

# Aumento do risco de mortalidade por COVID-19 em pessoas com obesidade

## Increased risk of mortality from COVID-19 in people with obesity

### Como citar este artigo:

Ribeiro AC, Poli P, Uehara SCSA. Increased risk of mortality from COVID-19 in people with obesity. Rev Rene. 2023;24:e81453. DOI: <https://doi.org/10.15253/2175-6783.20232481453>

 Ana Cristina Ribeiro<sup>1</sup>

 Priscila Poli<sup>1</sup>

 Silvia Carla da Silva André Uehara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Carlos.  
São Carlos, SP, Brasil.

### Autor correspondente:

Ana Cristina Ribeiro  
Rodovia Washington Luis s/n, km 235  
Caixa Postal 676 - CEP: 13565-905.  
São Carlos, SP, Brasil.  
E-mail: a.crisrib@gmail.com

**Conflito de interesse:** os autores declararam que não há conflito de interesse.

EDITOR CHEFE: Ana Fatima Carvalho Fernandes

EDITOR ASSOCIADO: Renan Alves Silva

### RESUMO

**Objetivo:** analisar o risco de mortalidade por COVID-19 em pessoas com obesidade. **Métodos:** estudo observacional, retrospectivo e analítico. Os dados foram coletados no Sistema Estadual de Análise de Dados. Para a análise comparativa de pessoas com e sem obesidade, adotou-se n=168.808. As análises foram realizadas por meio do modelo de regressão log-binomial e cálculo de risco relativo. O modelo comparativo foi ajustado ao sexo, faixa etária, cardiopatia e diabetes. **Resultados:** em mais de 95% das notificações de COVID-19, a informação quanto ao fator de risco obesidade foi registrada como ignorado. Pessoas obesas com COVID-19 apresentaram 26% maior risco de óbito quando comparadas às pessoas sem obesidade. Indivíduos obesos nas faixas etárias entre 11 a 60 anos apresentaram os maiores riscos de mortalidade comparados aos indivíduos sem obesidade. As mulheres obesas nas faixas etárias de 31 a 50 anos e idosas acima de 71 anos apresentaram menor risco de mortalidade quando comparadas aos homens obesos. **Conclusão:** pessoas obesas, principalmente os adultos, possuem risco aumentado de mortalidade por COVID-19. **Contribuições para a prática:** auxiliar o estabelecimento de estratégias de saúde pública que atuem na identificação dos perfis dos indivíduos considerados de alto risco na pandemia ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2.

**Descritores:** COVID-19; Obesidade; Mortalidade; Fatores de Risco.

### ABSTRACT

**Objective:** to analyze the risk of mortality from COVID-19 in people with obesity. **Methods:** observational, retrospective, and analytical study. Data were collected in the State System of Data Analysis. For the comparative analysis of people with and without obesity, n=168,808 was adopted. The analyses were performed using the log-binomial regression model and relative risk calculation. The comparative model was adjusted for sex, age group, heart disease and diabetes. **Results:** in more than 95% of COVID-19 notifications, information regarding the risk factor obesity was recorded as ignored. Obese individuals with COVID-19 had 26% higher risk of death when compared to those without obesity. Obese individuals in the 11 to 60 age groups had the highest mortality risks compared to individuals without obesity. Obese women in the age groups 31 to 50 years and elderly women over 71 years had the lowest mortality risk when compared to obese men. **Conclusion:** obese people, especially adults, have an increased risk of mortality from COVID-19. **Contributions to practice:** to help establish public health strategies to identify the profiles of individuals considered at high risk in the SARS-CoV-2 pandemic.

**Descriptors:** COVID-19; Obesity; Mortality; Risk Factors.

## Introdução

A obesidade tem sido considerada como epidemia e problema para os sistemas de saúde devido à sua alta prevalência<sup>(1)</sup>. No Brasil, ocorreu um aumento gradativo da obesidade nas últimas duas décadas, sendo que mais de um terço dos brasileiros do sexo masculino e quase a metade do feminino possuem excesso de peso<sup>(2)</sup>.

Acrescenta-se a isso o fato de que a obesidade oferece maior probabilidade de desenvolver outras comorbidades como, por exemplo, dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica, hipertensão, diabetes mellitus e depressão<sup>(3)</sup>. Nesse contexto, destaca-se que a obesidade também pode contribuir para o agravamento de outras enfermidades, incluindo a doença do novo coronavírus (COVID-19)<sup>(4)</sup>.

