



Obesidade como fator de risco para o agravamento da Covid-19: uma breve revisão de literatura

Audrey Bräscher Carneiro, Dhébora Mozena Dall'Igna*

Universidade do Planalto Catarinense – UNIPLAC, Lages, SC, Brasil

Histórico do Artigo:

Recebido em:

28/07/2020

Aceito em:

02/11/2020

Palavras-chave:

Obesidade; sistema imune; inflamação; Covid-19

Keywords:

Obesity; immune system; inflammation; Covid-19

RESUMO

Atualmente, o mundo está passando por uma das piores crises relacionadas à saúde, a infecção por um novo coronavírus, agente etiológico da Covid-19, com alta taxa de transmissibilidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu que a severidade desta infecção está associada à idade avançada e comorbidades como hipertensão e diabetes. Diante disto, muitos especialistas das áreas de metabolologia e endocrinologia vêm associando de igual forma a obesidade e suas comorbidades como um fator de risco à infecção por Covid-19. O objetivo do estudo foi realizar uma breve revisão da literatura correlacionando as evidências de risco associado entre obesidade e infecção por SARS-CoV-2. Foram revisados artigos científicos de bases SciELO, Google Acadêmico, Online Library e Medscape. Como resultados, foi evidenciado que a obesidade, segundo relatório da OMS, é considerada uma doença de estado inflamatório, devido à hipertrofia do tecido adiposo, causando aumento de citocinas pró-inflamatórias com inibição da secreção de adipocinas anti-inflamatórias. Esta condição modifica o *status* de defesa do hospedeiro levando a alterações no sistema imune inato e adaptativo reduzindo assim resposta à apresentação de antígenos, incluindo os de natureza viral. Conclui-se que a inflamação pode representar um “gatilho de vulnerabilidade” para o surgimento de complicações de obesos infectados por SARS-CoV-2.

Obesity as a risk factor for aggravation of Covid-19: a brief literature review

ABSTRACT

Currently, the world is going through one of the worst health-related crises, infection with a new coronavirus, an etiological agent of Covid-19, with a high rate of transmissibility. The World Health Organization (WHO) has established that the severity of this infection is associated with old age and comorbidities such as hypertension and diabetes. In view of this, many specialists in the areas of metabolism and endocrinology have similarly associated obesity and its comorbidities as a risk factor for Covid-19 infection. The aim of the study was to conduct a brief review of the literature correlating the evidence of associated risk between obesity and SARS-CoV-2 infection. Scientific articles from SciELO, Google Scholar, Online Library and Medscape databases were reviewed. As a result, it was evidenced that obesity, according to a WHO report, is considered an inflammatory state disease, due to the hypertrophy of adipose tissue, causing an increase in pro-inflammatory cytokines with inhibition of the secretion of anti-inflammatory adipokines. This condition changes the host's defense status, leading to changes in the innate and adaptive immune system, thus reducing response to the presentation of antigens, including those of a viral nature. It is concluded that inflammation may represent a “vulnerability trigger” for the appearance of complications in obese people infected with SARS-CoV-2.

1. Introdução

O mundo todo de repente parou e uma nova pandemia, de Covid-19 (sigla do inglês, *Coronavirus Disease 2019*), tem assustado e desafiado a todos de forma sem precedentes, paralisando diversos setores, da saúde a economia, impactando, no início e no decorrer do ano de 2020, na abertura de fronteiras, na estabilização de bolsas, provocando o cancelamento de eventos presenciais e elevando o temor a nível global (1). O novo coronavírus, descoberto e noticiado em dezembro de 2019, recebeu o nome

* Autor correspondente: dhe.mozena@gmail.com (Dall'Igna D.M)

de SARS-CoV-2 (sigla do inglês, *Severe acute respiratory syndrome, coronavirus 2*). O vírus surgiu na província de Wuhan na China, disseminando-se por todo o mundo, sendo o responsável pela pandemia de grandes proporções (2).

