



**Faculdades Nova  
Esperança**  
De olho no futuro

**FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA  
HOSPITAL NOVA ESPERANÇA  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**

**OBESIDADE E COMORBIDADES NA COVID-19:  
UM ESTUDO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL LONGITUDINAL DAS PRINCIPAIS  
RELAÇÕES DO RISCO DE VIDA**

**Marina Ribeiro Coutinho Teixeira de Carvalho Almeida**

**JOÃO PESSOA  
2023**

**Marina Ribeiro Coutinho Teixeira de Carvalho Almeida**

**OBESIDADE E COMORBIDADES NA COVID-19:  
UM ESTUDO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL LONGITUDINAL DAS PRINCIPAIS  
RELAÇÕES DO RISCO DE VIDA**

Projeto de Conclusão de Residência (TCR) apresentado à Faculdade Nova Esperança como parte dos requisitos exigidos para a conclusão de residência médica em Clínica Médica.

**Orientador:** Dr. George Robson Ibiapina

**JOÃO PESSOA  
2023**

## RESUMO

**Introdução:** Atualmente, cerca de 30% da população do mundo está acima do peso ou obeso. Até 2020, estima-se que mais de 60% da população mundial população estará com sobrepeso ou obesidade. A pandemia da COVID-19 implicou no agravamento das comorbidades da obesidade. O aumento primário da resposta inflamatória em pacientes obesos funciona como um preditor para o estado hiperinflamatório observado na COVID-19. Assim sendo, esse aumento primário pode ser amplificado pela infecção do SARS-CoV-2, elevando a produção de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. **Objetivo:** Foi realizar um estudo retrospectivo observacional longitudinal para analisar quantitativamente como as comorbidades cardiovasculares como diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo e imunidade comprometida contribuem no aumento do risco de vida dos participantes acometidos pela COVID-19. **Métodos:** Este estudo seguiu um modelo retrospectivo observacional longitudinal (STROBE). Um total de 45 documentos públicos e oficiais do Brasil (ANVISA), OMS (Organização Mundial da Saúde), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), EASO (The European Association for the Study of Obesity - The European Commission/ National Information on COVID-19, Lancet Resource Centre) e artigos científicos foram submetidos à análise de elegibilidade e, depois disso, 32 documentos datados de 2019 a 2022 foram selecionados. **Resultados:** Ao total foram encontrados 3.993.857 participantes de 32 documentos. A maior incidência de mortes ocorreu nos participantes tabagistas, com imunidade comprometida, com diabetes e obesidade. O maior risco de vida foi observado entre os participantes tabagistas (HR=2,5) e com imunidade comprometida (HR=2,1). Apesar disso, as demais comorbidades como diabetes, obesidade e hipertensão também apresentaram resultados estatisticamente significativos para o risco de vida. Observou-se que apenas a diferença entre as médias das comorbidades “obesidade” e “diabetes” não foi estatisticamente significativa, com  $p < 0,05$ , ou seja, ambas comorbidades apresentam impactos parecidos no agravamento e morte dos participantes na presença da COVID-19. **Conclusão:** As comorbidades cardiovasculares como diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo e imunidade comprometida contribuíram no aumento do risco de vida dos participantes acometidos pela COVID-19, principalmente naqueles com idade mais avançada.

**Keywords:** Obesidade. Comorbidades. Risco de vida. Saúde pública. COVID-19.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>05</b>
<b>2. MÉTODOS .....</b>	<b>07</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>09</b>
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>5. CONCLUSÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>18</b>

## INTRODUÇÃO

No cenário das doenças crônicas não transmissíveis, a obesidade se destaca como uma doença multifatorial que pode causar diversos problemas de saúde pública [1]. Atualmente, cerca de 30% da população do mundo está acima do peso ou obeso. As estimativas sugerem que a prevalência de obesidade grave em 2030 será de 11%, aproximadamente duas vezes a prevalência atual. Nesse contexto, existem 2,0 bilhões de pessoas com sobrepeso e obesidade no mundo [1].

Até 2025, o Brasil encontrar-se-á em quinto lugar no ranking mundial, com estimativa de 18,0 milhões de pessoas, tendendo alcançar mais de 70,0 milhões. Além disso, no Brasil, essa doença crônica aumentou 67,8% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018. A maior taxa de crescimento foi entre adultos de 25 a 34 anos (84,2%) e de 35 a 44 anos (81,1%). Hoje, no país, 20,7% das mulheres têm obesidade e 18,7% dos homens [2,3].

