



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS
DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

MICHELLE LIMA DE CARVALHO SILVA

**ASSOCIAÇÕES ENTRE OBESIDADE E GRAVIDADE DA COVID-
19 EM PACIENTES BRASILEIROS INTERNADOS: UMA
ANÁLISE DE DADOS SECUNDÁRIOS DE 2021**

Recife

2024

MICHELLE LIMA DE CARVALHO SILVA

**ASSOCIAÇÕES ENTRE OBESIDADE E GRAVIDADE DA COVID-19 EM
PACIENTES BRASILEIROS INTERNADOS:
UMA ANÁLISE DE DADOS SECUNDÁRIOS DE 2021**

Trabalho de Conclusão de Curso,
subsidiado pelo Programa Institucional
de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC–
CNPq/IMIP).

Linha de pesquisa: Estudos epidemiológicos, clínicos e translacionais de doenças
infecciosas no ciclo vital.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Jorge Costa

Coorientadores: Profa. Dr^a. Gabrielle Ribeiro Sena e Prof. Dr. Tiago Pessoa Ferreira
de Lima

Recife

2024

EQUIPE DE PESQUISA

Estudante bolsista PIBIC:

Michelle Lima de Carvalho Silva

Discente da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS

Acadêmica do 10º período do Curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

<https://orcid.org/0000-0002-2573-9958>

CPF: 076.498.464-07

E-mail: michellelima.med@gmail.com | Telefone: (81) 98901-3838

Orientador:

Guilherme Jorge Costa

Docente e Pesquisador do IMIP

Médico-pneumologista. Pós-doutor pelo Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP (2024).

<https://orcid.org/0000-0002-3699-0590>

CPF: 881.780.994-20

E-mail: guibacosta03@gmail.com | Telefone: (81) 99234-1341

Coorientadores:

Gabrielle Ribeiro Sena

Docente e Pesquisadora do IMIP

Médica em Cuidados Paliativos, com Residência em Medicina de Família e Comunidade. Doutora em Saúde Integral pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP (2021).

<http://orcid.org/0000-0002-8430-3599>

CPF: 049.167.564-01

E-mail: gabriellesena8@gmail.com | Telefone: (81) 99607-0038

Tiago Pessoa Ferreira de Lima

Docente e Pesquisador do Instituto Federal de Pernambuco- IFPE

<http://orcid.org/0000-0002-1148-4288>

CPF: 049.167.564-01

E-mail: tiagopessoalim@gmail.com | Telefone: (81) 99805-3243

Colaboradora:

Paloma Gomes Tavares Sette

Discente da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS.

Acadêmica do 10º período do Curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

<https://orcid.org/0000-0002-1419-442X>

CPF: 103.273.234-26

E-mail: palomagtsette@hotmail.com | Telefone: (81) 98358-9028

*** Essa pesquisa foi publicada na Revista *Clinical Obesity*, em 20 de julho de 2024 e o referido artigo pode ser acessado em: <https://doi.org/10.1111/cob.12698>**

RESUMO

No contexto da pandemia global de obesidade, reconhecida como um fator de risco notável para complicações da COVID-19, o presente estudo tem como objetivo explorar aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes hospitalizados com COVID-19 ao longo de 2021, no Brasil. Com ênfase em quatro grupos etários distintos, a pesquisa analisa parâmetros, como frequência de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) e mortalidade hospitalar entre indivíduos com e sem obesidade. Por meio de uma metodologia de estudo transversal abrangente, que engloba casos adultos de COVID-19, os dados obtidos do Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) compreendem 329.206 pacientes hospitalizados. Desses indivíduos, 26,3% apresentavam obesidade. A análise revela taxas elevadas de internações em UTI, maior dependência de IMV e maior mortalidade hospitalar entre os indivíduos com obesidade em todas as faixas etárias ($p < 0,001$). A regressão logística, ajustada para variáveis de confusão, destaca uma razão de chances progressivamente crescente para mortalidade em faixas etárias mais jovens: 1,2 (IC95% 1,1-1,3) para aqueles com menos de 50 anos, 1,1 (IC95% 1,0-1,2) para a faixa etária de 50-59 anos e 1,1 (IC95% 1,0-1,2) para a faixa etária de 60-69 anos. Por outro lado, nenhuma diferença significativa de mortalidade foi observada em pacientes com mais de 70 anos (OR: 0,972, IC95% 0,9-1,1). Em síntese, os pacientes hospitalizados com COVID-19 que sofriam de obesidade, principalmente nas faixas etárias mais jovens, apresentaram taxas elevadas de admissão na UTI, necessidade de VMI e mortalidade intra-hospitalar em comparação com o grupo-controle. Particularmente, o "paradoxo da obesidade" não foi observado entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 em 2021.

Palavras-Chave: obesidade; mortalidade; COVID-19; UTI, fator de risco

ABSTRACT

In the backdrop of the global obesity pandemic, recognized as a notable risk factor for COVID-19 complications, the study aims to explore clinical and epidemiological attributes of hospitalized COVID-19 patients throughout 2021 in Brazil. Focused on four distinct age cohorts, the investigation scrutinizes parameters such as intensive care unit (ICU) admission frequency, invasive mechanical ventilation (IMV) usage, and in-hospital mortality among individuals with and without obesity. Employing a comprehensive cross-sectional study methodology, encompassing adult COVID-19 cases, data sourced from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System comprises 329,206 hospitalized patients. Of these individuals, 26.3% were affected by obesity. Analysis reveals elevated rates of ICU admissions, increased dependence on IMV, and heightened in-hospital mortality among the individuals with obesity across all age groups ($p < 0.001$). Logistic regression, adjusting for confounding variables, underscores a progressively rising odds ratio for mortality in younger age brackets: 1.2 (95%CI 1.1-1.3) for those under 50 years, 1.1 (95%CI 1.0-1.2) for the 50-59 age group, and 1.1 (95%CI 1.0-1.2) for the 60-69 age group. Conversely, no significant mortality difference is observed for patients over 70 years (OR: 0.972, 95%CI 0.9-1.1). In summary, hospitalized COVID-19 patients with obesity, particularly in younger age groups, exhibit elevated rates of ICU admission, IMV requirement, and in-hospital mortality compared with the control group. Notably, the 'obesity paradox' is not evident among hospitalized COVID-19 patients in 2021.