A literatura aponta a associação da obesidade a um risco aumentado de morte entre os pacientes infectados pelo novo coronavírus, sendo que a taxa de mortalidade aumenta de modo equivalente ao Índice de Massa Corpórea (IMC) do indivíduo<sup>(5)</sup>. A respeito das complicações decorrentes da infecção, os resultados de um estudo corroboram que indivíduos obesos exigem maior atenção e vigilância médica. Assim, a obesidade constitui um fator de risco para a mortalidade na doença viral, dado que indivíduos obesos possuem alto risco de desenvolver doenças graves e complicações após a infecção<sup>(5-6)</sup>.

Nesse contexto, observa-se que a utilização de ventilação mecânica invasiva aumentou gradativamente de acordo com a massa corporal dos pacientes, chegando a, aproximadamente, 90% em indivíduos com IMC  $\geq 35$ <sup>(7)</sup>. Em relação à unidade de terapia intensiva, pacientes com idade inferior a 60 anos e IMC entre 30 e 34 tiveram probabilidade 2,0 e 1,8 vezes maior de serem admitidos na unidade quando comparados aos indivíduos da mesma faixa etária com IMC  $< 30$ . Igualmente, indivíduos na mesma faixa etária com IMC  $\geq 35$  apresentaram 2,2 e 3,6 mais chances de ficarem internados para cuidados intensivos do que pacientes com menos de 60 anos e IMC  $< 30$ <sup>(8)</sup>.

No Brasil, a obesidade integrou o grupo de co-

morbidades mais prevalentes entre as pessoas hospitalizadas com COVID-19. A taxa de pacientes obesos hospitalizados foi de 11,7%, sendo que, desses, 43,4% foram a óbito<sup>(9)</sup>. Também, destaca-se que no estado de São Paulo, a obesidade correspondeu a, aproximadamente, 36% das doenças preexistentes entre os casos do novo coronavírus<sup>(10)</sup>.

Atualmente, mais de cinco milhões de pessoas vieram a óbito no mundo em decorrência da infecção causada pelo vírus denominado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) e a obesidade tem sido apontada como um fator de risco para o agravo da doença<sup>(5-9)</sup>. Entretanto, é necessário esclarecer quais indivíduos dentre a população obesa se apresentam mais suscetíveis à infecção e agravamento da doença. Nessa conjuntura, o objetivo deste estudo foi analisar o risco de mortalidade por COVID-19 em pessoas com obesidade.

## Métodos

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e analítico. A unidade de análise foi o estado de São Paulo, que possui 46.649.132 milhões de habitantes de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com base na estimativa realizada em 2021<sup>(11)</sup>.

A população do estudo foi composta por 4.003.549 casos notificados de COVID-19 no estado de São Paulo, correspondente ao período de 04 de fevereiro de 2020 a 25 de julho de 2021. Foram inclusos os casos que apresentassem dados completos no banco de dados quanto ao registro de idade, sexo, óbito, obesidade, cardiopatia e diabetes. A amostra foi composta por 168.808 casos de COVID-19 que atenderam aos critérios de inclusão.

As variáveis analisadas nos casos notificados de COVID-19 foram: sexo (masculino e feminino); faixa etária (0 a 10; 11 a 20; 21 a 30; 31 a 40; 41 a 50; 51 a 60; 61 a 70; 71 a 80; 81 a 90; e maiores de 90 anos); presença de obesidade (sim ou não); e óbito. Ainda, foram incluídas as variáveis cardiopatia e diabetes que poderiam atuar como fator de confusão.

Os dados foram coletados no site do Sistema Estadual de Análise de Dados, especificamente, por meio do arquivo nomeado “Casos, óbitos e doenças preexistentes”. Este é um sistema local que mantém dados relacionados ao COVID-19 no Estado de São Paulo, disponível no endereço eletrônico do governo do estado<sup>(10)</sup>.

Primeiramente, foram descritos os dados através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) como, por exemplo, sexo, faixa etária e obesidade, e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas) como, por exemplo, idade. Não foi adotado nenhum tratamento específico para os valores *missings* (valores nulos ou vazios). As análises comparativas dos indivíduos na presença ou não do fator de risco obesidade (obesidade – sim versus não) foram conduzidas por meio do modelo de regressão log-binomial através da seguinte equação resumida:  $\text{óbito} = \text{obesidade} + \text{obesidade} * \text{sexo} + \text{obesidade} * \text{faixa etária} + \text{sexo} * \text{faixa etária} + \text{obesidade} * \text{sexo} * \text{faixa etária} + \text{sexo} + \text{faixa etária} + \text{cardiopatía} + \text{diabetes}$ , com consequente cálculo de Risco Relativo (RR) e seus Intervalos de Confiança de 95% (IC). Dessa forma, foi possível estimar o efeito da obesidade sobre a mortalidade ajustado ao sexo, faixa etária, cardiopatía e diabetes mellitus e possíveis variáveis de confusão. Para as análises, considerou-se nível de significância de 5% e foram realizadas empregando o software SAS 9.4.

