

COVID-19, OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA

LUCIANO RICARDO GIACAGLIA

Doutor em Endocrinologia e Metabologia pela Faculdade de Medicina da USP (FMUSP)
Resident-Fellow em Endocrinologia Clínica pelo *National Institutes of Health-USA*
Médico Assistente da Liga de Síndrome Metabólica do Hospital das Clínicas da FMUSP
Professor do Curso de Pós-Graduação em Diabetes e Síndrome Metabólica da FMUSP
Coordenador do Departamento de Síndrome Metabólica da Sociedade Brasileira de Diabetes
[email:lucianogiacaglia@uol.com.br]

INTRODUÇÃO

Com a rápida expansão da pandemia de COVID-19, ficou evidente que a obesidade, afora as demais co-morbidades de risco anteriormente imputadas, está associada à maior gravidade dos sintomas, à maior taxa de hospitalização e a um maior índice de mortalidade. Este aspecto, negligenciado nas primeiras descrições da doença, ganhou relevância com os dados epidemiológicos de países ocidentais, especialmente os Estados Unidos, onde a prevalência da obesidade, da ordem de 40%, é muito maior que a da China, com apenas 6%. Um estudo britânico observou que 72% dos pacientes internados em UTI, por COVID-19, tinham obesidade ou sobrepeso. Inclusive, nos pacientes com índice de massa corpórea (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$, a taxa de mortalidade dentre os casos graves na UTI foi ao redor de 60%.

A inclusão da obesidade como fator de risco veio ainda mais à tona com o número crescente de óbitos em jovens norte-americanos obesos, até então considerados fora de risco, pela inexistência de outras co-morbidades. Em

um estudo norte-americano, pacientes com menos de 60 anos, internados por COVID-19, e com IMC na faixa da obesidade leve ($30\text{-}34\text{Kg/m}^2$), tinham risco 2 vezes maior de recorrer à UTI, do que aqueles com IMC abaixo de 30Kg/m^2 .

É verdade também que outros fatores de risco também guardam relação com a adiposidade corporal, como idade avançada, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca, não sendo possível separar claramente o peso da contribuição de cada uma destas alterações no desfecho clínico final.

A correlação entre a obesidade e as complicações por infecções virais já havia sido observada com o vírus da influenza e com outros representantes dos coronavírus, responsáveis pelas epidemias de SARS e MERS. Mesmo nos casos oligossintomáticos, e sem hospitalização, constatou-se que indivíduos obesos infectados pelo vírus H1N1 permaneciam com potencial de transmissão viral por um tempo 42% maior que os portadores sem obesidade. Aliás este dado fez com que alguns cientistas preconizassem um período de quarentena em dobro na presença de

obesidade, ao invés dos 14 dias, normalmente propostos aos indivíduos sintomáticos, os testados positivo para COVID-19 ou em convívio com infectados.

Ao se falar em obesidade, esbarramos sempre na questão da definição, classicamente apoiada no IMC. Alguns relatos de literatura até descrevem o chamado "paradoxo da obesidade", visto que, nos pacientes classificados pelo IMC como sobrepeso (25-30Kg/m²), a evolução não parece ser tão desfavorável e, por vezes, é até melhor, quando comparados à indivíduos com IMC muito baixo (abaixo de 20Kg/m²). Várias seriam as explicações para este fenômeno:

- viés de conduta clínica, existindo uma indicação precoce de internação e suporte terapêutico agressivo nos indivíduos com IMC mais elevado, em comparação aos magros que, mesmo em situação clínica equiparável, não seriam interpretados como de risco, com conseqüente atraso terapêutico.

