, n. 1, p. 12–29, fev. 2013.
- LUNDBERG, D. J. et al. COVID-19 Mortality by Race and Ethnicity in US Metropolitan and Nonmetropolitan Areas, March 2020 to February 2022. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 5, p. e2311098, 2 maio 2023.
- MA, S. et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 83, 21 fev. 2021.
- MACCIONI, L. et al. Obesity and risk of respiratory tract infections: Results of an infection-diary based cohort study. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 1–13, 2018.
- MANOLIS, A. S. et al. COVID-19 infection and body weight: A deleterious liaison in a J-curve relationship. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 15, n. 6, p. 523–535, nov. 2021.
- MARTÍNEZ-COLÓN, G. J. et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. **Science Translational Medicine**, v. 14, n. 674, 7 dez. 2022.
- MATHEW, D. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. **Science**, v. 369, n. 6508, 4 set. 2020.
- MAUCOURANT, C. et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease

- severity. **Science immunology**, v. 5, n. 50, 21 ago. 2020.
- MAZZONI, A. et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 9, p. 4694–4703, 4 ago. 2020.
- MCGOWAN, V. J.; BAMBRA, C. COVID-19 mortality and deprivation: pandemic, syndemic, and endemic health inequalities. **The Lancet Public Health**, v. 7, n. 11, p. e966–e975, nov. 2022.
- MCKENNA, E. et al. Neutrophils in COVID-19: Not Innocent Bystanders. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 1 jun. 2022.
- MCLAUGHLIN, T. et al. T-Cell Profile in Adipose Tissue Is Associated With Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Humans. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 12, p. 2637–2643, dez. 2014.
- MCLEISH, K. R. et al. Differential Functional Responses of Neutrophil Subsets in Severe COVID-19 Patients. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 31 maio 2022.
- MEHANNA, O. et al. Impact of Obesity and Its Associated Comorbid Conditions on COVID-19 Presentation. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. Volume 14, p. 409–415, jan. 2021.
- MERAD, M. et al. The immunology and immunopathology of COVID-19. **Science**, v. 375, n. 6585, p. 1122–1127, 11 mar. 2022.
- MERAD, M.; MARTIN, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 355–362, 17 jun. 2020.
- MICHELET, X. et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. **Nature Immunology**, v. 19, n. 12, p. 1330–1340, 12 dez. 2018.
- MOHAMMAD, S. et al. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? **Immunity & Ageing**, v. 18, n. 1, p. 1, 4 dez. 2021.
- MORRISSEY, S. M. et al. A specific low-density neutrophil population correlates with hypercoagulation and disease severity in hospitalized COVID-19 patients. **JCI Insight**, v. 6, n. 9, 10 maio 2021.
- NEIDICH, S. D. et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. **International Journal of Obesity**, v. 41, n. 9, p. 1324–1330, 6 set. 2017.
- NILSON, B. **The Lymphatic System: Innate and Adaptive Immunity**. Disponível em: <<https://www.visiblebody.com/blog/the-lymphatic-system-innate-and-adaptive-immunity>>. Acesso em: 14 jun. 2023.
- NILSON, E. A. F. et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema

Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, abr. 2020.

NIQUINI, R. P. et al. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 7, 2020.

NYBERG, S. T. et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. **The Lancet Public Health**, v. 3, n. 10, p. e490–e497, out. 2018.

O'SHEA, D.; HOGAN, A. E. Dysregulation of natural killer cells in obesity. **Cancers**, v. 11, n. 4, p. 1–12, 2019.

OU, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1620, 27 mar. 2020.

OU, X. et al. Antibody responses to COVID-19 vaccination in people with obesity: A systematic review and meta-analysis. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, v. 17, n. 1, 19 jan. 2023.

PARACKOVA, Z. et al. Disharmonic Inflammatory Signatures in COVID-19: Augmented Neutrophils' but Impaired Monocytes' and Dendritic Cells' Responsiveness. **Cells**, v. 9, n. 10, p. 2206, 29 set. 2020.

PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO, G. et al. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 28 jul. 2020.

PENG, Y. et al. Clinical Characteristics and Prognosis of 244 Cardiovascular Patients Suffering From Coronavirus Disease in Wuhan, China. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 19, 6 out. 2020.

PIERNAS, C. et al. Associations of BMI with COVID-19 vaccine uptake, vaccine effectiveness, and risk of severe COVID-19 outcomes after vaccination in England: a population-based cohort study. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, jul. 2022.

PINSKI, A. N. et al. Corticosteroid treatment in COVID-19 modulates host inflammatory responses and transcriptional signatures of immune dysregulation. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 110, n. 6, p. 1225–1239, 29 nov. 2021.

POPKIN, B. M. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 11, 26 nov. 2020.

PRANATA, R. et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose–

- response meta-analysis. **Diabetes & Metabolism**, v. 47, n. 2, p. 101178, mar. 2021.
- PRESCOTT, H. C.; RICE, T. W. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. **JAMA**, v. 324, n. 13, p. 1292, 6 out. 2020.
- PURBEY, P. K. et al. Mechanistic insight into the protective and pathogenic immune-responses against SARS-CoV-2. **Molecular Immunology**, v. 156, p. 111–126, abr. 2023.
- QIN, S. et al. Dynamic changes in monocytes subsets in COVID-19 patients. **Human Immunology**, v. 82, n. 3, p. 170–176, mar. 2021.
- RIBEIRO, A. F. et al. Risk factors for death from influenza a (H1N1)pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1–14, 2015.
- RODRÍGUEZ, C. P. et al. Peripheral Lymphocytes, Obesity, and Metabolic Syndrome in Young Adults: An Immunometabolism Study. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 16, n. 7, p. 342–349, set. 2018.
- ROGACEV, K. S. et al. Monocyte heterogeneity in obesity and subclinical atherosclerosis. **European Heart Journal**, v. 31, n. 3, p. 369–376, 1 fev. 2010.
- ROSSI, G. A. et al. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases. **Infection**, v. 48, n. 5, p. 665–669, 31 out. 2020.
- RTVELADZE, K. et al. Health and Economic Burden of Obesity in Brazil. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, p. e68785, 11 jul. 2013.
- RUTTER, P. D. et al. Socio-economic disparities in mortality due to pandemic influenza in England. **International Journal of Public Health**, v. 57, n. 4, p. 745–750, 2 ago. 2012.
- RYU, W.-S. Host Immune Response. In: **Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 63–82.
- SABBATINO, F. et al. PD-L1 Dysregulation in COVID-19 Patients. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 695242, 2021.
- SACCON, T. D. et al. SARS-CoV-2 infects adipose tissue in a fat depot- and viral lineage-dependent manner. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 5722, 29 set. 2022.
- SAFIABADI TALI, S. H. et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 3, 16 jun. 2021.
- SANTOS E SILVA, J. C. et al. Gene signatures of autopsy lungs from obese patients with COVID-19. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 44, p. 475–478, ago. 2021.
- SAVAS, M. et al. Systematic Evaluation of Corticosteroid Use in Obese and Non-obese Individuals: A Multi-cohort Study. **International Journal of Medical Sciences**, v. 14, n. 7, p.

615–621, 2017.

SAWADOGO, W. et al. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. **BMJ Nutrition, Prevention & Health**, v. 5, n. 1, p. 10–18, jun. 2022.

SCHÖNRICH, G.; RAFTERY, M. J. The PD-1/PD-L1 Axis and Virus Infections: A Delicate Balance. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 9, p. 207, 2019.

SCHULTE-SCHREPPING, J. et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. **Cell**, v. 182, n. 6, p. 1419–1440.e23, 2020.

SCHULTZE, J. L.; ASCHENBRENNER, A. C. COVID-19 and the human innate immune system. **Cell**, v. 184, n. 7, p. 1671–1692, 2021.