O presente estudo utilizou dados secundários, de uso e acesso público, disponíveis em site oficial do governo do estado de São Paulo, dispensado, desta forma, de apreciação em Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

## Resultados

A identificação de fatores de risco é um campo existente na ficha de notificação da COVID-19, e, em relação ao fator de risco obesidade, em 3.823.193 (95,5%) das notificações, essa variável estava preenchida como ignorada, 141.326 (3,53%) dos casos de

COVID-19 foram registrados como sendo de pessoas sem obesidade e 39.030 (0,97%) dos casos registrados como sendo de pessoas obesas.

Foi estimado que os indivíduos diabéticos tiveram, em média, um aumento de 9% no risco de mortalidade em comparação aos indivíduos sem diabetes. Em relação às pessoas com cardiopatía quando comparadas às pessoas sem cardiopatía, não foi evidenciada associação com aumento do risco de mortalidade na presença dessa comorbidade. Ao comparar pessoas infectadas por COVID-19 com e sem obesidade, estimou-se que as pessoas obesas tenham tido, em média, 26% maior risco de mortalidade quando comparadas às sem obesidade ( $p < 0,01$ ), independentemente das variáveis sexo, faixa etária, cardiopatía e diabetes. Em relação às mulheres, estima-se que as que eram consideradas obesas possuíam em média, 35% maior risco de mortalidade do que as sem obesidade ( $p < 0,01$ ). Entretanto, em relação aos homens, a associação foi nula entre ter ou não obesidade com o risco de óbito ( $p = 0,120$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1** – Comparação do risco de mortalidade por COVID-19 em pessoas com e sem obesidade no estado de São Paulo (n=168.808). São Carlos, SP, Brasil, 2021

Subgrupo	Comparação	Intervalo de		p-valor
		RR*	Confiança (95%)	
Cardiopatía	Cardiopatía (Sim vs Não)	1,01	0,9998 – 1,02	0,050
Diabetes	Diabetes (Sim vs Não)	1,09	1,08 – 1,11	<0,010
Grupos	Obesidade (Sim vs Não)	1,26	1,09 – 1,45	<0,010
Feminino	Obesidade (Sim vs Não)	1,35	1,11 – 1,65	<0,010
Masculino	Obesidade (Sim vs Não)	1,18	0,96 – 1,44	0,120
Com obesidade	Feminino vs Masculino	1,06	0,80 – 1,40	0,680
Sem obesidade	Feminino vs Masculino	0,92	0,86 – 0,99	0,020
0-10	Obesidade (Sim vs Não)	1,03	0,27 – 4,00	0,970
11-20	Obesidade (Sim vs Não)	1,39	0,96 – 2,03	0,080
21-30	Obesidade (Sim vs Não)	1,39	1,22 – 1,59	<0,010
31-40	Obesidade (Sim vs Não)	1,50	1,40 – 1,62	<0,010
41-50	Obesidade (Sim vs Não)	1,54	1,46 – 1,61	<0,010
51-60	Obesidade (Sim vs Não)	1,38	1,33 – 1,43	<0,010
61-70	Obesidade (Sim vs Não)	1,24	1,20 – 1,28	<0,010
71-80	Obesidade (Sim vs Não)	1,14	1,10 – 1,18	<0,010
81-90	Obesidade (Sim vs Não)	1,06	1,01 – 1,12	0,030
>90	Obesidade (Sim vs Não)	1,06	0,94 – 1,19	0,340

\*RR: Risco Relativo, estimado por meio de regressão log-binomial

O estudo mostrou que no grupo de indivíduos com obesidade não houve evidência de diferença no risco de óbito entre mulheres versus os homens. No entanto, estimou-se que mulheres sem obesidade têm menor risco de mortalidade (7,86%) quando comparadas aos homens sem obesidade. Ainda, pessoas com obesidade mostraram maior risco de mortalidade em quase todas as faixas etárias quando comparadas às pessoas sem obesidade, exceto nas faixas etárias de 0 a 20 anos e acima de 90 anos. Além disso, foi observado que o risco mais elevado de mortalidade entre pessoas com obesidade, quando comparadas com pessoas sem obesidade, foi diminuindo gradativamente a partir dos 51 anos (Tabela 1).