Nesse contexto, o aparecimento do novo coronavírus (SARS-CoV-2), cuja doença é a COVID-19, implicou no agravamento das comorbidades da obesidade [3-11]. É preciso compreender os mecanismos pelos quais os pacientes obesos sob maior risco de evoluir para formas graves da doença, até mesmo a óbito [12,13]. Nesse sentido, a imunidade possui papel decisivo na infecção pelo SARS-CoV-2. A falta de regulação e a resposta imune excessiva ao estímulo viral produzem de maneira exacerbada citocinas pró-inflamatórias (tempestade de citocinas), atingindo o estado de hiperinflamação, com consequentes danos a diversos tecidos do obeso [14].

Assim sendo, a ocorrência de disfunção imune, maior predisposição à infecção e à mortalidade por sepse é uma realidade. A obesidade foi correlacionada com elevada contagem de leucócitos e linfócitos (exceto de células NK, T supressoras e T citotóxicas), com supressão da proliferação linfocitária dos linfócitos T e B e com maiores taxas de atividade oxidativa e de fagocitose por monócitos e granulócitos, demonstrando as consequências dessa patologia no sistema imune [14]. Além dessas alterações, sabe-se que a obesidade favorece, inicialmente, o desenvolvimento da

inflamação no tecido adiposo, por meio do aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias, a exemplo da IL-6 e o TNF- $\alpha$ . Desta forma, a proporção entre citocinas pro-inflamatórias e anti-inflamatórias torna-se desbalanceada [15]. Por consequência, ocorrem prejuízos ao sistema vascular, promovendo disfunção endotelial, caracterizada por diminuição na produção de óxido nítrico e aumento na síntese de espécies reativas de oxigênio, o que estabelece um estado inflamatório e de estresse oxidativo. Em relação à imunidade inata, em pacientes obesos, ocorre uma modificação do ambiente imune no tecido adiposo [16].

Como corolário, a obesidade induz uma modificação no perfil de macrófagos, com aumento do fenótipo M1 (pró-inflamatório). Esse efeito corresponde a um *upregulation* em genes inflamatórios, e um *downregulation* em genes anti-inflamatórios. Entretanto, não é apenas no tecido adiposo que ocorre essa alteração em células do sistema imune inato. Assim, autores demonstraram que as células mononucleares circulantes de obesos se encontram, também, em um estado pró-inflamatório, com o aumento do fator intranuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e, por consequência, com o aumento da transcrição de genes pro-inflamatórios regulados por ele. Como corolário, a resposta imune inata em pacientes com obesidade encontra-se alterada, resultando em um desbalanço na linha de defesa contra infecções, no aumento da resposta inflamatória e em uma ativação anormal dos linfócitos T. Ainda, o aumento primário da resposta inflamatória em pacientes obesos funciona como um preditor para o estado hiperinflamatório observado na COVID-19. Assim sendo, esse aumento primário pode ser amplificado pela infecção do SARS-CoV-2, elevando a produção de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 [13,17,18].

Portanto, o presente estudo objetivou realizar um estudo retrospectivo observacional longitudinal para analisar quantitativamente como as comorbidades cardiovasculares como diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo e imunidade comprometida contribuem no aumento do risco de vida dos pacientes acometidos pela COVID-19.

## MÉTODOS

### Desenho do Estudo

Este estudo seguiu um modelo retrospectivo observacional longitudinal, seguindo as regras de pesquisa clínica do STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), disponível em: <https://www.strobe-statement.org/>.

### Estratégia de Busca e Fontes de Dados

Após critérios de busca literária utilizando os *MeSH Terms (descritores)*: *Obesity; Cardiovascular diseases; Diabetes; Hypertension; Smoker; Impaired immunity; COVID-19*. Um total de 45 documentos públicos e oficiais do Brasil (ANVISA), OMS (Organização Mundial da Saúde), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), EASO (The European Association for the Study of Obesity - The European Commission/ National Information on COVID-19, Lancet Resource Centre) e artigos científicos foram submetidos à análise de elegibilidade e, depois disso, 32 documentos datados de 2019 a 2022 foram selecionados.

### Elegibilidade dos Participantes

Os critérios de inclusão foram participantes com resultado positivo confirmado por rtPCR ou qPCR para COVID-19, apresentando as comorbidades como obesidade (IMC de 30 a 45 kg/m<sup>2</sup>), diabetes em tratamento, hipertensão, tabagistas e com imunidade comprometida, com idade variando de 40 a 80 anos e de ambos os gêneros. Os critérios de exclusão foram dados que não atenderam ao objetivo proposto do presente estudo.