SHANG, J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 21, p. 11727–11734, 26 maio 2020.

SHERIDAN, P. A. et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 8, p. 1072–1077, 25 ago. 2012.

SILVA, A. P. DE S. C.; MAIA, L. T. DE S.; DE SOUZA, W. V. Severe acute respiratory syndrome in pernambuco: Comparison of patterns before and during the COVID-19 pandemic. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 25, p. 4141–4150, 2020.

SIMONNET, A. et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity**, v. 28, n. 7, p. 1195–1199, 10 jul. 2020.

SINHA, S. et al. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19. **Nature Medicine**, v. 28, n. 1, p. 201–211, 15 jan. 2022.

SKURK, T. et al. Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 3, p. 1023–1033, mar. 2007.

SO, M. et al. The effect of obesity on in-hospital mortality among patients with COVID-19 receiving corticosteroids. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 16, n. 1, p. 102373, jan. 2022.

SOOD, A.; BEDI, O. Histopathological and molecular links of COVID-19 with novel clinical manifestations for the management of coronavirus-like complications.

Inflammopharmacology, 30 maio 2022.

SOUZA-ALMEIDA, G. et al. Leptin Mediates In Vivo Neutrophil Migration: Involvement of

- Tumor Necrosis Factor-Alpha and CXCL1. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 6 fev. 2018.
- SOUZA, W. V. DE et al. Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 130, 12 dez. 2018.
- SOUZA OLIVEIRA, J. et al. Unhealthy food environments that promote overweight and food insecurity in a brazilian metropolitan area: A case of a syndemic? **Food Policy**, v. 112, p. 102375, out. 2022.
- STAATS, J. et al. Guidelines for Gating Flow Cytometry Data for Immunological Assays. In: [s.l: s.n.], p. 81–104.
- SUBRAMANIAN, S. et al. Significant association of TREM-1 with HMGB1, TLRs and RAGE in the pathogenesis of insulin resistance in obese diabetic populations. **American journal of translational research**, v. 9, n. 7, p. 3224–3244, 2017.
- SUBRAMANIAN, S. et al. Erratum: Significant association of TREM-1 with HMGB1, TLRs and RAGE in the pathogenesis of insulin resistance in obese diabetic populations (American Journal of Translational Research (2017) 9:7 (3224-3244)). **American Journal of Translational Research**, v. 11, n. 12, p. 7656–7659, 2019.
- TADAYON NAJAFABADI, B. et al. Obesity as an independent risk factor for COVID-19 severity and mortality. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2023, n. 6, 24 maio 2023.
- TAMMARO, A. et al. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. **Pharmacology & therapeutics**, v. 177, p. 81–95, set. 2017.
- TANTISATTAMO, E. et al. Association of obesity with 3-month mortality in kidney failure patients with COVID-19. **Clinical Kidney Journal**, v. 15, n. 7, p. 1348–1360, 23 jun. 2022.
- TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363–374, 28 jun. 2020.
- TOMAR, B. et al. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. **Cells**, v. 9, n. 6, p. 1383, 2 jun. 2020.
- TORRES-RUIZ, J. et al. Neutrophil Extracellular Traps Contribute to COVID-19 Hyperinflammation and Humoral Autoimmunity. **Cells**, v. 10, n. 10, p. 2545, 26 set. 2021.
- TRESKOVA-SCHWARZBACH, M. et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. **BMC Medicine**, v. 19, n. 1, p. 212, 27 ago. 2021.
- TSANKOV, B. K. et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 246–256, fev. 2021.