Quanto à comparação entre pessoas com e sem obesidade segundo o sexo e faixa etária, de acordo com a tabela 2, foi estimado que as mulheres com obesidade de 11 a 20 anos possuíam risco de morte duas vezes maior do que as mulheres sem obesidade ( $p < 0,010$ ). Além disso, as mulheres com obesidade de 11 a 20 anos apresentaram 2,03 maior risco de morte quando comparadas aos homens ( $p = 0,030$ ) (Tabela 2).

Nas mulheres com obesidade de 0 a 10 anos e acima de 90 anos não foram observadas evidências na associação de aumento de risco de mortalidade. Contudo, nas demais faixas etárias, à medida que ocorre um aumento de idade em mulheres com obesidade, observou-se uma redução gradual do risco de mortalidade quando comparadas às não obesas. Ainda, as mulheres com obesidade apresentaram maior risco de morte nas faixas etárias de 21 a 30 anos ( $p < 0,01$ ), 41 a 50 anos ( $p < 0,01$ ) e 51 a 60 anos ( $p < 0,01$ ) quando comparadas às não obesas (Tabela 2). Já os homens com obesidade nas faixas etárias de 31 a 40 anos ( $p < 0,01$ ), 41 a 50 anos ( $p < 0,01$ ) e 51 a 60 anos ( $p < 0,01$ ) apresentaram maior risco de morte quando comparados aos homens não obesos. Entretanto, em homens com obesidade nas faixas etárias de 0 a 20 anos e acima de 81 anos não foram observadas evidências na associação com o risco de mortalidade (Tabela 2).

**Tabela 2** – Comparação do risco de mortalidade por COVID-19 em pessoas com e sem obesidade segundo o sexo e faixa etária no estado de São Paulo (n=168.808). São Carlos, SP, Brasil, 2021

Subgrupo	Comparação	Intervalo de		
		RR*	Confiança (95%)	p-valor
<b>Feminino</b>				
0 -10	Obesidade (Sim vs Não)	1,21	0,18 – 8,09	0,840
11-20	Obesidade (Sim vs Não)	2,00	1,29 – 3,10	<0,010
21-30	Obesidade (Sim vs Não)	1,60	1,33 – 1,93	<0,010
31-40	Obesidade (Sim vs Não)	1,41	1,27 – 1,57	<0,010
41-50	Obesidade (Sim vs Não)	1,50	1,39 – 1,61	<0,010
51-60	Obesidade (Sim vs Não)	1,46	1,38 – 1,54	<0,010
61-70	Obesidade (Sim vs Não)	1,31	1,25 – 1,37	<0,010
71-80	Obesidade (Sim vs Não)	1,19	1,13 – 1,25	<0,010
81-90	Obesidade (Sim vs Não)	1,09	1,01 – 1,16	0,020
>90	Obesidade (Sim vs Não)	1,004	0,86 – 1,18	0,960
<b>Masculino</b>				
0-10	Obesidade (Sim vs Não)	0,88	0,13 – 6,06	0,890
11-20	Obesidade (Sim vs Não)	0,97	0,53 – 1,78	0,920
21-30	Obesidade (Sim vs Não)	1,21	1,00 – 1,45	0,040
31-40	Obesidade (Sim vs Não)	1,60	1,46 – 1,76	<0,010
41-50	Obesidade (Sim vs Não)	1,58	1,48 – 1,68	<0,010
51-60	Obesidade (Sim vs Não)	1,30	1,24 – 1,37	<0,010
61-70	Obesidade (Sim vs Não)	1,17	1,12 – 1,22	<0,010
71-80	Obesidade (Sim vs Não)	1,10	1,04 – 1,16	<0,010
81-90	Obesidade (Sim vs Não)	1,04	0,96 – 1,14	0,360
>90	Obesidade (Sim vs Não)	1,12	0,94 – 1,32	0,210
<b>Obesidade</b>				
0-10	Feminino vs Masculino	1,61	0,11 – 23,00	0,720
11-20	Feminino vs Masculino	2,03	1,08 – 3,80	0,030
21-30	Feminino vs Masculino	1,08	0,90 – 1,31	0,410
31-40	Feminino vs Masculino	0,90	0,81 – 1,00	0,040
41-50	Feminino vs Masculino	0,92	0,85 – 0,99	0,040
51-60	Feminino vs Masculino	0,97	0,91 – 1,03	0,340
61-70	Feminino vs Masculino	0,96	0,91 – 1,02	0,160
71-80	Feminino vs Masculino	0,92	0,86 – 0,99	0,020
81-90	Feminino vs Masculino	0,90	0,81 – 1,00	0,060
>90	Feminino vs Masculino	0,79	0,63 – 0,99	0,040
<b>Sem obesidade</b>				
0-10	Feminino vs Masculino	1,16	0,68 – 2,00	0,580
11-20	Feminino vs Masculino	0,98	0,66 – 1,47	0,930
21-30	Feminino vs Masculino	0,82	0,68 – 0,98	0,030
31-40	Feminino vs Masculino	1,02	0,92 – 1,12	0,720
41-50	Feminino vs Masculino	0,97	0,91 – 1,03	0,350
51-60	Feminino vs Masculino	0,87	0,83 – 0,90	<0,010
61-70	Feminino vs Masculino	0,86	0,83 – 0,88	<0,010
71-80	Feminino vs Masculino	0,85	0,83 – 0,87	<0,010
81-90	Feminino vs Masculino	0,86	0,84 – 0,89	<0,010
>90	Feminino vs Masculino	0,88	0,84 – 0,92	<0,010