Key words: Obesity, Mortality, COVID-19, ICU, Risk Factor.

SUMÁRIO

	Página
I. INTRODUÇÃO	5
II. MATERIAIS E MÉTODOS	6
2.1 Desenho do estudo	6
2.2 Análise estatística	8
III. RESULTADOS	9
IV. DISCUSSÃO	16
REFERÊNCIAS	20

I. INTRODUÇÃO

A obesidade despontou como um fator de risco relevante para complicações em contextos de COVID-19 e não COVID-19, ocasionando aumento nas taxas de hospitalização, internações em UTI, uso de IMV e mortalidade.¹ O aumento da prevalência global da obesidade, conforme relatado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), destaca a gravidade desse problema. As taxas de obesidade em adultos triplicaram desde 1975.² Embora exista uma associação bem estabelecida entre a obesidade e os desfechos negativos para COVID-19, um fenômeno singular conhecido como o "paradoxo da obesidade" desafia o entendimento convencional, com taxas de mortalidade mais baixas observadas em casos de obesidade grave.³

O "paradoxo da obesidade" suscitou o debate e controvérsia importantes na comunidade científica. Pesquisas indicam taxas de sobrevivência mais altas entre pacientes com obesidade hospitalizados por condições não relacionadas à COVID-19,^{3,4} bem como entre aqueles afetados pela COVID-19.^{1,5} No entanto, os pacientes com COVID-19 que apresentam obesidade grave (índice de massa corporal - IMC > 40 kg/m²),⁶ incluindo aqueles em estado crítico,⁷ enfrentam um risco maior de mortalidade e morbidade. Além disso, estudos demonstraram que pacientes com COVID-19 do sexo masculino⁸ e/ou jovens com complicações de adiposidade excessiva^{9,10} têm um risco maior de prognóstico adverso. O risco de complicações graves da COVID-19 e de mortalidade é ainda maior quando a obesidade está presente juntamente com outras condições crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares.

Uma compreensão abrangente da intrincada interação entre obesidade, hospitalização e COVID-19 é imperativa para orientar as práticas clínicas e moldar as políticas de saúde pública. Este estudo tem como objetivo avaliar as características

clínicas e epidemiológicas de pacientes hospitalizados com COVID-19, com foco na frequência de internações em UTI, utilização de VMI e taxas de mortalidade entre indivíduos com e sem obesidade, em quatro faixas etárias distintas ao longo de 2021, no Brasil - um país significativamente afetado pela pandemia.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. *Desenho do estudo*

Esta investigação aplicou uma metodologia transversal, concentrando-se na coorte de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 durante o ano de 2021, no Brasil. O estudo baseou-se exclusivamente em dados secundários, acessíveis ao público, extraídos do SIVEP-Gripe (www.saude.gov.br/coronavirus), obtidos em 10 de novembro de 2022. A aprovação do comitê de ética foi considerada dispensável, dada a natureza retrospectiva do estudo e a utilização de dados anônimos. O SIVEP-Gripe atua como um repositório abrangente de casos de síndrome respiratória aguda grave (SARS) documentados em hospitais e unidades de atendimento de emergência em diversos estados e municípios.

Os critérios de inclusão exigiam um diagnóstico confirmado de COVID-19, verificado por meio de teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) ou teste sorológico para SARS-CoV-2. Além disso, os pacientes deveriam ter sido admitidos durante o período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2021.

Os critérios de exclusão compreendiam indivíduos com menos de 20 anos de idade e aqueles sem dados essenciais sobre o índice de obesidade, admissão na UTI, uso de VMI ou mortalidade. A aplicação das diretrizes STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) ¹¹ é elucidada na Figura 1, fornecendo uma estrutura para o estudo.

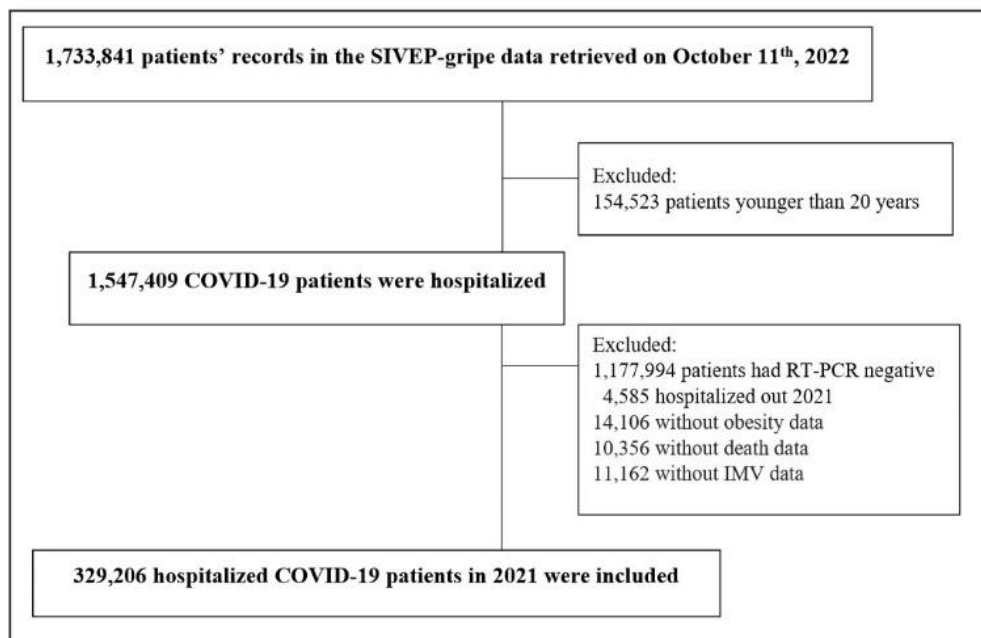


Figura 1: Fluxograma dos dados do SIVEP-Gripe usados neste estudo.