- o IMC utiliza o peso corporal total do paciente e não a relação massa magra/massa adiposa. Ou seja, indivíduos desnutridos ou com grande perda de massa magra, e com excesso de massa gordurosa, cuja densidade é muito menor, poderiam ter o valor de IMC falsamente baixo. Aqui podemos incluir os idosos, em razão da sarcopenia e acúmulo de gordura visceral. Em oposição, indivíduos com massa muscular mais avantajada poderiam ser falsamente classificados como tendo IMC elevado. Os indivíduos de origem oriental, como os chineses, que constituíram a primeira população estudada do COVID-19, sabidamente tem menor reserva de tecido adiposo subcutâneo, onde discretas elevações ponderais determinam maior adiposidade ectópica e visceral, que são mais patogênicas. Por isso, a circunferência abdominal tem sido usada como parâmetro mais fidedigno de risco, lembrando que, nos indivíduos de ascendência oriental, os valores de normalidade são muito menores.

- a leptina, um hormônio sintetizado pelos adipócitos, em situações de excesso de gordura, também tem efeito modulador da imunidade,

promovendo a maturação e ativação dos linfócitos B. Desta forma, os indivíduos muito magros teriam baixos níveis de leptina e, conseqüentemente, maior risco de infecção. Nos indivíduos com sobrepeso, a elevação da leptina, portanto, teria um efeito benéfico em termos imunológicos. Porém, naqueles com obesidade, sabemos que os níveis de leptina são geralmente muito elevados, e que decorrem principalmente de uma resistência periférica à mesma, colocando-os em maior risco. Desta forma, o risco elevado com o COVID-19 estaria nos extremos do IMC.

Na verdade, alguns dados atuais sugerem que a obesidade estaria relacionada a um desfecho desfavorável principalmente quando associada à outros distúrbios, como o comprometimento de órgãos vitais, a presença de transtornos endócrino-metabólicos e o aumento da resposta imuno-inflamatória. Todas estas alterações parecem estar vinculadas a um acúmulo excessivo de gordura em topografia visceral ou ectópica, em contraposição ao território subcutâneo. Aqueles com IMC discretamente elevado, predominando o território subcutâneo, são muitas vezes referidos como "obesos metabolicamente saudáveis", e estariam, em tese, mais protegidos.

Numa descrição de um estudo em Nova Iorque, os três maiores fatores relacionados à mortalidade em pacientes internados em UTI, por COVID-19, foram: idade superior a 75 anos, IMC superior a 40 Kg/m² e insuficiência cardíaca de base. Desta forma, a apresentação do quadro de COVID-19 em indivíduos com IMC acima de 30Kg/m², deve sempre ser avaliada com maior cautela, considerando sempre a opção de terapia agressiva mais precoce.

OBESIDADE E RESPOSTA IMUNO-INFLAMATÓRIA

O conceito dos adipócitos, apenas como reservatório de gordura, ficou no passado. Este tecido altamente vascularizado, interage com todo o organismo, expressando uma gama enorme de enzimas, hormônios e citocinas inflamatórias (CKI). Com a expansão

adipocitária na obesidade, principalmente no território visceral, ocorre uma liberação crônica de CKI, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), as interleucinas 1 β e 6, o fator de atração de macrófagos (MCP-1), o fator inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), a enzima conversora de angiotensina 1 (ACE1), a resistina e a leptina, entre outros. Portanto, na obesidade impõe-se um estado inflamatório crônico, determinado por uma interferência direta dos adipócitos hipertrofiados na capacidade moduladora dos linfócitos-T, dos linfócitos-B e dos macrófagos, favorecendo a via pró-inflamatória e estimulando a geração de

CKI. Existe uma mudança fenotípica de macrófagos M2, de ações anti-inflamatórias, para macrófagos M1, pró-inflamatórios, orquestrado pela substituição de linfócitos *helper* tipo 2 (Th2) por linfócitos *helper* tipo 1 (Th1), tipo 17 (Th17) e *natural killer* (Tnk), e recrutamento de linfócitos B efetores. Os adipócitos hipertrofiados e os macrófagos ativados, por sua vez, secretam MCP-1, que atrai ainda mais macrófagos da circulação para o sítio adipocitário, intensificando ainda mais o processo inflamatório (Figura 1).