### Aprovação Ética

Não se aplica, pois o presente estudo consultou bases públicas de informações e dados estatísticos como OMS, OPAS, Ministério da Saúde, ANVISA, e EASO.

## **Análise Estatística**

Para análise dos dados, um banco de dados foi construído em planilha do Microsoft Excel, que foi exportada para o programa estatístico Minitab 18® (versão 18. Minitab. LLC. State College. Pennsylvania, EUA). As variáveis foram apresentadas na forma de porcentagem, média e desvio padrão. Realizou-se análise de regressão logística para conhecer o risco de vida [Hazard Risk (HR)] em relação à variáveis diabetes, hipertensão, obesidade, tabagistas e com imunidade comprometida na presença da COVID-19, com  $p < 0,05$  sendo significativo. Também realizou-se análise de Tukey (ANOVA-One-Way) com  $p > 0,05$  com diferença estatística no IC95% entre as variáveis do presente estudo no IC95%.

## RESULTADOS

Ao total foram encontrados 3.993.857 participantes de 32 documentos, sendo 1.165,897 com diabetes, 934.958 com hipertensão, 858.374 com obesidade (IMC, 30-45 kg/m<sup>2</sup>), 47.096 tabagistas e 987.532 com imunidade comprometida. As maiores porcentagens de ocorrência de mortes em ordem decrescente foram tabagismo (11.333, 24,1%), imunidade comprometida (191.000, 19,3%), diabetes (198.491; 17,0%), obesidade (145.605; 16,9%) e hipertensão (113.243; 12,1%), com Hazard Risk de 2,5; 2,1; 1,75; 1,7; 1,3, respectivamente. Todos os casos apresentaram p-value <0,05 (**Tabela 1**).

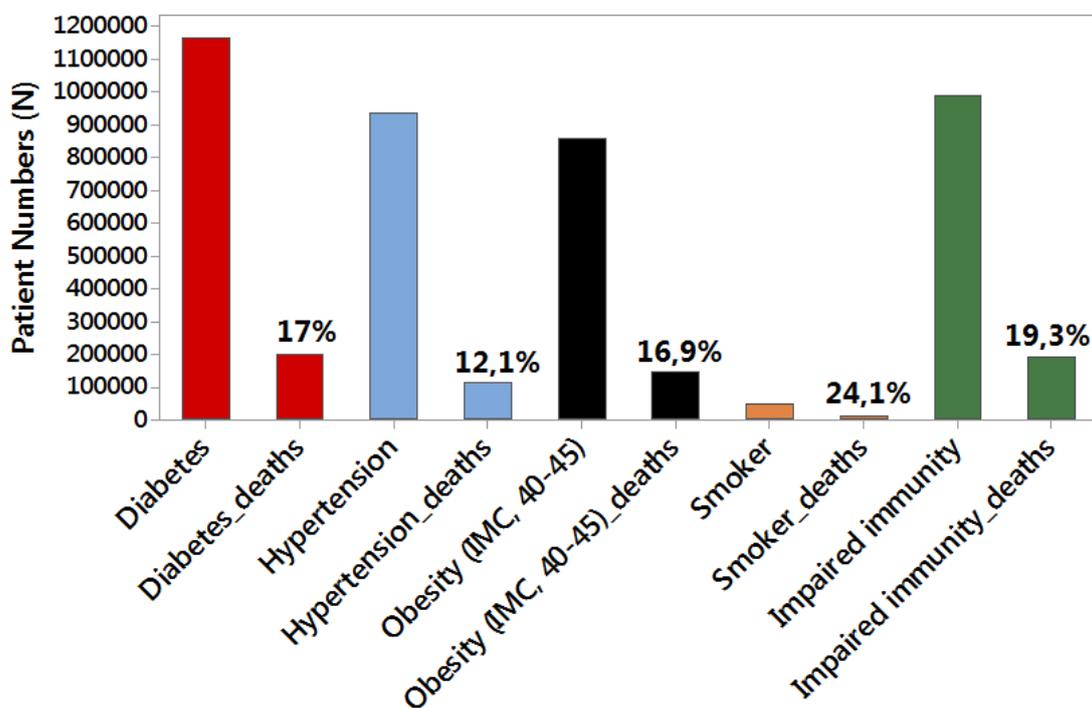
Ainda, os participantes com diabetes tiveram um risco 56% maior de morte de COVID-19 em comparação com participantes sem diabetes; aqueles com hipertensão tiveram um aumento de 45% no risco relativo de morte por COVID-19 em comparação com participantes sem hipertensão e com obesidade têm 47% maior no risco relativo de morte por COVID-19 em comparação com participantes não obesos. Além disso, o tabagismo atual e anterior foi associado com 31% no risco relativo de morte em participantes com COVID-19. Somado a isso, observou-se que cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no IMC está associado ao risco de 10% maior de morte pela COVID-19, principalmente nos participantes com idade mais avançada.

