

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE NUTRIÇÃO

LAURA MARTINEWSKI DE OLIVEIRA

A LEPTINA COMO FATOR PROGNÓSTICO DA COVID-19

Porto Alegre

2023

LAURA MARTINEWSKI DE OLIVEIRA

A LEPTINA COMO FATOR PROGNÓSTICO DA COVID-19

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Pens Gelain

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Martinewski de Oliveira, Laura
A leptina como fator prognóstico da COVID-19 /
Laura Martinewski de Oliveira. -- 2023.
43 f.
Orientador: Daniel Pens Gelain.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2023.

1. Leptina. 2. COVID-19. 3. Obesidade. I. Pens
Gelain, Daniel, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais que sempre me incentivaram à busca por conhecimento e permitiram que eu pudesse me dedicar à minha formação acadêmica me apoiando ao longo de toda minha trajetória. Também sou grata por todos os professores que participaram da minha jornada, principalmente aos professores do curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), pelas contribuições que ultrapassam o saber técnico. Agradeço em especial aos pesquisadores do Centro de Estudos em Estresse Oxidativo do Departamento de Bioquímica da UFRGS que me abriram as portas para a iniciação científica, possibilitando a vivência em laboratório com aprendizados teóricos e práticos. Por fim, agradeço ao professor Daniel Pens Gelain por me orientar nestes anos de iniciação científica e no presente trabalho.

RESUMO

O SARS-CoV-2 apresenta alta transmissibilidade e indivíduos infectados podem apresentar manifestações graves de COVID-19. A obesidade é considerada um fator de risco importante para casos graves, mas o mecanismo pelo qual isso acontece ainda não foi totalmente esclarecido. Neste cenário, o envolvimento do tecido adiposo através da leptina, desregulada na obesidade, é questionado. O presente estudo teve como objetivo geral investigar o potencial da leptina como fator prognóstico da COVID-19, através de associações com índice de massa corporal, admissão em unidade de terapia intensiva, tempo de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica, complicações na internação e mortalidade. A metodologia empregada foi de caráter observacional com pacientes hospitalizados manifestando COVID-19. A leptina foi mensurada através de amostras de sangue coletadas no primeiro dia de internação por ensaio multiplex. A análise estatística foi realizada no software SPSS versão 20. Os resultados mostraram que a leptina não foi capaz de prever com significância estatística nenhuma das variáveis clínicas estudadas, porém o índice de massa corporal foi associado significativamente com a admissão na unidade de terapia intensiva e mortalidade. Concluiu-se que a leptina isolada não é suficiente para esclarecer os mecanismos de interação entre tecido adiposo e COVID-19, e mais estudos são necessários explorando demais adipocinas coletivamente.

Palavras-chave: Leptina. COVID-19. Obesidade.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is highly transmissible and infected individuals may have severe manifestations of COVID-19. Obesity is considered an important risk factor for severe cases, but the mechanism by which this happens has not yet been fully clarified. In this scenario, the involvement of adipose tissue through leptin, deregulated in obesity, is questioned. The present study aimed to investigate the potential of leptin as a prognostic factor for COVID-19, through associations with body mass index, admission to the intensive care unit, length of hospital stay, need for mechanical ventilation, complications during hospitalization and mortality. . The methodology used was observational with hospitalized patients manifesting COVID-19. Leptin was measured through blood samples collected on the first day of hospitalization by multiplex assay. Statistical analysis was performed using SPSS software version 20. The results showed that leptin was not able to predict with statistical significance any of the clinical variables studied, but body mass index was significantly associated with admission to the intensive care unit and mortality. . It was concluded that isolated leptin is not sufficient to clarify the mechanisms of interaction between adipose tissue and COVID-19, and further studies are needed exploring other adipokines collectively.

Keywords: Leptin. COVID-19. Obesity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da amostra

23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2: Receptor da Enzima Conversora de Angiotensina

IFN-1: Interferon tipo 1

IL-17: Interleucina-17

IL-1: Interleucina-1

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de Massa Corporal

LEPRs: Receptores de Leptina

MSH: Hormônio Estimulador de Melanócitos

NF-kB: Fator Nuclear kappa B

NPY/AGRP: Neuropeptídeo Y/Peptídeo Relacionado com a Agouti

OMS: Organização Mundial da Saúde

POMC: Pró-opiomelanocortina

PRRs: Receptores de Reconhecimento de Padrão

SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

TAS: Tecido Adiposo Subcutâneo

TAV: Tecido Adiposo Visceral

TMPRSS2: Protease Transmembrana Serina 2

TNF-alfa: Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 COVID-19	11
2.2 ESTADO NUTRICIONAL E COVID-19	13
2.3 LEPTINA	16
3 JUSTIFICATIVA	18
4 HIPÓTESES	19
5 OBJETIVOS	20
6 METODOLOGIA	21
6.1 AMOSTRA DO ESTUDO	21
6.2 COLETA DE DADOS	21
6.3 ANÁLISE BIOQUÍMICA DE LEPTINA	22
6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
7 RESULTADOS	23
8 DISCUSSÃO	25
9 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

A doença causada pelo novo coronavírus tem sido um grande desafio para a saúde, sociedade e economia. Embora a COVID-19 apresente uma taxa de mortalidade baixa em relação à população em geral, ela é altamente transmissível (SHARMA *et al.*, 2021). A manifestação da doença varia, sendo a maioria dos casos leves e autolimitados, mas em algumas situações, podem ocorrer complicações cardiorrespiratórias que requerem hospitalização e tratamento intensivo, podendo levar à morte (HU *et al.*, 2020).

A compreensão do mecanismo de ação do vírus no organismo humano ainda não está totalmente clara, o que é fundamental para desenvolver tratamentos eficazes e melhorar o manejo do paciente hospitalizado ou com síndrome pós-aguda de COVID-19. O SARS-CoV-2 infecta o hospedeiro principalmente através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é expresso em diversos tecidos (OUDIT *et al.*, 2023). Quando o organismo não consegue responder adequadamente, pode ocorrer a tempestade de citocinas, que é observada nas formas mais graves da doença (JEONG *et al.*, 2023).