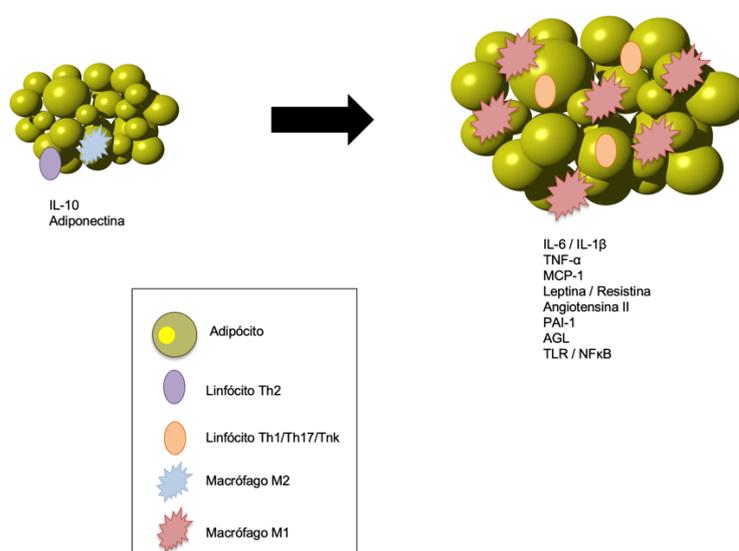


FIGURA 1. Expansão Adipocitária, Infiltração Linfomonocitária e Expressão Celular

Na obesidade, a memória imunológica, envolvendo linfócitos da linhagem CD8+, fica comprometida, explicando a razão pela qual observamos menor taxa de positividade e de sustentação prolongada da imunidade adquirida, quando aplicadas vacinas anti-virais. Resta saber se o mesmo poderia ocorrer nos indivíduos com obesidade, em relação ao COVID-19.

O COVID-19 ao se internalizar nas células hospedeiras induz a síntese e liberação das CKI através da imunidade inata destas células, envolvendo os receptores *Toll* (TLR). Este efeito pode ser tão expressivo, que alguns

pacientes apresentam um quadro de evolução extremamente rápido e desfavorável, denominado "tempestade de citocinas", com insuficiência respiratória grave e falência múltipla de órgãos. Desta forma, em um indivíduo com obesidade, com o sistema gerador de CKI cronicamente ativado, fica fácil entender o maior risco quando se soma este componente viral.

As CKI comprometem diretamente o endotélio capilar nos alvéolos pulmonares, aumentando a sua permeabilidade e o acúmulo de exsudato na cavidade alveolar. A troca gasosa fica dificultada e eventualmente, com o

comprometimento de grandes extensões pulmonares, pode evoluir para a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), de elevada letalidade. Recentemente, identificou-se no interstício alveolar uma sub-população celular, de características adipócito-símiles, denominadas lipo-fibroblastos que, na presença de obesidade e infecção pelo COVID-19, além de promover aumento na liberação local de CKI, podem sofrer um processo de transdiferenciação para mio-fibroblastos, aumentando o risco de fibrose intersticial. Esta fibrose, se não concorre ao óbito, pode deixar seqüelas pulmonares perenes.

Outro componente dos quadros graves é a ocorrência de fenômenos trombo-embólicos, promovendo a obstrução de capilares dos alvéolos pulmonares e comprometendo ainda mais a troca gasosa. A maior expressão de PAI-1 na obesidade, compromete a capacidade fibrinolítica e contribui para estes eventos. Além disso, na obesidade, devemos considerar o sedentarismo, a limitação à mobilidade e a estase venosa como facilitadores da formação de micro-êmbolos. Por isso, dentre os marcadores de mau prognóstico na UTI, em portadores de COVID-19, a literatura científica destaca, além da saturação arterial de oxigênio inferior a 88%, os níveis de d-dímeros superiores a 2500, os de proteína C-reativa superiores a 200 e os de ferritina superiores a 2500, confirmando o aspecto pró-inflamatório e pró-trombótico nos casos graves. Nestes pacientes, devemos considerar na abordagem terapêutica a utilização de drogas com ação anti-inflamatória e medicação anti-coagulante, além de abordagem profilática com compressão mecânica de membros inferiores.