A infecção por SARS-CoV-2 torna-se especialmente grave aos pacientes que apresentam doenças consideradas comorbidades associadas à obesidade. O chamado “Choque de Pandemias” tem sido denominado para associar a problemática envolvida da infecção pelo novo coronavírus em pacientes acometidos por outra pandemia, mais antiga, crônica, multifatorial e insidiosa - a obesidade (3).

Outro aspecto a se observar quanto a relação entre a obesidade e suas comorbidades, abrange o estado inflamatório característico da sua fisiopatologia. O tecido adiposo vem sendo um dos principais focos das pesquisas, devido aos esforços feitos na compreensão da função biológica desse tecido desde a última década. O tecido adiposo é um tecido secretório e ativo, responsável pela liberação de substâncias pró-inflamatórias como adipocinas, interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e leptina, além de substâncias anti-inflamatórias como adiponectina (4). Dada as evidências associando o sistema imune ao contexto das adiponectinas, o tecido adiposo – constituindo-se como um dos pilares do entendimento da obesidade – pode representar um vasto campo de pesquisa no que tange a elucidação dos mecanismos de doença e do impacto das complicações em grupos específicos de acometidos, como obesos.

A obesidade constitui um dos fatores de risco da Covid-19, visto que, pode acarretar patologias de natureza mecânica como apneia obstrutiva do sono e complicações respiratórias restritivas, devido à compressão do abdome sobre o diafragma, impedindo uma completa expansibilidade pulmonar, o que muitas vezes dificulta a ventilação mecânica, interferindo substancialmente no tratamento de obesos. Em um estudo recente, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica afirma que a obesidade é reconhecida como uma doença pró-inflamatória, demonstrando que pacientes obesos apresentaram uma significativa associação com ventilação mecânica e mortalidade (5).

Dentre os fatores mencionados, acredita-se que o responsável detrás do aumento do risco de gravidade da doença observado com a obesidade na Covid-19 seja a inflamação (6). Este trabalho tem por objetivo realizar uma breve revisão da literatura correlacionando as evidências de risco associado entre obesidade e infecção por SARS-CoV-2.

2. Materiais e métodos

O estudo foi desenvolvido por meio do método de revisão integrativa da literatura, que possibilita uma compilação de evidências publicadas que norteiam a obtenção de conclusões em torno de uma pergunta de pesquisa (13).

Dada a concepção da pergunta de pesquisa “qual a implicância do sistema imune e do processo inflamatório como fatores de risco associado ao agravamento da Covid-19 em obesos”? deu-se início a coleta de dados. A busca de artigos foi realizada através do levantamento em bancos de dados científicos disponíveis nas bases de dados eletrônicas Online Library, SciELO, Google Acadêmico e Medscape, utilizando os descritores para indexação de artigos científicos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Obesidade and Covid-19”, “Obesidade and Sistema Imunitário”; Inflamação and Covid-19”.

A busca foi realizada entre os meses de abril a julho de 2020. Foram incluídos artigos nos idiomas português, espanhol e inglês, publicados no período de 2019 a 2020, disponíveis e de acesso livre. Em um primeiro levantamento, 10 artigos foram selecionados. Inicialmente, foram analisados títulos e resumos que contemplassem a temática específica.

Foram excluídos artigos publicados em idiomas que não contemplassem o português, o espanhol e o inglês, publicados fora do período de 2019 a 2020 e que não estivessem disponíveis ou fossem de acesso pago. Artigos que não estavam relacionados à temática específica da pergunta norteadora de pesquisa também foram excluídos.

A figura 1 representa um fluxograma que abrange as etapas de (1) identificação, (2) triagem, (3) elegibilidade e (4) inclusão dos artigos selecionados.