A gravidade da COVID-19 parece aumentar conforme aumenta o IMC, e essa relação pode ser observada em países com altas taxas de obesidade, como o Brasil (KASS, 2020; CHUA & ZHENG, 2020; CACI *et al.*, 2020; MUSCOGIURI *et al.*, 2020; SALES-PERES *et al.*, 2020). No entanto, os mecanismos pelos quais a obesidade contribui para o agravamento da doença ainda não estão bem esclarecidos e precisam ser investigados.

Acredita-se que o tecido adiposo possa ser um alvo e um reservatório do vírus devido à alta expressão de ACE2 (LI *et al.*, 2020). Além disso, os adipócitos secretam adipocinas que participam da regulação do metabolismo energético e da imunidade, sendo a leptina um hormônio peptídico liberado proporcionalmente à quantidade de tecido adiposo (ZHANG *et al.*, 2017). Na obesidade, a quantidade excessiva de tecido adiposo leva a uma secreção exacerbada de leptina, o que desregula o centro da fome e saciedade no hipotálamo, bem como os sistemas imunológicos inato e adaptativo (OBRADOVIC *et al.*, 2021; FRANCISCO *et al.*, 2018).

Dado o importante papel da leptina tanto no metabolismo energético quanto no sistema imunológico, é possível que este hormônio esteja envolvido no estado de hiperinflamação relacionado à tempestade de citocinas na COVID-19, podendo ser um indicador da gravidade da infecção por SARS-CoV-2, visto que muitos estudos mostram uma associação entre obesidade e pior prognóstico da doença (SIMONNET *et al.*, 2020; GARG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2022). Portanto, a hipótese deste trabalho é que a leptina pode funcionar como um fator prognóstico na gravidade na COVID-19.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 COVID-19

Em dezembro de 2019 foi identificado em Wuhan, cidade chinesa, um surto causado pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) que foi rapidamente disseminado (WANG *et al.*, 2020), sendo declarado uma pandemia mundial pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020 (WHO, 2020). A doença causada pelo novo coronavírus foi nomeada COVID-19 e se tornou um grande desafio não somente no campo da saúde como também nas esferas social e econômica. Desde então, foram confirmados mais de 680 milhões de casos de COVID-19 e 6,8 milhões de mortes diretamente associadas à infecção por SARS-COV-2 (WORLDMETER, 2023). No Brasil, foram cerca de 37,2 milhões de casos com aproximadamente 2% de mortalidade, considerando a população geral (WORLDMETER, 2023).

Comparativamente, a COVID-19 apresenta uma menor taxa de mortalidade em relação a outros surtos causados por coronavírus anteriormente - SARS-CoV-1 em 2002 e MERS-CoV em 2012 - porém possui uma alta transmissibilidade (SHARMA *et al.*, 2021). A principal forma de transmissão do SARS-COV-2 entre humanos é a projeção de aerossóis, seja através de tosse, espirros ou até mesmo da fala (CHAN *et al.*, 2020; SANTARPIA *et al.*, 2020). Isso significa que indivíduos infectados assintomáticos possuem potencial para disseminar o vírus de maneira discreta (JOHANSSON *et al.*, 2021). Outras importantes formas de contaminação são via fômites e via fecal-oral (SANTARPIA *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

Devido ao seu caráter multissistêmico, a manifestação da doença é bastante heterogênea, podendo ser assintomática, leve, moderada ou grave (HU *et al.*, 2020). Dentre os sintomas descritos estão: febre, tosse, dispnéia, fadiga, astenia, anosmia, disgeusia e distúrbios gastrointestinais (ZHANG *et al.*, 2020). A maioria dos casos se dá de maneira leve e autolimitada, porém, em algumas situações, há complicações cardiorrespiratórias com necessidade de hospitalização e tratamento intensivo, podendo evoluir à óbito (HU *et al.*, 2020).

Fatores de risco sociodemográficos e clínicos conhecidos para maior

morbidade e gravidade na COVID-19 são idade avançada (PIJLS *et al.*, 2021) e presença de comorbidades prévias, como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasias malignas, doença renal crônica e obesidade (CAI *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; WAN *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2020; BAE *et al.*, 2020; CLERKIN *et al.*, 2020; GUZIK *et al.*, 2020; TURCO, *et al.*, 2020; GUO *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020). A diabetes mellitus descompensada de longo prazo e a hipertensão arterial podem danificar a estrutura vascular e prejudicar a função cardíaca, tornando esses pacientes mais propensos ao estado crítico da doença (LI *et al.*, 2020). Intercorrências no curso da COVID-19 - falência de órgãos, imunocomprometimento, lesão hepática aguda, hipoproteïnemia, síndrome da doença respiratória aguda e hipercoagulabilidade - prolongam o tempo de internação e possuem um impacto significativo na morbi-mortalidade (CHEN *et al.*, 2020).

A compreensão do mecanismo de ação do vírus no organismo humano ainda não foi totalmente esclarecida e é um ponto chave para o desenvolvimento de tratamentos eficazes e melhor manejo do paciente hospitalizado ou com síndrome pós-aguda de COVID-19. Sabe-se que o SARS-CoV-2 infecta o hospedeiro principalmente através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), expresso em diversos tecidos, como pulmão, endotélio, tecido adiposo e coração. Tal distribuição do receptor contribui para a disseminação sistêmica do vírus, ancorando-se e potencialmente levando ao comprometimento de vários órgãos. A porção do vírus que se liga ao ACE2 é a proteína spike, cujo gene de codificação sofre recombinações para aumentar sua afinidade com o receptor, aumentando assim o tropismo viral do SARS-CoV-2. Não somente, a proteína spike é capaz de se ligar a proteases de maneira relevante, particularmente à protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) (OUDIT *et al.*, 2023).