Ademais, a obesidade relaciona-se também à modificações da microbiota intestinal, promovendo a proliferação de cepas que comprometem a integridade da barreira intestinal e modulam desfavoravelmente a resposta imune inata, ativando ainda mais a geração de CKI. Quando alia-se esta alteração de flora a uma dieta industrializada, rica em sal, em carboidratos simples, em gordura saturada e gordura trans, e ao mesmo tempo carente em fibras, micronutrientes e vitaminas, o quadro

inflamatório agrava-se ainda mais. Resta saber se a suplementação com pró-bióticos, com o propósito de modificar a flora intestinal, teria efetividade na evolução do COVID-19.

OBESIDADE E DISTÚRBIOS CARDIO-METABÓLICOS

A obesidade guarda forte vínculo com a resistência insulínica (RI), que por sua vez é a marca registrada da síndrome metabólica. Sabemos que o receptor de insulina e o receptor de leptina interagem entre si, através de uma via de sinalização intracelular cruzada. A resistência à leptina (RL), observada na obesidade, pode acarretar RI, e vice-versa. A RI e a RL, quando presentes nos núcleos do hipotálamo, acarretam aumento do apetite, redução da saciedade e redução do gasto metabólico basal. Além disso, a RI induz bloqueio do eixo dopaminérgico e serotoninérgico, promovendo episódios compulsivos e reduzindo a secreção pancreática de insulina. Desta forma, cria-se um cenário de ciclo vicioso, com perpetuação tanto da obesidade como da RI.

A RI tende a se agravar frente a qualquer estresse ao organismo, com a participação dos chamados hormônios contra-reguladores, incluindo cortisol, hormônio do crescimento, noradrenalina e glucagon. O que vem chamando a atenção de intensivistas, no mundo inteiro, é que a intensidade da RI, nos pacientes com obesidade, acometidos com a forma grave de COVID-19, tem se mostrado desproporcionalmente maior que o esperado pelo estresse de uma infecção viral habitual. Isto aponta para uma intensa exacerbação da geração de CKI e pode sugerir que o COVID-19 tenha forte tropismo pelos adipócitos. Some-se a isto, que o paciente hospitalizado grave pode fazer uso de drogas vasoativas, medicamentos estes com forte ação anti-insulínica.

As CKI interferem na fosforilação e na ativação da porção intracelular do receptor de insulina. Em contrapartida, a insulina inibe o promotor nuclear da via NFκB, que ativa os genes que

expressam as CKI. Ou seja, uma alteração potencializa a outra, reciprocamente.

Dois sítios de infecção são particularmente agravantes ao paciente com COVID-19 e obesidade. O hepatócito, pela elevada capacidade deste órgão na produção de CKI e por ser um dos principais sítios de ação da insulina, e o tecido adiposo epicárdico, que pela proximidade com o miocárdio e pela ação local das CKI pode comprometer tanto a contratilidade como o relaxamento muscular, e agravando a função miocárdica, com conseqüências desastrosas nos pacientes críticos.

Devemos sempre lembrar que a insulina é um hormônio anabólico, e a RI promove catabolismo, com redução da captação periférica de glicose, aumento da glicogenólise hepática e renal, e estímulo ao processo de gliconeogênese. Na presença de baixa reserva compensatória das células beta-pancreáticas, o resultado pode ser uma hiperglicemia persistente. Os pacientes portadores de diabetes tipo 2 (DM2) são importante grupo de risco para evolução desfavorável do COVID-19. Cerca de 1/10 destes indivíduos vão à óbito em até 1 semana após a hospitalização. Sabidamente o DM2 aumenta o risco de complicações não somente frente aos quadros virais, mas como à todo e qualquer agente infeccioso, em decorrência do acometimento microangiopático de órgãos-alvo, da concomitância com a doença cardio-vascular aterosclerótica, e também pelo efeito inibitório da hiperglicemia sobre o sistema linfomonocitário. No caso do COVID-19, impõem-se riscos adicionais, pois a hiperglicemia aumenta a osmolaridade sanguínea, estimula a agregação plaquetária e, promove glicação de proteínas como a hemoglobina, interferindo em sua capacidade de transporte e difusão de oxigênio aos tecidos periféricos.