**Tabela 1.** Risco de vida atribuíveis ao diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo e imunidade comprometida em participantes com COVID-19 de ambos os gêneros.

Comorbidades	Nº Participantes	Nº Mortes	Hazard Risk (HR)	IC (95%)	p-value
<b>Diabetes</b>	1.165.897	198.491 (17,0%)	1,75	(1,44-2,23)	0,002
<b>Hipertensão</b>	934.958	113.243 (12,1%)	1,3	(1,13-1,87)	0,004
<b>Obesidade (IMC, 30-45 kg/m<sup>2</sup>)</b>	858.374	145.605 (16,9%)	1,7	(1,55-2,21)	0,0022
<b>Tabagista</b>	47.096	11.333 (24,1%)	2,5	(1,89-3,14)	0,0012
<b>Imunidade comprometida</b>	987.532	191.000 (19,3%)	2,1	(1,91-3,10)	0,0021

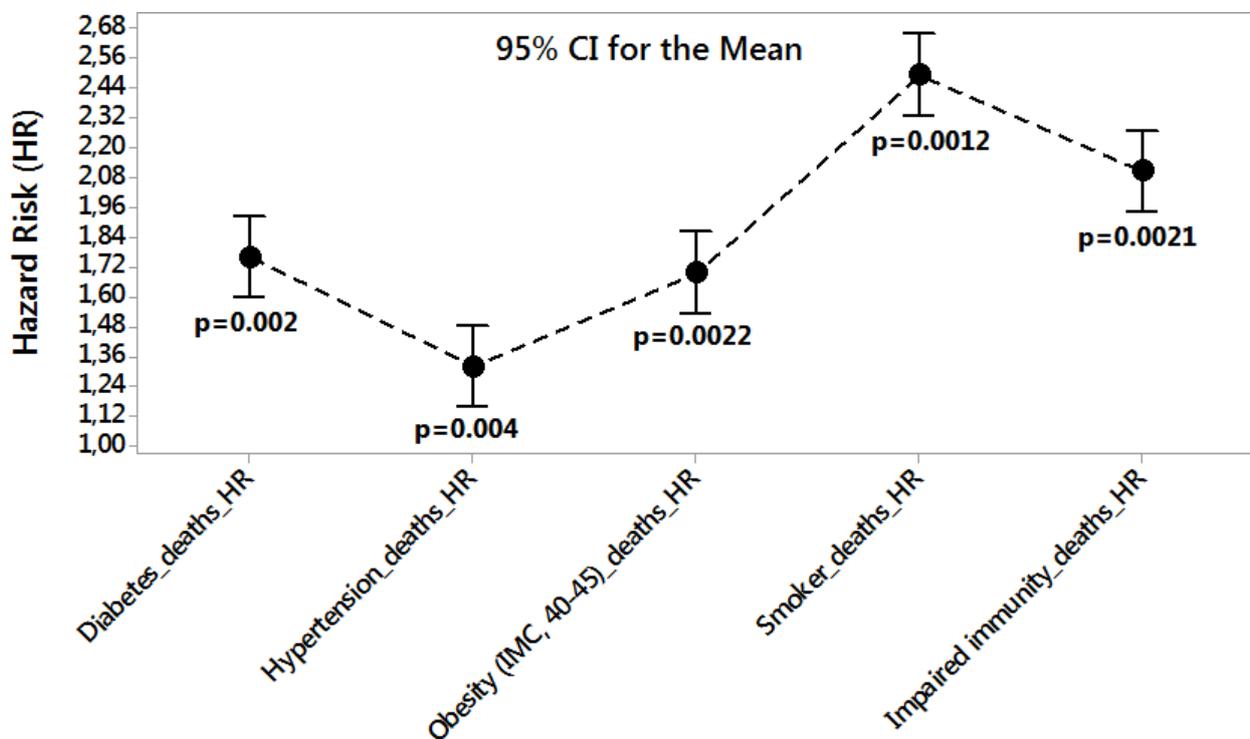
A **Figura 1** mostra a representação gráfica do número e porcentagem dos eventos de morte (deaths) dos participantes com diabetes, hipertensão, obesidade, tabagistas e com imunidade comprometida na presença da COVID-19. A maior incidência de mortes ocorreu nos participantes tabagistas, com imunidade comprometida, com diabetes e obesidade.