Uma vez ligado ao receptor, o coronavírus entra na célula via endocitose, iniciando o processo de invasão viral, que consiste na liberação do RNA e replicação (JEONG *et al.*, 2023). Essa fase ativa o sistema imune inato local, sinalizado através de receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), ainda não especificamente estabelecidos, e caracterizada pela resposta do interferon 1, responsável pelo controle antiviral celular (SCHULTZE; ASCHENBRENNER, 2021).

Foi observado na COVID-19 que essa primeira resposta protetora do

organismo pode se dar de maneira atípica, falhando e levando à chamada ‘tempestade de citocinas’, em que sintomas respiratórios iniciais podem surgir (JEONG *et al.*, 2023). A tempestade de citocinas consiste em uma liberação aguda e descontrolada de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1), interleucina-17 (IL-17) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), direcionando o organismo para um ciclo vicioso de inflamação, enquanto a infecção viral é perpetuada (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2022). Já está bem consolidado na literatura que pacientes manifestando quadros mais graves de COVID-19 apresentam níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias bastante elevados (LIU *et al.*, 2020; HIRANO *et al.*, 2020).

2.2 ESTADO NUTRICIONAL E COVID-19

Segundo a OMS, a obesidade é definida como o acúmulo de gordura anormal ou excessivo que pode prejudicar a saúde, tendo como causa principal o desbalanço energético entre calorias consumidas e calorias despendidas. O desbalanço energético se dá principalmente através da ingestão de alimentos processados ricos em açúcar e gordura com alta densidade energética e também do sedentarismo. Essas mudanças no padrão alimentar e nível de atividade física são resultado de condições socioambientais desfavoráveis a um estilo de vida saudável decorrentes da falta ou falha no desenvolvimento e implementação de políticas nos setores de saúde, indústria alimentícia, agricultura, planejamento urbano, etc (WHO, 2021).

É possível observar uma tendência global de aumento de indivíduos obesos nas populações. O índice de massa corporal (IMC) é amplamente utilizado para classificação do peso e é calculado a partir da massa corporal em quilogramas dividida pela estatura em metros ao quadrado. Dados da OMS apontam que 39% dos adultos do mundo apresentam excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) e 13% podem ser classificados como obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (WHO, 2021). Já no Brasil a epidemia da obesidade é ainda maior, com 55,7% dos adultos apresentando excesso de peso e 19,8% obesidade (BRASIL, 2020).

A inflamação crônica de baixo grau presente em indivíduos obesos representa o principal mecanismo pelo qual as complicações associadas à obesidade se desenvolvem, como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares (hipertensão, dislipidemias, doença coronária, insuficiência cardíaca e acidentes vasculares), alguns tipos de câncer (cólon, mama, endométrio, rins e esôfago), apneia obstrutiva do sono, maior número de infecções, esteato hepatite não alcoólica, infertilidade e osteoartrite (KINLEN *et al.*, 2018; QI *et al.*, 2019).

A alta prevalência de obesidade, bem como suas complicações associadas, tornam esta condição um importante problema de saúde pública. Recentemente, a relevância epidemiológica ficou ainda mais evidente visto que dados clínicos sugerem uma associação positiva entre obesidade, agravamento da doença e mortalidade de pacientes acometidos pela COVID-19 (SIMONNET *et al.*, 2020; GARG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2022).

A gravidade da COVID-19 parece aumentar conforme aumenta o IMC dos infectados, sugerindo que a obesidade é um fator de risco tão importante quanto à idade (MUSCOGIURI *et al.*, 2020; SALES-PERES *et al.*, 2020). Com isso, é possível observar no Brasil e em outros países em que há altas taxas de prevalência de obesidade uma sobreposição da epidemia da obesidade com a pandemia do novo coronavírus, em que existe uma maior ocorrência de complicações da doença entre a população jovem infectada (KASS, 2020; CHUA & ZHENG, 2020; CACI *et al.*, 2020).

Bhatraju e colaboradores constataram que entre pacientes diagnosticados com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva na região de Seattle (Estados Unidos) 85% dos indivíduos obesos precisou de ventilação mecânica e destes 62% morreram, enquanto que a proporção para indivíduos não obesos foi de 62% e 36%, respectivamente. Há evidências apontando também para uma forte associação entre mortalidade por COVID-19 e obesidade, mesmo em pacientes sem outras comorbidades (KALLIGEROS *et al.*, 2020).

Contudo, a interação entre obesidade e COVID-19 não está bem esclarecida, visto que alguns estudos com pacientes obesos infectados não encontraram relação entre IMC elevado e pior curso e/ou desfecho da doença (KOOISTRA *et al.*, 2021; HALASZ *et al.*, 2020). Com isso, é necessário investigar os

possíveis mecanismos pelos quais a obesidade estaria contribuindo para o agravamento da doença a fim de estabelecer uma associação mais clara.

A porta de entrada do coronavírus no organismo humano, ACE2, está aumentada nos pulmões de indivíduos obesos (HIGHAM *et al.*, 2020). Não somente, o tecido adiposo apresenta ainda mais ACE2 que o pulmão, e é especulado que este poderia ser um alvo e reservatório do vírus, explicando também as sequelas a longo prazo na síndrome pós-aguda da COVID-19 (LI *et al.*, 2020). Assim, a hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo representam uma maior quantidade de ACE2 de maneira global em comparação com indivíduos eutróficos (AL-BENNA, 2020).

Indivíduos obesos costumam apresentar um aumento importante do tecido adiposo visceral (TAV) e este já foi apontado como fator de risco específico para a gravidade da COVID-19 (IACOBELLIS *et al.*, 2020). Safari e colaboradores (2020) detectaram RNA do SARS-CoV-2 no TAV de pacientes infectados. Em comparação com o tecido adiposo subcutâneo (TAS), o TAV secreta níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias que estão envolvidas na tempestade de citocinas presente na COVID-19 (FAIN *et al.*, 2004). Além disso, a função endócrina do tecido adiposo, principalmente o TAV, encontra-se desregulada no contexto da obesidade, promovendo um estado de inflamação sistêmica (LANDECHO *et al.*, 2019).

