

A OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA ÓBITO EM PACIENTES INTERNADOS NA UTI COVID-19 EM UM HOSPITAL PARTICULAR DO OESTE DO PARANÁ

CARBONERA, Pedro Henrique¹
WEIRICH, Lais Canevese²
COSTA, Ramiro Augusto Martins da³
GOMES, Ellen Carolina Zawoski⁴

RESUMO

O presente projeto teve como objetivo analisar o impacto da obesidade na evolução clínica de pacientes com COVID-19 internados na unidade intensiva de um hospital particular do oeste do Paraná. Trata-se de um estudo retrospectivo de análise qualitativa e quantitativa por meio da análise dos prontuários médicos eletrônicos. Fizeram parte do estudo 70 pacientes, sendo eles, 35 com característica de peso para eutrofia e 35 para obesidade. Dentre os não obesos, o desfecho para óbito foi de 60% comparado com 71% dos obesos. Quanto ao sexo, mulheres não obesas tiveram mais desfechos favoráveis quando comparado com obesas ou com homens. Para o grupo não obeso, as maiores faixas etárias foram as que tiveram maior número de desfechos negativos. Quanto a presença de comorbidades, o grupo com obesidade apresentou distribuição homogênea na quantidade de óbitos independentemente da quantidade de comorbidades subjacente. Já o grupo não obeso demonstrou uma relação direta entre o número de comorbidades e a taxa de óbitos. Quando comparado o percentual de óbito segundo a distribuição do IMC foi visualizada diferença significativa na qual, quanto menor o IMC menor foi o percentual de óbito. Neste contexto, o presente estudo revela que pacientes com obesidade tiveram maior percentual de desfecho negativos (óbito) com relação à população eutrófica.

PALAVRAS-CHAVE: Pandemia. Obesidade. Prognóstico.

OBESITY AS A RISK FACTOR FOR DEATH IN PATIENTS HOSTED IN THE COVID-19 ICU IN A PRIVATE HOSPITAL IN THE WEST OF PARANÁ

ABSTRACT

The present project aimed to analyze the impact of obesity on the clinical evolution of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit of a private hospital in western Paraná. This is a retrospective study of qualitative and quantitative analysis through the analysis of electronic medical records. 70 patients took part in the study, 35 with weight characteristics for eutrophy and 35 for obesity. Among the non-obese, the outcome of death was 60% compared with 71% of the obese. As for gender, non-obese women had more favorable outcomes when compared to obese or men. For the non-obese group, the highest age groups were those with the highest number of negative outcomes. As for the presence of comorbidities, the group with obesity had a homogeneous distribution in the number of deaths regardless of the number of underlying comorbidities. The non-obese group, on the other hand, demonstrated a direct relationship between the number of comorbidities and the death rate. When comparing the percentage of death according to BMI distribution, a significant difference was seen, in which the lower the BMI, the lower the percentage of death. In this context, the present study suggests that patients with obesity had a higher percentage of negative outcomes (death) in relation to the eutrophic population. Thus, other studies should be designed to study the influence of obesity on other pathological processes and sociocultural, economic and educational measures should be implemented to prevent the general population from developing obesity.

KEYWORDS: Pandemic. Obesity. Prognosis.

1. INTRODUÇÃO

¹ Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: phcarbonera@minha.fag.edu.br

² Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: Laisweirich@hotmail.com

³ Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: ramiroaugusto.costa16@gmail.com

⁴ Mestre. Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: carolinazawoski@fag.edu.br

Declarada pandemia em 11 de março de 2020, a doença SARS-CoV-2 (popularmente conhecida como COVID-19) permanece como uma questão a ser resolvida. Sua transmissão rápida, progressividade e alta taxa de letalidade afetaram o bem-estar social e a economia global. Em março de 2022, o total de casos confirmados de coronavírus globalmente atingiu 4,4 bilhões, juntamente com 6 milhões de mortes (OWD, 2022).