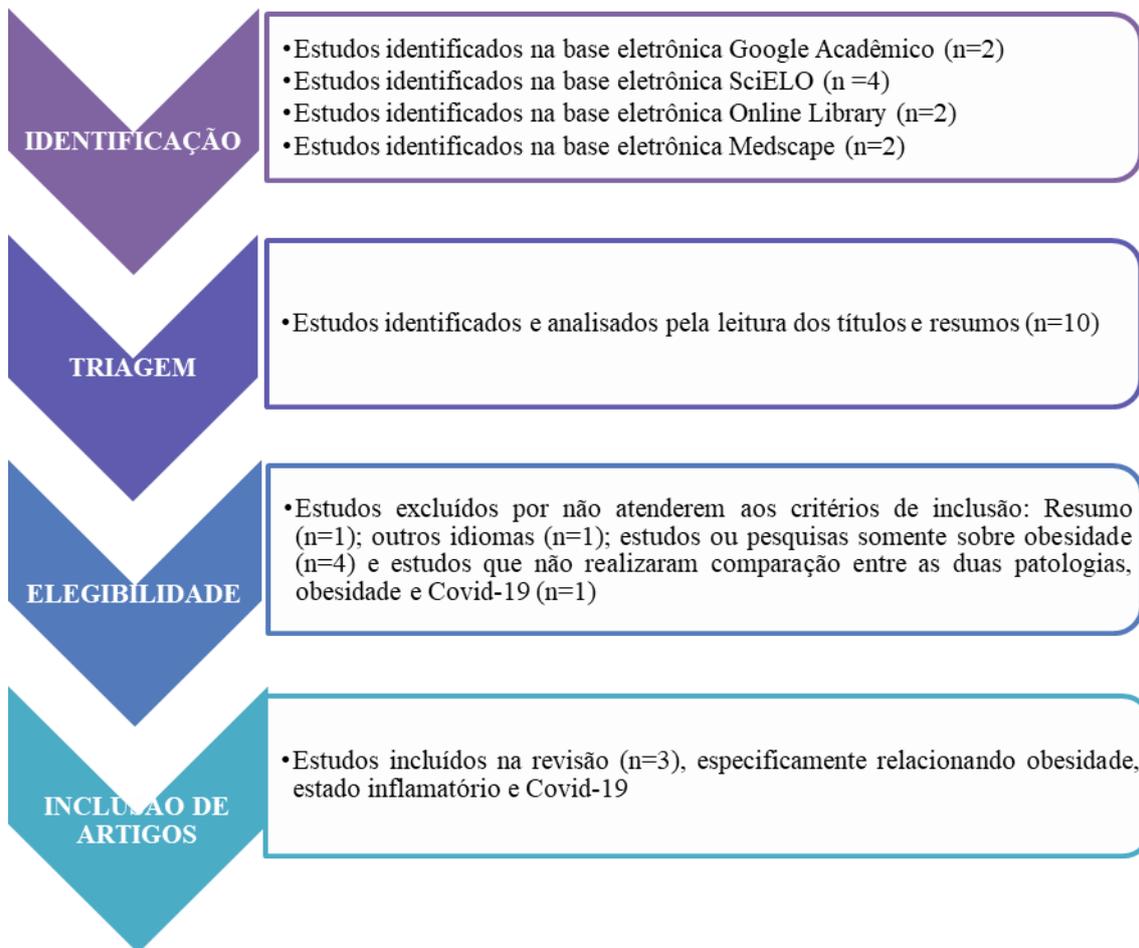


Figura 1 – Fluxograma da seleção das publicações para a revisão.

3. Resultados

Durante a análise de dados, foram eleitos os 3 artigos que tratavam exclusivamente da temática escolhida – obesidade, estado inflamatório e Covid-19 –, a partir da análise de conteúdo. Os resultados foram organizados em três categorias temáticas: I) Contextualização da Covid-19, II) Contextualização da Obesidade e III) Covid-19, obesidade e os riscos relacionados à inflamação. O Quadro 1 resume as informações dos artigos selecionados.

Quadro 1 – Características e principais resultados dos estudos incluídos.