O tamanho do TAV foi diretamente associado à resistência à insulina (HARDY *et al.*, 2012). O prejuízo no funcionamento da insulina repercute no sistema imune inato e adaptativo, gerando uma resposta menos efetiva frente à uma infecção viral (ZHOU *et al.*, 2019), o que pode agravar casos de COVID-19 em indivíduos obesos.

Os adipócitos também são responsáveis por secretar adipocinas que participam da regulação do metabolismo energético e da imunidade (KERSHAW & FLIER, 2004; SCHERER, 2006). Na obesidade, a secreção dessas adipocinas está alterada, principalmente, a leptina (OUCHI *et al.*, 2011).

2.3 LEPTINA

A leptina é um hormônio peptídico produzido e secretado quase que exclusivamente pelo tecido adiposo. Sua secreção apresenta um padrão circadiano com o pico entre meia noite e início da manhã. As concentrações plasmáticas deste hormônio apresentam diferenças conforme gênero, sendo maiores em mulheres do que em homens a partir da puberdade. Contudo, o principal fator que determina a liberação de leptina no organismo é a quantidade de tecido adiposo, sendo esta uma correlação positiva (ZHANG *et al.*, 2017).

De fato, a leptina exerce uma função importante no metabolismo energético, sinalizando para o sistema nervoso central o status das reservas de triglicerídeos do organismo (ALLISON *et al.*, 2014). A leptina é transportada na circulação de forma ligada ou livre, e é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. No núcleo arqueado do hipotálamo, há o chamado 'centro da alimentação', responsável pelo controle da fome e saciedade (CARON *et al.*, 2018).

Os neurônios presentes no centro de alimentação, especificamente neurônios POMC (pró-opiomelanocortina) e NPY/AGRP (neuropeptídeo Y/ peptídeo relacionado com a agouti) possuem receptores de leptina (LEPRs). Enquanto a leptina estimula a atividade dos neurônios POMC para a liberação de neurotransmissores anorexígenos, MSH (hormônio estimulador de melanócitos) e endorfina, ao mesmo tempo silencia os neurônios NPY/AGRP, inibindo o estímulo orexígeno (CARON *et al.*, 2018). Portanto, quanto mais tecido adiposo, maior a liberação e a sinalização da leptina, resultando em diminuição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético a longo prazo.

Na obesidade, a quantidade excessiva de tecido adiposo leva à secreção exacerbada de leptina, comprometendo a via de regulação da homeostase do peso corporal e comportamento alimentar devido à resistência à leptina (OBRADOVIC *et al.*, 2021). A hiperleptinemia sustentada desregula os sistemas imune inato e adaptativo (FRANCISCO *et al.*, 2018).

Os receptores da leptina também estão presentes na maioria das células imunes. A ligação leptina-receptor nessas células desencadeia a via do NF- κ B (fator nuclear kappa B), um complexo proteico que funciona como fator de transcrição especialmente em resposta a estímulos estressantes ao organismo, dessa forma favorecendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, IL-1 e IL-6.

Além disso, os adipócitos são responsáveis por cerca de um terço da IL-6 circulante, a principal citocina de fase aguda de inflamação (ABELLA *et al.*, 2017).

Dado o importante papel da leptina tanto no metabolismo energético quanto no sistema imune, é possível indagar se este hormônio estaria ocupando uma posição central no estado de hiperinflamação relacionado a tempestade de citocinas na COVID-19, visto a associação entre obesidade e pior prognóstico da doença em muitos estudos. Portanto, a hipótese deste trabalho é que a leptina pode funcionar como preditora da gravidade na infecção por SARS-CoV-2.

3 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto, uma maior compreensão quanto a progressão da COVID-19, bem como os fatores de risco para seu agravamento, é necessária para o desenvolvimento de abordagens eficazes de tratamento precoce, manejo de complicações associadas e recuperação dos pacientes infectados e hospitalizados.

Devido ao grande percentual de indivíduos obesos infectados, e mais importante, que apresentam formas moderadas e graves da doença, torna-se imprescindível a investigação de possíveis associações entre excesso de peso e prognóstico, considerando que tal mecanismo ainda não foi totalmente esclarecido. A elucidação do envolvimento da leptina no curso da COVID-19 pode prover ferramentas que auxiliem no plano terapêutico dos pacientes, bem como nos sistemas de saúde.

4 HIPÓTESES

Hipótese nula (H0)

A leptina não está associada ao agravamento de casos de COVID-19.

Hipótese alternativa (H1)

A leptina está associada ao agravamento de casos de COVID-19.

5 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Investigar o potencial da leptina como fator prognóstico da COVID-19.

Objetivos Específicos

- Associar valores de leptina de pacientes com COVID-19 com índice de massa corporal e variáveis de agravamento da doença
- Associar valores de índice de massa corporal de pacientes com COVID-19 com variáveis de agravamento da doença .

6 METODOLOGIA

6.1 AMOSTRA DO ESTUDO

O presente trabalho trata-se de um estudo observacional retrospectivo com participantes da coorte do Estudo Multicêntrico dos Fatores Preditivos de Mortalidade Hospitalar e Carga de Doença da Síndrome Respiratória Aguda Grave conduzida em hospitais de Santa Catarina, Brasil. A coorte foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa sob parecer 31384620.6.1001.5364 e 31384620.6.2002.5362 dos hospitais São José e Unimed Joinville, respectivamente. Os participantes ou representantes assinaram o termo de esclarecimento livre e esclarecido para serem incluídos no estudo.

Foram convidados à participação no estudo todos os pacientes acima de 18 anos de idade com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com teste positivo para o coronavírus 19 (RT-PCR ou teste rápido de antígeno) admitidos nos hospitais de forma consecutiva no período de junho a dezembro de 2020. Foram excluídos pacientes que apresentavam doenças crônicas graves (doença renal crônica em diálise, cirrose por hepatite C, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, insuficiência cardíaca grave, câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida), em uso de imunossupressores, em cuidados paliativos e/ou com expectativa de vida menor que 24 horas.