A insulina estimula a esterificação dos ácidos graxos livres (AGL) e sua captação pelos adipócitos. Na presença de RI, observa-se acúmulo de AGL na circulação, que são captados por tecidos ectópicos, não preparados para este influxo repentino. Nestas células, o AGL é convertido em subprodutos lipídicos,

como o diacil-glicerol e as ceramidas, que intensificam o processo de geração de CKI, aumentam o fenômeno de fibrose do tecido, elevam os níveis de proteína quinase C, enzima esta que inativa o receptor de insulina, e levam à sobrecarga mitocondrial, com geração de estresse oxidativo e liberação de radicais superóxidos, resultando muitas vezes em apoptose celular.

Em relação ao metabolismo proteico, a RI promove efluxo celular de aminoácidos, reduzindo a capacidade de síntese de anticorpos, induzindo a um estado de sarcopenia, e comprometendo as fibras miocárdicas. Pior ainda se junto a isto existir a falta de reserva de musculatura esquelética, resultado de sedentarismo crônico e da idade avançada.

Indivíduos com obesidade e/ou RI tem maior risco de hipertensão arterial e uma das razões é que o adipócito hipertrofiado passa a expressar a enzima conversora de angiotensina tipo 1 (ACE1), gerando angiotensina II e elevando os níveis pressóricos. Hoje sabemos que o subtipo 2 desta enzima (ACE2), com ações antagônicas à ACE1, é capaz de se aderir à espícula da superfície do COVID-19, favorecendo a internalização do vírus na célula hospedeira. Estas enzimas são mais expressas no epitélio alveolar, no endotélio, no coração e no pâncreas, promovendo maior concentração viral justamente nos órgãos mais vitais.

O uso bastante difundido de anti-hipertensivos que bloqueiam ACE1 ou os bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), acabam aumentando a expressão de ACE2. Embora tenha sido teorizado que esta ação poderia ser prejudicial, ao aumentar a internalização celular do vírus, viu-se que ao se bloquear a atividade de ACE1, e reduzir os níveis de angiotensina II, observava-se uma redução do quadro inflamatório e melhora nos parâmetros respiratórios. A angiotensina II, além de estimular o processo inflamatório, também é capaz de reduzir a sensibilidade periférica à insulina. Desta forma, diversas Sociedades Médicas mantiveram estas classes no arsenal terapêutico de pacientes hipertensos,

principalmente nos portadores de obesidade e RI.

A metformina, medicamento mais utilizado na terapia do DM2, e também na síndrome metabólica, poderia ter alguns efeitos potencialmente benéficos em relação ao COVID-19. Ela tem ações no trato gastrointestinal, modificando a flora intestinal, privilegiando cepas bacterianas, como a *Akkermansia muciniphila*, que promove ações pró-insulínicas e anti-inflamatórias. Recentemente, verificou-se que a metformina também estimula uma citocina, denominada fator de crescimento e diferenciação 15 (GDF-15), que seria a responsável pelas ações supressoras no apetite, relacionadas à esta medicação, com óbvias implicações positivas na questão da obesidade. Além disso, a metformina estimula as proteino-quinases ativadas por AMP (AMPK), principalmente em hepatócitos, o que promove suas ações terapêuticas no metabolismo da glicose e dos lipídeos. O COVID-19 uma vez no interior das células reduz a expressão de ACE2, intensificando o processo inflamatório, enquanto a AMPK aumenta a expressão de ACE2, e poderia ter efeito contrário. Além disso, a metformina ao fosforilar a molécula de ACE2, promoveria modificações em sua conformação estrutural, dificultando a adesão do COVID-19 à mesma. Por fim, a AMPK também inibe a via mTORC1, envolvida na geração de citocinas e na replicação viral.

