

coleção
Singularis

VOLUME XVI

OBESIDADE E COVID 19

DIONIZIA XAVIER SCOMPARIN (ORG.)

Texto e Contexto

EDITORA E LIVRARIA

Dionizia Xavier Scomparin
(organizadora)

OBESIDADE E COVID-19

Texto e Contexto

EDITORA

@2021Dionizia Xavier Scomparin

COORDENAÇÃO EDITORIAL: Texto e Contexto Editora

Diretora e editora-chefe: Rosenéia Hauer

Capa: Dyego Marçal

Projeto gráfico e diagramação: Texto e Contexto Editora

Revisão: os autores

O12 Obesidade e COVID-19/ Organizado por Dionizia Xavier Scomparim. Ponta Grossa: Texto e Contexto, 2021. (Coleção Singularis, v. 16).
53 p. ; il.

Doi:10.54176/ISQU8863
ISBN coleção: 967-65-990049-4-0
ISBN volume: 978-65-88661-54-9

1. Obesidade. 2. COVID-19 – tratamento. 3. População obesa – COVID-19 – incidência. I. Scomparim, Dionizia Xavier (Org.). II. T.

CDD: 616.398

Ficha Catalográfica Elaborada por Maria Luzia F. B. dos Santos CRB 9/986

*Todos os direitos reservados à organizadora.

*Os textos publicados neste livro são de responsabilidade dos autores.

*Este ebook será disponibilizado em livre acesso não sendo permitida a venda, reprodução parcial ou total sem a autorização da organizadora.


**Câmara
Brasileira**

Texto e Contexto

EDITORA



CONSELHO EDITORIAL:

Presidente:

Dr^a. Larissa de Cássia Antunes Ribeiro (Unicentro)

Membros:

Dr. Fábio Augusto Steyer (UEPG)

Dr^a. Silvana Oliveira (UEPG)

Doutorando Anderson Pedro Laurindo (UTFPR)

Dr^a. Marly Catarina Soares (UEPG)

Dr^a. Naira de Almeida Nascimento (UTFPR)

Dr^a Letícia Fraga (UEPG)

Dr^a. Anna Stegh Camati (UNIANDRADE)

Dr. Evanir Pavloski (UEPG)

Dr^a. Eunice de Moraes (UEPG)

Dr^a. Joice Beatriz da Costa (UFFS)

Dr^a. Luana Teixeira Porto (URI)

Dr. César Augusto Queirós (UFAM)

Dr. Valdir Prigol (UFFS)

Dr^a. Clarisse Ismério (URCAMP)

Dr. Nei Alberto Salles Filho (UEPG)

Dr^a Ana Flávia Braun Vieira (UEPG)

Dr. Marcos Pereira dos Santos (UTFPR)

SUMÁRIO

pág. 07 Apresentação

Cap 1 - pag. 08 COVID-19 EM PACIENTES OBESOS

Ianka Amaral
Isaías Montes Filho
Rivair Júnior Gonçalves

Doi: <https://doi.org/10.54176/GDTS6973>

Cap 2 - pag. 15 SARS-COV-2 E O TECIDO ADIPOSEO

Eveline Wille Bayer
Guilherme dos Anjos Camargo

Doi: <https://doi.org/10.54176/CVCM5084>

Cap 3 - pag. 26 ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS NA OBESIDADE E COVID-19

Ana Paula de Melo
Kamila Mendes

Doi: <https://doi.org/10.54176/EMYZ9879>

Cap 4 - pág. 33

TRATAMENTOS PROPOSTOS

Alessandro Otávio Silton Savi

Camila Pereira Zimmermann

Larissa Knysak Ranthum

Doi: <https://doi.org/10.54176/HEBI9895>

Pág: 51

SOBRE OS AUTORES

APRESENTAÇÃO

A existência de um programa de pós-graduação traz diversas formas de benefícios na região em que está inserido. Diversas pesquisas já têm mostrado essa relação. No entanto, um dos principais benefícios é trazer conhecimento e contribuir para a formação das pessoas que estão ao seu entorno. Dessa forma o PPGCS trouxe para a região dos Campos Gerais muito conhecimento sobre saúde. Através da realização de material produzido nas diversas disciplinas ofertadas pelo programa, orientadores e orientandos procuram traduzir de uma forma simples conhecimentos referentes à área da saúde. Desta vez os alunos da disciplina de Fisiopatologia da obesidade construíram um material rico em informações que traz, baseado em dados científicos, a relação entre duas pandemias. A pandemia de obesidade que se eleva de forma bem expressiva ao longo dos anos e a pandemia de COVID-19, doença viral que tantas vidas levou ao longo de sua ainda breve existência. A expectativa é que os leitores obtenham informações científicas escritas de uma forma clara e objetiva sobre o que leva os indivíduos obesos a evoluírem para a forma grave da doença. Também traz dados da relação de concentração de tecido adiposo e desenvolvimento da doença. E mais uma vez chama a atenção para que o sistema como um todo dê a devida atenção à obesidade que leva à morte milhares de indivíduos por ano. Desejamos que o leitor possa desfrutar de uma leitura clara e objetiva, e cada um reflita que o problema é de todos, e teremos que lutar juntos para quebrar as correntes que leva a população a aumentar o peso corporal e desenvolver diversas comorbidades que estão relacionadas a esta doença.

CAPÍTULO 1

COVID-19 EM PACIENTES OBESOS

Ianka Amaral (PPGCS-UEPG)

Isaías Montes Filho (PPGCS-UEPG)

Rivair Júnior Gonçalves (PPGCS-UEPG)

INCIDÊNCIA DE COVID NA POPULAÇÃO OBESA

Atualmente, o mundo enfrenta o maior desafio em saúde pública dos últimos cem anos. Em dezembro de 2019, serviços de saúde da cidade de Wuham, metrópole do interior da República Popular da China atenderam vários pacientes acometidos por um quadro agudo de pneumonia de etiologia desconhecida. Em comum, tais pacientes teriam frequentado o mercado público de frutos do mar da cidade, onde teriam adquirido animais para preparo ainda vivos. Rapidamente a infecção toma proporções epidemiologicamente significativas, levando as autoridades de vigilância epidemiológica da China a emitirem alerta oficial à Organização Mundial da Saúde (OMS) no mesmo mês (ZHU *et al.*, 2020).

Com a disseminação exponencial, o surto ganhou proporções alarmantes em pouco tempo, extrapolando as fronteiras da China e colocando as autoridades sanitárias planetárias em alerta. Ainda em janeiro de 2020, em virtude da alta transmissibilidade da doença e a sobrecarga dos

serviços de assistência em saúde que provoca pela sua rápida evolução, a OMS declara o estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020), e com a disseminação em praticamente todos os continentes, declara estado de Pandemia Global pela infecção pelo novo coronavírus – SARS-CoV-2, seu agente etiológico (CUCINOTTA; VANELLI, 2020)

A inicialmente *misteriosa pneumonia de Wuhan* foi identificada como infecção respiratória com quadro agudo e grave, altamente transmissível, e ainda em janeiro, seu agente etiológico foi isolado e identificado pelo Centro de Controle de Doenças da China. Tratava-se de um beta coronavírus, família Coronaviridae, cujo genoma, sequenciado ainda em janeiro de 2020, apresentaria 79 % de homologia (*semelhança*) com outros dois beta coronavírus causadores de epidemias de proporções transnacionais e mesmo globais neste século – a SARS ou Síndrome Respiratória Aguda Grave, infecção viral respiratória causadora de surto na cidade no sul da China em 2002, que atingiu proporções globais ou pandêmicas ao alcançar 17 países em diferentes continentes, em um total de 8.098 casos e 774 óbitos; e a MERS ou Síndrome Respiratória do Oriente Médio, com alta letalidade e que surgiu como surto inicial em 2012 na Arábia Saudita e se estendeu por outros 26 países dessa região, causando 2.506 casos, dos quais 862 evoluíram à morte (CHAKRABORTY *et al.*, 2020).

Após mais de 20 meses de enfrentamento da Pandemia em todo o mundo, os dados epidemiológicos oficiais permitem visualizar a dimensão que a COVID-19 atingiu. Com mais de 200 países atingidos em todos os continentes habitados do globo, a doença provocou e ainda provoca profundas transformações e problemas de ordem humana, econômica

e social, na maior crise sanitária do século. Segundo dados oficiais da OMS , em setembro de 2021 foram acometidos pela doença cerca de 220, 9 milhões de indivíduos – números exatos: 220.904.838 casos –, sendo que desses, 4,5 milhões perderam sua vida para a doença (em números oficiais precisos, 46570.946 óbitos), perfazendo uma letalidade de 2,1 % (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). O Brasil, terceiro país do mundo em número absoluto de casos, segundo dados oficiais recentes (setembro de 2021) do Ministério da Saúde, 20.899.933 brasileiros contraíram a doença desde fevereiro de 2020, dos quais 583.810 evoluíram à óbito – uma letalidade pouco superior à mundial, de cerca de 2,8 % (BRASIL, 2021).

A transmissibilidade do agente etiológico da COVID-19 , o SARS-CoV-2, tem se mostrado muito superior aos outros coronavírus causadores da SARS e MERS, o que explica sua disseminação exponencial em todo o mundo, e ocorre, como para os demais vírus respiratórios, por contato de mucosas respiratórias e oculares com gotículas e aerossóis de secreções do trato respiratório inferior e superior de indivíduos infectados, ao tossir e espirrar sem a devida medida de higiene e etiqueta respiratória, ou mesmo ao falarem em uma distância inferior ao mínimo de 1,5 m, de forma direta, de indivíduo para indivíduo. Entretanto, a potencialização da transmissão é incrementada pelo contato indireto por objetos contaminados por gotículas e aerossóis com vírus viável, através de cumprimento de mãos, acrescidos pelo hábito de levar as mãos aos olhos, nariz e mesmo à boca, sem a devida e frequente higienização das mesmas (SINGH *et al.*, 2021).

O quadro clínico que se instala com a infecção é de gravidade variável, na maioria das vezes assintomático, oligossintomático (poucos sintomas) ou com sintomas

autolimitados. Inclui-se nos casos sintomáticos a febre (87,9 % dos casos sintomáticos), astenia ou fadiga (69,6%), tosse seca (67,7%) e mialgia (34,8%). Há relatos ainda de diarreia, anorexia (perda de apetite), perda do paladar e olfato. Cerca de 80 % a 85 % dos indivíduos acometidos, quando não assintomáticos (o que, aliás, potencializa a transmissão da doença, visto que embora sem sintomas, permanecem transmitindo a doença comunitariamente), apresentam tais sintomas, de forma autolimitada, sem complicações ou sequelas posteriores (SINGH *et al.*, 2021).

No entanto, cerca de 15 a 20 % desenvolvem a forma mais agressiva da doença, com algum grau de insuficiência respiratória, necessitando internamento hospitalar com algum cuidado de suporte respiratório, em ambulatórios e unidades/centros de terapia intensiva, dentre outras complicações de ordem cardiológica, neurológica, renal e hepatogástrica, e aproximadamente 5 % apresentam a forma mais crítica da doença, com necessária intubação para suporte ventilatório mecânico, e importante comprometimento de outros órgãos, sobretudo cardíaco, renal e/ou neurológico. Destes, sobretudo os casos críticos, muitos evoluem para óbito, ou apresentam sequelas importantes caso se recuperem. Em termos de assistência em saúde, tendo em vista a alta transmissibilidade, rápida evolução dos casos graves e explosão do número de casos, os transtornos são inevitáveis pelo estresse aos serviços especializados de assistência terciária (hospitais com UTIs), que, por vezes, colapsam, deixando de atender por absoluta falta de recursos, elevando a mortalidade de forma grave (HU *et al.*, 2021; PARASHER, 2021; SINGH *et al.*, 2021)

Embora, no que diz respeito à transmissibilidade da doença, não haja qualquer evidência, desde início da doença, de maior suscetibilidade de determinado grupo etário

ou outro fator relativo a condições clínico-patológicas, étnico-populacionais prévias, quanto à evolução do quadro patológico, sobretudo no que diz respeito às complicações graves e morbimortalidade (agravamento com necessidade de hospitalização, uso de UTI, evolução à óbito ou sequelas posteriores), há claras distinções perceptíveis desde o início do surto e posterior disseminação enquanto pandemia (HU *et al.*, 2021).

Nesse sentido, grupos etários específicos, tais como idosos, e pacientes portadores de doenças crônicas, tais como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, e outros quadros, muitos deles relacionados a distúrbios metabólicos (VAS *et al.*, 2020). Nesse contexto, desde o início da pandemia, observou-se de forma progressiva a incidência de severas complicações da Síndrome Respiratória que se instaura com a COVID-19, em pacientes com diferentes graus de obesidade, sobretudo quando associadas a outros quadros tipicamente associados com o aumento da resistência à insulina – a chamada Síndrome Metabólica. A obesidade tem se mostrado altamente prevalente em pacientes que requerem cuidados hospitalares intensivos, tais como ventilação mecânica invasiva (DIETZ; SANTOS-BURGOA, 2020; LI; CHEUNG, 2020; VAS *et al.*, 2020).

Os mecanismos fisiopatológicos que acabam por predispor pacientes com índice de massa corporal compatível com obesidade parece substancialmente estar relacionado com os mesmos mecanismos que envolvem a Síndrome Metabólica e as demais comorbidades associadas à obesidade, como Diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana e doenças correlatas – quadros de disfunção metabólica e imunológica intrinsecamente relacionados, que induzem a um estado pró-inflamatório,

pró-trombótico e de redução da capacidade respiratória. Estudos comparativos demonstram que a obesidade como fator isolado de outras doenças, por si, aumenta em muito a chance de desenvolvimento de formas graves de insuficiência respiratória pela COVID 19, e que em termos gerais, a chance de complicações graves e morte em adultos pode ser até quatro vezes maior do que em indivíduos não obesos (STEFAN *et al.*, 2020; TCHANG *et al.*, 2021; YATES *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. *Painel Coronavírus*. Disponível em <https://covid.saude.gov.br>, em 06/09/2021. Acesso em 07/09/2021.

CHAKRABORTY, C. *et al.* SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): Diagnostic and proposed therapeutic options. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 7, p. 4016–4026, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.26355/EURREV_202004_20871

CUCINOTTA, Domenico; VANELLI, Maurizio. WHO declares COVID-19 a pandemic. **Acta Biomedica**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 157–160, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>

DIETZ, William; SANTOS-BURGOA, Carlos. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. **Obesity**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 1005, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.22818>

HU, Ben *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

LI, H.L.; CHEUNG, B.M. Obesity is a major risk factor for severe COVID-19 illness. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 315, n. January, p. e182, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.566>

PARASHER, Anant. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate Medical Journal**, [s. l.], v. 97, n. 1147, p. 312–320, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>

SINGH, Satarudra Prakash *et al.* Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 93, n. 1, p. 275–299, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>

STEFAN, Norbert *et al.* Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 341–342, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>

TCHANG, Beverly G. *et al.* The Independent Risk of Obesity and Diabetes and Their Interaction in COVID-19: A Retrospective Cohort Study. **Obesity**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 971–975, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.23172>

VAS, Prashanth *et al.* Diabetes, obesity and COVID-19: A complex interplay. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 1892–1896, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.14134>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard*. Disponível em <https://covid19.who.int>, em 06/09/2021. Acesso em 07/09/2021.

YATES, Thomas *et al.* Obesity and risk of COVID-19: analysis of UK biobank. **Primary Care Diabetes**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 566–567, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.011>

ZHU, Na *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>

CAPÍTULO 2

SARS-COV-2 E O TECIDO ADIPOSEO

Eveline Wille Bayer (PPGCS-UEPG)
Guilherme dos Anjos Camargo (PPGCF-UEPG)

O TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo é um dos principais tecidos do corpo humano. Nele encontram-se as células de gordura conhecidas como adipócitos e essas células podem estar isoladas ou agrupadas e espalhadas pelo corpo. Em pessoas de peso normal, o tecido adiposo corresponde em média de 20 a 25% do peso corporal na mulher e de 15 a 20% no homem (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004). Sua principal função é de armazenar energia sob a forma de triglicerídeos, sendo a principal fonte energética do organismo. Além disso, por ficar abaixo da pele é responsável por modelar o formato do corpo, proteger contra choques mecânicos, isolar termicamente, liberar certas substâncias ativas, preencher os espaços entre outros tecidos e manter os órgãos nos seus devidos lugares (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

Nos mamíferos, o tecido adiposo é tradicionalmente classificado em grupos pela cor: branco, marrom e bege, onde são encontrados em frequência, função e localização anatômica diferentes. O tecido branco é predominante em

adultos, localiza-se abaixo da pele e apresenta células de gordura com uma única gota lipídica intracelular. Esse tecido é responsável pelo armazenamento de energia e pela liberação de substâncias que participam de diversas vias no organismo (LIN et al., 2021; KHAZAEI et al., 2021). O tecido adiposo marrom é observado em recém-nascidos, possui várias pequenas gotículas de gordura e um número considerável de mitocôndrias e é responsável pelo controle térmico, liberando ácidos graxos armazenados e glicose. Seu estoque diminui no adulto, porém não se pode afirmar que é inexistente. Por fim, o tecido bege possui características semelhantes ao tecido marrom, mas fisiologicamente é diferente (LIN et al., 2021; KHAZAEI et al., 2021). A Figura 1 demonstra os três grupos de tecido adiposo.

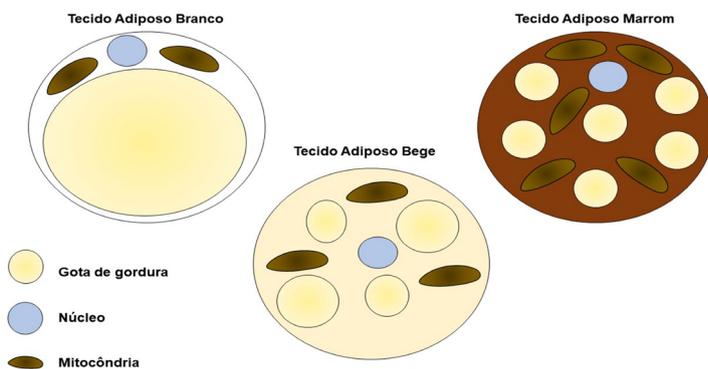


Figura 1-Três diferentes tipos de tecido adiposo (branco, marrom e bege)

O tecido branco, ou unilocular, varia entre a cor branca ou amarelo-escuro, dependendo da dieta. Essa coloração deve-se ao acúmulo de carotenóides dissolvidos nas gotículas de gordura. As células uniloculares são grandes, medindo entre 50 e 150 micrômetros de diâmetro. Por conta da compressão recíproca, elas podem acabar perdendo seu formato esférico e ficarem poliédricas. O tecido branco possui septos conjuntivos, que contêm nervos e vasos e desses septos saem

as fibras de colágeno tipo III que sustentam os adipócitos (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

Já o tecido marrom, ou multilocular, possui essa coloração devido à abundante vascularização e a quantidade de mitocôndrias presente nas células. Ao contrário do tecido adiposo branco, o marrom é encontrado de forma limitada e determinada. Os adipócitos desse tecido são menores e têm forma poligonal (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004). Ao ser estimulado por noradrenalina, liberada das terminações nervosas simpáticas, o tecido adiposo marrom acelera a quebra de gordura e oxida os ácidos graxos, produzindo calor que é dissipado para todo o organismo. Em humanos, essa função está restrita aos primeiros meses de vida pós-natal para proteger o recém-nascido (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

O SARS-COV-2 E A COVID-19

Em dezembro de 2019 o mundo conheceu um novo vírus e uma nova doença infecciosa em Wuhan na China, a COVID-19, que acabaria acometendo milhares de pessoas no mundo todo e, infelizmente, levaria inúmeros a morte (SOFI; HAMID e BHAT, 2020; BOLSONI-LOPES et al., 2020). Dados do Ministério da Saúde demonstram que até agosto de 2021 foram confirmados mais de 20,5 milhões de casos no Brasil, com mais de 570.000 óbitos com letalidade de 2,8% (BRASIL, 2021). Os pacientes com pneumonia viral foram considerados epidemiologicamente ligados ao mercado de frutos do mar de Huanan na cidade de Wuhan, onde outros animais não aquáticos, como morcegos, pangolins e coelhos, estavam à venda antes do surto, sugerindo a disseminação de animais para pessoas. No entanto, um número crescente

de pacientes não tiveram exposição ao mercado de animais, indicando a ocorrência de disseminação de pessoa para pessoa. Atualmente, já está bem definido que esse vírus possui uma alta e sustentada transmissibilidade entre as pessoas. (SOFI; HAMID e BHAT, 2020; BOLSONI-LOPES et al., 2020; BRASIL, 2021).

Por meio de testes altamente tecnológicos, um novo tipo de coronavírus de infecção humana foi identificado e chamado provisoriamente de 2019-nCoV (coronavírus 2019). Em 11 de fevereiro de 2020 a doença foi oficialmente renomeada como COVID-19 e o vírus foi denominado como SARS-CoV-2 ou coronavírus 2 relacionado à síndrome respiratória aguda grave (SOFI; HAMID e BHAT, 2020).

Os Coronavírus são o maior grupo de vírus da ordem dos Nidovirales, incluindo Coronaviridae, Arteriviridae, Roniviridae e Mesonoviridae. Os Coronaviridae são divididos em quatro categorias: alfa, beta, gama e delta (SOFI; HAMID e BHAT, 2020). Até o surto pelo SARS-CoV-2 era conhecido que os coronavírus causavam infecções respiratórias leves e autolimitadas em humanos e, uma característica importante desses vírus, é a variabilidade na suscetibilidade às variações genéticas, por isso a imensa preocupação nas suas variantes (SOFI; HAMID e BHAT, 2020).

O período de incubação da COVID-19, tempo decorrente entre a exposição ao vírus e o início dos sintomas, é, em média, de 5 a 6 dias, porém, manifestações clínicas podem ocorrer entre o primeiro e o décimo quarto dia após a exposição. A identificação e o diagnóstico precoces dos infectados e seus contatos são imprescindíveis para quebrar a cadeia de transmissão e implementar cuidados de suporte em tempo hábil. O quadro clínico inicial mais comum é caracterizado por síndrome gripal, com febre e/

ou sintomas respiratórios. Entretanto, outras manifestações podem ocorrer, principalmente relacionadas a sintomas gastrointestinais e a perda do paladar e do olfato. O diagnóstico pode ocorrer de diversas formas: a partir da avaliação clínica; critério clínico-epidemiológico; sinais clínico-radiológicos; ou exame laboratorial. A avaliação deve ser realizada considerando o grau de comprometimento respiratório e sistêmico para então definir a conduta terapêutica. Essa avaliação deve ser constantemente revisitada e reclassificada conforme as alterações necessárias, acompanhando-se as novas descobertas (BRASIL, 2021).

É geralmente aceito que o SARS-CoV-2 se originou em morcegos, porque um grande número de morcegos-ferradura chineses exibe sequências de CoVs relacionados a SARS. O SARS-CoV infecta principalmente o epitélio celular dentro do pulmão. Globalmente, com base nos estudos e dados de hospitalização, o período de incubação varia de 5,1 a 14 dias, e cerca de 80% dos pacientes apresentam sintomas leves ou são assintomáticos, 15% sintomas graves, precisando de oxigenação, e 5% sintomas críticos, necessitando de ventilação mecânica. Tosse, febre e fadiga estão entre os sintomas mais comuns (SOFI; HAMID e BHAT, 2020).

Esses vírus são esféricos com tamanho de aproximadamente 250 nanômetros (menores que uma hemácia). A característica mais conhecida dos coronavírus são as projeções *spike* que emergem da superfície do vírus, sendo essas projeções uma característica dos coronavírus pela semelhança com uma coroa, inspirando o nome. A proteína S e a proteína N são as duas proteínas mais imunogênicas e predominantes no coronavírus. O SARS-CoV-2 possui RNA como material genético (SOFI; HAMID e BHAT, 2020). A Figura 2 representa a estrutura do SARS-CoV-2.

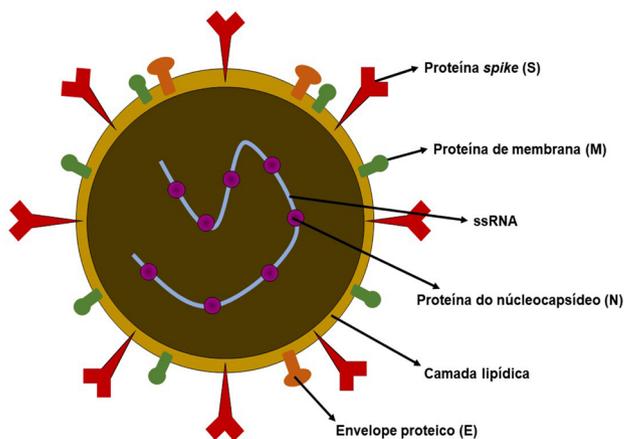


Figura 2 – Estrutura do SARS-CoV-2 (fonte: os autores)

A COVID-19 demonstra alta morbidade e mortalidade. A consolidação progressiva do pulmão leva à síndrome respiratória aguda grave e é reconhecida como a complicação mais comum nesta doença. Um dos principais motivos para a agressão pulmonar é a extensa fibrose pulmonar que ocorre e é provável que essa fibrose esteja presente antes do início de outros sintomas típicos de uma infecção viral (KRUGLIKOV e SCHERER, 2020). A prevalência geral e a incidência da fibrose aumentam com a idade e é especialmente grave em pacientes com mais de 65 anos de idade. Além disso, há uma maior prevalência no sexo masculino do que feminino (KRUGLIKOV e SCHERER, 2020).

Os pacientes mais críticos da COVID-19 são os idosos e as pessoas que possuem alguma comorbidade, como doenças cardiovasculares, pulmonares, diabetes, imunossuprimidos e pessoas obesas (BOLSONI-LOPES et al., 2020).

A INFECÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO PELO SARS-COV-2

A infecção por SARS-CoV-2 tem um mecanismo semelhante ao do SARS-CoV-1 e isso ocorre por meio da ligação do vírus à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que tem uma expressão importante em várias células, como as pulmonares, cardíacas, renais e endócrinas, como as dos testículos, tireoide, adrenal, pituitária, hipotalâmica e do tecido adiposo (SOLDEVILA; PUIG-DOMINONGO e MARAZUELA 2021; BOLSONI-LOPES et al., 2020). A ECA2 atua degradando a angiotensina 2 (Ang II), sua forma ativa, em angiotensina 1-7 (Ang 1-7). A Ang II precisa formar um complexo com seu receptor AT1R, para realizar suas atividades biológicas. No entanto, em situações patológicas, este complexo encontra-se superativado ocasionando danos ao organismo com sua ação pró-inflamatória. Para equilibrar estes eventos, a ECA2 converte a Ang II em seu antagonista, a Ang 1-7, controlando esses dois mecanismos (CAI et al., 2020; CUMMINGS et al., 2020, apud SILVA, et al, 2021).

O coronavírus se liga ao receptor ECA2 (Figura 3) e usa a serina celular protease TMPRSS2 para ativação da proteína S. Ambos ECA2 e TMPRSS2 foram relatados em diferentes tecidos (SOLDEVILA; PUIG-DOMINONGO e MARAZUELA, 2021). Após se ligar ao receptor, o complexo vírus-receptor sofre endocitose e entra no tecido. Em seguida, o vírus acaba causando vários danos, como a formação de trombos e hipóxia em tecidos altamente vascularizados. Outros mecanismos incluem uma resposta imune contra o SARS-CoV-2 e uma tempestade de citocinas (SOLDEVILA; PUIG-DOMINONGO e MARAZUELA, 2021; KRUGLIKOV e SCHERER, 2020).

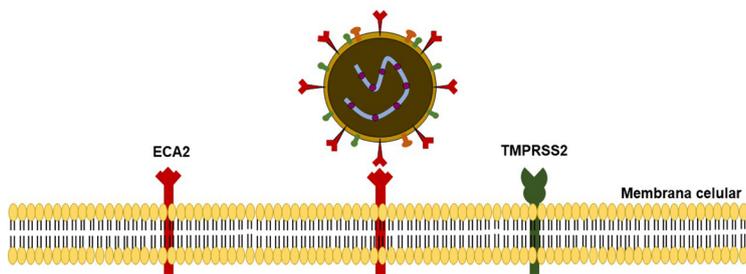


Figura 3 – Mecanismo de infecção do SARS-CoV-2 (fonte: os autores)

A afinidade do SARS-CoV-2 pela ECA2 é 10 a 20 vezes maior que o SARS-CoV-1 e, por conta dessa maior afinidade, os tecidos que expressam este receptor estão provavelmente ligados a progressão da fibrose pulmonar, incluindo os adipócitos (KRUGLIKOV e SCHERER, 2020). O coronavírus acarreta a uma diminuição no número de ECA2 disponíveis para ligação da angiotensina II, reduzindo, assim, sua conversão para angiotensina 1-7. Sem essa conversão, todos os efeitos anti-inflamatórios e vasodilatadores da angiotensina 1-7 ficam comprometidos (BOLSONI-LOPES et al., 2020).

Então, a ECA2, por servir como porta de entrada para o SARS-CoV-2 reduz a disponibilidade deste receptor celular após a internalização do vírus. Em sequência a isto, eleva-se a estimulação do complexo Ang II/AT1R, tornando o organismo mais suscetível a danos sistêmicos. A ECA2 limita ainda, a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), que fazem recrutamento de células fagocitárias, deste modo, na infecção por COVID-19 pode

existir um aumento do número de macrófagos e uma maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, devido à redução da disponibilidade de ECA2 (BANU et al., 2020 apud SILVA, et al, 2021)

O tecido adiposo branco (TAB) não tem apenas função de armazenamento energético, é também um órgão metabolicamente ativo com importante função endócrina, que pode ser evidenciada pela produção e liberação de adipocinas - proteínas sintetizadas pelo tecido adiposo (PRADO et al., 2009 apud MARTELLETO et al, 2021). Entre as adipocinas, ressaltam-se àquelas ligadas à inflamação: ocorre uma maior produção de adipocinas pró-inflamatórias como a IL-6 (interleucina 10), TNF α (fator de necrose tumoral alfa) e leptina, e uma menor sintetização de proteínas anti-inflamatórias como a adiponectina e IL10, caracterizando, deste modo, a obesidade como uma doença inflamatória crônica, o que desencadeia o desequilíbrio entre as proteínas citadas (SIPPEL et al., 2014 apud MARTELLETO et al, 2021).

A obesidade é caracterizada por tecido adiposo hipertrofiado e disfuncional com perfil pró-inflamatório, pois possui uma maior expressão e liberação citocinas pró-inflamatórias como as IL-6, IL-8, IL 6, IL-8, de proteína quimioatraente de monocitos-1, a saber, MCP-1 / CCL2, leptina e também do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), proteína C reativa entre outros, o que promove o recrutamento de macrófagos que induzem um aumento de moléculas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α e MCP-1 (KORAKAS et al., 2020 apud MARTELLETO et al, 2021).

Do mesmo modo que as demais infecções virais, a infecção causada pelo coronavírus, desencadeia uma resposta

imunológica recrutando macrófagos, monócitos que induzem a liberação de citocinas. Quando a resposta imune ocorre de forma equilibrada e eficiente, a infecção pelo SARS-Cov-2 caminha de forma benigna e controlada, porém quando a resposta imune ocorre de forma exacerbada, com uma reação inflamatória excessiva, gerando uma tempestade de citocinas, pode-se relacionar com uma progressão da doença para casos graves (BRANDÃO et al., 2020; RAGAB et al., 2020 apud MARTELLETO et al, 2021).

A expressão aumentada de citocinas ocasiona elevação do estresse oxidativo e contribui com o funcionamento defeituoso das imunidades inata e adaptativa, pois ocorre a perda da homeostase metabólica favorecida pela inflamação crônica observada no tecido adiposo, que pode prejudicar ativação de macrófagos reduzindo a resposta de linfócitos T e B necessárias para combater o SARS-CoV-2 (KORAKAS et al., 2020 apud MARTELLETO et al, 2021).

BAEK et al., 2020; CUMMINGS et al., 2020 apud SILVA et al, 2021, afirmam ainda que, em obesos, ocorre disfunção do sistema imune, com uma aumentada predisposição à infecções e mortalidade por sepse. Além disso, existe correlação entre a obesidade e um aumento na contagem de leucócitos e linfócitos, com redução da proliferação dos linfócitos T e B e com aumento na atividade oxidativa e de fagocitose nos monócitos e granulócitos, demonstrando as consequências desta doença no sistema imunológico.

REFERÊNCIAS

BOLSONI-LOPES, A. et al., Obesidade e a covid-19: uma reflexão sobre a relação entre as pandemias. **Rev. Gaúcha Enferm.**, v. 42, p. 1-10, 2021.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

KHAZAEI, S. et al., Adipose Tissue-Derived Stem Cells: a Comparative Review on Isolation, Culture and Differentiation Methods. **Cell Tissue Bank**, p. 1-16, 2021.

KRUGLIKOV, I. L.; SCHERER, P. E. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. **Obesity**, v. 28, p. 1187-1190, 2020.

LIM, Y. et al. Cardiac Adipose Tissue Contributes to Cardiac Repair: a Review. **Stem Cell Reviews and Reports**, v. 17, p. 1137-1153, 2021.

SOFI, M. S.; HAMID, A.; BHAT, S. U. SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. **Biosafety and Health**, v. 2, p. 217-225, 2020.

SOLDEVILA, B.; PUIG-DOMINGO, M.; MARAZUELA, M. Basic mechanisms of SARS-CoV-2 infection. What endocrine systems could be implicated? **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, p. 1-14, 2021.

MARTELLETO, G.K.S. et al., Principais fatores de risco apresentados por pacientes obesos acometidos de COVID-19: uma breve revisão. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.2, p. 13438-13458, 2021.

SILVA, R.B. et al., Por que a obesidade é um fator agravante para a COVID-19?. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.2, p. 6502-6517, 2021.

BRASIL, GVIMS/GGTES/ANVISA. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2020 orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-cov-2) – atualizada em 25/02/2021

CAPÍTULO 3

ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS NA OBESIDADE E COVID-19

Ana Paula de Melo (PPGCS - UEPG)

Kamila Mendes (PPGCS – UEPG)

Considerada um problema de saúde pública, a obesidade acomete milhões de pessoas em todo mundo, e teve seu valor triplicado nas últimas décadas (SPERETTA; LEITE; DE OLIVEIRA DUARTE, 2014; LEITE et al, 2009). Para a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), obesidade é o termo utilizado para caracterizar o acúmulo excessivo de gordura corporal, sendo seu diagnóstico realizado através do IMC (Índice de Massa Corporal). Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2019, uma em cada quatro pessoas com 18 anos estava obesa no país, um montante de 41 milhões de indivíduos, resultados considerados alarmantes.

Os fatores ligados ao desenvolvimento da obesidade podem estar atrelados à genética; a fatores psicológicos; a alterações do eixo neuroendócrino; hábitos alimentares e estilo de vida. Sendo o gasto positivo energético, a junção de fatores extrínsecos e intrínsecos, no qual a quantidade de caloria ingerida no dia ultrapassa a gasta (UNIFESP, 2021; LEITE et al, 2009). Os fatores epigenéticos também estão ligados ao desenvolvimento e instalação da obesidade, no

qual o gene é ativado ou mutado por um estímulo estressor (LEITE et al, 2009). Essa doença pode se apresentar de duas formas no corpo humano, sendo elas, a periférica (ou ginóide) e central (ou andróide). A Ginóide se caracteriza como o depósito de gordura em região gluteofemoral e membros inferiores. Já a Andróide, e a mais preocupante devido a produção de marcadores inflamatórios e posterior liberação de ácidos graxos livres, se identifica como sendo a gordura abdominal (UNIFESP, 2021).

Alguns autores acreditam que o excesso de peso seja o resultado de uma inflamação crônica, enquanto outros acreditam que o aumento de adipócitos gera um estado inflamatório (LEITE et al, 2009). Para Da Silva (2020), o excesso de peso afeta o sistema imunológico, aumentando a predisposição a infecções e demais problemas de saúde. Uma das hipóteses é ocorrência de uma hipóxia no tecido adiposo branco (TAB), consequência do ganho de peso que leva à hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos que comprimem os vasos levando a morte dessas células, com isso o sistema fisiológico, ativa a cascata de inflamação, liberando fatores pró-inflamatórios (LEITE et al, 2009; OLIVEIRA et al, 2020), e de imediato ocorre também uma infiltração e acumulação de macrófagos no TAB (GRAÇA et al., 2010).

Em pessoas com alto índice de massa gorda há uma expressão aumentada de adipocitocinas inflamatórias induzida por quinases dos tecidos adiposo e hepático (OLIVEIRA et al.,2020). Dessa forma, a obesidade gera o aumento de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas a Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), a Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Interleucina-1 (IL-1), Proteína C Reativa (PCR), Proteína Quimiotaxica de Monocitos-1 (MCP-1), leptina e resistina (GRAÇA et al, 2010), bem como alteração na

regulação das adipocinas e desequilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios, onde, a citocina TNF- α é responsável por gerar uma necrose tumoral, estando relacionada a uma maior resistência periférica insulina em indivíduos obesos (SCHERER et al, 2006). (PEREIRA; WORFEL, 2020; DA SILVA et al, 2020; SCHERER et al, 2006). O TNF- α quando em níveis altos, atua na fosforilação do receptor da insulina, desestabilizando a cascata de sinalização, com o posterior favorecimento à resistência à insulina, ocasionando a hiperglicemia, sendo esse ainda um tema em discussão de diversos autores (BARBOSA et al, 2019)

Por consequência da tempestade de citocinas, desregulação hormonal e defeitos que envolvem processos relacionados a imunidade inata e adaptativa, a obesidade gera uma inflamação de baixo grau, desestabilizando a homeostase corporal, levando ao risco do desenvolvimento de diversas outras patologias. Estudos relatam que o tecido adiposo aumenta a síntese de adipocinas, causando uma cascata de reações que geram estresse oxidativo, por consequência, dano tecidual ou celular, favorecendo o desenvolver de uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) (DE OLIVEIRA et al, 2020; DA SILVA et al, 2020).

Em 2019, na China foi notificado o primeiro caso de Síndrome Respiratória Aguda Grave, ou como é conhecido atualmente, Covid-19. Em 2020, o mundo entrou em pandemia, devido à gravidade dos casos e transmissão do Sars-CoV-2 (MARTELLETO et al, 2021). Segundo De Souza (2020) em estudos realizados no início do ano de 2020, vários países confirmam que uma das características de pacientes infectados pelo novo coronavírus, é possuir alguma comorbidade, dentre elas, a obesidade. Dentro das comorbidades predisponentes a COVID19, estudos trazem

que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento e agravamento da doença (MONTEIRO et al, 2020). Segundo a literatura, pacientes obesos que apresentam COVID19, têm mais suscetibilidade a necessitar de hospitalização do que os demais, pelo desenvolvimento da forma grave da Síndrome Gripal (MARTELLETO et al, 2021; DE CARVALHO NETO, 2021).

A ciência ainda está em busca de explicações para demonstrar os mecanismos moleculares e fisiológicos que relacionam COVID19 e obesidade, porém, alguns elementos têm destaque, são eles: inflamatório, enzima conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e hiperglicemia (DE SOUZA et al, 2020). Para combater o Sars-CoV-2, o organismo necessita coordenar a resposta imune, de forma a eliminar o patógeno. Assim, ocorre a ativação de inúmeras células de defesa, tais como células T, linfócitos, macrófagos, além da produção de diversas citocinas. Na obesidade, o sistema imune fica comprometido devido a questão inflamatória, e também pela desregulação das citocinas, sendo assim, na COVID19 a ocorrência de danos teciduais é muito maior, logo, a severidade do caso está diretamente ligada a comorbidade associada (DE SOUZA et al, 2020).

A ECA2 é um elemento presente no Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona, que atua na pressão arterial, segundo estudos, a ECA2 e seus metabólitos são considerados fatores cardiorrespiratório protetores (DE SOUZA et al, 2020). A literatura traz que a ECA2 é também um receptor de ligação do Sars-coV-2, onde este se liga e invade a célula através da proteína *Spike*, diminuindo assim a disponibilidade dessa enzima, acarretando em defeitos no controle da pressão arterial e demais encargos (DE OLIVEIRA et al, 2020). Alguns autores ressaltam que o tecido adiposo pode ser porta

de entrada para o novo coronavírus, visto que os adipócitos possuem ECA2, que é onde o vírus se liga para entrar nas células e causar danos, acarretando assim um agravamento da doença (OLIVEIRA et al, 2020).

A insulina é o hormônio responsável pela regulação dos níveis glicêmicos no sangue. Segundo estudos, na obesidade, os adipócitos param de responder sinais extracelulares, dentre eles, a insulina, levando ao aumento exacerbado da glicose, a chamada hiperglicemia, além do aumento das citocinas pró inflamatórias (BARBOSA et al, 2019). Decorrente do processo inflamatório gerado pela obesidade e demais fatores, a hiperglicemia associada a COVID19 está relacionada a um pior prognóstico e elevado índice de óbitos em pacientes hospitalizados (DE SOUZA et al, 2020).

Outro ponto que leva pacientes obesos a óbito em decorrência da COVID19, é a disfunção endotelial, causada pela própria infecção viral associada ao desarranjo das citocinas que gerando perda progressiva da função de vários órgãos (MARTELLETO et al, 2021). Entende-se que a deficiência da resposta imune gerada pelo processo inflamatório, associada e alterações na expressão da ECA2 e hiperglicemia que acometem indivíduos obesos, são considerados requisitos para o agravamento do quadro de saúde gerado pela COVID19 (DE SOUZA et al, 2020).

De forma geral, o somatório do padrão inflamatório do indivíduo obeso, associado ao padrão inflamatório intrínseco da COVID19 dificulta o manejo clínico, além de elevar o número de óbitos em decorrência da junção destas doenças (MARTELLETO et al, 2021).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa do IBGE mostra aumento da obesidade entre adultos**. Disponível em <<https://bit.ly/3uaHQ2p>> Acesso em 24 de set de 2020.

BARBOSA, Maykom et al. CORRELAÇÃO ENTRE SOBREPESO, OBESIDADE E HIPERGLICEMIA EM MANAUS-AM. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, v. 16, n. 30, 2019.

DA SILVA, André Teles et al. Alterações da resposta imune em pacientes com obesidade. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10945-10960, 2020.

DA SILVA, Raniella Borges et al. Por que a obesidade é um fator agravante para a COVID-19?. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 6502-6517, 2021.

DE CARVALHO NETO, Francisco João et al. Desfechos e características clínicas de pessoas com obesidade e covid-19: revisão integrativa. **Enfermería Global**, n. 63, p. 557, 2021.

DE OLIVEIRA, Carla Braga Campelo et al. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-5, 2020.

GRAÇA, Maria João. NOBRE, Nuno. MARQUES, Yolanda. **Obesidade e Inflamação**. Universidade Atlântica. Licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública. Barcarena, p. 1-22, jun. 2010.

LEITE, Lúcia Dantas; DE MEDEIROS ROCHA, Érika Dantas; BRANDÃO-NETO, José. Obesidade: uma doença inflamatória. **Ciência & Saúde**, v. 2, n. 2, p. 85-95, 2009.

MARTELLETO, Gabriela Kimi Sudo et al. Principais fatores de risco apresentados por pacientes obesos acometidos de COVID-19: uma breve revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 2, p. 13438-13458, 2021.

MINGHELLI, Beatriz. Obesidade: fator de risco para o desenvolvimento de hiperglicemia e hipertensão arterial. **Rev. bras. hipertens**, p. 137-141, 2013.

Obesidade. O que é Obesidade?, 2021. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2021. Disponível em <<https://www.endocrino.org.br/obesidade/>> Acesso em 24 de set de 2021.

Obesidade é uma doença e deve ser tratada como tal, 2021. Universidade Federal de São Paulo. Disponível em < <https://sp.unifesp.br/biofisica/noticias/diamundial-obesidade-2021> > Acesso em 24 de set de 2021.

PEREIRA, Meire Ellen; WOLFEL, Paulo Roberto. A INFLAMAÇÃO CAUSADA PELA OBESIDADE: CONSEQUÊNCIAS NA DISFUNÇÃO DO HIPOTÁLAMO E SUAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS. **REVISTA ELETRÔNICA BIOCÊNCIAS, BIOTECNOLOGIA E SAÚDE**, v. 13, n. 26, p. 26-36, 2020.

SPERETTA, Guilherme Fleury; LEITE, Richard Diego; DE OLIVEIRA DUARTE, Ana Cláudia. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 1, 2014.

CAPÍTULO 4

TRATAMENTOS PROPOSTOS

Alessandro Otávio Silton Savi (PPGCS-UEPG)

Camila Pereira Zimmermann (PPGCS-UEPG)

Larissa Knysak Ranthum (PPGCS-UEPG)

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 teve propagação rápida pelo mundo, originário de Wuhan, na China. Causou graves problemas mundiais de saúde pública e socioeconômicos. De janeiro a setembro de 2020, o panorama foi devastador. Cerca de 33 milhões de pessoas foram infectadas, o que causou mais de 1 milhão de óbitos. (WHO, 2020; Zhu et al., 2020).

No Brasil, neste período, cerca de 4,8 milhões de casos foram confirmados com aproximadamente 143 mil mortes e 4 milhões de recuperados. O Brasil está na terceira posição em número de casos de Covid-19, atrás somente dos Estados Unidos com 7,1 milhões de casos e da Índia, com 6,1 milhões de casos. Em relação ao número de mortes, o Brasil foi superado apenas pelos Estados Unidos, com uma marca de 205 mil mortes (WHO, 2020).

Os coronavírus são comuns em espécies de mamíferos e aves. São vírus de RNA fita simples (ssRNA+), com um envelope lipídico. Conhecidos por causar principalmente doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas. Espécies 229E, OC43, NL63 e HKU1 causam os resfriados

comuns, enquanto o Sars-CoV e o Mers-CoV podem ser fatais (Cui et al., 2019). O Sars-CoV foi o responsável em 2002 e 2003, por surto de síndrome respiratória na China, enquanto o Mers-CoV em 2012, foi responsável por casos de doença respiratória grave no Oriente Médio. (Zhong et al., 2003; Zaki et al., 2012). A síndrome respiratória causada pelo Sars-CoV-2 pode se manifestar como um quadro inflamatório leve e autolimitado a uma grave pneumonia progressiva. Casos críticos podem levar à morte (Cao et al.,2020).

Os desafios impostos pela pandemia para toda população mundial, em especial à comunidade científica internacional, com uma resposta imediata e eficiente, como na tentativa de desenvolver diagnósticos, tratamentos e vacinas eficazes, através de inovação e estudos (Ferreira; Andricopulo, 2020).

Em uma pandemia, as ações e intervenções se dão de forma empírica, baseadas em estudos observacionais, experiências e achados gerais, principalmente de análises *in vitro*, sem metodologia adequada. Devido a urgência, ocorre a necessidade de uma efetiva mas muitas vezes, desastrosa busca por drogas e tratamentos com duvidosa efetividade, que em muitos casos são aplicadas como salvadoras, passando a serem utilizados em protocolos de tratamento. O médico, através de uma decisão clínica, geralmente é guiado por uma análise racional, baseada em evidências, mas neste caso, torna-se claramente emocional. Mesmo sendo compreensível, devido às necessidades e pontos de vista humanitário e social, em uma pandemia, estas situações podem levar a um tratamento paralelo, sem indicações, com consequentes riscos de efeitos adversos (KALIL, 2020; RENARD et al.,2020; ZAGURY-ORLY,2020).

Há muitas propostas de terapias sendo utilizadas para o tratamento da COVID-19, sendo que muitas ainda devem ter sua efetividade e segurança avaliadas. Este documento visa comentar de maneira transparente, tratamentos farmacológicos e suas evidências científicas, tratamentos farmacológicos da COVID-19 no Brasil.

A padronização de tratamentos contra COVID-19 é urgente. Sendo assim, várias drogas, incluindo agentes antivirais, alguns antibióticos e anti-inflamatórios têm sido pesquisados para determinar sua eficácia no combate ao SARS-COV-2.

MEDICAMENTOS E TRATAMENTOS PARA A COVID-19

INIBIDORES RNA POLIMERASE RNA – DEPENDENTE:

- REMDESIVIR:

Entre os vários medicamentos em avaliação, o antiviral remdesivir, utilizado inicialmente em 2016, durante a epidemia causada pelo vírus Ebola, apresentou bons resultados, recebendo em maio de 2020, aprovação do FDA (Food and Drug Administration) para uso emergencial em pacientes com Covid-19, no estágio grave da doença, e em agosto do mesmo ano, para pacientes com quadros moderados da doença. O remdesivir possui atividade já descrita contra o Sars-CoV, desde 2017. (Sheahan et al., 2017). Ele atua como um pré-fármaco, ou seja, administrado na forma inativa, é metabolizado dentro da célula, liberando a sua forma ativa,

quimicamente modificada (GS-441524), sendo fosforilada em remdesivir-trifosfato (remdesivir-TP), desta forma é incorporada ao RNA, inibe a ação da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) viral, resultando no bloqueio da transcrição de RNA do SARS-CoV-2, reduzindo a replicação viral. Desta forma o fármaco age especificamente reduzindo a replicação do vírus.

- **FAVIPIRAVIR**

Com ação similar ao Remdesivir, desenvolvido para o tratamento da infecção pelo vírus influenza A e B (HARISSON, 2020), em estudos comparativos entre outros antivirais, não demonstrou benefícios no tratamento da COVID-19 (The Lancet Infectious Diseases, 2020).

- **RIBAVIRINA**

Análogo sintético da guanosina, utilizado no tratamento de várias doenças virais, incluindo a hepatite C, o vírus sincinal respiratório e algumas febres hemorrágicas virais. Não está indicado no tratamento do COVID-19, devido efeito colateral de redução importante da concentração da hemoglobina nos pacientes, o que prejudica a oxigenação, principalmente de pacientes com comprometimento respiratório. (MARTINEZ, 2020).

INIBIDORES DE PROTEASES:

- **LOPINAVER/RITONAVIR**

Desenvolvidos respectivamente nos anos de 1996 e 2000, os antivirais inibidores de proteases lopinavir/

ritonavir, são utilizados no tratamento do HIV. Em 2015, reduziu a carga viral com melhora das condições pulmonares, em estudo com animais infectados com MERS-CoV (Hung et al., 2020). Usado no tratamento da Hepatite C, a ribavarina, quando associada ao lipinavir/ritonavir, em 2004, foi responsável pela redução da mortalidade e menor necessidade de suporte ventilatório em pacientes com SARS-CoV. Mesmo com resultados favoráveis, o tratamento com lopinavir/ritonavir não apresentou nenhum benefício para pacientes hospitalizados com Covid-19 (Cao et al., 2020).

- **CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA INVERMECTINA/NITAZOXANIDA**

A cloroquina, antimalárico sintético desenvolvido na década de 1930 (Packard, 2014). A hidroxicloroquina, análogo hidroxilado da cloroquina, pertencente também à classe das 4-aminoquinolinas, sintetizada em 1946 cuja vantagem em relação à cloroquina, é uma menor toxicidade (Liu et al., 2020). Também utilizada no tratamento de doenças como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Vários estudos demonstraram que não há evidências científicas e benefícios clínicos para o uso da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com manifestações das formas leve, moderada ou grave de Covid-19 (Maisonasse et al., 2020; Funnell et al., 2020).

A busca por soluções rápidas, mas sem a comprovação científica, parece não ter limites. Sem eficácia confirmada, um “kit covid-19” contendo azitromicina, ivermectina e cloroquina ou hidroxicloroquina, vem sendo disponibilizado em alguns estados, com o objetivo de prevenir e tratar pessoas com sintomas iniciais da doença. O uso do antibiótico

azitromicina com hidroxicloroquina é feito sem comprovação, além de não levar em consideração vários dados de estudos que demonstraram a falta de eficácia (Rosenberg et al. 2020).

Antiparasitários como a ivermectina e a nitazoxanida, são exemplos de aplicação clínica sem comprovação. Ambos já foram estudados para outras doenças virais, mas sem sucesso. A única vantagem desses medicamentos parece ser a ausência de efeitos colaterais graves, mas sem necessidade e supervisão médica, o seu uso deve ser descartado.

• COMPOSTOS NATURAIS

A oleandrina, composto altamente tóxico produzido pela planta oleandro (*Nerium oleander*), tem sido investigada em células infectadas com Sars-CoV-2, mas ainda não há evidências clínicas que indiquem a sua segurança e eficácia para o tratamento da Covid-19.

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:

• INTERFERONS

Os interferons são glicoproteínas com efeito imunomodulador. Estimulam o sistema imunológico a combater invasores externos, entre eles, o Sars-CoV-2. Estudos sugerem que o aumento de interferons no organismo humano, especialmente no início da infecção, pode diminuir os efeitos da Covid-19 e os danos à saúde, como observado em tratamentos para outras doenças, como a hepatite C e a esclerose múltipla. Estudos preliminares produziram resultados interessantes, que devem ser confirmados para estabelecer o real potencial da terapia e os possíveis efeitos colaterais em humanos. (CHAN, et al., 2015; ZUNLA, et al., 2016).

• ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais são os mais estudados em ensaios clínicos para a Covid-19 (Cohen, 2020; Florindo et al., 2020), e mesmo representando uma importante opção terapêutica de curto/médio prazo, a sua produção em larga escala e os altos custos de comercialização são grandes desafios em relação à sua acessibilidade e disponibilidade global.

O tocilizumabe, anticorpo monoclonal humano recombinante, vem sendo muito estudado com a proposta de minimizar a expressiva resposta inflamatória contra a ação viral em pacientes graves. Também chamada de “tempestade de citocinas” (De Rossi et al., 2020). Citocinas são proteínas regulatórias da resposta imune, sendo a “tempestade de citocinas”, uma resposta imunológica em excesso, provocando danos ao organismo, na tentativa de combater o vírus, sendo um dos eventos responsáveis pela alta mortalidade. Estes anticorpos se ligam aos receptores celulares da interleucina-6 (IL-6), citocina está com papel central nos sérios danos pulmonares em pacientes graves, inibindo a formação do processo inflamatório. Mesmo com resultados promissores de diminuição do tempo de recuperação de pacientes hospitalizados (Biran et al., 2020; Kewan et al., 2020), no caso de pacientes graves os resultados foram desanimadores. O tocilizumabe não reduziu a taxa de mortalidade em comparação com o placebo, levando a questionamentos, pois não mostrou eficácia do bloqueio da IL-6 em pacientes com pneumonia grave causada pela Covid-19 (Furrow, 2020). O sarilumabe, outro anticorpo monoclonal humano, teve resultados similares, não demonstrando a eficácia esperada.

Outra categoria de anticorpos desenvolvidos para atuar diretamente na proteína *Spike* (S), proteína esta utilizada pelo vírus SARS-COV-2 para aderir na membrana plasmática das

células, como o anticorpo monoclonal IgG1 LY-CoV555, que demonstrou ótimos resultados em estudos de pacientes com sintomas leves ou moderados, com diagnóstico recente de Covid-19. Outro anticorpo desenvolvido o LY-CoV016, que se liga a regiões diferentes da proteína S do coronavírus estão em estudo. A mais nova inovação com o objetivo de prevenir a infecção por SARS-COV-2, é um coquetel de anticorpos antivirais, o REGN-COV2. A segurança do REGN-COV2 ainda está sendo avaliada. (Hansen et al., 2020; Baum et al., 2020).

Outra forma de tratamento ainda em avaliação para COVID-19, que tem como objetivo uso de anticorpos de maneira passiva, ou seja, anticorpos de pacientes recuperados, obtidos através do plasma convalescente ou plasma hiperimune, através de doação de sangue. Já utilizado há mais de um século, o plasma convalescente tem sido transfundido em outros pacientes que apresentam a mesma infecção. Exemplos incluem Ebola, Mers e gripe H1N1 (Chen et al., 2020). Em meio a pandemia, a expectativa é que os anticorpos produzidos por doadores curados da doença possam auxiliar o sistema imunológico dos indivíduos receptores, neutralizando o vírus. Estudos realizados se mostraram promissores, mas ainda sem resultados conclusivos (Ledford, 2020).

• PROTEÍNAS RECOMBINANTES

A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), tem papel fundamental na infecção viral, pois a proteína S da superfície do vírus se liga a esta enzima, tornando este receptor essencial para a infecção pelo Sars-CoV-2 (Monteil et al., 2020). Proteínas ACE2 recombinantes mostraram resultados promissores em experimentos com células, mas ainda precisam demonstrar a sua ação em humanos. A

inibição das interações celulares com o vírus é promissor, tanto pelo bloqueio por anticorpos neutralizantes como por inibidores recombinantes da ACE2.

• HEPARINA E OUTROS ANTICOAGULANTES

Heparina e outros anticoagulantes estão sendo avaliados em triagens clínicas para definir os possíveis benefícios e riscos na prevenção de infecções ou tratamento de pacientes hospitalizados com Covid-19 (NIH, 2020; Tandon et al., 2020). Estudos recentes demonstraram que a anticoagulação com heparina, está associada a melhores prognósticos em pacientes com a forma grave da COVID-19.

• CORTICOIDES

O uso de corticóides em pacientes com Covid-19 é um tema que ainda gera questionamentos na comunidade médica. Apesar de muitos trabalhos não mostrarem benefício e não existirem recomendação oficial de guidelines nacionais e internacionais para seu uso, muitos médicos têm utilizado a corticoterapia como forma de tentar prevenir a progressão do comprometimento respiratório. O racional por trás da administração de corticoides é sua ação anti-inflamatória. Como casos graves de Covid-19 estão relacionados a uma resposta inflamatória exacerbada, o uso de corticoides seria benéfico ao controlar a produção de citocinas pró-inflamatórias.

• FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA A COVID-19

Em um futuro próximo, os fármacos para a Covid-19, serão essencialmente, novos compostos baseados no mecanismo de ação contra proteínas específicas do Sars-

CoV-2. O planejamento de fármacos com bases na estrutura do receptor (SBDD, Structure-Based Drug Design) é uma das estratégias mais modernas da indústria farmacêutica. Este novo processo já auxiliou a descoberta de moléculas bioativas para uma ampla variedade de alvos moleculares.

Os medicamentos para o controle do HIV/Aids representam parte vital da história de sucesso do SBDD. Além disso, outros exemplos mais recentes incluem o ivacaftor (2012, fibrose cística) (Van Goor et al., 2009), o sofosbuvir (2013, hepatite crônica) (Sofia et al., 2010), o riociguate (2013, hipertensão pulmonar) (Schermuly et al., 2008), a canaglifozina (2013, diabetes tipo 2) (Nomura et al., 2010), o erdafitinib (2019, câncer) (Murray et al., 2019), e o ripretinib (2020, câncer) (Smith et al., 2019). Um dos grandes desafios atuais é o uso de estratégias de SBDD e de planejamento de fármacos baseado na estrutura do ligante (LBDD, Ligand-Based Drug Design) para desenvolver novos medicamentos baseados no mecanismo de ação para alvos moleculares específicos do Sars-CoV-2.

O uso de fármacos em indivíduos obesos têm controvérsias, principalmente pela incompreensão parcial no metabolismo e depuração das drogas, bem como nos ajustes de dosagem (KWOK et al, 2020). A cloroquina, por exemplo, quando administrada nesses pacientes apresenta um aumento de depuração, o que sugere que doses maiores poderiam ser necessárias. Há falta de evidências e segurança clínica sobre o uso desse fármaco em indivíduos obesos ou saudáveis no tratamento da COVID-19, bem como de agentes antivirais (XINYU, YANG, HUANG, 2020).

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO: OBESIDADE E COVID-19

A COVID-19 é uma doença multifatorial, o que mostra a necessidade de seu tratamento ser realizado por uma equipe multidisciplinar, para uma recuperação otimizada. Recomenda-se também que a reabilitação inicie o quanto antes após a fase aguda da doença (BARKER-DAVIES et al., 2020). O exercício físico é comprovadamente uma terapia efetiva para a maior parte das doenças crônicas, com excelentes benefícios terapêuticos, levando em conta os mediadores imunológicos envolvidos (FERNÁNDEZ-LÁZARO et al., 2020).

Enquanto pacientes obesos são mais propensos a desenvolver formas graves da COVID, a pandemia contribuiu para aumento dos casos de obesidade (XINYU, YANG, HUANG, 2020). Ambas as doenças se tornaram um evento mundial, sendo o controle da obesidade e suas complicações especialmente importantes durante a COVID-19. A perda de peso é uma terapêutica benéfica no atual cenário, com diminuição de complicações, inflamação sistêmica, resistência à insulina, hipertensão e mortalidade (redução de até 54%) (DUTTA et al, 2021; KWOK et al, 2020). Sabe-se que a mudança do estilo de vida do paciente obeso deve ser encorajada como uma medida de saúde pública, sendo essenciais abordagens individualizadas e multiprofissionais (KWOK et al, 2020).

Segundo Ferreira et al. (2020), os estudos mostraram uma grande prevalência de comorbidades como doenças crônicas em pacientes com COVID-19 que vieram a óbito, sugerindo que estas são importantes fatores de risco para o agravamento da doença. Aos pacientes que não vêm a óbito, a COVID-19 afeta principalmente as capacidades funcionais do

organismo, demonstrando a importância de se reestabelecer tais capacidades o mais cedo possível. O exercício físico também possui outros efeitos positivos que podem ajudar a atenuar a magnitude das sequelas e consequências associadas à COVID 19, como atenuar a resposta inflamatória, modular o estresse oxidativo e aumentar a síntese de óxido nítrico (FERNÁNDEZ-LÁZARO et al., 2020).

Como concluíram De Oliveira e Benetti (2021) em seu estudo, o exercício físico de baixa a moderada intensidade claramente possui efeitos imuno estimulantes, o que vai de encontro com o exposto por Fernández-Lázaro et al. (2020), que em seu estudo afirmam que os efeitos positivos do exercício físico no sistema imunológico podem ser utilizados na reabilitação da COVID 19.

As mudanças de comportamento, de padrão alimentar, de ciclos de sono e inclusão de atividade física como rotina são as abordagens baseadas em evidência com eficácia no controle da obesidade. A prática de atividade física é um dos mais altos graus de recomendação terapêutica, devido à redução de citocinas inflamatórias, proteção cardiovascular e fortalecimento imuno-celular (MORAIS et al, 2021; SALVADORI et al, 2021; DUTTA et al, 2021). Além dessas abordagens, o uso de fármacos para controle de peso e apetite, procedimentos endoscópicos e cirurgia bariátrica são terapias mais invasivas também utilizadas para o paciente obeso, sendo desafios a serem contornados pelos sistemas de saúde pública. A cirurgia bariátrica quando bem indicada leva ao controle das desordens metabólicas associadas à obesidade, incluindo a inflamação sistêmica, risco cardiovascular e mortalidade celular (DUTTA et al, 2021; KWOK et al, 2020).

No que concerne ao estado nutricional, este apresenta papel importante no prognóstico de doenças e infecções,

incluindo para o vírus Sars-COV-2. Isso explica-se pela ação de nutrientes, vitaminas e minerais nos processos inatos e adaptativos do sistema imune. A obesidade torna o indivíduo sistematicamente inflamado, com efeitos na absorção/distribuição de nutrientes e drogas e no metabolismo geral, contribuindo para uma pior imunidade (MORAIS et al, 2021; KWOK et al, 2020). É por esse motivo que o controle de dieta representa uma terapia importante no tratamento de indivíduos obesos com COVID-19. Vitaminas A, B12, C, D e E, juntamente com zinco, ferro, selênio, magnésio e ácidos graxos foram elucidados como importantes complementares para o sistema imunológico desses pacientes. A deficiência de vitamina D é comum em indivíduos obesos comparadas a indivíduos saudáveis, sendo também relatado um potencial facilitador para a infecção pelo Sars-COV-2. A vitamina A pode ser facilmente suplementada pelo aumento de ingestão de alimentos frescos, frutas, verduras, laticínios e ovos. Frutas cítricas e vegetais verde escuro, por sua vez, representam fontes importantes de vitamina C (MORAIS et al, 2021; KWOK et al, 2020).

Ademais, a disbiose intestinal presente na maioria dos pacientes obesos também pode ser responsável pela alteração do sistema imunológico, sendo uma correlação apresentada em diversos estudos. Apesar de mais evidências serem necessárias, o uso de probióticos apresenta-se como uma terapia emergente no tratamento desses pacientes com COVID-19, visando a imunomodulação (MORAIS et al, 2021). Nesse mesmo sentido, a suplementação de zinco é uma terapia bem consolidada para o controle dos perfis de insulina e lipídios, bem como dos processos inflamatórios (MORAIS et al, 2021). A deficiência de zinco está relacionada ao excesso de peso, à redução da quimiotaxia de células, fagocitose e destruição de patógenos em geral. Aumento de

citocinas pró-inflamatórias, modulação deficiente das células Natural Killers e linfopenia celular são outros adventos relacionados à deficiência do mineral. O manejo nutricional com suplementação de zinco em pacientes obesos infectados pelo SARS-CoV-2 deve ser considerado, apesar de mais estudos serem necessários (KWOK et al, 2020; FEDELE, FRANCESCO, RISO e COLLO, 2021).

A nutrição não pode ser considerada como um tratamento para COVID-19, mas é um fator modificável, contribuinte para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), que estão associadas a gravidade da doença (KAMYARI et al., 2021). Segundo Shippava et al. (2017), uma alimentação rica em frutas, vegetais, azeites, grãos integrais e peixes, com baixa proporção de carne vermelha, gorduras saturadas, consumo moderado de bebidas alcoólicas e azeite de oliva, pode ser associada a menores níveis de inflamação. Uma dieta rica em açúcares e gorduras saturadas, pode levar a um estado pró-inflamatório, que pode levar ao risco de uma série de DCNTs durante o resto da vida.

É importante então, que haja adesão de práticas alimentares saudáveis, não somente pelo equilíbrio nutricional, mas também para a integridade da barreira imunológica, e preservação de um estado nutricional e peso adequados, sabendo que a obesidade está relacionada a desfechos mais agravantes para pacientes com COVID-19 (DIAS et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cerca de 80 a 85% dos pacientes com Covid-19 se recupera sem a ajuda de nenhum tipo de tratamento, mas frequentemente essa alta taxa de recuperação tem sido atribuída incorretamente ao uso de medicamentos sem comprovação.

O aumento desenfreado da procura por alguns medicamentos se dá principalmente pela disseminação de informações equivocadas sobre tratamentos sem comprovação científica. Além dos riscos de efeitos colaterais, também diminuem a disponibilidade destes medicamentos aos pacientes que fazem uso destes. Sendo assim, a população tem um falso sentimento de segurança e acabam flexibilizando as medidas de prevenção efetivas, como higienizar as mãos com água e sabão e álcool em gel, usar máscaras e adotar o distanciamento social.

Mesmo com os esforços da comunidade científica mundial, o desenvolvimento de novos medicamentos é um processo complexo e lento. Um caminho longo já foi percorrido na tentativa de encontrar e redirecionar fármacos já existentes para a Covid-19, mas nenhum novo tratamento específico foi aprovado. Após muita controvérsia e muitos meses de testes, a realidade de se encontrar algum antiviral específico se mostrou, e no arsenal químico ocupado por fármacos já comercializados é baixa ou nula. Com os alertas da OMS de que o coronavírus poderá fazer parte de nossas vidas por décadas, o desenvolvimento de antivirais específicos, com alta segurança e eficácia em humanos, é indispensável para estabelecer uma solução eficiente contra a Covid-19.

Não obstante, o uso de terapias não medicamentosas para o tratamento de pacientes obesos infectados pelo Coronavírus apresenta-se como uma boa alternativa, reduzindo as chances de complicações de ambas as doenças. O uso de fármacos, entretanto, ainda não está bem esclarecido. É importante um bom controle nutricional e atividade física quando possível, tanto para tratamento quanto para reabilitação desses pacientes.

REFERÊNCIAS

BARKER-DAVIES, R. M. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. **British journal of sports medicine**, v. 54, n. 16, p. 949-959, 2020.

CAO, B. et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, 2020.

CAO, J. et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 748-755, 2020.

CHAN, J. FW et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. **The Journal of infectious diseases**, v. 212, n. 12, p. 1904-1913, 2015.

CUI, J.; LI, F.; SHI, ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019.

DE OLIVEIRA, E. M.; BENETTI, M. Efeitos do exercício físico sobre o sistema imunológico, o câncer e COVID-19: uma revisão integrativa. **Lecturas: Educación Física y Deportes**, v. 25, n. 272, 2021.

DIAS, A. D. C. et al. A importância da alimentação saudável e estado nutricional adequado frente a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 66464-66473, 2020.

DUTTA, N; et al. We should do more to offer evidence-based treatment for an important modifiable risk factor for COVID-19: Obesity. **Journal of Primary Care & Community Health**, v. 12, p. 1-5, 2021.

FEDELE, D; FRANCESCO, A; RISO, S; COLLO, A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: an overview. **Nutrition (Elsevier)**. 81:111016, 2021.

FERNÁNDEZ-LÁZARO, D. et al. Physical Exercise as a Multimodal Tool for COVID-19: Could It Be Used as a Preventive Strategy?. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 22, p. 8496, 2020.

FERREIRA, L. LG; ANDRICOPULO, A. D. Covid-19: Small-molecule clinical trials landscape. **Curr. Top. Med. Chem**, v. 20, n. 18, p. 1577-80, 2020.

FERREIRA, M. J. et al. Vida fisicamente ativa como medida de enfrentamento ao COVID-19. **Arq Bras Cardiol**, v. 114, n. 4, p. 601-602, 2020.

KALIL, A. C. Treating COVID-19—off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. **Jama**, v. 323, n. 19, p. 1897-1898, 2020.

KAMYARI, N. et al. Diet, nutrition, obesity, and their implications for COVID-19 mortality: Development of a marginalized two-part model for semicontinuous data. **JMIR public health and surveillance**, v. 7, n. 1, p. e22717, 2021.

KWOK, S; et al. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. **Clinical Obesity**, 10:e12403, 2020.

LI, X. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 110-118, 2020.

MARTINEZ, M. A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 64, n. 5, p. e00399-20, 2020.

MORAIS, AHA; et al. Obesity and the increased risk for COVID-19: mechanisms and nutritional management. **Nutrition Research Reviews**, p. 1-13, 2021. doi:10.1017/S095442242000027X

RENNARD, S. I.; KALIL, A. C.; CASABURI, R. Chicken soup in the time of COVID. **Chest**, v. 158, n. 3, p. 864-865, 2020.

SALVADORI, A; et al. Playing around the anaerobic threshold during COVID-19 pandemic advantages and disadvantages of adding bouts of anaerobic word to aerobic activity in physical treatment of individuals with obesity. **Acta Diabetologica**, v. 58, p. 1329-1341, 2021.

SHIVAPPA, N. et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. **Molecular nutrition & food research**, v. 61, n. 6, p. 1600707, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Coronavirus Disease (Covid-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 27 set.

XINYU, Z; YANG, L; HUANG, K. COVID-19 and Obesity: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, 2020.

ZAGURY-ORLY, I; SCHWARTZSTEIN, R.M. Covid-19—a reminder to reason. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 3, p. e12, 2020.

ZAKI, A. M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, 2012.

ZHONG, N. S. et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. **The Lancet**, v. 362, n. 9393, p. 1353-1358, 2003.

ZHU, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, 2020.

ZUMLA, A. et al. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. **Nature reviews Drug discovery**, v. 15, n. 5, p. 327-347, 2016.

SOBRE OS AUTORES

Dionizia Xavier Scomparin

Doutora em Ciências Biológicas-UEM, Professora do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde-UEPG

Camila Pereira Zimmermann

Bacharel em Educação Física - UEPG, Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde-UEPG

Isaiás Montes Filho

Bacharel em Farmácia e Bioquímica Especialista em Microbiologia e Imunologia, Especialista em Saúde Coletiva

Larissa Knysak Ranthum

Cirurgiã Dentista - UEPG, Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde - UEPG

Alessandro Otávio Silton Savi

Bacharel em Farmácia e Bioquímica - UNIVALI Especialista em Microbiologia e Imunologia - UEPG Especialista em Gestão em Saúde - IFSC Especialista em Hemoterapia - UEPG - Mestrando em Ciências da Saúde - PPGCS/UEPG

Ianka do Amaral

Bacharel em Enfermagem-UEPG, Especialista em Enfermagem Obstétrica pelo Programa de Residência Uniprofissional em Enfermagem Obstétrica- HURCG, Mestranda em Ciências da Saúde-UEPG

Rivair Gonçalves Junior

Bacharel em Medicina Veterinária- CESCAGE
Especialista em Saúde Coletiva -FMPG Mestrando em
Ciências da Saúde - UEPG

Guilherme dos Anjos Camargo

Bacharel em Farmácia Generalista - UEPG, Especialista
em Saúde Estética e Cosmética - iBras/FACEC Mestre em
Ciências Farmacêuticas - UEPG, Doutorando em Ciências
Farmacêuticas - UEPG

Eveline Wille Bayer

Bacharel em Enfermagem - UEPG, Especialista em
Enfermagem do Trabalho- Centro Universitário Internacional
Mestranda em Ciências da Saúde - PPGCS/UEPG

Ana Paula de Melo

Bacharel em Farmácia Generalista - UEPG Mestranda
em Ciências da Saúde - PPGCS/ UEPG

Kamila Mayara Mendes

Bacharel em Enfermagem - UEPG, Mestranda em
Ciências da Saúde - PPGCS/ UEPG

Texto e Contexto

EDITORA E LIVRARIA

(42) 988834226

www.textoecontextoeditora.com.br
contato@textoecontextoeditora.com.br