6.2 COLETA DE DADOS

Dados sociodemográficos (gênero, idade) e clínicos (tempo de internação, necessidade de ventilação mecânica, admissão na unidade de terapia intensiva, complicações cardiorrespiratórias, desfecho) foram coletados a partir dos prontuários, assim como medidas antropométricas de admissão (peso e altura), já aferidas na rotina hospitalar. O IMC foi calculado utilizando o peso corporal dividido pela altura ao quadrado.

6.3 ANÁLISE BIOQUÍMICA DE LEPTINA

Amostras de sangue do primeiro dia de internação também foram coletadas para posterior análise de biomarcadores. As concentrações de leptina foram determinadas usando um ensaio multiplex para quantificação de proteínas (Luminex, Thermo Fisher) conforme protocolo do fabricante. Resumidamente, as amostras de soro dos pacientes foram descongeladas e centrifugadas a 10000 x g por 5-10 minutos para homogeneização. Após acrescentar o *bead mix* nas placas e realizar o processo de dupla lavagem com tampão de lavagem (concentração 1x), a curva padrão e as amostras foram plaqueadas com tampão universal (concentração 1x). Depois de duas horas no agitador a 600 rpm à temperatura ambiente, foi feita a dupla lavagem. Os próximos passos consistiam em adicionar os anticorpos de detecção, a estreptavidina e o tampão de leitura, tendo entre eles a dupla lavagem e agitador por 30 minutos. Então, foi realizada a leitura da placa no instrumento xMAP previamente calibrado, verificado e configurado para os analitos de interesse.

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados usando o software SPSS versão 20 (IBM). A análise dos dados demográficos da amostra foi realizada utilizando valores de média e desvio padrão, levando em conta o máximo e o mínimo de diferença entre os valores. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelos testes U de Mann-Whitney ou testes de Kruskal-Wallis com testes post-hoc para ajuste da significância estatística. A regressão logística binária foi utilizada para avaliar a leptina e o IMC na predição de desfechos.

REFERÊNCIAS

ABELLA, Vanessa; SCOTECE, Morena; CONDE, Javier; PINO, Jesús; GONZALEZ-GAY, Miguel Angel; GÓMEZ-REINO, Juan J.; MERA, Antonio; LAGO, Francisca; GÓMEZ, Rodolfo; GUALILLO, Oreste. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. **Nature Reviews Rheumatology**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 100-109, 5 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.209>.

AL-BENNA, Sammy. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. **Obesity Medicine**, [S.L.], v. 19, p. 100283, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100283>.

ALLISON, Margaret B; MYERS, Martin G. Connecting leptin signaling to biological function. **Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 223, n. 1, p. 25-35, out. 2014. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/joe-14-0404>.

BAE, Sunga; KIM, So Ree; KIM, Mi-Na; SHIM, Wan Joo; PARK, Seong-Mi. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. **Heart**, [S.L.], v. 107, n. 5, p. 373-380, 17 dez. 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317901>.

BELTRÃO, Fabyan Esberard de Lima; BELTRÃO, Daniele Carvalhal de Almeida; CARVALHAL, Giulia; BELTRÃO, Fabyo Napoleão de Lima; AQUINO, Igor Motta de; BRITO, Thaise da Silva; PAULINO, Barbara Costa; AIRES, Elisa; VIEGAS, Diana; HECHT, Fabio. Low muscle mass and high visceral fat mass predict mortality in patients hospitalized with moderate-to-severe COVID-19: a prospective study. **Endocrine Connections**, [S.L.], v. 11, n. 10, p. 1-11, 1 out. 2022. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/ec-22-0290>.

BHATRAJU, Pavan K.; GHASSEMIEH, Bijan J.; NICHOLS, Michelle; KIM, Richard; JEROME, Keith R.; NALLA, Arun K.; GRENINGER, Alexander L.; PIPAVATH, Sudhakar; WURFEL, Mark M.; EVANS, Laura. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 21, p.

2012-2022, 21 maio 2020. Massachusetts Medical Society.
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2004500>.

BRASIL. Ministério da Saúde. "Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados." (2020).

CAI, Qingxian; HUANG, Deliang; OU, Pengcheng; YU, Hong; ZHU, Zhibin; XIA, Zhang; SU, Yinan; MA, Zhenghua; ZHANG, Yiming; LI, Zhiwei. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. **Allergy**, [S.L.], v. 75, n. 7, p. 1742-1752, 17 abr. 2020. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/all.14309>.

CARON, Alexandre; LEE, Syann; ELMQUIST, Joel K.; GAUTRON, Laurent. Leptin and brain–adipose crosstalks. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 153-165, 16 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2018.7>

CHAN, Jasper Fuk-Woo; YUAN, Shuofeng; KOK, Kin-Hang; TO, Kelvin Kai-Wang; CHU, Hin; YANG, Jin; XING, Fanfan; LIU, Jieling; YIP, Cyril Chik-Yan; POON, Rosana Wing-Shan. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10223, p. 514-523, fev. 2020. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9).

CHANNAPPANAVAR, Rudragouda; PERLMAN, Stanley. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. **Seminars In Immunopathology**, [S.L.], v. 39, n. 5, p. 529-539, 2 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.

CHEN, Lijuan; LOU, Jianghua; BAI, Yan; WANG, Meiyun. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. **American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 115, n. 5, p. 790-790, 20 mar. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000610>.

CHEN, Qingqing; ZHENG, Zhencang; ZHANG, Chao; ZHANG, Xijiang; WU, Huijuan; WANG, Jingdong; WANG, Shuwei; ZHENG, Cheng. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. **Infection**, [S.L.], v. 48, n. 4, p. 543-551, 28 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01432-5>.

CHUA, Marvin Wei Jie; ZHENG, Shuwei. Obesity and COVID-19: the clash of two pandemics. **Obesity Research & Clinical Practice**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 380-382, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2020.06.003>.

CLERKIN, Kevin J.; FRIED, Justin A.; RAIKHELKAR, Jayant; SAYER, Gabriel; GRIFFIN, Jan M.; MASOUMI, Amirali; JAIN, Sneha S.; BURKHOFF, Daniel; KUMARAIHAH, Deepa; RABBANI, Leroy. COVID-19 and Cardiovascular Disease. **Circulation**, [S.L.], v. 141, n. 20, p. 1648-1655, 19 maio 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.046941>.