O estudo classificou os pacientes em dois grupos com base em seu status de obesidade: aqueles com obesidade e aqueles sem obesidade, diagnosticados com COVID-19. O desfecho principal de interesse se concentrou na taxa de mortalidade durante a hospitalização. Os resultados secundários abrangeram a admissão na UTI e a utilização de IMV. A análise considerou um espectro de variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas, incluindo a idade durante a hospitalização. As faixas etárias foram estratificadas em quatro grupos: menos de 50, 50-59, 60-69 e mais de 70 anos.

Nesse banco de dados, a obesidade foi considerada como um IMC relacionado a comorbidades, quando > 30 kg/m². O gênero foi dicotomizado como masculino ou feminino, enquanto a etnia/cor da pele autorreferida seguiu a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), dicotomizada como branca e preta/parda. O estudo coletou dados sobre o nível de escolaridade do paciente, categorizados como até o ensino médio ou ensino médio/faculdade. Além disso, documento-se os sintomas primários referidos na admissão hospitalar, incluindo tosse, dispneia, febre, saturação de

oxigênio inferior a 95%, desconforto respiratório, fadiga, perda do paladar e perda do olfato - cada sintoma foi registrado como presente ou ausente.

Adicionalmente, foi avaliada a presença de comorbidades, abrangendo doenças cardíacas, diabetes mellitus, doenças renais, doenças neurológicas, doenças pulmonares, asma e imunossupressão, com cada comorbidade dicotomizada como presente ou ausente. O estudo analisou meticulosamente a frequência de admissões na UTI, o suporte respiratório (incluindo ventilação mecânica invasiva e ventilação mecânica não invasiva), juntamente com a taxa de mortalidade na UTI, a taxa de mortalidade na VMI e a taxa de mortalidade hospitalar.

2.2. *Análise estatística*

A utilização exclusiva de dados válidos para análise foi garantida, empregando o SPSS versão 28.0. Foi realizada uma análise descritiva abrangente da população do estudo, apresentando medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio padrão) para variáveis contínuas, juntamente com distribuições de frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas. O teste-t foi usado para permitir comparações de variáveis contínuas, enquanto o teste do qui-quadrado foi aplicado para variáveis categóricas. A significância estatística foi definida com um valor de p menor que 0,05.

Uma análise de regressão logística foi realizada para investigar associações, calculando tanto as razões de chances (odd ratio - OR) brutas quanto as OR ajustadas por meio de regressão logística múltipla. O exame priorizou as comorbidades, enfatizando particularmente o papel da obesidade, em relação ao risco de morte, admissão na UTI e necessidade de VMI. As variáveis com um valor de p abaixo de 0,15 em análises simples foram submetidas a testes sequenciais em um modelo múltiplo. A variável mais fortemente associada a cada desfecho foi avaliada inicialmente, seguida por outras

variáveis até que nenhuma atingisse a significância. As variáveis com um valor de p inferior a 0,05 foram mantidas no modelo final.

A análise de sobrevida, abrangendo 28 dias, empregou o método Kaplan-Meier para avaliar as taxas de sobrevida em ambas as coortes, classificadas em quatro categorias de idade diferentes. O teste log-rank foi utilizado para discernir diferenças entre as curvas de sobrevivência, com significância estatística definida em $p < 0,05$.

III. RESULTADOS

O estudo abrangeu 329.206 pacientes hospitalizados com COVID-19, dos quais 26,3% (n=86.444) se incluíam na classificação de obesidade. Os pacientes apresentaram uma média geral de idade de $60,2 \pm 15,9$ anos. A maioria era do sexo masculino (51,7%), identificada como branca (60,1%) e apresentava um nível de escolaridade mais baixo (55,8%) (Tabela 1).

A análise revelou que dispneia (79,7%), tosse (73,2%) e febre (56,6%) foram os sintomas mais comuns relatados. Doença cardíaca (54,6%) e diabetes (37,6%) foram as comorbidades mais prevalentes. Destaca-se que 43,3% da amostra de pacientes necessitou de internação em UTI, enquanto 26,9% precisaram de VMI. As taxas de mortalidade observadas foram de 59,6% para casos hospitalares, 63,3% para aqueles na UTI e 79,8% para indivíduos sob VMI (Tabela 2).

Tabela 1: Características demográficas dos pacientes hospitalizados por COVID-19 no Brasil em 2021: uma comparação entre indivíduos com e sem obesidade.

Características	Todos os pacientes	IMC >30 kg/m ²	IMC <30 kg/m ²	Valor de p*
	n (%) 329,206 (100)	n (%) 86,444 (26.3)	n (%) 242,762 (73.7)	
Idade (anos) (n= 333.791)				<0.000
Média	60.2 ±15.9	52.0 ± 15.1	63.1 ± 15.2	
Mediana	61	52	64	

Faixas etárias (n=329.206)				<0.000
20 - 49	84,918 (25.8)	39,026 (45.1)	45,892 (18.9)	
50 - 59	71,758 (21.8)	20,239 (23.4)	51,519 (21.2)	
60 - 69	74,016 (22.5)	15,275 (17.7)	58,741 (24.2)	
≥ 70	98,514 (29.9)	11,904 (13.8)	86,610 (35.7)	
Sexo (n= 329.200)				<0.000
Feminino	158,863 (48.3)	44,254 (51.2)	114,609 (47.2)	
Masculino	170,337 (51.7)	42,188 (48.8)	128,149 (52.8)	
Etnia (n= 286.370)				<0.000
Branco	172,072 (60.1)	45,559 (61.7)	126,513 (59.5)	
Pele negra/marrom	111,235 (38.8)	27,613 (37.4)	83,622 (39.3)	
Asiático/indígena	3,063 (1.1)	684 (0.9)	2,379 (1.1)	
Nível de escolaridade (n= 145.958)				<0.000
Até o ensino médio	81,399 (55.8)	16,233 (45.2)	65,166 (59.2)	
Ensino médio e superior	64,559 (44.2)	19,714 (54.8)	44,845 (40.8)	

Tabela 2: Análise comparativa das características clínicas e resultados em pacientes hospitalizados com COVID-19: obesidade versus não obesidade, 2021, Brasil.