Autores	Título	Ano	Objetivo	Conclusão
Malavazos et al. (11)	Targeting the Adipose Tissue in Covid-19	2020	Relacionar a gravidade dos quadros da Covid-19 com a interação do tecido adiposo	O papel do tecido adiposo durante doenças infecciosas, como COVID-19, é importante. A obesidade representa um preditor de mau prognóstico ou complicações de taxa mais alta em pacientes com SARS-CoV-2. As ações terapêuticas direcionadas ao tecido adiposo devem ser consideradas a fim de reduzir a carga viral e da Covid-19.
Ryan e Caplice (6)	Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in Covid-19?	2020	Delinear um quadro teórico demonstrando que o tecido adiposo em indivíduos obesos pode atuar como um reservatório para uma disseminação viral mais extensa com aumento da liberação, ativação imunológica e amplificação de citocinas inflamatórias	O estudo apresentou uma justificativa para estudar a relação entre obesidade e gravidade da doença Covid-19, fornecendo uma estrutura teórica por meio da qual a disseminação sistêmica viral, a entrada e a disseminação viral prolongada em tecido adiposo já "inflamado" podem aumentar as respostas imunológicas com consequências para a amplificação da cascata de citocinas.
Rosero et al. (9)	Obesidad: un problema en la atención de Covid-19	2020	Alertar sobre o aumento da prevalência da obesidade em todo o mundo, relacionando com a maior vulnerabilidade desses indivíduos frente à Covid-19 e suas possíveis complicações	O aumento da prevalência da obesidade em pacientes está relacionado a um maior número de complicações graves com a infecção por Covid-19. É aconselhável utilizar uma terapia mais agressiva nas atuais circunstâncias observadas em pacientes com Covid-19 e obesidade, evitando resultados catastróficos.

4. Discussão

Contextualização da Covid-19

Em novembro de 2019 um surto de doença respiratória, causado pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi detectado na cidade de Wuhan, na China. Em dois meses foram confirmados milhares de casos de Covid-19. Em março de 2020, a Covid-19 disseminou-se para mais de uma centena de países, causando doença respiratória e óbitos. Esta pandemia se destaca pela rapidez de disseminação, severidade e pelas dificuldades para contenção (1).

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (7) declarou pandemia pelo novo coronavírus. Antes disto, no Brasil, em 22 de janeiro de 2020, foi ativado o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública para o novo coronavírus, estratégia prevista no Plano Nacional de Resposta às Emergências em Saúde Pública do Ministério da Saúde (1).

A Covid-19 é uma doença causada pelo novo coronavírus – denominado SARS-CoV-2. O novo coronavírus foi descoberto e noticiado no fim de dezembro de 2019 após casos registrados na China. Daí a denominação da manifestação clínica, Covid-19, sigla do inglês, *Coronavirus Disease 2019*, de quadro clínico característico variando de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves (7).

Coronavírus é uma família de vírus que causam infecções respiratórias. O SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, é classificado como um Beta-coronavírus do mesmo subgênero da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (*Middle East respiratory syndrome-MERS*), porém de outro subtipo (1).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a obesidade, vem sendo consideradas importantes fatores de risco para complicações graves ou fatais

relacionadas à Covid-19. A propensão das pessoas com obesidade a desenvolver complicações mais sérias se expostas a um vírus pode ser atribuída a vários fatores, por tratar-se de doença crônica de estado inflamatório e por resposta imunitária retardada e ineficaz (6).

Contextualização da Obesidade

A obesidade é uma doença de etiologia multifacetada, de complexa fisiopatologia, correlacionada a comorbidades e capacidades debilitantes (8). De forma crescente, indivíduos obesos têm sido associados a maior risco de complicações agravando a Covid-19, devido ao aumento do risco de doenças crônicas concomitantes. Estudos realizados ao redor do mundo, mostraram uma estreita relação entre Covid-19 e obesidade, abrangendo os pacientes com índice de massa corporal (IMC) maior que 40 kg/m². Dadas as complicações, é possível associar maior probabilidade de a obesidade ser um fator de risco independente para o prognóstico de pacientes positivos para Covid-19 (9).