**Figura 1.** Representação gráfica do número e porcentagem dos eventos de morte (deaths) dos participantes com diabetes, hipertensão, obesidade, tabagistas e com imunidade comprometida na presença da COVID-19.



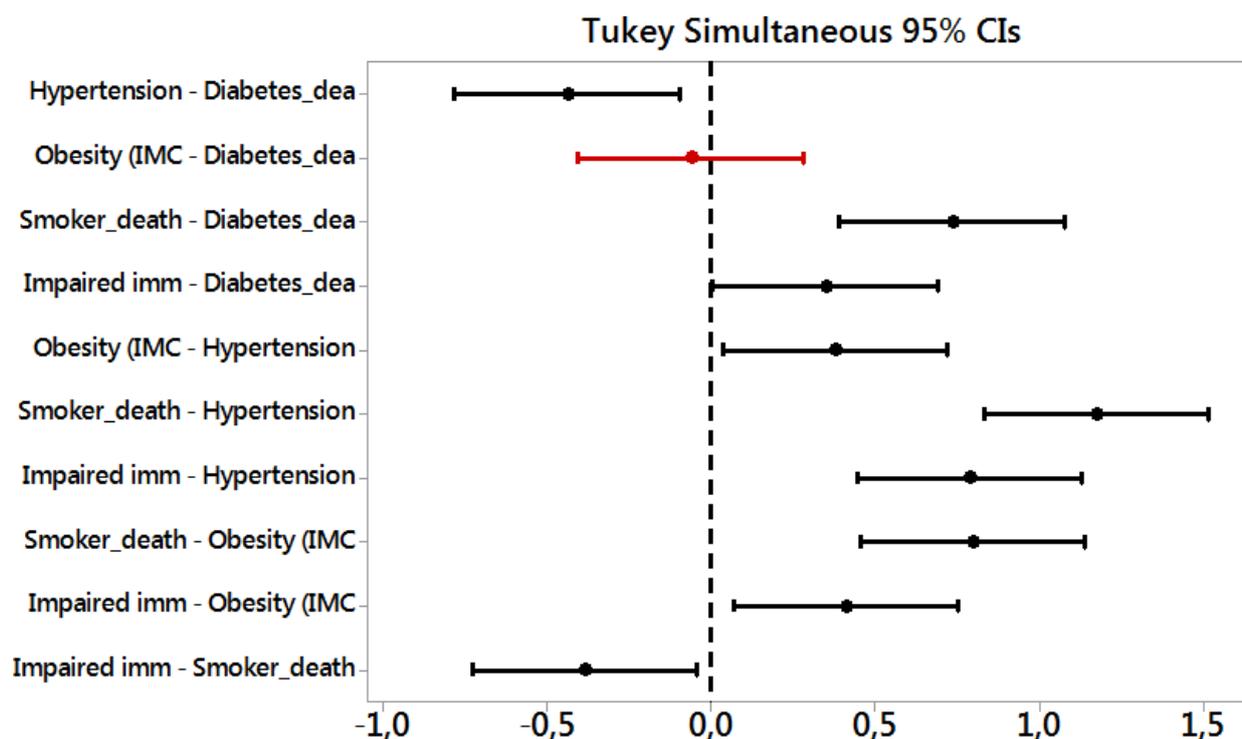
O risco de vida (Hazard Risk-HR) foi determinado pela ferramenta de análise de regressão logística e mostrou significância estatística com  $p < 0,005$  para todas as relações dos eventos de comorbidades na presença da COVID-19, sendo que o maior HR foi observado entre os participantes tabagistas (HR=2,5) e com imunidade comprometida (HR=2,1). Apesar disso, as demais comorbidades como diabetes, obesidade e hipertensão também apresentaram resultados estatisticamente significativos, conforme apresentado na **Tabela 1** e **Figura 2**.

**Figura 2.** Risco de vida (Hazard Risk-HR) determinado pela ferramenta de análise de regressão logística, adotando  $p < 0,005$  com significância estatística no IC 95%.



Por meio da análise estatística de Tukey (One-Way ANOVA), observou-se que apenas a diferença entre as médias das comorbidades “obesidade” e “diabetes” não foi estatisticamente significativa, pois o intervalo destacado na cor vermelha na Figura 3 inclui o número zero, com  $p < 0,05$ .