\*RR: Risco Relativo, estimado por meio de regressão log-binomial

Na comparação por faixa etária e presença de obesidade do sexo feminino versus o sexo masculino, as mulheres nas faixas etárias de 31 a 40 anos, 41 a 50 anos, 71 a 80 anos e >90 anos apresentaram menor risco de morte quando comparadas aos homens ( $p=0,040$ ;  $p=0,040$ ;  $p=0,020$  e  $p=0,040$  respectivamente). Já na análise por faixa etária e sem obesidade de mulheres versus homens, quando comparadas aos homens não obesos, houve evidências de redução no risco de mortalidade nas faixas etárias de 21 a 30 anos ( $p=0,030$ ) e nas faixas etárias acima de 51 anos (Tabela 2).

## Discussão

Este estudo evidenciou que indivíduos obesos apresentaram aumento do risco de mortalidade por COVID-19 quando comparados aos indivíduos sem obesidade. Estes resultados corroboram a literatura, mostrando a obesidade associada ao aumento do risco de mortalidade<sup>(4-6)</sup>.

Pessoas obesas infectadas pelo novo coronavírus apresentaram maior probabilidade de evoluir para a forma grave da doença em comparação a pessoas com peso normal, uma vez que a associação permaneceu significativa após o ajuste para comorbidades e outros fatores de risco<sup>(12)</sup>. Além disso, para cada acréscimo de  $1\text{kg}/\text{m}^2$  no IMC, o risco de desenvolver a doença em sua forma grave e morte aumentou em 9 e 6% respectivamente<sup>(13)</sup>.

A relação da obesidade e a doença causada pelo SARS-CoV-2 não está totalmente esclarecida, mas sua explicação pode estar relacionada ao fato de pessoas obesas possuírem concentrações mais altas de hormônio leptina e mais baixas de adiponectina, resultando na atuação ineficiente das linhas de defesa na resposta imune. Além disso, esses indivíduos possuem maior concentração de citocinas pró-inflamatórias, e, sob infecção viral, a inflamação crônica ligada à obesidade propicia a redução na ativação de macrófagos e enfraquece a produção de citocinas pró-inflamatórias após estimulação de macrófagos. Essa resposta pró-

-inflamatória desregulada contribuiria para as lesões pulmonares graves na infecção da doença<sup>(14-15)</sup>.

Além disso, a obesidade leva ao acúmulo de gordura nas costelas, no diafragma e no abdômen, resultando em atenuação da capacidade funcional pulmonar, complacência do sistema respiratório e do volume de reserva expiratória pulmonar. Em conjunto, o enfraquecimento do sistema respiratório nos indivíduos obesos pode ser gravemente comprometido por quaisquer insultos respiratórios, o que significa que esses pacientes terão dificuldade para se recuperar caso tenham desenvolvido alguma doença grave que possa afetar negativamente a função respiratória<sup>(16)</sup>.

Essas alterações fisiológicas supracitadas resultantes da obesidade podem explicar os achados encontrados nos Estados Unidos, onde os indivíduos com sobrepeso ou obesidade, comparados às pessoas com peso dentro da normalidade, apresentaram mais sintomas, especialmente, os sintomas respiratórios que incluíam tosse e falta de ar<sup>(17)</sup>.