D'SOUZA, Anna M.; NEUMANN, Ursula H.; GLAVAS, Maria M.; KIEFFER, Timothy J.. The glucoregulatory actions of leptin. **Molecular Metabolism**, [S.L.], v. 6, n. 9, p. 1052-1065, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2017.04.011>.

DEMEULEMEESTER, Fien; PUNDER, Karin de; VAN HEIJNINGEN, Marloes; VAN DOESBURG, Femke. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: a review. **Cells**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 933, 17 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells10040933>.

FAIN, John N.; MADAN, Atul K.; HILER, M. Lloyd; CHEEMA, Paramjeet; BAHOUTH, Suleiman W.. Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes from Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose

Tissues of Obese Humans. **Endocrinology**, [S.L.], v. 145, n. 5, p. 2273-2282, maio 2004. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-1336>.

FILIPPO, Luigi di; LORENZO, Rebecca de; SCIORATI, Clara; CAPOBIANCO, Annalisa; LORÈ, Nicola I.; GIUSTINA, Andrea; MANFREDI, Angelo A.; ROVERE-QUERINI, Patrizia; CONTE, Caterina. Adiponectin to leptin ratio reflects inflammatory burden and survival in COVID-19. **Diabetes & Metabolism**, [S.L.], v. 47, n. 6, p. 101268, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101268>.

FRANCISCO, Vera; PINO, Jesús; CAMPOS-CABALEIRO, Victor; RUIZ-FERNÁNDEZ, Clara; MERA, Antonio; GONZALEZ-GAY, Miguel A.; GÓMEZ, Rodolfo; GUALILLO, Oreste. Obesity, Fat Mass and Immune System: role for leptin. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 9, p. 1-20, 1 jun. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00640>.

FRÜHBECK, Gema; BUSETTO, Luca; DICKER, Dror; YUMUK, Volkan; GOOSSENS, Gijts H.; HEBEBRAND, Johannes; HALFORD, Jason G.C.; FARPOUR-LAMBERT, Nathalie J.; BLAAK, Ellen E.; WOODWARD, Euan. The ABCD of Obesity: an easo position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. **Obesity Facts**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 131-136, 2019. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000497124>.

GARG, Shikha; KIM, Lindsay; WHITAKER, Michael; O'HALLORAN, Alissa; CUMMINGS, Charisse; HOLSTEIN, Rachel; PRILL, Mila; CHAI, Shua J.; KIRLEY, Pam D.; ALDEN, Nisha B.. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. **Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report**, [S.L.], v. 69, n. 15, p. 458-464, 17 abr. 2020. Centers for Disease Control MMWR Office. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>.

GUO, Tao; FAN, Yongzhen; CHEN, Ming; WU, Xiaoyan; ZHANG, Lin; HE, Tao; WANG, Hairong; WAN, Jing; WANG, Xinghuan; LU, Zhibing. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019

(COVID-19). **Jama Cardiology**, [S.L.], v. 5, n. 7, p. 811, 1 jul. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.

GUZIK, Tomasz J; A MOHIDDIN, Saidi; DIMARCO, Anthony; PATEL, Vimal; SAVVATIS, Kostas; MARELLI-BERG, Federica M; MADHUR, Meena s; TOMASZEWSKI, Maciej; MAFFIA, Pasquale; D'ACQUISTO, Fulvio. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. **Cardiovascular Research**, [S.L.], v. 116, n. 10, p. 1666-1687, 30 abr. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.

HADJADJ, Jérôme; YATIM, Nader; BARNABEI, Laura; CORNEAU, Aurélien; BOUSSIER, Jeremy; SMITH, Nikaïa; PÉREÉ, Hélène; CHARBIT, Bruno; BONDET, Vincent; CHENEVIER-GOBEAUX, Camille. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, [S.L.], v. 369, n. 6504, p. 718-724, 7 ago. 2020. **American Association for the Advancement of Science (AAAS)**. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc6027>.

HALASZ, Geza; LEONI, Matteo L G; VILLANI, Giovanni Quinto; NOLLI, Massimo; VILLANI, Matteo. Obesity, overweight and survival in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: is there an obesity paradox? preliminary results from italy. *European Journal Of Preventive Cardiology*, [S.L.], v. 28, n. 9, p. 15-17, 8 jul. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1177/2047487320939675>.

HARDY, Olga T.; CZECH, Michael P.; CORVERA, Silvia. What causes the insulin resistance underlying obesity? **Current Opinion In Endocrinology, Diabetes & Obesity**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 81-87, abr. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/med.0b013e3283514e13>.

HIGHAM, Andrew; SINGH, Dave. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. **Obesity**, [S.L.], v. 28, n. 9, p. 1586-1589, 31 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22907>.

HIRANO, Toshio; MURAKAMI, Masaaki. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. **Immunity**, [S.L.], v. 52, n. 5, p. 731-733, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>.

HU, Ben; GUO, Hua; ZHOU, Peng; SHI, Zheng-Li. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 141-154, 6 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.

IACOBELLIS, Gianluca; MALAVAZOS, Alexis Elias; FERREIRA, Tanira. COVID-19 Rise in Younger Adults with Obesity: visceral adiposity can predict the risk. **Obesity**, [S.L.], v. 28, n. 10, p. 1795-1795, 2 set. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22951>.

JEONG, Yeon Joo; WI, Yu Mi; PARK, Hyunjin; LEE, Jong Eun; KIM, Si-Ho; LEE, Kyung Soo. Current and Emerging Knowledge in COVID-19. **Radiology**, [S.L.], v. 306, n. 2, p. 1-10, 1 fev. 2023. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.222462>.

JOHANSSON, Michael A.; QUANDELACY, Talia M.; KADA, Sarah; PRASAD, Pragati Venkata; STEELE, Molly; BROOKS, John T.; SLAYTON, Rachel B.; BIGGERSTAFF, Matthew; BUTLER, Jay C.. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-8, 7 jan. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>.