**Figura 3.** Análise estatística de Tukey (One-Way ANOVA) da diferença entre as médias das comorbidades, com  $p < 0,05$  sem diferença estatística significativa no IC 95%.



## DISCUSSÃO

O presente estudo analisou como as comorbidades cardiovasculares como diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo e imunidade comprometida contribuíram no aumento do risco de vida dos participantes acometidos pela COVID-19, resultando em evidências de que essas comorbidades de fato podem aumentar a mortalidade em participantes infectados, principalmente naqueles com idade mais avançada. A maior incidência de mortes ocorreu nos participantes tabagistas, com imunidade comprometida, com diabetes e obesidade. O maior risco de vida foi observado entre os participantes tabagistas (HR=2,5) e com imunidade comprometida (HR=2,1). Apesar disso, as demais comorbidades como diabetes, obesidade e hipertensão também apresentaram resultados estatisticamente significativos para o risco de vida. Observou-se que apenas a diferença entre as médias das comorbidades “obesidade” e “diabetes” não foi estatisticamente significativa, com  $p < 0,05$ , ou seja, ambas comorbidades apresentam impactos parecidos no agravamento e morte dos participantes na presença da COVID-19.

Nesse cenário, no Brasil e no mundo a obesidade é reconhecida como a mais importante epidemia não infecciosa, sendo considerada uma doença crônica de incidência crescente, grave e multifatorial [2,3]. O excesso de peso e a obesidade já são vistos a partir dos cinco anos de idade, em todos os grupos de renda e regiões do Brasil, embora os fatores socioeconômicos também sejam determinantes [10-12]. Os estudos destacam que a obesidade tem relação com várias doenças, como diabetes tipo II, hipertensão, doenças cardiovasculares, dislipidemias, aterosclerose e algumas formas de câncer, entre outras. Em pessoas com IMC entre 18 e 25 (peso ideal), há cerca de 8.0 % de diabéticos. Em indivíduos com IMC acima de 40 (obesidade grave), esse percentual chega a 43.0 % [16].

A maior incidência da dislipidemia é em participantes obesos, sendo um “gatilho” para as doenças cardiovasculares (DCV) e acidente vascular cerebral. A hipertensão relacionada à obesidade é responsável por 65% a 75% dos hipertensos [13]. Os mecanismos da hipertensão em participantes com obesidade não são completamente compreendidos, mas há fortes evidências de que relacionado

aos rins. Há evidências de que o aumento de incidência de doença renal crônica (DRC) está intimamente relacionada à obesidade, atingindo 20% dos adultos. Em participantes com hipertensão e sem histórico de tabagismo, etilismo, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença cardiovascular, a menor mortalidade ocorre com o IMC de 23-26,9 kg/m<sup>2</sup> [12]. Ainda, a doença renal em estágio terminal aumenta com o aumento do IMC, com um risco relativo de 3,57 para participantes com obesidade. Assim, os mecanismos propostos para hipertensão relacionada à obesidade incluem a hiperleptinemia, ativação da angiotensina II, hiperinsulinemia e compressão do rim pelo acúmulo de gordura [13,17].

Além disso, à medida que a gordura abdominal aumenta, a gordura também se acumula ao redor do coração. Há evidências de que um aumento na gordura visceral, produção de leptina aumentada e adiponectina reduzida, pode ser o sinal que acelera o acúmulo de placas ateroscleróticas e faz com que as placas sejam distribuídas localmente nas artérias coronárias. Com a insuficiência cardíaca, a frequência cardíaca é aumentada, ocorre contração dos vasos sanguíneos, aumenta a pressão arterial e aumenta a circulação de ácidos graxos livres e citocinas [19,20].

Nesse contexto e para sustentar os achados do presente estudo, Du et al sugeriram que participantes com obesidade tinham um risco 2,68 vezes maior de mortalidade por COVID-19 em comparação com participantes não obesos (n=7 estudos) [21], e que para cada aumento de 1 kg/m<sup>2</sup> no IMC, o risco de morte aumentou em 6%. Participantes com COVID-19 e com a obesidade preexistente pode ter uma resposta inflamatória superativada, que pode induzir uma resposta inflamatória excessiva [22]. A obesidade também está fortemente associada com risco aumentado de diabetes, hipertensão e várias outras doenças crônicas [23] que aumentam o risco de COVID-19 mortalidade [24].

Além disso, um estudo mostrou que um fumante ou ex-fumante pode apresentar aumento de 25% no risco relativo de morte em participantes com COVID-19 em comparação com os que nunca fumaram. Os fumantes são mais propensos a obter um infecção grave de COVID-19 devido à sua

pobre depuração mucociliar, o que pode levar à liberação de marcadores pró-inflamatórios e estresse oxidativo e, assim, contribuem para maiores taxas de mortalidade [25].