Ressalta-se que os principais fatores de risco descritos em crianças e adolescentes que relacionam a obesidade à COVID-19 são os mesmos observados em adultos, ou seja, a obesidade altera o sistema imunológico resultando em um estado pró-inflamatório, contribuindo para o surgimento ou exacerbação de diversas doenças<sup>(4,16,18)</sup>.

Em relação à frequência dos sintomas, duração e níveis de gravidade autorrelatados por adolescentes obesos e com sobrepeso foram semelhantes aos de adultos. Os adolescentes apresentaram mais sintomas com maior gravidade autorreferida que durou mais tempo do que as crianças menores de 12 anos<sup>(17)</sup>. Esse achado pode ser um indicativo de ausência de sintomas ou sintomatologia branda em crianças menores e que podem não ser associados à infecção por SARS-CoV-2, o que pode dificultar o diagnóstico e resultar em subnotificação nesse grupo da população.

Ainda, a literatura aponta que a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2), que apresenta alta concentração no coração e pulmão, é usada pela proteína *spike* do vírus SARS-CoV-2 como um recep-

tor para a entrada na célula hospedeira. Entretanto, no tecido adiposo, a sua expressão é maior do que no tecido pulmonar, logo, os indivíduos obesos teriam uma quantidade maior da enzima, o que levaria à hipótese de que o tecido adiposo em excesso poderia contribuir para o desenvolvimento de quadros graves da doença<sup>(16,18)</sup>.

Além dos mecanismos fisiológicos referentes à obesidade e ao novo coronavírus, o mau prognóstico de pacientes obesos pode ter relação com o sexo do indivíduo. Nesse contexto, a literatura aponta que o vírus infecta todas as faixas etárias e sexo, no entanto, vem sendo observada uma prevalência no sexo masculino e, principalmente, nos que possuem doenças crônicas dentre os mais gravemente afetados<sup>(19)</sup>. Ressalta-se que diferenças de sexo relacionadas à infecção por SARS-CoV-2 já foram observadas em epidemia anterior<sup>(20)</sup>.

A estratificação por sexo revelou piores resultados no sexo masculino em relação ao feminino com maiores riscos de morte e intubação em homens com obesidade. Ainda, a análise estratificada mostrou que pacientes mais jovens com obesidade entre 45 e 64 anos de idade têm um risco relativo de três para intubação em comparação com pacientes mais jovens com IMC normal, enquanto pacientes com 65 anos ou mais têm um risco relativo comparativamente menor de 2,1<sup>(21)</sup>. Nesse cenário, tem-se observado um risco de mortalidade maior em homens em comparação com mulheres, e as explicações para as diferenças de sexo na infecção do coronavírus ainda não estão totalmente esclarecidas.

Deste modo, um mecanismo que pode explicar a maior suscetibilidade dos homens a desenvolver a forma grave da doença pode estar relacionado ao cromossomo X e aos hormônios sexuais. Destaca-se que muitos genes estão localizados no cromossomo X, incluindo genes importantes relacionados ao sistema imunológico. Nas mulheres, genótipo XX, um processo denominado inativação do cromossomo X impede a superexpressão de genes ligados ao X, no entanto, alguns genes podem escapar desse processo e dobrar

sua expressão. Consequentemente, a superexpressão de genes do sistema imunológico poderia apresentar uma resposta imune mais forte diante de infecções virais em comparação aos homens<sup>(22-23)</sup>.

Em relação aos hormônios sexuais e sua influência ante infecções virais, ressalta-se que estes possuem alterações em seus níveis de acordo com a idade, além do estado fisiológico do indivíduo<sup>(23)</sup>. Vale destacar que em ambos os sexos, o início da puberdade é marcado por um aumento na produção de hormônios. Por outro lado, uma significativa redução dos níveis séricos de estradiol e progesterona e aumento dos níveis do hormônio foliculo estimulante e hormônio luteinizante são observados na menopausa. Já nos homens, associado ao envelhecimento, observa-se uma diminuição mais gradual dos níveis de testosterona em comparação à queda nos níveis hormonais femininos<sup>(24)</sup>.

Numa análise referente à proteção dos hormônios femininos foi observado que mulheres na menopausa e homens da mesma idade não apresentaram diferenças aparentes em termos de gravidade clínica na doença COVID-19. Contudo, comparando com homens da mesma idade, menos mulheres não menopáusicas sofreram da doença em sua forma grave<sup>(25)</sup>.