Características	Todos os pacientes			Valor de p*
	n (%) 329,206 (100)	IMC >30 kg/m ² n (%) 86,444 (26.3)	IMC <30 kg/m ² n (%) 242,762 (73.7)	
Sintomas				
Dispneia (n=321.528)	256,306 (79.7)	71,418 (88.4)	184,888 (76.8)	0.000
Saturação de O ₂ < 95% (n=319.632)	252,854 (79.1)	69,504 (87.5)	183,350 (76.3)	0.000
Tosse (n = 318.352)	233,041 (73.2)	63,163 (80.9)	169,878 (70.7)	0.000
Desconforto respiratório (n=314.335)	207,941 (66.2)	56,091 (75.3)	151,850 (63.3)	0.000
Febre (n = 314.631)	178,112 (56.6)	49,432 (65.9)	128,680 (53.7)	0.000
Fadiga (n = 304.647)	107,518 (35.3)	30,122 (45.2)	77,396 (32.5)	0.000
Perda do paladar (n = 299.398)	35,223 (11.8)	10,269 (16.3)	24,954 (10.6)	0.000
Perda do olfato (n = 299.921)	34,456 (11.5)	10,373 (16.4)	24,083 (10.2)	0.000
Comorbidades				
Doença cardíaca (n = 309.809)	169,152 (54.6)	35,632 (52.6)	133,520 (55.2)	<0.000
Diabetes (n = 306.661)	115,351 (37.6)	25,465 (39.3)	89,886 (37.2)	<0.000
Doença neurológica (n = 298.010)	15,599 (5.2)	2,027 (3.6)	13,572 (5.6)	<0.000
Doença renal (n = 297.688)	15,451 (5.2)	2,766 (4.9)	12,685 (5.3)	<0.000
Doença pulmonar (n = 298.621)	14,783 (5)	2,963 (5.2)	11,820 (4.9)	0.006

Características	Todos os pacientes			Valor de p*
	n (%) 329,206 (100)	IMC >30 kg/m ² n (%) 86,444 (26.3)	IMC <30 kg/m ² n (%) 242,762 (73.7)	
Asma (n = 297.972)	13,664 (4.6)	4,013 (7)	9,651 (4)	<0.000
Imunodepressão (n = 297.022)	10,270 (3.5)	1,423 (2.5)	8,847 (3.7)	<0.000
Resultados				
Tempo de permanência no hospital (322.964)	12.7 ± 15.8	13.6 ± 16.4	12.4 ± 15.4	< 0.001
Admissão na UTI (n=238.132)	139,806 (43.4)	44,834 (53.2)	94,972 (39.9)	< 0.001
Uso de IMV (n=242.762)	88,723 (27.0)	30,077 (34.8)	58,646 (24.2)	< 0.001
Mortalidade sob IMV (n=238.132)	70,524 (79.8)	22,931 (76.4)	47,593 (81.6)	< 0.001
Mortalidade na UTI (n=238.132)	88,383 (63.4)	27,102 (60.5)	61,281 (64.8)	< 0.001
Mortalidade intra-hospitalar (n=238.132)	132,543 (40.4)	35,571 (41.2)	96,972 (40.1)	< 0.001

As tendências temporais revelam uma maior frequência de internações em UTI, maior necessidade de VMI e taxas elevadas de mortalidade hospitalar entre os pacientes com COVID-19 afetados pela obesidade, em comparação com seus pares, em todas as faixas etárias analisadas ($p < 0,000$; Figura 2). Tanto os indivíduos com obesidade quanto os sem obesidade apresentam tendências decrescentes na frequência de admissão na UTI e nas taxas de mortalidade hospitalar com o avanço da idade ($p < 0,000$; Figura 2).

A análise do fator de risco ajustado incluiu admissão na UTI, uso de VMI e mortalidade entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 em ambos os grupos de estudo. Em indivíduos com menos de 50 anos de idade com obesidade, a razão de chances ajustada (aOR) para admissão na UTI foi de 1,4 (IC de 95%, 1,3-1,5; $p < 0,000$). Da mesma forma, os pacientes com idade entre 50 e 59 anos apresentaram uma aOR de 1,5 (95% CI 1,4-1,6). Entre aqueles com 60-69 anos de idade, a aOR foi de 1,4 (IC 95% 1,3-1,5), enquanto os indivíduos com 70 anos ou mais apresentaram uma aOR de 1,2 (IC 95% 1,1-1,3) em comparação com seus pares.