Outra enzima que favorece a internalização celular dos coronavírus é a dipeptidil-peptidase tipo 4 (DPP4). A atividade desta enzima encontra-se elevada na obesidade e na RI. Nos pacientes com esteato-hepatite não-alcóolica (EHNA), observa-se uma hiperexpressão da DPP-4 nos hepatócitos, o que determina importante RI local. Inclusive, em um estudo realizado na China observou-se maior morbidade nos pacientes obesos que apresentavam esteatohepatite não-alcóolica (EHNA) quando pareados a indivíduos com o mesmo IMC, porém sem EHNA.

A DPP4, dentre diversos efeitos, participa na degradação do hormônio incretínico GLP-1, produzido no epitélio intestinal. O GLP-1 tem

ampla atuação no organismo, sendo um importante efetor da secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, além de modular a secreção de glucagon pelas células alfa-pancreáticas, de inibir a atividade dos centros do apetite em núcleos hipotalâmicos, de promover efeitos cardioprotetores diretos, e de estimular linfócitos específicos do epitélio intestinal, que tem ação anti-inflamatória sistêmica. O uso de agonistas do receptor de GLP-1 tem constituído importante estratégia terapêutica no tratamento do DM2, demonstrando eficácia no controle glicêmico, redução de mortalidade cardio-vascular e também na redução da adiposidade visceral, incluindo o tecido hepático e epicárdico, sendo com isto uma opção promissora nos casos de obesidade e COVID-19. Outra abordagem terapêutica que mereceria maior investigação seria o uso da classe dos inibidores da enzima DPP-4, que poderiam teoricamente reduzir a internalização viral em células hospedeiras.

O miocárdio e todo o território endotelial são acometidos nos pacientes com obesidade, RI e COVID-19 (Figura 2). Os mecanismos envolvidos incluem:

- efeito tóxico direto do vírus, com aumento da síntese de fosfolípidos, comprometimento da geração de ATP e da síntese de macromoléculas, alterações nas trocas iônicas e na permeabilidade da membrana celular; modificação estrutural do núcleo e do citoesqueleto; e eventualmente lise celular
- ativação do sistema imune inato, através dos receptores *Toll* da membrana celular que reconhecem a partícula viral;
- ativação de base do sistema imune mediado por células linfo-monocitárias, com redução de linfócitos supressores e ativação de linfócitos indutores de inflamação, potencializado pela ação viral;
- ação de CKI provenientes de adipócitos predominantemente viscerais, do fígado, do epicárdio e dos lipo-fibroblastos alveolares;
- ativação do sistema angiotensina-aldosterona e aumento da reabsorção renal de sódio, por aumento da expressão de ACE1 e pela ação dos níveis elevados de insulina sobre

o túbulo proximal renal, território este sensível à insulina mesmo na presença de RI sistêmica;

- ativação do sistema nervoso simpático, secundário à RI;
- hipoxemia, determinada pelo comprometimento da troca gasosa alveolar, secundário à inflamação e trombo-embolia alveolar, pela menor expansibilidade torácica, por infecções oportunistas associadas, e pela co-existência da síndrome da apnéia do sono;
- doença coronariana aterosclerótica pela RI, com hipertrofia da camada média muscular, disfunção endotelial crônica, dislipidemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipertensão arterial;
- doença microvascular miocárdica;
- vasoconstrição por queda dos níveis de óxido nítrico e elevação dos níveis de endotelina;

■ efeito da lipotoxicidade, decorrente da esteatose miocárdica, com a ação de metabólitos alternativos de AGL, com sobrecarga mitocondrial e estresse oxidativo;

■ efeito da glicotoxicidade, decorrente dos produtos avançados de glicação e da ativação da via das hexosaminas;

■ aumento de depósito de amilóide no miocárdio pela RI;

■ redução dos níveis de GLP-1 em função da maior atividade da enzima DPP4 e da mudança da flora intestinal;

■ supressão da adiponectina, um hormônio predominante no adipócito subcutâneo, que aumenta a sensibilidade à insulina e tem ações anti-inflamatórias;

■ resistência à leptina.