No Brasil, tendo em vista as dúvidas de muitos pacientes com obesidade devido ao possível maior risco de desenvolvimento de complicações da Covid-19, o Departamento Científico da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) publicou um editorial destacando aspectos importantes a serem levados em consideração na população obesa. A obesidade grave (graus II e III) pode dificultar a realização de exames de imagem como ressonâncias magnéticas e radiografias, a respiração, a intubação traqueal e o cuidado de enfermagem, além do risco de complicações por infecções respiratórias, como o caso da Covid-19 (10).

Covid-19, obesidade e os riscos relacionados à inflamação

As citocinas podem influenciar a função das células adiposas de várias maneiras, especialmente as pró-inflamatórias que aumentam em pessoas obesas, por conta do estado inflamatório do tecido adiposo. As adipocinas são altamente ativas, sinalizando processos inflamatórios, o que altera o *status* de homeostase imune, endócrina e metabólica em todo o corpo e o seu aumento, principalmente em casos de obesidade mórbida, amplifica a resposta pró-inflamatória às infecções virais extensas levando a uma acentuada desregulação das respostas linfoides (6). Com isso, além dos riscos existentes associados como, síndrome cardiometabólica e síndrome de hipoventilação, a Covid-19 tem se mostrado mais grave em pacientes obesos (11).

Embora a obesidade não tenha sido relatada especificamente nos estudos iniciais sobre Covid-19, alguns dados noticiados dos Estados Unidos da América (EUA) sugerem que pelo menos 25% dos pacientes que morrem dessa doença apresenta um grau de obesidade (6). Mais recentemente, um pequeno estudo retrospectivo de 85 indivíduos infectados com Covid-19, identificou a obesidade como fator de risco para admissão nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Ainda, pacientes obesos têm mostrado uma amplificação de citocinas excessiva e algumas evidências apontam a hipótese cujo tecido adiposo em indivíduos com obesidade pode agir como um reservatório para uma disseminação viral mais extensa com aumento de derramamento, ativação imune e amplificação de citocinas (6).

Além da interação dessas citocinas e de seus possíveis papéis, existem múltiplos mecanismos pelos quais o tecido adiposo pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da Covid-19, uma vez que interações complexas ocorrem entre o sistema imunológico e o tecido adiposo. A síndrome de liberação de citocinas (SLC) é

caracterizada como a superexpressão de adipocinas inflamatórias dos depósitos de gordura visceral. O principal mecanismo consiste na rápida incorporação de células inflamatórias, como linfócitos T e macrófagos, entre outros, por meio de uma descarga exacerbada que pode afetar a resposta imune, prejudicando a quimiotaxia e alterando a diferenciação de macrófagos (12).

O desequilíbrio entre a secreção de adipocinas anti e pró-inflamatórias dos depósitos de gordura visceral torácica também pode desempenhar um papel na SLC, situação observada em pacientes com quadros de Covid-19 grave hospitalizados em diferentes centros da China e da Itália, sinalizando que o desequilíbrio entre citocinas que amplificam a inflamação e as citocinas que controlam o processo inflamatório consiste em fator-chave na gravidade e letalidade da doença (12).

Corroborando com os demais estudos, uma resposta exagerada caracterizada principalmente pela secreção de citocinas pró-inflamatórias “aberrantes” foi observada na infecção por SARS-CoV-2. Postula-se que a infecção respiratória grave por Covid-19 possa afetar principalmente os linfócitos T, além de aumentar a secreção de IL-6 no sangue periférico, causando febre contínua, danos à tecidos e órgãos, além de distúrbios coagulatórios (6).

Essas condições imunológicas atraem a atenção e permitem que a obesidade seja sugerida como fator de risco para manifestações graves da Covid-19, uma vez que em um ambiente inflamatório, a adição de um agente agressivo amplificaria a resposta imune promovendo a manifestação mais catastrófica, como o fenômeno da SLC relacionado à infecção (9).