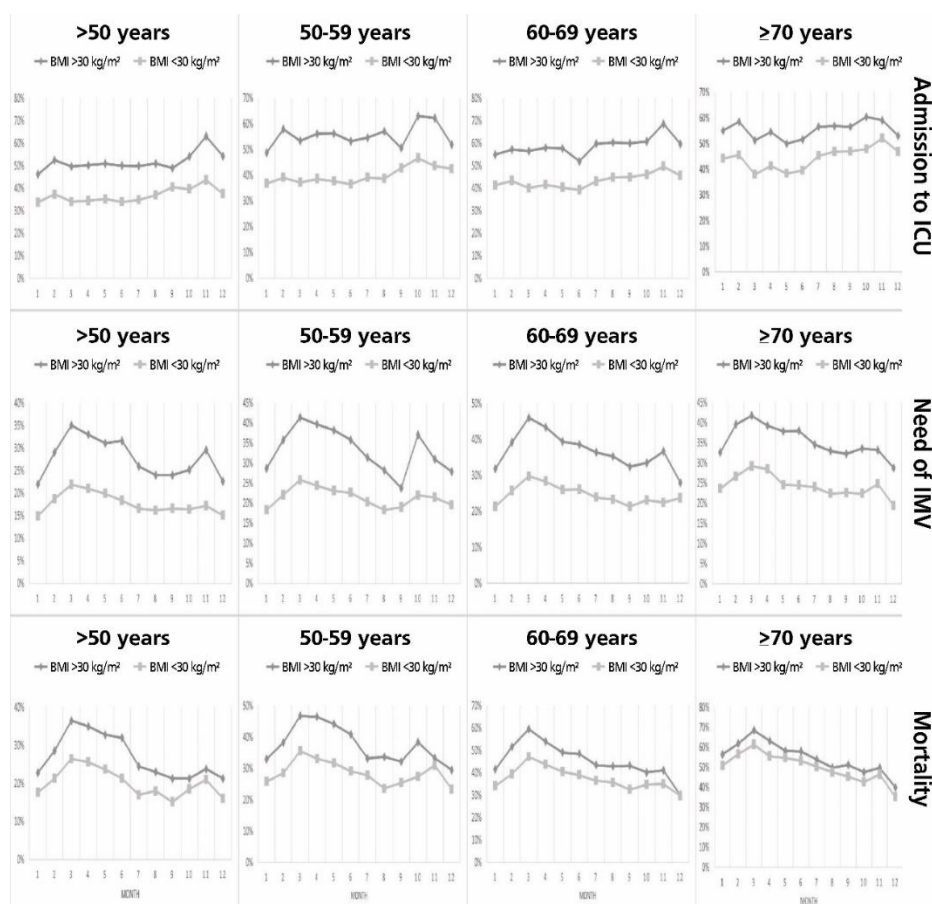


Figura 2: Incidência de admissão na UTI, necessidade de VMI e mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19: uma comparação entre indivíduos com e sem obesidade em várias faixas etárias em 2021, Brasil.

Após o ajuste, o aOR para a necessidade de VMI foi de 1,45 (IC 95% 1,4-1,5) para pacientes mais jovens com obesidade em comparação com aqueles com menos de 50 anos, 1,5 (IC 95% 1,4-1,6) para pacientes no grupo de 50-59 anos, 1,5 (IC 95% 1,3-1,6) para pacientes no grupo de 60-69 anos e 1,4 (IC 95% 1,3-1,6) para pacientes mais velhos. Além disso, a idade parece ter um efeito protetor à medida que a faixa etária com obesidade aumenta, especialmente para aqueles com 70 anos ou mais (aOR < 1 para pacientes com mais de 70 anos). As razões de chances para pacientes com menos de 50 anos, com idade entre 50 e 59 anos e com idade entre 60 e 69 anos foram de 1,2 (IC 95% 1,1-1,25), 1,1 (IC 95% 1,0-1,2) e 1,1 (IC 95% 1,0-1,2), respectivamente (Figura 3).

A curva de Kaplan-Meier (Figura 4) mostra uma taxa de sobrevivência em 28 dias de 58,1% para pacientes com obesidade e 59,8% para pacientes sem obesidade, que foram hospitalizados com COVID-19 ($p < 0,001$). Uma análise de subgrupo das categorias de idade específicas mostra que os indivíduos sem obesidade têm uma taxa de sobrevivência em 28 dias mais alta em comparação com os pacientes com problemas relacionados à obesidade: menos de 50 anos (68,1% versus 77,8%, $p < 0,001$), entre 50 e 59 anos (57,1% versus 69,4%, $p < 0,001$), entre 60 e 69 anos (47,9% versus 59,0%, $p < 0,001$) e mais de 70 anos (39,8% versus 45,2%, $p < 0,001$) (Figura 4A-E).