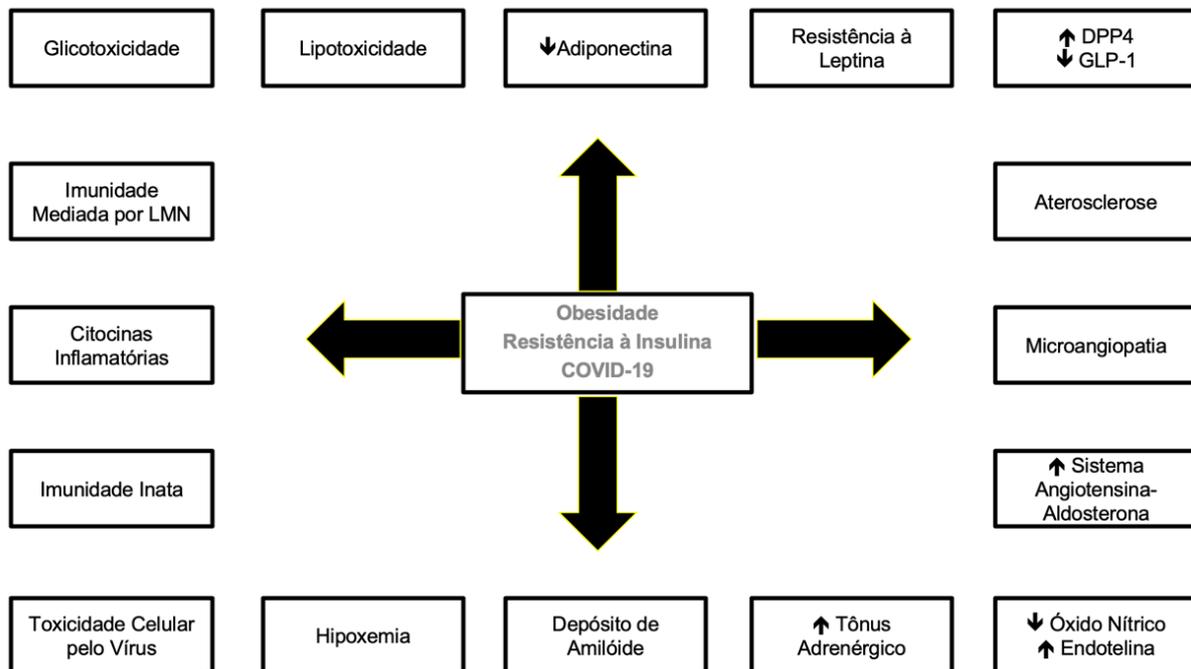


FIGURA 2. Obesidade, Ri e COVID-19: patogênese da disfunção do miocárdio e do endotélio

OBSIDADE E OUTROS ASPECTOS

A obesidade, independentemente das questões imuno-inflamatórias e cardio-metabólicas, impõe dificuldades assistenciais, que podem comprometer a evolução clínica. Estas incluem a limitação de macas para transporte, a necessidade de leitos hospitalares apropriados, a dificuldade na mobilização e mudança de decúbito, na higiene pessoal básica, no acesso de vias circulatórias, na monitorização precisa de parâmetros vitais, na realização de procedimentos e exames auxiliares, e na dificuldade de intubação oro-traqueal, sendo diversas as descrições na literatura de lesões perforantes traqueais. Um estudo francês, na cidade de Lille, observou que o risco relativo da necessidade de suporte de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19, comparando-se o IMC >35 kg/m² com o IMC <25 kg/m², foi de 7.36 (1.63-33.14; p=0.02), o que ressalta a importância da assistência ventilatória nos pacientes obesos, e requer uma equipe bem treinada neste procedimento.