Assim como a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que envolvem patologias inflamatórias é complexo, com a Covid-19 não é diferente. Há a necessidade de um número maior de estudos que analisem as complicações advindas do “ambiente inflamatório” característico da obesidade e da infecção por SARS-CoV-2. A desregulação do sistema imune juntamente com o desbalanço entre citocinas pró e anti-inflamatórias explicam, pelo menos em parte, tais complicações.

5. Considerações finais

A obesidade é caracterizada como uma doença de estado inflamatório, que causa aumento de citocinas pró-inflamatórias com inibição da secreção de adipocinas anti-inflamatórias. Esta condição, de estado inflamatório crônico, modifica o *status* de defesa do hospedeiro e causa alterações na sinalização imune inata e adaptativa, reduzindo assim a resposta à apresentação de antígenos, inclusive de natureza viral. Segundo os autores pesquisados, a interação das citocinas e o papel perante o tecido adiposo contribuem para o desenvolvimento e progressão da Covid-19, uma vez que interações complexas ocorrem entre o sistema imunológico e o tecido adiposo.

Quando o sistema imunológico está combatendo agentes infecciosos, as citocinas sinalizam células como os linfócitos T para agirem no local da infecção. Entretanto, em pacientes obesos, a imunidade exacerbada torna-se descontrolada e há um excesso de componentes celulares ativados em um único lugar, ocasionando a SLC, capaz de provocar danos significativo aos tecidos e aos órgãos corporais.

Em presença de agentes como o SARS-CoV-2, que atacam principalmente os pulmões, líquidos e macrófagos, ocorre o acúmulo de células que eventualmente obstruem as vias aéreas resultando em dificuldades respiratórias importantes, o que é grave no contexto de um obeso acometido.

Embora os efeitos da Covid-19 em pacientes obesos ainda não tenham sido completamente descritos, a experiência obtida com a pandemia deve servir como um

evento preparatório no tratamento e manejo clínico destes pacientes. Nesta perspectiva, mais estudos são necessários a fim de que se compreendam os mecanismos interacionais entre a fisiopatologia da obesidade e da Covid-19, no intuito de reduzir mortalidade em pacientes obesos frente à infecção pelo novo coronavírus.

6. Referências

1. Ministério da Saúde, Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada [recurso eletrônico] / Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. 1ª Ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf
2. Organização Pan-americana da Saúde, OMS afirma que Covid-19 é agora caracterizada como pandemia, 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812
3. Serfaty FM. Covid-19 e obesidade: duas pandemias - Medscape - 8 de abril de 2020. Disponível em: <https://portugues.medscape.com/>
4. Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Damaso AR. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. Revista Brasileira Medicina do Esporte 2009; 15 (5): 378-383.
5. Sociedade Brasileira Cirurgia Bariátrica Metabólica. SBCBM Alerta: Obesidade está presente em metade dos internamentos por COVID-19 França nos Estados Unidos. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/sbcbm-alerta-obesidade-esta-presente-em-metade-dos-internamentos-por-covid-19-nos-eua-e-na-franca/>
6. Ryan, PMD, Caplice, NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in COVID-19? Obesity 2020; 28 (7): 1191-1194
7. OMS. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance. Jan. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
8. OMS. Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global/Relatório da consultoria da OMS, 1998. Tradução: Andréa Favano; revisão científica: Sérgio Setsuo Maeda. São Paulo: Roca, 2004
9. Rosero RJ, Polanco JP, Sánchez P, Hernandez E, Pinzón JB, Lizcano F. Obesidad: un problema en la atención de Covid-19. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS 2020; 29 (1).
10. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Obesidade e os Riscos do Covid-19. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/obesidade-e-os-riscos-do-covid-19/>
11. Cohen R. Obesidade pode ser considerada fator de risco para a Covid-19? Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/artigo-obesidade-pode-ser-considerada-fator-de-risco-para-o-Covid-19>
12. Malavazos AE, Romanelli MMC, Bondera F, Iaconellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. Obesity 2020; 28(7): 1178-1179.
13. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto Enfermagem 2008; 17(4): 758-64.