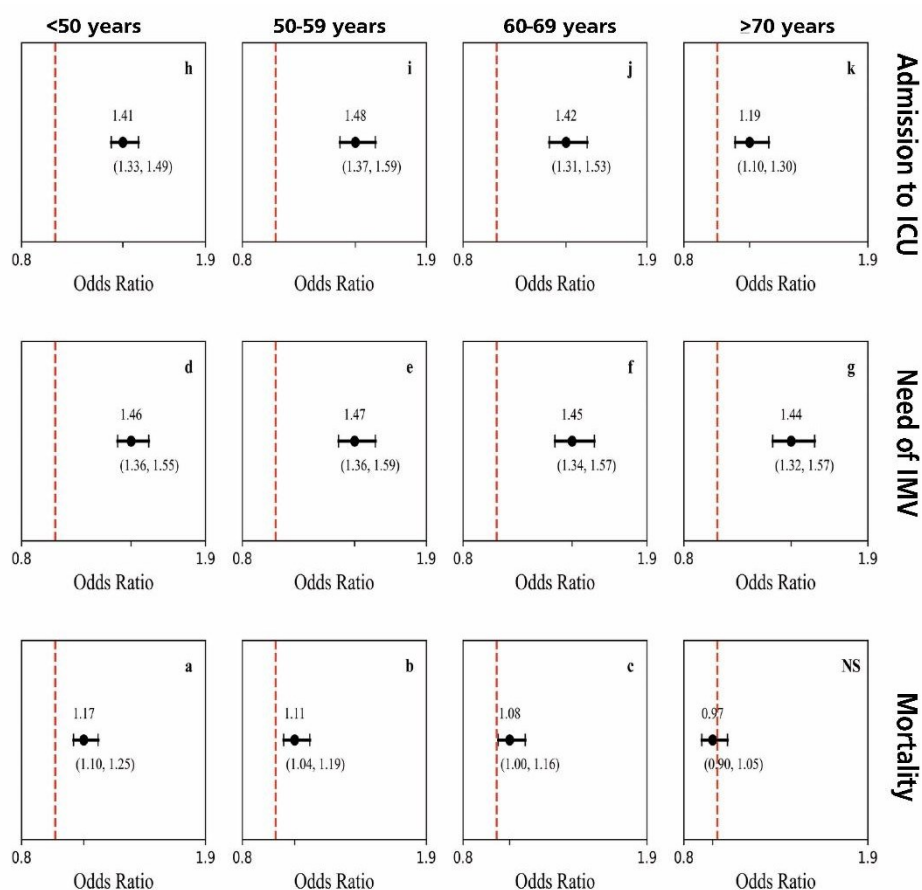


Figura 3: Avaliação de risco para admissão na UTI, necessidade de VMI e mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19: uma análise de regressão logística multivariada comparando indivíduos com e sem obesidade em várias faixas etárias em 2021, Brasil.

LEGENDA: a = Ajustado por: UTI, VMI, Sexo, Raça, Escolaridade, Cardiopatia, Diabetes, Doença Neurológica e Doença Renal; b = Ajustado por: VMI; c = Ajustado por: VMI; d = Ajustado por: UTI; e =

Ajustado por: UTI; f = Ajustado por UTI, Doença Hematológica, Escolaridade, Diabetes e Doença Renal; g = UTI, Escolaridade, Cardiopatia, Doença Neurológica, Doença Renal e Sexo; h = Ajustado por VMI; i = Ajustado por VMI; j = Ajustado por: Cardiopatia e VMI; k = Ajustado por: Escolaridade e VMI; NS = Não significativo

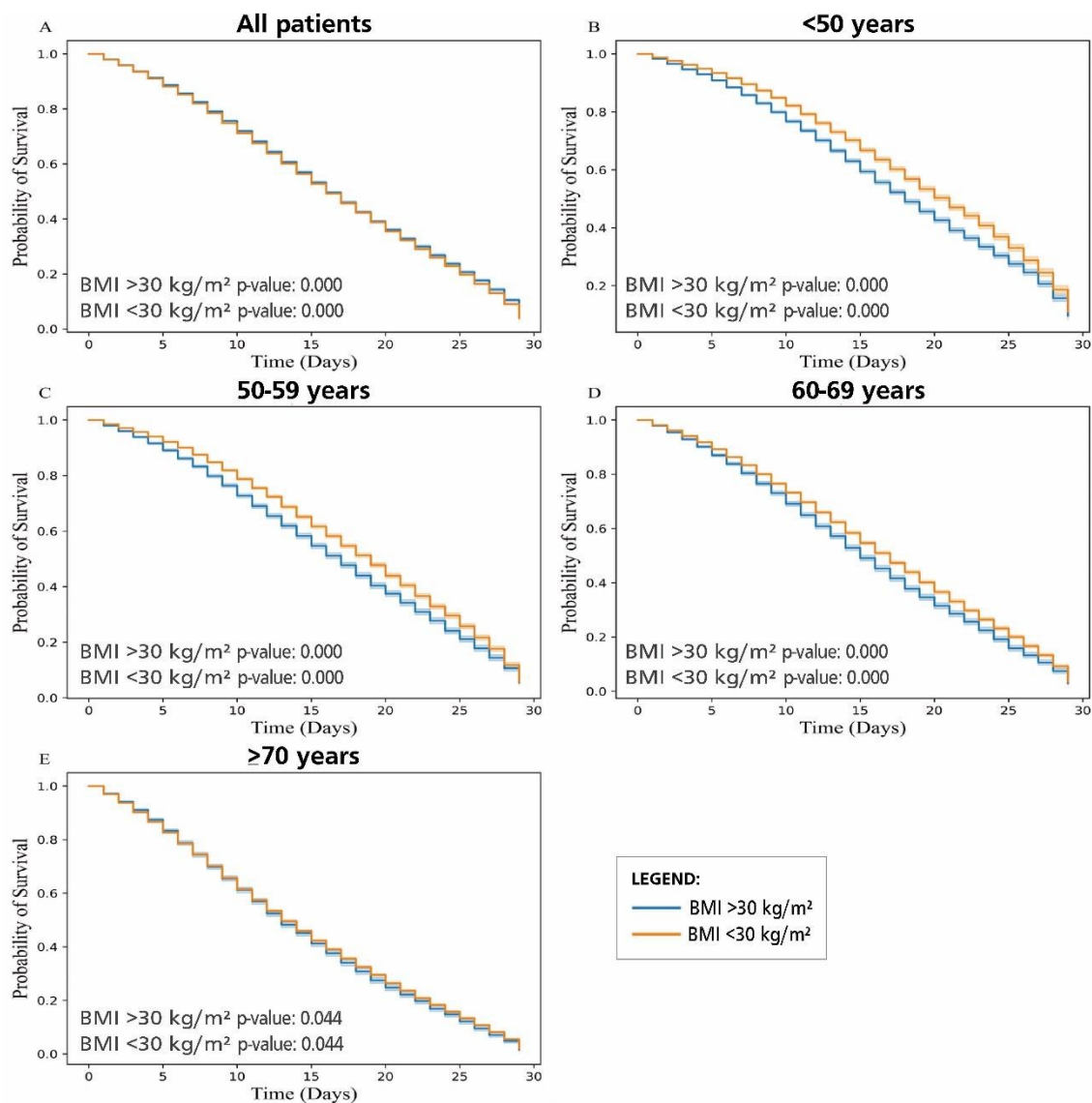


Figura 4: Comparação de taxas de sobrevivência aprimoradas em indivíduos com e sem obesidade que foram hospitalizados com COVID-19, particularmente entre os grupos etários mais jovens: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier em 28 dias em quatro categorias de idade no Brasil ao longo de 2021.