No entanto, além da possível influência hormonal observada, dentre as várias razões para a resposta diferencial nos indivíduos ao coronavírus, a idade também se apresenta como um fator de risco importante para a progressão da forma grave da infecção, e o número de indivíduos com obesidade diminui gradualmente à medida que a idade aumenta devido ao viés de sobrevivência, pois a obesidade está associada a redução na expectativa de vida<sup>(26)</sup>.

Ressalta-se que a obesidade, em geral, foi associada à redução da expectativa de vida em 4,2 anos nos homens e em 3,5 anos nas mulheres; a obesidade classe 3 foi associada à redução da expectativa de vida em 9,1 anos nos homens e em 7,7 anos nas mulheres. Além do mais, as associações entre IMC e mortalidade foram mais fortes em idades mais jovens do que nas mais avançadas, e, ainda, graus de obesidade mais

elevados foram fortemente associados à mortalidade geral e cardiovascular em homens do que em mulheres<sup>(27)</sup>.

Entretanto, é de conhecimento que o envelhecimento contribui para o declínio funcional tanto do sistema imunológico inato quanto do adaptativo. Recentemente, tem sido evidenciado que os coronavírus têm como alvo os receptores ECA 2 e a enzima dipeptidil peptidase-4, também conhecida como CD26, encontrada em diversidade nas células, e ambos os receptores são altamente expressos em células senescentes, o que provocaria um aumento da taxa de letalidade em pessoas infectadas pelo vírus SARS-CoV-2. No entanto, além do declínio do sistema imunológico no processo de envelhecimento, quando associado a inflamações crônicas decorrentes do quadro de obesidade, é esperado um enfrentamento ineficiente diante das infecções virais, o que pode resultar em aumento da mortalidade entre idosos obesos<sup>(28)</sup>.

Sendo assim, uma alternativa para reduzir a mortalidade causada pelo coronavírus, principalmente, entre os que se apresentam mais suscetíveis à infecção, é a vacinação. Contudo, há preocupação na redução da eficácia da vacinação em obesos, descrevendo que a obesidade está associada a respostas imunes de memória reduzidas, levando à diminuição da proteção a longo prazo contra reinfecções<sup>(29)</sup>.

Ressalta-se que atualmente há circulação pelo mundo e no Brasil das variantes alfa, beta, gama, delta e ômicron, sendo imprescindível a ampla adesão à vacinação, em especial, nos países subdesenvolvidos. Portanto, o relaxamento de medidas protetivas, principalmente nos grupos considerados de risco, somente será possível após o controle eficaz da pandemia<sup>(30)</sup>.

## Limitações do estudo

Este estudo apresenta limitações como o grande percentual de ignorados em relação ao fator de risco obesidade registrado nas fichas de notificação da doença causada pelo novo coronavírus, essa ausência de dados pode influenciar a interpretação dos resul-

tados devido à limitação da amostra obtida. Por fim, não foi possível analisar variáveis quanto ao grau de obesidade, presença de outras comorbidades, raças/etnia, além de fatores socioeconômicos e ambientais que poderiam se relacionar a um pior prognóstico de COVID-19.

## Contribuições para a prática

Este estudo minimiza a lacuna na literatura sobre a temática, descrevendo quais os indivíduos dentre a população obesa se apresentam com aumento do risco de mortalidade na infecção causada pelo coronavírus. Além disso, pode colaborar para o estabelecimento de estratégias de saúde pública que identifiquem e acompanhem as mudanças nos perfis das pessoas consideradas de alto risco na pandemia COVID-19.

## Conclusão

Esta foi uma análise abrangente sobre a mortalidade de COVID-19 em pessoas com obesidade, evidenciando que pessoas com algum grau de obesidade possuem risco aumentado de mortalidade quando comparadas às pessoas sem obesidade. Além disso, o estudo mostrou que no sexo masculino, principalmente, na faixa etária que abrange dos 31 a 60 anos, a presença da obesidade pode contribuir para o aumento da mortalidade na infecção causada pelo SARS-CoV-2.

## Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento da pesquisa - Processo: 2019/21219-7.

## Contribuição dos autores

Concepção, planejamento, análise, interpretação, redação do trabalho, revisão crítica relevante do con-

teúdo intelectual, aprovação final da versão a ser publicada e responsabilidade por todos os aspectos do manuscrito: Ribeiro AC, Uehara SCSA.

Interpretação e redação do trabalho, aprovação final da versão a ser publicada e responsabilidade por todos os aspectos do manuscrito: Poli P.