- URIBE-QUEROL, E.; ROSALES, C. Neutrophils Actively Contribute to Obesity-Associated Inflammation and Pathological Complications. **Cells**, v. 11, n. 12, p. 1883, 10 jun. 2022.
- VAN PAASSEN, J. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 696, 14 dez. 2020.
- WANG, Y. et al. The association between obesity and ICU admission among COVID-19 patients: A meta-analysis of adjusted risk estimates. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 56, p. 318–320, jun. 2022.
- WANGBERG, H. et al. Dose-dependent association between inhaled corticosteroid use and risk of obesity and metabolic syndrome in asthma. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 43, n. 5, p. 446–453, 1 set. 2022.
- WAUTERS, E. et al. Discriminating mild from critical COVID-19 by innate and adaptive immune single-cell profiling of bronchoalveolar lavages. **Cell Research**, v. 31, n. 3, p. 272–290, 21 mar. 2021.
- WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 2003.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevalence of obesity among adults, BMI $\geq$ 30, crude**. Disponível em: <[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-\(crude-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-(crude-estimate)-(-))>. Acesso em: 8 jun. 2023.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)**. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))>. Acesso em: 6 jun. 2023a.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 6 jun. 2023b.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological update on COVID-19**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-april-2023>>. Acesso em: 19 abr. 2023a.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 19 abr. 2023b.

- WILK, A. J. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1070–1076, 8 jul. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION [WHO]. **Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability**.
- WRANN, C. D. et al. Short-term and long-term leptin exposure differentially affect human natural killer cell immune functions. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 302, n. 1, p. E108–E116, 1 jan. 2012.
- WULANDARI, S.; HARTONO; WIBAWA, T. The role of <scp>HMGB1</scp> in <scp>COVID-19-induced</scp> cytokine storm and its potential therapeutic targets: A review. **Immunology**, v. 169, n. 2, p. 117–131, 11 jun. 2023.
- XU, X. et al. Obesity is associated with more activated neutrophils in African American male youth. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 1, p. 26–32, 12 jan. 2015.
- YANG, H. et al. Obesity Increases the Production of Proinflammatory Mediators from Adipose Tissue T Cells and Compromises TCR Repertoire Diversity: Implications for Systemic Inflammation and Insulin Resistance. **The Journal of Immunology**, v. 185, n. 3, p. 1836–1845, 1 ago. 2010.
- YANG, M.; LIU, S.; ZHANG, C. The Related Metabolic Diseases and Treatments of Obesity. **Healthcare**, v. 10, n. 9, p. 1616, 25 ago. 2022.
- YUAN, Y. et al. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 15092, 10 abr. 2017.
- ZEISER, F. A. et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 6, p. 100107, fev. 2022.
- ZHANG, F. et al. Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 11, p. 2536–2542, 19 nov. 2020a.
- ZHANG, J.-Y. et al. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19. **Nature Immunology**, v. 21, n. 9, p. 1107–1118, 12 set. 2020b.
- ZHANG, J. et al. The Association between Obesity and Severity in Patients with Coronavirus Disease 2019: a Retrospective, Single-center Study, Wuhan. **International Journal of Medical Sciences**, v. 18, n. 8, p. 1768–1777, 2021.
- ZHANG, J. et al. Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: an updated systematic review and meta-analysis. **Renal Failure**, v. 45, n. 1, 31 dez. 2023.
- ZHAO, X. et al. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, dez. 2020a.
- ZHAO, X. et al. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 21 dez. 2020b.
- ZHAO, Y. et al. Is body mass index associated with outcomes of mechanically ventilated adult patients in intensive critical units? A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. e0198669, 8 jun. 2018.
- ZHI, G. et al. “Obesity Paradox” in Acute Respiratory Distress Syndrome: Asystematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 9, p. e0163677, set. 2016.
- ZHOU, H. et al. Advances in Pathogenesis, Progression, Potential Targets and Targeted Therapeutic Strategies in SARS-CoV-2-Induced COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 5 abr. 2022.
- ZHOU, Y. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. **National Science Review**, v. 7, n. 6, p. 998–1002, 1 jun. 2020.
- ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.
- ZULU, M. Z. et al. Obesity Correlates With Pronounced Aberrant Innate Immune Responses in Hospitalized Aged COVID-19 Patients. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. October, p. 1–11, 2021.