IV. DISCUSSÃO

Este estudo, que abrange um conjunto de dados de 329.206 pacientes hospitalizados com COVID-19 durante todo o ano de 2021 no Brasil, lança um olhar sobre a notável associação entre obesidade e taxas de gravidade e mortalidade elevadas. Um achado digno de menção está na correlação inversa entre a probabilidade de morte em pacientes com obesidade, e o avanço da faixa etária, refletindo as tendências observadas nas admissões em UTI e a necessidade de VMI invasiva. As análises temporais revelaram tendências consistentes ao longo de 2021, destacando taxas elevadas de internações em UTI, utilização de VMI e mortalidade em pacientes afetados pela obesidade, em comparação com o grupo-controle.

O discurso vigente em torno do paradoxo da obesidade no contexto da pandemia da COVID-19 despertou um interesse considerável.^{10,13} Apesar das considerações que indicam taxas de mortalidade hospitalar mais baixas entre indivíduos com obesidade, após a hospitalização por infecções não relacionadas à COVID-19, como pneumonia, infecções do trato urinário e sepse, a manifestação de maior gravidade em casos hospitalizados gerou dúvidas sobre a aplicabilidade do paradoxo da obesidade à COVID-19.^{7,13,15}

O estudo, que se concentra exclusivamente em pacientes hospitalizados com COVID-19, elucida uma associação distinta entre obesidade e taxas elevadas de gravidade e mortalidade. Isto é evidenciado por taxas elevadas de admissão na UTI, uso de VMI e mortalidade intra-hospitalar em indivíduos com obesidade, em comparação com seus pares.¹⁶ Ao contrário das hipóteses que propunham um efeito protetor conferido por maiores reservas de energia e inflamação de baixo grau associada à obesidade em doenças agudas ou crônicas,¹⁶ esse efeito não foi detectado. A ligação entre a obesidade

e um risco aumentado para desenvolver a COVID-19, potencialmente atribuída a uma quantidade maior de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 nas células adiposas,¹³ ressalta a obesidade como um fator de risco significativo para a COVID-19 grave, defendendo assim, a priorização em programas de vacinação contra a doença. Por outro lado, uma meta-análise mostrou que pacientes com sobrepeso e obesidade poderiam ter uma reserva adicional de energia para resistir a um ambiente catabólico que geralmente ocorre na UTI.¹⁷

A manifestação diferenciada do paradoxo da obesidade em pacientes com COVID-19, especialmente com relação à mortalidade, gerou observações variadas.^{5,15} Foi identificada uma associação entre obesidade e maior gravidade da doença, os achados demonstram uma diferença substancial nas taxas de mortalidade entre pacientes com e sem obesidade, especialmente quando o IMC excede 40 kg/m².^{7,10} Além disso, o efeito paradoxal da obesidade foi observado em pacientes com massa muscular reduzida e acúmulo de gordura visceral,¹⁸ e pacientes críticos com obesidade leve/moderada.¹⁹ Além disso, a obesidade surge como um fator de risco preponderante para a morte, especialmente entre pessoas com menos de 65 anos.^{8,9} Outro estudo de coorte retrospectivo brasileiro recente de um centro mostrou que o estado clínico crítico, avaliado pelo SAPS-3, foi o fator de maior risco para resultados difíceis e a obesidade não foi um fator independente para piores resultados centrados no paciente.²⁰ O estudo destaca o fato de que os pacientes com COVID-19 que são afetados pela obesidade têm uma taxa de mortalidade mais alta do que seus pares. O risco de morte aumenta progressivamente nas faixas etárias mais jovens, embora proporcionalmente menor do que os riscos de admissão na UTI e a necessidade de IMV. Notavelmente, mesmo entre os pacientes com COVID-19 e obesidade, observa-se um efeito protetor discernível

contra a mortalidade. As probabilidades de internação na UTI e de necessidade de IMV superam significativamente a probabilidade de mortalidade, principalmente na faixa etária mais velha. Consequentemente, é enfatizada a importância de priorizar as iniciativas de vacinação contra a COVID-19 para a população mais jovem afetada pela obesidade.

Nesse sentido, a análise do programa de vacinação contra a COVID-19 no Brasil, que começou em 17 de janeiro de 2021, mostrou um risco progressivamente maior de morte em grupos etários mais jovens, consistente com a priorização de pacientes mais velhos para a vacinação. No entanto, é fundamental observar que, mesmo antes da implementação do programa de vacinação, um estudo distinto de base populacional no Brasil demonstrou taxas elevadas de gravidade e mortalidade entre os pacientes com COVID-19 com obesidade.⁹ As vacinas contra a COVID-19 têm sido altamente eficazes na indução de imunidade humoral protetora, embora essa eficácia possa ser reduzida entre indivíduos com obesidade.²¹ Além disso, há uma diminuição acelerada da imunidade humoral induzida pela vacina contra a COVID-19 em pacientes com obesidade grave, embora a capacidade de neutralização tenha sido restaurada por uma nova dose de vacina.²² Como a obesidade está associada ao aumento da hospitalização e da mortalidade por infecções emergentes, nossos achados têm implicações para as políticas de priorização de vacinas. Isso ressalta a associação consistente entre obesidade e resultados adversos em pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil, independentemente do programa de vacinação contra o SARS-CoV-2. Dessa forma, intervenções direcionadas para esses indivíduos continuam sendo imperativas na batalha contínua contra a pandemia.