No cenário do novo coronavírus (SARS-CoV-2), a doença COVID-19 está associada a processos inflamatórios vasculares, miocardite e arritmias cardíacas, assim, a sua mortalidade está associada à doenças cardiovasculares, diabetes e hipertensão. Esses distúrbios compartilham a fisiopatologia subjacente relacionada ao sistema renina-angiotensina (SARS) [26]. Nesse contexto, existem quatro mecanismos diferentes que podem contribuir para aumentar a virulência do coronavírus no pulmão e no coração. Assim, os mecanismos são que a doença cardiovascular e a inibição farmacológica da SARS podem aumentar os níveis de ECA2, bem como a infecção por coronavírus pode diminuir a ECA2, levando ao excesso de acúmulo tóxico de angiotensina II, que induz a síndrome do desconforto respiratório agudo e miocardite fulminante [27]. Somado a isso, um estudo recente mostrou que íons  $Fe^{2+}$  e  $Fe^{3+}$  podem atacar os tecidos pulmonares e cardíacos [28].

Assim, ressalta-se a associação entre obesidade e doença inflamatória. Existem três possibilidades, a primeira reflete a produção e liberação a partir de órgãos que não o adiposo, principalmente o fígado (e células imunes). A segunda explicação é que o tecido adiposo branco secreta fatores que estimulam a produção de marcadores inflamatórios pelo fígado e outros órgãos. A terceira possibilidade é que os próprios adipócitos são uma fonte imediata de alguns, ou vários, desses marcadores inflamatórios [14,15].

Somado a isso, efeitos como sensores do balanço energético têm sido atribuídos às citocinas. Dentre todas as adipocinas relacionadas com processos inflamatórios destacam-se interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), leptina e adiponectina [15]. Nesse contexto, alguns estudos mostraram baixas concentrações da adipocina anti-inflamatória (adiponectina) associadas à ocorrência de diversos tipos de câncer e altas concentrações à inibição do crescimento de tumores.<sup>3-5</sup> A adiponectina e leptina são as adipocinas mais abundantes sintetizadas pelo tecido adiposo, embora existam outras como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, *CC-chemokine ligand 2* (CCL2), *visceral adipose-tissue-derived serine protease inhibitor* (vaspin) e proteína ligante de retionol 4 (RBP4) [13].

Em adição, destaca-se que o tecido adiposo de indivíduos obesos apresenta uma *upregulation* da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), a qual funciona como receptor de entrada do SARS-CoV-2 na célula. Assim, o tecido adiposo funciona como um alvo e um reservatório viral em potencial. Dessa maneira, a obesidade é uma patologia que provoca prejuízo ao sistema imune e amplifica as respostas inflamatórias e isso contribui para o entedimento da interação entre COVID-19 e obesidade [13,27].

A metainflamação descreve a junção da inflamação com as alterações metabólicas que ocorrem no organismo de participantes obesos [14]. Diversos mediadores tóxicos que contribuem para o estado inflamatório e para lesão tecidual estão presentes na obesidade, como os ácidos graxos livres (AGL), os derivados lipídicos tóxicos, como o diacilglicerol, os metabólitos tóxicos de óxido nítrico e os mediadores inflamatórios, como a proteína C reativa, citocinas, quimiocinas, macrófagos e TNF- $\alpha$ . O desequilíbrio nos mediadores inflamatórios induzido pelo excesso de nutrientes é a base da metainflamação na obesidade, considerada um estado inflamatório crônico de baixo grau. De maneira similar à observada em doenças inflamatórias agudas, a obesidade pode provocar disfunção de múltiplos órgãos. A metainflamação leva à disfunção miocárdica por lesão direta de mediadores inflamatórios, como também pela disfunção de outros órgãos [15].

Portanto, a disfunção endotelial causada pelo SARS-CoV-2 justifica o por quê dos participantes com comorbidades relacionadas aos vasos sanguíneos como doença cardiovascular, hipertensão, diabetes e obesidade são mais propensas a desenvolver quadros graves de COVID-19, até mesmo óbito [29,30]. Além disso, a obesidade produz alterações hemodinâmicas que contribuem para o desenvolvimento de anormalidades estruturais e funcionais cardíacas. Estas alterações podem causar insuficiência cardíaca (IC), mesmo na ausência de outras comorbidades, como hipertensão e doença arterial coronariana (DAC). Assim sendo, a IC relacionada à obesidade grave é denominada *miocardiopatia da obesidade*. Nesse contexto, os mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo são mecanismos diretos de disfunção cardíaca, e hipertensão, diabetes e DAC são mecanismos indiretos [14,31,32].