KALLIGEROS, Markos; SHEHADEH, Fadi; MYLONA, Evangelia K.; BENITEZ, Gregorio; BECKWITH, Curt G.; CHAN, Philip A.; MYLONAKIS, Eleftherios. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. **Obesity**, [S.L.], v. 28, n. 7, p. 1200-1204, 12 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22859>.

KASS, David A.. COVID-19 and Severe Obesity: a big problem?. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 173, n. 10, p. 840-841, 17 nov. 2020. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-5677>.

KINLEN, D; CODY, D; O'SHEA, D. Complications of obesity. Qjm: **An International Journal of Medicine**, [S.L.], v. 111, n. 7, p. 437-443, 24 jul. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcx152>.

KONTER, Jason M.; PARKER, Jennifer L.; BAEZ, Elizabeth; LI, Stephanie Z.; RANSCHT, Barbara; DENZEL, Martin; LITTLE, Frederic F.; NAKAMURA, Kazuto; OUCHI, Noriyuki; FINE, Alan. Adiponectin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury through Suppression of Endothelial Cell Activation. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 188, n. 2, p. 854-863, 15 jan. 2012. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1100426>.

KOOISTRA, Emma J.; NOOIJER, Aline H. de; CLAASSEN, Wout J.; GRONDMAN, Inge; JANSSEN, Nico A. F.; NETEA, Mihai G.; VEERDONK, Frank L. van de; HOEVEN, Johannes G. van Der; KOX, Matthijs. A higher BMI is not associated with a different immune response and disease course in critically ill COVID-19 patients. **International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 45, n. 3, p. 687-694, 25 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-021-00747-z>.

LANDECHO, Manuel F.; TUERO, Carlota; VALENTÍ, Víctor; BILBAO, Idoia; LAHIGUERA, Magdalena de; FRÜHBECK, Gema. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. **Nutrients**, [S.L.], v. 11, n. 11, p. 2664-2680, 5 nov. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11112664>.

LANDECHO, Mf; MARIN-OTO, M; RECALDE-ZAMACONA, B; BILBAO, I; FRÜHBECK, Gema. Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections – Covid-19 as a case study. **European Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 91, p. 3-9, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.031>.

LI, Bo; YANG, Jing; ZHAO, Faming; ZHI, Lili; WANG, Xiqian; LIU, Lin; BI, Zhaohui; ZHAO, Yunhe. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical Research In Cardiology**, [S.L.], v. 109, n. 5, p. 531-538, 11 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.

LI, Meng-Yuan; LI, Lin; ZHANG, Yue; WANG, Xiao-Sheng. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infectious Diseases Of Poverty**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-7, 28 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.

LIANG, Wenhua; GUAN, Weijie; CHEN, Ruchong; WANG, Wei; LI, Jianfu; XU, Ke; LI, Caichen; AI, Qing; LU, Weixiang; LIANG, Hengrui. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in china. **The Lancet Oncology**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 335-337, mar. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30096-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30096-6).

LIU, Peter P.; BLET, Alice; SMYTH, David; LI, Hongliang. The Science Underlying COVID-19. **Circulation**, [S.L.], v. 142, n. 1, p. 68-78, 7 jul. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.047549>.

LIU, Yingxia; ZHANG, Cong; HUANG, Fengming; YANG, Yang; WANG, Fuxiang; YUAN, Jing; ZHANG, Zheng; QIN, Yuhao; LI, Xiaoyun; ZHAO, Dandan. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. **National Science Review**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 1003-1011, 9 mar. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/nsr/nwaa037>.

MONTAZERSAHEB, Soheila; KHATIBI, Seyed Mahdi Hosseiniyan; HEJAZI, Mohammad Saeid; TARHRIZ, Vahideh; FARJAMI, Afsaneh; SORBENI, Faramarz Ghasemian; FARAHZADI, Raheleh; GHASEMNEJAD, Tohid. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. **Virology Journal**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-15, 26 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>.

MUSCOGIURI, Giovanna; PUGLIESE, Gabriella; BARREA, Luigi; SAVASTANO, Silvia; COLAO, Annamaria. Commentary: obesity. **Metabolism**, [S.L.], v. 108, p. 154251, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154251>.

O'ROURKE, Robert W.; LUMENG, Carey N.. Pathways to Severe COVID-19 for People with Obesity. **Obesity**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 645-653, 23 mar. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.23099>.

OBRADOVIC, Milan; SUDAR-MILOVANOVIC, Emina; SOSKIC, Sanja; ESSACK, Magbubah; ARYA, Swati; STEWART, Alan J.; GOJOBORI, Takashi; ISENOVIC, Esmā R.. Leptin and Obesity: role and clinical implication. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 12, p. 1-14, 18 maio 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>.

OUCHI, Noriyuki; PARKER, Jennifer L.; LUGUS, Jesse J.; WALSH, Kenneth. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 85-97, 21 jan. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2921>.

OUDIT, Gavin Y.; WANG, Kaiming; VIVEIROS, Anissa; KELLNER, Max J.; PENNINGER, Josef M.. Angiotensin-converting enzyme 2—at the heart of the COVID-19 pandemic. **Cell**, [S.L.], v. 186, n. 5, p. 906-922, mar. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.039>.

PEREIRA, Sandra; CLINE, Daemon L; GLAVAS, Maria M; COVEY, Scott D; KIEFFER, Timothy J. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. **Endocrine Reviews**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 1-28, 5 nov. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnaa027>.

PIJLS, Bart G; JOLANI, Shahab; ATHERLEY, Anique; DERCKX, Raissa T; DIJKSTRA, Janna I R; FRANSSEN, Gregor H L; HENDRIKS, Stevie; RICHTERS, Anke; VENEMANS-JELLEMA, Annemarie; ZALPURI, Saurabh. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. **Bmj Open**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-17, jan. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>.

QI, Yong; XIE, Minghong; WEI, Li; HOU, Guangjie. Insulin resistance exacerbates lung inflammation in obese patients via PI3K/Akt signaling pathway. **Allergy And**

Immunology, [S.L.], p. 1-1, 28 set. 2019. European Respiratory Society. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.pa3343>.

SAFARI, Saeed; KEYVANI, Hossein; ALAMDARI, Nasser Malekpour; DEHGHANIAN, Amin; HASHEMI, Melika Razavi; HONAR, Behzad Nemati; AMINIAN, Ali. Abdominal Surgery in Patients With COVID-19. **Annals Of Surgery**, [S.L.], v. 272, n. 3, p. 253-256, 16 jun. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/sla.00000000000004165>.

SALES-PERES, Silvia Helena de Carvalho; AZEVEDO-SILVA, Lucas José de; BONATO, Rafaela Carolina Soares; SALES-PERES, Matheus de Carvalho; PINTO, Ana Carolina da Silvia; SANTIAGO JUNIOR, Joel Ferreira. Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness and ICU admitted: meta-analysis of the epidemiological evidence. **Obesity Research & Clinical Practice**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 389-397, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.007>.

SANTARPIA, Joshua L. *et al.* Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-8, 29 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-69286-3>.

SCHULTZE, Joachim L.; ASCHENBRENNER, Anna C.. COVID-19 and the human innate immune system. **Cell**, [S.L.], v. 184, n. 7, p. 1671-1692, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.029>.

SHARMA, Anshika; FAROUK, Isra Ahmad; LAL, Sunil Kumar. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. **Viruses**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 202, 29 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v13020202>.

SILVA, Juan Carlo Santos e; VASCONCELOS, Amanda Pereira; NOMA, Isabella Harumi Yonehara; NORONHA, Natália Yumi; AQUINO, Rodrigo; GIDDALURU, Jeevan; DURÃO, Luiz; COSTA-MARTINS, André Guilherme; SCHUCH, Viviane; MORAES-VIEIRA, Pedro M.. Gene signatures of autopsy lungs from obese patients with

COVID-19. **Clinical Nutrition Espen**, [S.L.], v. 44, p. 475-478, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.05.004>.

SIMONNET, Arthur; CHETBOUN, Mikael; POISSY, Julien; RAVERDY, Violeta; NOULETTE, Jerome; DUHAMEL, Alain; LABREUCHE, Julien; MATHIEU, Daniel; PATTOU, Francois; JOURDAIN, Merce. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity**, [S.L.], v. 28, n. 7, p. 1195-1199, 10 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22831>.

TERÁN-CABANILLAS, Elí; HERNÁNDEZ, Jesús. Role of Leptin and SOCS3 in Inhibiting the Type I Interferon Response During Obesity. **Inflammation**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 58-67, 4 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-016-0452-x>.

TERAN-CABANILLAS, Eli; MONTALVO-CORRAL, Maricela; CAIRE-JUVERA, Graciela; MOYA-CAMARENA, Silvia Y.; HERNÁNDEZ, Jesús. Decreased interferon- α and interferon- β production in obesity and expression of suppressor of cytokine signaling. **Nutrition**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 207-212, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.04.019>.

TURCO, Serena del; VIANELLO, Annamaria; RAGUSA, Rosetta; CASELLI, Chiara; BASTA, Giuseppina. COVID-19 and cardiovascular consequences: is the endothelial dysfunction the hardest challenge?. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 196, p. 143-151, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.039>.

WAN, Suxin; XIANG, Yi; FANG, Wei; ZHENG, Yu; LI, Boqun; HU, Yanjun; LANG, Chunhui; HUANG, Daoqiu; SUN, Qiuyan; XIONG, Yan. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 92, n. 7, p. 797-806, abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25783>.

WANG, Chen; HORBY, Peter W; HAYDEN, Frederick G; GAO, George F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10223, p. 470-473, fev. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30185-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30185-9).

WANG, Dawei; HU, Bo; HU, Chang; ZHU, Fangfang; LIU, Xing; ZHANG, Jing; WANG, Binbin; XIANG, Hui; CHENG, Zhenshun; XIONG, Yong. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, [S.L.], v. 323, n. 11, p. 1061, 17 mar. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

WAUMAN, Joris; ZABEAU, Lennart; TAVERNIER, Jan. The Leptin Receptor Complex: heavier than expected?. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 8, p. 1-20, 21 fev. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2017.00030>.

WHO. World Health Organization. Body mass index - BMI. Disponível em: <<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>>. Acesso em: 31 de outubro de 2021.

WHO. World Health Organization. Obesity and Overweight. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 29 de setembro de 2021.

World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19—11 March 2020. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (acesso em 17 de fevereiro de 2023).

Worldometer. Wuhan Coronavirus Outbreak in Brazil. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/brazil/> (acesso em 20 de janeiro de 2023).

Worldometer. Wuhan Coronavirus Outbreak. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (acesso em 20 de janeiro de 2023).

ZHANG, Jin-Jin; DONG, Xiang; CAO, Yi-Yuan; YUAN, Ya-Dong; YANG, Yi-Bin; YAN, You-Qin; AKDIS, Cezmi A.; GAO, Ya-Dong. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, [S.L.], v. 75, n. 7, p. 1730-1741, 27 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/all.14238>.

ZHANG, Jin-Jin; DONG, Xiang; LIU, Guang-Hui; GAO, Ya-Dong. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 90-107, 19 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>.

ZHANG, Jingcheng; WANG, Saibin; XUE, Yadong. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 92, n. 6, p. 680-682, 12 mar. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25742>.

ZHANG, Yiyi; CHUA, Streamson. Leptin Function and Regulation. **Comprehensive Physiology**, [S.L.], p. 351-369, 12 dez. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c160041>.

ZHOU, Wenyu; SAILANI, M. Reza; CONTREPOIS, Kévin; ZHOU, Yanjiao; AHADI, Sara; LEOPOLD, Shana R.; ZHANG, Martin J.; RAO, Varsha; AVINA, Monika; MISHRA, Tejaswini. Longitudinal multi-omics of host–microbe dynamics in prediabetes. **Nature**, [S.L.], v. 569, n. 7758, p. 663-671, maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1236-x>.