Esta pesquisa tem várias limitações. Em primeiro lugar, o conjunto de dados nacional do SIVEP-Gripe carece de informações abrangentes sobre disfunções múltiplas

adicionais e especificidades ventilatórias do paciente. Em segundo lugar, os formulários de dados originais, dos quais as informações foram derivadas, não podem ser submetidos a uma reavaliação de qualidade. Em terceiro lugar, a ausência de detalhes sobre a definição, os níveis de gravidade e o tratamento das comorbidades associadas representa uma restrição. No entanto, o registro permanece altamente representativo da população brasileira com COVID-19. A análise assume especial significado ao aprimorar a compreensão dos pacientes admitidos em UTI com obesidade, um grupo que apresenta quadros críticos e risco elevado de mortalidade.

Este estudo é a maior investigação de base populacional realizada no Brasil, avaliando de forma abrangente os dados clínicos e demográficos, as tendências temporais, os requisitos de suporte respiratório e o risco de mortalidade entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 ao longo de 2021. Esse levantamento tem utilidade potencial para governos, instituições e profissionais de saúde na priorização de intervenções para melhora dos desfechos em casos de COVID-19 e futuras epidemias ou pandemias virais, contribuindo para uma tomada de decisão mais esclarecida.

Em resumo, o "paradoxo da obesidade" descrito não se manifestou neste estudo brasileiro. Os achados indicam que os pacientes com COVID-19 e obesidade enfrentam um risco elevado de gravidade e mortalidade, principalmente nas faixas etárias mais jovens. A obesidade surge como um fator de risco independente para desfechos adversos nos casos de COVID-19, ressaltando a necessidade de priorizar esses indivíduos, mesmo em grupos demográficos mais jovens, para a vacinação contra a COVID-19 e em epidemias ou pandemias virais prospectivas.

REFERÊNCIAS

1. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020; 21(11): 1-17. doi: 10.1111/obr.13128
2. World Health Organization. www.who.org.
3. Gribsholt SB, Pedersen L, Richelsen B, Sørensen HT, Thomsen RW. Body Mass Index and 90-Day Mortality Among 35,406 Danish Patients Hospitalized for Infection. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(3): 550-562. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.062
4. Gribsholt SB, Farkas DK, Thomsen RW, Richelsen B, Sørensen HT. Mortality Among Danish Patients with a Hospital Diagnosis of Overweight or Obesity Over a 40-Year Period. *Clin Epidemiol.* 2022; 14 (March): 309-325. doi: 10.2147/CLEP.S350459
5. Biscarini S, Colaneri M, Ludovisi S, et al. The obesity paradox: Analysis from the SMAteo COVID-19 REgistry (SMACORE) cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30(11): 1920-1925. doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.047
6. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity.* 2020; 28(9): 1595-1599. doi: 10.1002/oby.22913
7. Chetboun M, Raverdy V, Labreuche J, et al. BMI and pneumonia outcomes in critically ill COVID-19 patients: An international multicenter study. *Obesity.* 2021; 29(9): 1477-1486. doi: 10.1002/oby.23223
8. Nagy É, Cseh V, Barcs I, Ludwig E. The Impact of Comorbidities and Obesity on the Severity and Outcome of COVID-19 in Hospitalized Patients—A Retrospective Study in a Hungarian Hospital. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20(2). doi: 10.3390/ijerph20021372
9. Discacciati MG, Siani S, Campa A, Nakaya HI. Why should obese youth be prioritized in COVID-19 vaccination programs? A nationwide retrospective study. *Lancet Reg Heal - Am.* 2022; 7: 100167. doi: 10.1016/j.lana.2021.100167
10. Tartof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: Results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med.* 2020; 173(10): 773-781. doi: 10.7326/M20-3742

11. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007; 4(10): 1628-1654. doi: 10.1371/journal.pmed.0040297
12. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med.* 2008; 3(17): 1-8. doi: 10.1186/1751-0473-3-17
13. Lavie CJ, Coursin DB, Long MT. The Obesity Paradox in Infections and Implications for COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(3): 518-520. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.014
14. Yeo HJ, Kim TH, Jang JH, et al. Obesity Paradox and Functional Outcomes in Sepsis: A Multicenter Prospective Study. *Crit Care Med.* 2023; 51(6): 742-752. doi: 10.1097/ccm.0000000000005801
15. El-battrawy I, Abumayyaleh M, Nú IJ, et al. Does there exist an obesity paradox in COVID-19? Insights of the international HOPE-COVID-19-registry. *Obes Res Clin Pract.* 2021; 15: 275-280.
16. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(12): 1119-1131. doi: 10.1056/nejmoa1707914
17. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *American Heart Journal.* 2008;156(1):13-22. doi:10.1016/j.ahj.2008.02.014
18. Beltrão FEDL, Beltrão DCDA, Carvalhal G, et al. Low muscle mass and high visceral fat mass predict mortality in patients hospitalized with moderate-to-severe COVID-19: a prospective study. *Endocrine Connections.* 2022;11(10):e220290. doi:10.1530/EC-22-0290
19. Paravidino VB, Leite TH, Mediano MFF, et al. Association between obesity and COVID-19 mortality and length of stay in intensive care unit patients in Brazil: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):13737. doi:10.1038/s41598-022-17197-w
20. Carra FA, de Melo ME, Stumpf MAM, et al. The impact of obesity in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):20. doi:10.1186/s13098-023-01246-z
21. Faizo AA, Qashqari FS, El-Kafrawy SA, et al. A potential association between obesity and reduced effectiveness of COVID-19 vaccine-induced neutralizing humoral immunity. *Journal of Medical Virology.* 2023;95(1):e28130. doi:10.1002/jmv.28130

22. van der Klaauw AA, Horner EC, Pereyra-Gerber P, et al. Accelerated waning of the humoral response to COVID-19 vaccines in obesity. *Nat Med.* 2023;29(5):1146-1154.doi:10.1038/s41591-023-02343-2