## Referências

1. Yoon J. Prevalence of obesity and incidence of obesity-related comorbidities in Koreans based on national health insurance service health checkup data 2006-2015. *J Obes Metab Syndr* 2018;27:46-52. doi: <https://dx.doi.org/10.7570/jomes.2018.27.3.195>
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas [Internet]. 2020 [cited Aug 29, 2022]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101758.pdf>
3. Bliss ES, Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Front Physiol*. 2018;9:900. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00900>
4. Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Del Ciampo IRL, Contini AA, Ued FDV. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(5):546-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.07.001>
5. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Lin MC, Jian WS, Hsu MH, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:620044. doi: <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.620044>
6. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):257-61. doi: [10.1002/jmv.26237](https://doi.org/10.1002/jmv.26237)
7. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-9. doi: [http://doi.org/10.1002/oby.22831](https://doi.org/10.1002/oby.22831)
8. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
9. Souza FSH, Hojo-Souza NS, Batista BDO, Silva CM, Guidoni DL. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: a data-driven study using the major Brazilian database. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248580. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248580>
10. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE. Boletim completo [Internet]. 2022 [cited Apr 11, 2022]. Available from: <https://www.seade.gov.br/coronavirus/#>
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). População [Internet]. 2021 [cited Apr 2, 2022]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/panorama>
12. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-8. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>
13. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: a dose-response meta-analysis. *Metabolism*. 2021;117:154373. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154373>
14. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications*. 2021;35(3):107817. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107817](https://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107817)
15. Kim J, Nam JH. Insight into the relationship between obesity-induced low-level chronic inflammation and COVID-19 infection. *Int J Obes*. 2020;44:1541-2. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/s41366-020-0602-y>
16. Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):e109-e113. doi: <https://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0239>
17. Cheng WA, Turner L, Marentes Ruiz CJ, Tanaka ML, Congrave-Wilson Z, Lee Y, et al. Clinical manifestations of COVID-19 differ by age and obesity status. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(2):255-64. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.12918>



18. Emilsson V, Gudmundsson EF, Aspelund T, Jonsson BG, Gudjonsson A, Launer LJ, et al. Serum levels of ACE2 are higher in patients with obesity and diabetes. *Obes Sci Pract.* 2020;7(2):239-43. doi: <https://doi.org/10.1002/osp4.472>
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China medical treatment expert group for covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
20. Abdolmaleki G, Taheri MA, Paridehpour S, Mohammadi NM, Tabatabaei YA, Mousavi T, et al. A comparison between SARS-CoV-1 and SARS-CoV2: an update on current COVID-19 vaccines. *Daru J Pharm Sci.* 2022;1-28. doi: <https://doi.org/10.1007/s40199-022-00446-8>
21. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, Parmar P, Wilson C, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(9):1832-7. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0648-x>
22. Brandi ML. Are sex hormones promising candidates to explain sex disparities in the COVID-19 pandemic? *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(2):171-83. <https://dx.doi.org/10.1007/s11154-021-09692-8>
23. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics.* 2019;13(1):2. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>
24. Shepherd R, Cheung AS, Pang K, Saffery R, Novakovic B. Sexual dimorphism in innate immunity: the role of sex hormones and epigenetics. *Front Immunol.* 2021;11:604000. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604000>
25. Ding T, Zhang J, Wang T, Cui P, Chen Z, Jiang J, et al. Potential influence of menstrual status and sex hormones on female severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a cross-sectional multicenter study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e240-e248. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1022>
26. Halpern B, Louzada MLDC, Aschner P, Gerchman F, Brajkovich I, Faria-Neto JR, et al. Obesity and COVID-19 in Latin America: a tragedy of two pandemics-official document of the Latin American Federation of Obesity Societies. *Obes Rev.* 2021;22(3):e13165. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13165>
27. Bhaskaran K, Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of the BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet.* 2018;6(12):944-53. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30288-2](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30288-2)
28. Al-Bari MAA, Hossain S, Zahan MK. Exploration of sex-specific and age-dependent COVID-19 fatality rate in Bangladesh population. *World J Radiol.* 2021;13(1):1-18. doi: <https://doi.org/10.4329/wjr.v13.i1.1>
29. Westheim AJF, Bitorina AV, Theys J, Shirisverdlöv R. COVID-19 infection, progression, and vaccination: focus on obesity and related metabolic disturbances. *Obes Rev.* 2021;22(10):e13313. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13313>
30. Siqueira PC, Cola JP, Comerio T, Sales CMM, Maciel EL. Herd immunity threshold for SARS-CoV-2 and vaccination effectiveness in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2022;48(2):e20210401. doi: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210401>



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons