

MORTALIDADE EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Mortality in patients with metabolic syndrome during the COVID-19 pandemic: a systematic review

Elisabeth Uchoa de Melo¹, Érika Thienne Lopes da Silva², Gabriela de Sousa Carballosa González¹, José Kaellyson Barbosa dos Santos Oliveira¹, Luciana Andrade Tavares¹, Caroline Araújo²

¹Discentes do Programa de Desenvolvimento Institucional de Iniciação Científica – PRODIIC / Faculdade de Medicina de Olinda – FMO; ²Docentes e orientadoras do PRODIIC/FMO

Recebido em: 04/08/2022 | Aprovado em: 26/10/2022

RESUMO

A pandemia da COVID-19, responsável pela maior crise sanitária da atualidade, constitui um grave problema de saúde pública mundial. Comorbidades metabólicas, a exemplo da diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e obesidade, caracterizam a síndrome metabólica e têm sido associadas às formas graves da doença e óbito. Investigamos a mortalidade em pacientes com COVID-19 e a sua associação com doenças metabólicas. Trata-se de uma revisão sistemática seguindo a recomendação PRISMA. Foram considerados estudos de coorte, caso-controle e corte seccional. As bases de dados MEDLINE/EBSCO, Cochrane Library, PubMed e SciELO foram consultadas por meio das estratégias limitadas aos idiomas inglês, espanhol e português, no período entre janeiro de 2020 e março de 2021. A partir dessa busca, foram observados 14 artigos. A maioria deles foi publicada na plataforma MEDLINE (64,3%), em inglês (93%), do tipo coorte (57%). Em torno de 60% da população dos estudos selecionados, foi constituída por homens, e a média de idade foi de 58 anos. Observou-se que aproximadamente 20% da população total dos estudos apresentava hipertensão (25,8%), obesidade (20,5%) e diabetes (19,1%). A taxa de mortalidade entre eles foi de 12,5%. A presença de comorbidades metabólicas configurou como um dos fatores associados à mortalidade em pacientes com COVID-19. Estudos futuros são necessários para determinar com precisão o mecanismo patogênico que envolve esses pacientes, especialmente homens hipertensos, diabéticos e obesos, e o desenvolvimento das formas graves da infecção por COVID-19.

Palavras-chave: Síndrome metabólica, Infecção por coronavírus, Transtornos do metabolismo da glicose, Obesidade, Complicações e mortalidade

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, responsible for the biggest health crisis today, is a serious public health problem worldwide. Metabolic comorbidities, such as type 2 diabetes, hypertension and obesity, characterize the metabolic syndrome, and have been associated with severe forms of the disease and death. We investigated mortality in patients with COVID-19 and its association with metabolic diseases. This is a systematic review following the PRISMA recommendation. Cohort, case-control and cross-sectional studies were considered. The MEDLINE/EBSCO, Cochrane Library, Pubmed and SciELO databases were consulted using strategies limited to English, Spanish and Portuguese, between January 2020 and March 2021. From this search, 14 articles were included. Most studies were published on the Medline platform (64.3%), in English (93%), cohort studies (57%). Around 60% of the population of the selected studies consisted of men and the mean age was 58 years. Approximately 20% of the total population of the studies had hypertension (25.8%), obesity (20.5%) and diabetes (19.1%) as comorbidity. The mortality rate among those was 12.5%. The presence of metabolic comorbidities constituted factors associated with mortality in patients



with COVID-19. Future studies are needed to accurately determine the pathogenic mechanism involving these patients, especially hypertensive, diabetic and obese men, and the development of severe forms of COVID-19 infection.

Keywords: Metabolic Syndrome, Coronavirus Infections, Glucose Metabolism Disorders, Obesity, Complications and Mortality.

INTRODUÇÃO

O ano de 2020 teve início com notícias vindas da China acerca de um novo tipo de coronavírus (nCoV): o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV-2), causador da COVID-19. Ele foi responsável pela epidemia naquele país, tendo como epicentro a cidade de Wuhan, de onde a doença se espalhou rapidamente e gerou uma pandemia¹. Até maio de 2022, dados da Organização Mundial da Saúde apontavam para 357.682 novos casos e 523.786.368 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.279.667 mortes em todo o mundo².

O novo coronavírus foi identificado pelo *Chinese Center for Disease Control and Prevention* a partir de secreção respiratória de paciente, o que justifica o principal meio de contágio ocorrer por meio de gotículas e aerossóis³. A doença pode cursar de forma assintomática, acometendo uma quantidade significativa de indivíduos, ou sintomática, cujos sintomas se manifestam por febre, dor de cabeça, dificuldade para respirar em alguns casos, mialgia, fadiga e radiografia de tórax apresentando infiltrados pneumônicos invasivos em ambos os pulmões. Alguns casos podem transcorrer com sintomas gastrointestinais, como diarreia⁴.

Comorbidades têm sido associadas ao desenvolvimento das formas graves da COVID-19, sendo obesidade, diabetes, hipertensão e idade avançada os fatores de risco mais frequentemente descritos entre pacientes hospitalizados com pior evolução clínica e maior letalidade^{3,5,6,7}. Todas essas doenças têm em comum alterações metabólicas que influenciam na progressão e prognóstico da COVID-19^{8,9}. Desta forma, este estudo objetivou investigar a mortalidade em pacientes com infecção por SARS-COV-2 e sua associação com doenças metabólicas.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática seguindo

a recomendação PRISMA^{10,11}.

Estratégia para triagem e seleção de estudos

A presente revisão selecionou estudos realizados em humanos, de caráter analítico, observacional (transversal, caso-controle e coorte) e desenhos de intervenção (ensaios clínicos controlados), disponíveis nas bases de dados do MEDLINE/EBSCO, Cochrane Library, PubMed e SciELO. A estratégia de busca foi limitada aos idiomas inglês, português e espanhol, no período compreendido entre janeiro de 2020, quando começaram a surgir os primeiros estudos sobre a COVID-19, e abril de 2021. Foram utilizados o *Medical Subject Headings* e o *Health Sciences Descriptors* como palavras-chave para a escolha dos descritores da pesquisa. Os operadores “and” e “or” aprimoraram a estratégia de pesquisa por meio de várias combinações. Inicialmente, foram utilizados os seguintes descritores: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “Coronavírus”, “*Metabolic Syndrome*”, “*Metabolic Disease*”, “*Obesity*”, “*Mortality*”, “*Hypertriglyceridemia*” e “*Diabetes*”, em inglês, português e espanhol. Para identificar os estudos elegíveis, as palavras-chave foram cruzadas destas formas: “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Metabolic Syndrome or Metabolic Disease”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Obesity”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Obesity and Metabolic Syndrome or Metabolic Disease”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Mortality and Metabolic Syndrome”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Obesity and Mortality”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Obesity and Mortality and Metabolic Syndrome or Metabolic Disease”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Diabetes”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Obesity and Diabetes”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or

Coronavirus and Mortality and Diabetes”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Diabetes and Metabolic Syndrome or Metabolic Disease”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Hypertriglyceridemia”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Hypertriglyceridemia and Obesity”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Hypertriglyceridemia and Mortality”, “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Hypertriglyceridemia and Mortality and Obesity” e “SARS-CoV-2 or 2019-nCoV or Covid-19 or Coronavirus and Hypertriglyceridemia and Diabetes”.

Não foram incluídos no estudo as comunicações breves, os relatos de caso e trabalhos de revisão narrativa, sistemática e editoriais envolvendo “síndrome metabólica” e “infecções por coronavirus”. Também foram excluídos trabalhos envolvendo estudos analíticos observacionais, de intervenção em duplicidade ou que não apresentaram critérios para definição de infecção por SARs-COV-2 e síndrome metabólica.

Todos os estudos foram avaliados criticamente em sua metodologia. Logo, no intuito de atender as exigências de estudos de revisão sistemática, foi utilizado o protocolo PRISMA^{10,11}.

Extração de dados

Na busca inicial, avaliamos o título e o resumo, seguidos de uma avaliação do texto completo com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente. Para determinar a qualidade metodológica dos desenhos de pesquisa dos estudos incluídos, utilizou-se o AXIS, uma ferramenta de avaliação modificada para estudos transversais usada para avaliar artigos de pesquisa de maneira sistemática e julgar a confiabilidade do estudo que eles apresentam. A avaliação desses artigos foi realizada pelos pesquisadores envolvidos no estudo de forma independente.

Após a seleção, dois pesquisadores analisaram os estudos, e os seguintes dados foram extraídos: identificação do estudo (autor, ano, local de pesquisa e tipo de estudo), características de coleta de dados (tempo de avaliação, fonte

de informações e métodos de confirmação do diagnóstico de COVID-19) e os principais resultados. Foi realizado um exercício de calibração com esses pesquisadores para garantir a consistência entre ambos. Eventuais desacordos entre eles foram resolvidos por meio de discussões e, em casos quando não houve consenso, um terceiro pesquisador definiu o conflito de discussão.

Definições de Termos

Seguindo os critérios da Federação Internacional de Diabetes, síndrome metabólica foi definida como a presença de obesidade (índice de massa corporal $\geq 30\text{Kg/m}^2$) e mais dois fatores:

hipertensão arterial (pressão arterial sistólica $\geq 130\text{mmHg}$ ou pressão arterial diastólica $\geq 85\text{mmHg}$) e diabetes tipo 2 previamente diagnosticado¹².

A infecção por SARS-CoV-2 foi definida de acordo com o resultado positivo do teste molecular para pesquisa do RNA viral, reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa, seguindo as recomendações da Organização Mundial da Saúde¹³.

Processamento e análise de dados

Os dados foram armazenados em um banco de dados próprio criado exclusivamente para esta pesquisa. A análise envolveu todos os estudos que apresentaram uma medida de associação (dentre eles, odds ratio e risco relativo) nos seus resultados. Foi adotado um valor de p a um nível de significância de 5%.

Resultados

Foram identificados 170 estudos nas bases de dados do MEDLINE/EBSCO, Cochrane Library, PubMed e SciELO. Desses, 113 foram excluídos antes da triagem inicial por motivos de duplicidade ou por não atenderem aos critérios de inclusão. Dos 57 estudos selecionados na triagem, 43 foram excluídos por não apresentarem critérios para definição de infecção por SARS-COV- 2 e/ou síndrome metabólica. Ao término do processo de seleção, restaram 14 estudos. Todo o processo de seleção é apresentado na Figura 1.

Identificação dos estudos por meio da busca em bases de dados

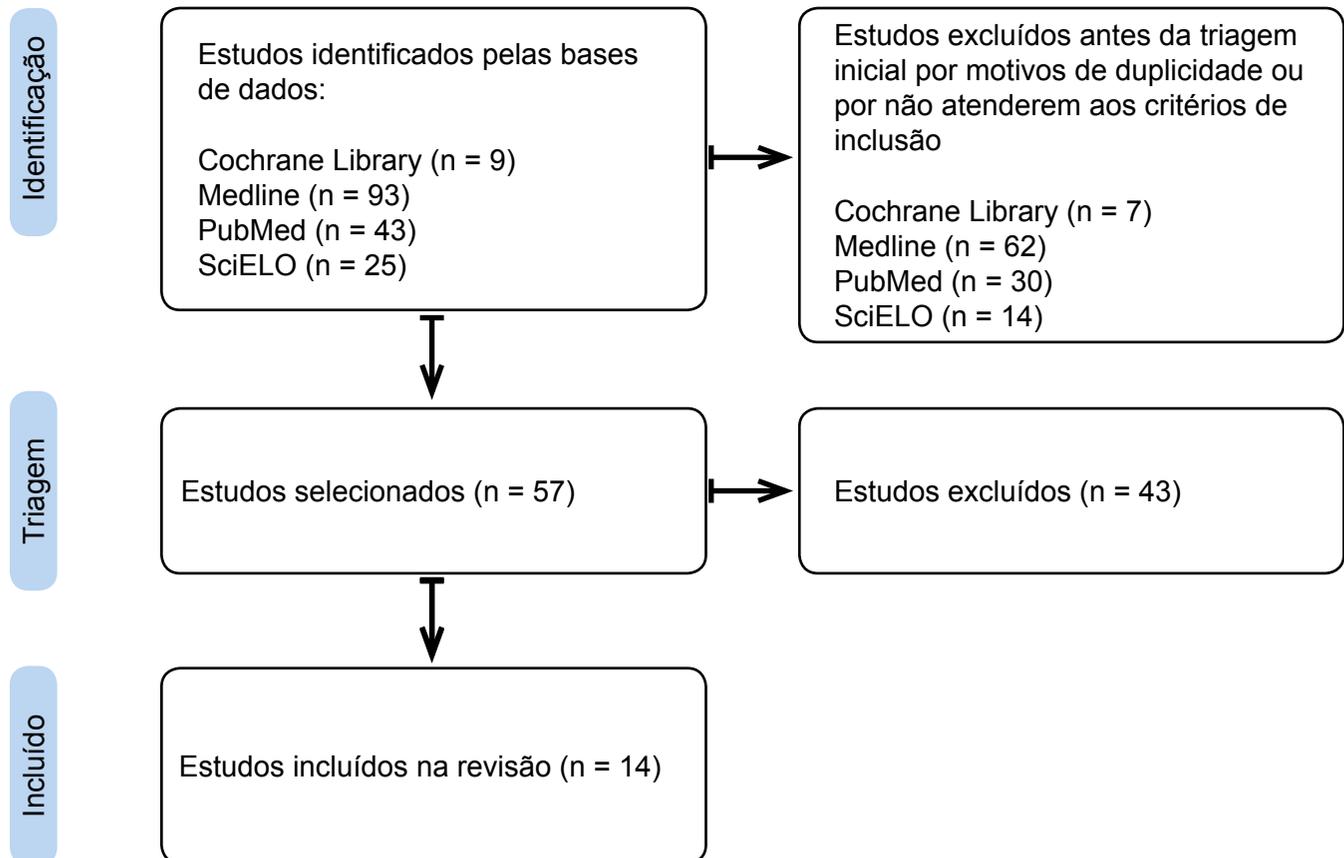


Figura 1. Diagrama de fluxo para revisão sistemática com inclusão de buscas realizadas apenas em bancos de dados, de acordo com o protocolo PRISMA. n: número de estudos..

Características gerais dos estudos e da população estudada

Tabela 1 - Estudos selecionados: plataforma, localização, idioma, desenho do estudo e objetivos.

Autores/Ano	Plataforma	País	Idioma	Desenho do estudo	Objetivos
Ciceri F et al. (2020) ¹⁴	Pubmed	Itália	Inglês	Coorte	Descrever as características clínicas, demográficas, radiológicas e laboratoriais, resultados clínicos e os fatores de risco para mortalidade de pacientes com COVID-19 em um hospital universitário em Milão, Itália.
Pantea Stoian A et al. (2020) ¹⁵	Pubmed	Romênia	Inglês	Transversal retrospectivo	Investigar a associação entre mortalidade e comorbidades, sexo, idade e pneumonia hospitalar com base em métodos estatísticos.
Ruiz-Quifonez JA et al. (2021) ¹⁷	Medline	México	Inglês	Transversal retrospectivo	Avaliar características demográficas, clínicas e o tratamento farmacológico de indivíduos que morreram por COVID-19 no sul do México.
Rodríguez-Zúñiga MJM et al. (2020) ¹⁶	SciELO	Peru	Inglês	Coorte retrospectivo	Descrever os principais fatores associados à mortalidade em uma coorte de pacientes hospitalizados por pneumonia por SARS-CoV-2 em um hospital público em Lima, Peru.
Akbariqomi M et al. (2020) ¹⁷	Pubmed	Irã	Inglês	Transversal retrospectivo	Descrever as características clínicas, epidemiológicas e os resultados clínicos de pacientes hospitalizados com COVID-19 com e sem diabetes.
Monteiro AC et al. (2020) ¹⁸	Medline	EUA	EUA	Coorte retrospectivo	Descrever a trajetória da insuficiência respiratória na COVID-19 e explorar fatores associados ao risco de ventilação mecânica invasiva.
Thomson RJ et al. (2020) ¹⁹	Medline	Reino Unido	Inglês	Coorte	Compreender as características da população internada em unidades de terapia intensiva no Reino Unido para informar a tomada de decisão clínica, pesquisa e planejamento para futuras ondas de infecção.
Kaeuffer C. et al. (2020) ⁹	Medline	França	Inglês	Coorte	Identificar fatores de risco preditivos de doença grave e morte na França.
Ebinger JE et al. (2020) ²⁰	Medline	EUA	Inglês	Transversal retrospectivo	Determinar as características demográficas e clínicas associadas ao aumento da gravidade da infecção por COVID-19.
Rodríguez-Molinero A et al. (2020) ²¹	Medline	Espanha	Inglês	Coorte	Analisar a relação entre o prognóstico da COVID-19 e a forma de apresentação da doença, as patologias prévias dos pacientes e seus tratamentos crônicos.
Kammar-García A et al. (2020) ²²	Medline	México	Inglês	Transversal retrospectivo	Avaliar o impacto das comorbidades na taxa de letalidade e na ocorrência de eventos adversos em pacientes com SARS-CoV-2 no México.
Nachega JB et al. (2020) ²³	Medline	Congo	Inglês	Coorte retrospectivo	Descrever características clínicas, laboratoriais e resultados de pacientes hospitalizados com COVID-19 e diferenciá-los de outras populações não africanas.
Wang S et al. (2020) ²⁴	Medline	China	Inglês	Coorte retrospectivo	Descrever as características clínicas de pacientes com COVID-19 na província de Fujian, China.
Saldías Peñafiel F et al. (2020) ²⁵	SciELO	Chile	Espanhol	Transversal	Descrever as características clínicas, fatores de risco e preditores de hospitalização em pacientes adultos tratados por infecções respiratórias agudas associadas ao SARS-CoV-2.

ARTIGO

Tabela 2 - Estudos selecionados: tamanho amostral, número de participantes do sexo masculino, média de idade dos participantes, obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) e mortalidade. n: número de participantes; %: porcentagem.

Autores/Ano	Tamanho amostral	Homens n (%)	Idade (média)	Obesidade n (%)	HAS n (%)	DM 2 n (%)	Mortalidade n (%)
Ciceri F et al. (2020)14	410	299 (72,9%)	65	78 (19%)	203 (49,5%)	61 (14,9%)	95 (23,2%)
Pantea Stoian A et al. (2020)15	432	282 (65,3%)	67	53 (12,3%)	162 (37,5%)	153 (35,4%)	432 (100%)
Ruiz-Quiñonez JA et al. (2021)7	185	95 (51,3%)	59	81 (43,8%)	110 (59,4%)	112 (60,5%)	185 (100%)
Rodríguez-Zúñiga MJM. et al. (2020)16	122	86 (70,5%)	56	122 (100%)	16 (13,1%)	21 (17,2%)	45 (36,6%)
Akbariqomi M et al. (2020)17	595	401 (67,4%)	55	176 (29,6%)	172 (28,9%)	148 (24,9%)	65 (10,9%)
Monteiro AC et al. (2020)18	112	75 (67%)	61	41 (36,6%)	61 (54,5%)	73 (65,2%)	41 (36,6%)
Thomson RJ. et al. (2020)19	156	112 (71,8%)	62	89 (57%)	81 (51,9%)	52 (33,3%)	38 (24,3%)
Kaeuffer C et al. (2020)9	1045	612 (58,6%)	66	351 (33,6%)	548 (52,4%)	264 (25,3%)	195 (18,7%)
Ebinger JE et al. (2020)20	442	256 (57,9%)	53	71 (16,1%)	161 (36,4%)	84 (19%)	11 (2,5%)
Rodríguez-Molinero A et al. (2020)21	418	238 (56,9%)	65	74 (17,7%)	217 (51,9%)	99 (23,7%)	79 (18,9%)
Kammar-García A et al. (2020)22	13.842	7989 (57,7%)	47	2793 (20,2%)	2969 (24,4%)	2502 (18,1%)	1302 (9,4%)
Nachega JB et al. (2020)23	766	500 (65,27%)	58	39 (5,1%)	194 (25,3%)	107 (14%)	102 (13,3%)
Wang S et al. (2020)24	199	105 (52,8%)	46	7 (3,5%)	31 (15,6%)	15 (7,5%)	1 (0,5%)
Saldías Peñafiel F et al. (2020)25	1022	507 (49,6%)	41	36 (3,5%)	128 (12,5%)	46 (4,5%)	3 (0,3%)

As Tabelas 1 e 2 contêm as principais características dos estudos selecionados e as populações estudadas, respectivamente. A maioria dos estudos foi publicada na plataforma MEDLINE (64,3%), em inglês (93%), do tipo coorte (57%) e de direcionamento retrospectivo (64,3%). Foram analisados estudos conduzidos em países localizados em quatro continentes, à exceção da Oceania. As Américas tiveram maior representatividade (43%), seguidas do continente europeu (36%). Todos os estudos apresentaram objetivos semelhantes envolvendo a descrição das características clínicas e epidemiológicas e os fatores associados à mortalidade

de pacientes com COVID-19, incluindo comorbidades que definem síndrome metabólica (Tabela 1). Cerca de 60% da população dos estudos selecionados foi constituída por indivíduos do sexo masculino. A média de idade variou de 41 a 67 anos, e, na maioria dos estudos, ela foi de aproximadamente 58 anos. Observou-se que cerca de 20% da população total dos estudos apresentava hipertensão arterial sistêmica (25,8%), obesidade (20,5%) e diabetes tipo 2 (19,1%). A taxa de mortalidade entre eles foi de 12,5% (Tabela 2). A associação de comorbidades metabólicas e mortalidade em pacientes com COVID-19 está demonstrada na Tabela 3.

Tabela 3 - Estudos selecionados: Associação de comorbidades metabólicas e mortalidade em pacientes com COVID-19.

Autores/Ano	Tamanho amostral	Mortalidade n (%)	Obesidade n (%)	Razão de probabilidade (IC 95%)	HAS n (%)	Razão de probabilidade (IC 95%)	DM 2 n (%)	Razão de probabilidade (IC 95%)
Ciceri F et al. (2020) ¹⁴	410	95 (23,2%)	78 (19%)	-	203 (49,5%)	-	61 (14,9%)	-
Pantea Stoian A et al. (2020) ¹⁵	432	432 (100%)	53 (12,3%)	1,3* (0,84 - 2,01)	162 (37,5%)	2,09 (1,56 - 2,81)	153 (35,4%)	0,70 (0,49 - 0,99)
Ruiz-Quiñonez JA et al. (2021) ⁷	185	185 (100%)	81 (43,8%)	-	110 (59,4%)	-	112 (60,5%)	-
Rodríguez-Zúñiga MJM et al. (2020) ¹⁶	122	45 (36,6%)	122 (100%)	1,01 (1,01 - 1,05)	16 (13,1%)	1,68 (1,09 - 2,56)	21 (17,2%)	-
Akbariqomi M et al. (2020) ¹⁷	595	65 (10,9%)	176 (29,6%)	-	172 (28,9%)	-	148 (24,9%)	-
Monteiro AC et al. (2020) ¹⁸	112	41 (36,6%)	41 (36,6%)	5,82 (1,74 - 19,48)	61 (54,5%)	2,28* (0,68 - 7,61)	73 (65,2%)	1,71* (0,55 - 5,37)
Thomson RJ et al. (2020) ¹⁹	156	38 (24,3%)	89 (57%)	3,06 (1,16 - 8,74)	81 (51,9%)	-	52 (33,3%)	-
Kaeuffer C et al. (2020) ⁹	1045	195 (18,7%)	351 (33,6%)	1,4* (0,7 - 2,5)	548 (52,4%)	0,6 (0,3 - 0,9)	264 (25,3%)	1,7* (1,0 - 2,7)
Ebinger JE et al. (2020) ²⁰	442	11 (2,5%)	71 (16,1%)	1,95 (1,11 - 3,42)	161 (36,4%)	1,19* (0,71 - 1,99)	84 (19%)	1,77 (1,03 - 3,03)
Rodríguez-Molinero A et al. (2020) ²¹	418	79 (18,9%)	74 (17,7%)	0,09* (0,19 - 3,66)	217 (51,9%)	1,59* (0,74 - 3,43)	99 (23,7%)	1,71* (0,90 - 3,26)
Kammar-García A et al. (2020) ²²	13.842	1302 (9,4%)	2793 (20,2%)	-	2969 (24,4%)	-	2502 (18,1%)	-
Nachega JB et al. (2020) ²³	766	102 (13,3%)	39 (5,1%)	2,30 (1,24 - 4,27)	194 (25,3%)	1,00* (0,62 - 1,61)	107 (13,9%)	1,10* (0,66 - 1,81)
Wang S et al. (2020) ²⁴	199	1 (0,5%)	7 (3,5%)	-	31 (15,6%)	3,43 (1,05 - 11,1)	15 (7,5%)	6,93 (1,64 - 29,2)
Saldías Peñafiel F et al. (2020) ²⁵	1022	3 (0,3%)	36 (3,5%)	-	128 (12,5%)	-	46 (4,5%)	-

n: número; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

A COVID-19, atualmente em dispersão, provocou mais de 6 milhões de mortes no mundo inteiro² e tornou-se um grave problema de saúde pública mundial. Algumas comorbidades, a exemplo da hipertensão, diabetes tipo 2 e obesidade, têm sido associadas às formas graves dessa infecção viral^{7,9}. A fisiopatologia dessas doenças cardiometabólicas associadas à COVID-19 ainda não está bem estabelecida na literatura, porém, a disfunção endotelial parece ser um denominador comum para todas elas²⁶. Além do endotélio vascular, estudos indicam que a enzima conversora de angiotensina 2 também é um importante alvo nesse processo, pois está bastante expressa em tecidos respiratório e cardíaco, provavelmente contribuindo para o predomínio dos sintomas e de complicações nesses órgãos^{26,27}.

A taxa de mortalidade entre os estudos analisados foi de 12,5%, o que corrobora estudos retrospectivos conduzidos no Irã, México e Congo^{17,22,23}.

Cerca de 75% dos estudos que embasaram esta revisão e que apresentaram razão de probabilidade significativa, cujas medidas variaram entre 3,43 e 1,68, evidenciaram uma associação positiva entre a presença de hipertensão e mortalidade em pacientes com COVID-19^{15,16,24}. Em pacientes infectados pela doença, a desregulação da pressão arterial, evidenciada pela elevação dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica em relação aos considerados normais (139 mmHg e 89 mmHg respectivamente)²⁸, é responsável pelo aumento da resposta inflamatória e estresse oxidativo do organismo²⁹ consequentes do crescimento do número de citocinas, proteínas e radicais livres circulantes. Desta forma, parece ser plausível a relação de vulnerabilidade entre pacientes com disfunção endotelial preexistente e o desenvolvimento de um quadro crítico de COVID-19, devido ao papel crucial das células endoteliais na homeostase vascular e perfusão de órgãos.

Ao contrário desses estudos, um estudo de coorte envolvendo 1.045 pessoas na França verificou uma associação inversa entre a hipertensão e mortalidade. Os autores afirmam que tal fato se deve ao efeito protetor produzido

pelos inibidores da enzima conversora de angiotensina ou pelos antagonistas receptores de angiotensina II, utilizados por 60% dos pacientes acompanhados.⁹

No Brasil, independentemente do status sorológico para COVID-19, a obesidade é a principal comorbidade associada a óbitos em indivíduos com menos de 60 anos de idade³⁰. Em pessoas com sorologia positiva para COVID-19, estudos revelam que a obesidade também tem sido associada a uma maior mortalidade^{16,18-20,23}. Isso pode ser explicado pelo aumento do estresse oxidativo causado no organismo em decorrência da síntese de substâncias inflamatórias, a exemplo das interleucinas e adipócitos, em razão do depósito excessivo de gordura acumulada principalmente na região abdominal³¹. Essa condição, havendo infecção viral pela COVID-19, produz um efeito de hiperinflamação³² e gera forte impacto na morbimortalidade de pessoas obesas. Supõe-se ainda que o tecido adiposo seja um local para a replicação e eliminação do SARS-CoV-2.^{23, 33}

O metabolismo prejudicado da glicose, relacionado à presença de uma hiperglicemia crônica consequente da resistência insulínica, provoca danos em diversos órgãos-alvo que são essenciais na manutenção homeostática do organismo, a exemplo da pressão arterial, do metabolismo dos lipídeos e da troca gasosa alveolar, já comprometida pelo COVID-19³⁴. A hiperglicemia também compromete a resposta imune inata e a imunidade celular adaptativa linfomonocitária, que são cruciais no combate da infecção pela COVID-19 e de outros agentes oportunistas³⁵. O estudo conduzido por Smith et al.⁶, ao analisar as características clínicas dos pacientes hospitalizados com COVID-19, observou que a intubação orotraqueal ocorreu principalmente em pacientes com diabetes mellitus. Esse aspecto reforça o fato de que alterações metabólicas da glicose têm sido associadas a piores resultados em pacientes hospitalizados em decorrência da COVID-19⁶, o que corrobora os nossos achados^{20,24}. Houve resultado diferente no estudo conduzido com a população romana quando foi observado um efeito protetor (razão de chances: 0,70; IC95%: 0,49 – 0,99) relacionado à mortalidade.¹⁵ É provável que a inclusão de pacientes portadores de diabetes

mellitus tipo 1 e diabetes não especificado tenha contribuído para esse resultado.¹⁵

A mortalidade em pacientes com infecção por SARS-COV-2, quando associada a doenças metabólicas, a exemplo da hipertensão, diabetes e obesidade, é alta. A síndrome metabólica é um transtorno complexo constituído por um conjunto de fatores relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina.³⁶ Nesse contexto, parece haver uma relação direta entre o processo inflamatório vivenciado por indivíduos acometidos por essas comorbidades e o sistema imunológico, resultando na incapacidade do organismo de combater a infecção e suas complicações. São necessários estudos prospectivos para determinar com precisão o mecanismo patogênico que envolve esses pacientes, especialmente homens hipertensos, diabéticos e obesos, e o desenvolvimento das formas graves da infecção por COVID-19.

Conflito de interesses: Os autores informam a inexistência de qualquer tipo de conflito de interesses

Fonte de financiamento: Programa de Desenvolvimento Institucional de Iniciação Científica - PRODIIC / Faculdade de Medicina de Olinda - FMO

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization. Novel Coronavirus – China. Jan 12, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>> Acesso em: 25 mar.2021.
2. WHO. World Health Organization. 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>> Acesso em: 24 maio.2022.
3. CHINESE CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Beijing 102206 C. Epidemiology Group of the New Coronavirus Pneumonia Emergency Response Mechanism of the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Epidemiological characteristics of the new coronavirus pneumonia [J / OL]. Chinese Journal of Epidemiology, 41, 2020. doi: 10.3760 / cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. [Pre-published online].
4. WHO. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID - 19). Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>> . Acesso em: 25 mar. 2021.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England) 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, Unson E, Maddock DA, Chao K, Dobesh DP, Brufsky A, Connor RI. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. J Med Virol. 2021 Jan;93(1):409-415. doi: 10.1002/jmv.26227. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32589756; PMCID: PMC7361926.
7. 16. Ruíz-Quiñonez JA, Guzmán-Priego CG, Nolasco-Rosales GA, Tovilla-Zarate CA, Flores-Barrientos OI, Narváez-Osorio V, et al. Features of patients that died for COVID-19 in a hospital in the south of Mexico: A observational cohort study. Di Gennaro F, organizador. PLoS ONE. 19 de fevereiro de 2021;16(2):e0245394.
8. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. Diabetes Metab Syndr. 2020 Sep- Oct;14(5):809-814. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.016. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32540733; PMCID: PMC7286828.
9. Kaeuffer, Charlotte et al. “Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020.” Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin vol. 25,48 (2020): 2000895. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2000895
10. Galvão, Taís Freire, Pansani, Thais de Souza Andrade, & Harrad, David. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 24(2), 335-342. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009 Jul;6(7):e1000100.
12. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. Brussels: IDF; 2020; [acesso em 2022 Mar 24]. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/>

- consensus-statements/60- idfconsensus-worldwide- definitionof-themetabolicsyndrome.html
13. World Health Organization - WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 27 jan 2021)
 14. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galli L, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clinical Immunology*. agosto de 2020;217:108509.7
 15. Pantea Stoian A, Pricop-Jeckstadt M, Pana A, Ileanu BV, Schitea R, Geanta M, et al. Death by SARS-CoV 2: a Romanian COVID-19 multi-centre comorbidity study. *Sci Rep*. dezembro de 2020;10(1):21613.
 16. Rodríguez-Zúñiga MJM, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo VH, Charaja-Coata KS, Becerra-Bonilla WS, Cueva-Tovar K, et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. *Acta Med Peru [Internet]*. 29 de dezembro de 2020 [citado 23 de maio de 2022];37(4).
 17. Akbariqomi M, Hosseini MS, Rashidiani J, Sedighian H, Biganeh H, Heidari R, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Research and Clinical Practice*. novembro de 2020;169:108467
 18. Monteiro AC, Suri R, Emeruwa IO, Stretch RJ, Cortes-Lopez RY, Sherman A, et al. Obesity and smoking as risk factors for invasive mechanical ventilation in COVID-19: A retrospective, observational cohort study. Madeddu G, organizador. *PLoS ONE*. 22 de dezembro de 2020;15(12):e0238552.
 19. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J, Schneider J, Khosravi M, Casement A, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 study. Lazzeri C, organizador. *PLoS ONE*. 15 de dezembro de 2020;15(12):e0243710.
 20. Ebinger JE, Achamallah N, Ji H, Claggett BL, Sun N, Botting P, et al. Pre- existing traits associated with Covid-19 illness severity. Kou YR, organizador. *PLoS ONE*. 23 de julho de 2020;15(7):e0236240.
 21. Rodríguez-Molinero A, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Macho O, López GF, Robles MT, et al. Association between COVID-19 prognosis and disease presentation, comorbidities and chronic treatment of hospitalized patients. Tan W, organizador. *PLoS ONE*. 15 de outubro de 2020;15(10):e0239571.
 22. Kammar-García A, Vidal-Mayo J de J, Vera-Zertuche JM, Lazcano- Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of Comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-Positive Patients: A Retrospective Analysis in a National Cohort. *RIC*. 23 de junho de 2020;72(3):4398.
 23. Nachega JB, Ishoso DK, Otokoye JO, Hermans MP, Machekano RN, Sam-Agudu NA, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized for COVID-19 in Africa: Early Insights from the Democratic Republic of the Congo. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2 de dezembro de 2020;103(6):2419–28.
 24. Wang S, Chen Z, Lin Y, Lin L, Lin Q, Fang S, et al. Clinical characteristics of 199 discharged patients with COVID-19 in Fujian Province: A multicenter retrospective study between January 22nd and February 27th, 2020. Katz M, organizador. *PLoS ONE*. 12 de novembro de 2020;15(11):e0242307.
 25. Saldías Peñafiel F, Peñaloza Tapia A, Farías Nesvada D, Farcas Oksenberg K, Reyes Sánchez A, Cortés Meza J, et al. Manifestaciones clínicas y predictores de gravedad admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort en pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2. *Rev méd Chile*. outubro de 2020;148(10):1387–97.
 26. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58–62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>.
 27. Li W., Moore MJ, Vasileva N., Sui J., Wong SK, Berne MA, Somasundaran M., Sullivan JL, Luzuriaga K., Greenough TC. A enzima conversora de angiotensina 2 é um receptor funcional para o coronavírus SARS. *Natureza*. 2003; 426 :450– 454.
 28. Barroso, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.
 29. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):471-82. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0558-0>
 30. Bol *Epidemiol Esp COE-COVID-19*. 2020 [citado 2022 jun 25; (16):1-67. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/21/2020-05-19--BEE16---Boletim-do-COE-13h.pdf>
 31. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Car-*

diovasc Med. 2020;7:22. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>

32. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
33. Ryan PM, Caplice NM, 2020. O tecido adiposo é um reservatório para disseminação viral, ativação imune e amplificação de citocinas no COVID-19. *Obesidade* 28 : 1191-1194.
34. Li B., Yang J., Zhao F., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*, 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
35. Giacaglia L. Síndrome Metabólica e Covid-19: onde as vias se cruzam. Academia de Medicina. Guanabara Koogan: Jun, 2020. Disponível em : < <https://www.academiademedicina.com.br/genmedicina/sindrome-metabolica-e-covid-19-onde-as-vias-se-cruzam/> > Acesso em: 03 mar 2021.
36. Sociedade Brasileira de Hipertensão. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (supl I): 1-28.