## **CONCLUSÃO**

Concluiu-se que as comorbidades cardiovasculares como diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo e imunidade comprometida contribuíram no aumento do risco de vida dos participantes acometidos pela COVID-19, principalmente naqueles com idade mais avançada.

## REFERÊNCIAS

1. WHO- World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>. Acessado em 15/01/2023.
2. OPAS-Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/20-5-2022-oms-divulga-novas-estatisticas-mundiais-saude>. Acessado em 15/01/2023.
3. OPAS-Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/coronavirus/doenca-causada-pelo-novo-coronavirus-covid-19>. Acessado em 15/01/2023.
4. WHO- World Health Organization. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337677>. Acessado em 15/01/2023.
5. WHO- World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/ncds/un-interagency-task-force-on-ncds/uniatf-policy-brief-ncds-and-covid-030920-poster.pdf>. Acessado em 15/01/2023.
6. WHO- World Health Organization. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1). Acessado em 15/01/2023.
7. WHO- World Health Organization. Disponível em: <https://www.worldobesity.org/news/obesity-and-covid-19-policy-statement>. Acessado em 15/01/2023.
8. WHO- World Health Organization. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/czYwMfRBLTDNzgmqZY6LC6h/?lang=en&format=pdf>. Acessado em 15/01/2023.
9. EASO. The European Association for the Study of Obesity. Disponível em: <https://easo.org/covid-19-and-obesity/>. Acessado em 15/01/2023.
10. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/noticia/10699>. Acessado em 15/01/2023.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://evidenciascovid19.ibict.br/index.php/tag/obesidade/>. Acessado em 15/01/2023.
12. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/> Acessado em 28 Agosto de 2020.
13. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* [Internet]. 30 abr 2020 [capturado 8 jun 2020]; 395(10236):1544-1545. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31024-2. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31024-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31024-2/fulltext)
14. Schetz M, De Jong A, Deane AM, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):757-769. doi:10.1007/s00134-019-05594-1.

15. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl):s176-s185.
16. Andolfi C, Fisichella PM. Epidemiology of Obesity and Associated Comorbidities. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(8):919-924. doi:10.1089/lap.2018.0380.
17. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating Mononuclear Cells in the Obese Are in a Proinflammatory State. *Circulation* [Internet]. 21 set 2004 [capturado 8 jun 2020]; 110(12):1564-1571. DOI 10.1161/01.CIR.0000142055.53122.FA. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000142055.53122.fa>.
18. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* [Internet]. 02 maio 2020 [capturado 7 jun 2020]; 395(10234):1417-1418. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext).
19. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 21 maio 2020 [capturado 7 jun 2020]; 1-9. DOI 10.1056/NEJMoa2015432. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>.
20. Bhatheja S, et al. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiologic Factors and Nosologic Reevaluation. *Am J Med Sci*. 2016;352(2):219-22.
21. Du Y, Lv Y, Zha W, et al. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: a dose-response metaanalysis. *Metabolism* 2021;117:154373.
22. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93:257–61.
23. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
24. Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur* 2021;8:100158.
25. Thakur B, Dubey P, Benitez J, et al. A systematic review and metaanalysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep* 2021;11:8562.
26. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 19 maio 2020 [capturado 6 jun 2020]; 395(10239):1763- 1770. DOI 10.1016/ S0140-6736(20)31189-2. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31189-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31189-2/fulltext).
27. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 13:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
28. Wenzhong, liu; hualan, Li (2020): COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v7>.

29. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 22 abr 2020 [capturado 6 jun 2020]; 323(20):2052-2059. DOI 10.1001/jama.2020.6775. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>.
30. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of Obesity with Disease Severity among Patients with COVID-19. *Obesity* [Preprint] [Internet]. 30 abr 2020 [capturado 6 jun 2020]. DOI 10.1002/oby.22859. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.22859>.
31. Becker R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolys* [Internet]. 2020 [capturado 7 jun 2020]; 50:54-67. DOI 10.1007/s11239-020-02134-3. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02134-3>.
32. Kruglikov IL, Scherer PE. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity (Silver Spring)* [Preprint] [Internet]. 27 abr 2020 [capturado 8 jun 2020]. DOI 10.1002/oby.22856. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.22856>.