Do ponto de vista pulmonar, a obesidade afeta a reserva de volume expiratório, a capacidade funcional vital e a complacência pulmonar. No decúbito dorsal, o excesso de gordura abdominal pode comprometer ainda mais a respiração, por reduzir as excursões diafragmáticas. O paciente torna-se mais susceptível à atelectasias e à infecções bacterianas secundárias, agravando ainda mais o quadro. Estes pacientes, portanto, pode se beneficiar ao adotar a posição de decúbito ventral.

A exposição solar acaba sendo prejudicada pelo isolamento social, agravando os quadros de transtorno depressivo e levando à deficiência de vitamina D. Devemos lembrar que os indivíduos com obesidade apresentam níveis menores de vitamina D que, por ser uma vitamina lipossolúvel, uma fração dela fica retida no tecido adiposo. Embora a vitamina D participe na modulação do sistema imunológico, na atividade de enzimas e hormônios, além do papel no metabolismo ósseo, o seu excesso pode ocasionar complicações endoteliais e calcificações

ectópicas, portanto sua suplementação deve ser criteriosa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Enquanto não existe a chamada "bala de prata" no horizonte do tratamento da COVID-19, é imperioso que os pacientes, com maior ênfase aos portadores de obesidade e RI, sejam orientados quanto a:

- adotar uma alimentação saudável, mesmo que enfrentem dificuldades, e deixar claro que não devem fazer estoque de alimentos industrializados, processados e ricos em sódio;
- praticar atividades aeróbias regulares, ainda que em espaços mais restritos, para aumentar o gasto calórico, para liberar hormônios que amenizem os transtornos de humor, para prevenir a estase venosa; e, também, para melhorar a capacidade da resposta imunológica;
- manter a rotina de higiene diária, contribuindo para evitar outros quadros infecciosos concomitantes;
- procurar manter um ciclo de sono adequado, garantindo reparação orgânica satisfatória, preservando a funcionalidade mitocondrial e evitando o estresse oxidativo celular.

Em pacientes com obesidade mórbida, ou com obesidade associada à alterações metabólicas importantes, sem resposta satisfatória à abordagem clínica, a cirurgia bariátrica poderia ser uma estratégia interessante, visto que os benefícios metabólicos e inflamatórios são observados precocemente após esta abordagem. Portanto, estes pacientes devem ser considerados prioritários, tão logo restabelecida a segurança do sistema de saúde, para comportar cirurgias eletivas. Naqueles onde a cirurgia bariátrica precisa ser postergada, podemos considerar a colocação de balão gástrico.

PONTOS-CHAVE

- 1) Obesidade e resistência à insulina constituem importantes fatores de risco para a evolução desfavorável do COVID-19, devendo receber maior atenção dos profissionais de saúde e sempre considerar a possibilidade de terapia agressiva precoce.
- 2) Os processos inflamatórios e tromboembólicos do COVID-19, são mais pronunciados quando coexistem obesidade e resistência à insulina, necessitando frequentemente abordagens com drogas anti-inflamatórias e anticoagulantes nos pacientes hospitalizados.
- 3) Considerar expandir o período de quarentena do COVID-19 para 28 dias aos indivíduos com obesidade que não sejam hospitalizados.

REFERÊNCIAS

1. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020; 41(3):bnaa011.
2. Giacaglia LR, Silva MER, Santos RF. *Tratado de Síndrome Metabólica*. Editora Roca 2010; 1º edição.
3. Godoy-Matos AF. *Endocardio Metabologia na Prática Clínica*. Editora Gen 2011; 1º edição.
4. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020; 395(10236):1544-1545.
5. Luzzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol* ; 57(6):759-764.
6. Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L et al. Obesity: the "Achilles heel" for COVID-19? *Metabolism* 2020; 108:154251. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154251.
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323(20):2052-2059.
8. Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in Coronavirus disease 2019? *Obesity (Silver Spring)* 2020; doi: 10.1002/oby.22843.
9. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation* 2020; doi:10.1161/CirculationAHA.120.047659.
10. Sharma S, Ray A, Sadavisam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164:108183.