O prognóstico da COVID-19 tem sido consistentemente relatado piorar na idade avançada e com a presença de outras comorbidades, como hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares e diabetes *mellitus*. No entanto, a crescente taxa de hospitalização tem sido relatada estar associada também à obesidade, condição de excesso de tecido adiposo. Dessa forma, a crescente prevalência da obesidade em todo o mundo aumentou a preocupação sobre seu impacto adicional para agravar essa pandemia (YU *et al.*, 2022).

A obesidade é uma condição de inflamação crônica e redução da resposta imunológica, aumentando a suscetibilidade do indivíduo a infecções. Portanto, essa evidência sugere que a obesidade pode ser fator de risco independente para má progressão da COVID-19 (PIETRI *et al.*, 2021). No entanto, até o presente momento, nenhum estudo correlacionou o prognóstico e a evolução clínica de pacientes com obesidade e COVID-19 na cidade de Cascavel/Paraná. Assim, este trabalho teve por objetivo analisar o impacto da obesidade na evolução clínica negativa (óbito) de pacientes com COVID-19 internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital particular do oeste do Paraná.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

As manifestações da COVID-19 incluem um espectro de doenças, desde infecção assintomática até pneumonia grave, síndrome do desconforto respiratório adulto/agudo (SDRA) e até o óbito. Isso fez com que pesquisadores médicos identificassem fatores de risco relacionados à gravidade da COVID-19. Doenças preexistentes, como hipertensão (HAS), doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas ou câncer foram identificadas como fatores de risco para o desenvolvimento de quadros graves da COVID-19. Todavia, recentemente, a obesidade foi proposta como um fator de risco independente significativo para o agravamento da COVID-19 (YU *et al.*, 2021).

A prevalência de obesidade aumentou recentemente em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento e dobrou em 73 países desde 1980. Estima-se que a prevalência de obesidade seja de cerca de 12% (603,7 milhões) entre adultos e 5% entre crianças (107,7 milhões) em todo o

mundo. Esse aumento global da prevalência de obesidade mostra a necessidade de maior avaliação desse possível fator de risco (PIETRI *et al.*, 2021).

Os efeitos da obesidade no sistema respiratório têm sido observados desde muito antes. Avicena, o famoso médico persa, reconhecia a obesidade como um distúrbio médico e, em seu livro intitulado *Canon of Medicine*, referiu-se aos problemas respiratórios de pacientes obesos. A associação entre obesidade e pior prognóstico nas infecções por vírus respiratórios também foi observada na pandemia de influenza “espanhola” de 1918. Além disso, durante a pandemia de H1N1 de 2009, a obesidade foi considerada um fator de risco independente para doença grave ou complicações (MIZUMOTO *et al.*, 2020).

Surpreendentemente, evidências de nível 1 suportam uma associação de obesidade com melhor prognóstico em pacientes com SDRA. No entanto, estudos anteriores quebraram esse paradoxo em pacientes com COVID-19. Esses resultados e experimentos com outras infecções respiratórias virais reforçam a necessidade de mais pesquisas sobre esse possível fator de risco (WU *et al.*, 2020).

Crescente corpo de evidências mostra que a obesidade influencia a gravidade e os resultados da COVID-19. Relatório recente divulgado pelo Centro Nacional de Auditoria e Pesquisa de Cuidados Intensivos mostrou que 39,3% dos 9.949 pacientes criticamente doentes com COVID-19 eram obesos, superior à prevalência de 31,8% na população geral britânica de idade e sexo. Além disso, a razão de risco na análise de sobrevivência aumentou ligeiramente acima de 1, quando o IMC subiu acima de 30 (ZHOU *et al.*, 2020).

Outros estudos também tiveram resultados semelhantes. Pesquisa realizada com 4.103 pacientes diagnosticados com COVID-19 em Nova York considerou o IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ como o preditor mais significativo de hospitalização após a idade. Além disso, estudo realizado em 383 pacientes na China mostrou que pacientes obesos tinham um risco 2,42 vezes maior de pneumonia grave em comparação com pacientes com peso normal, mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão. Em estudo realizado com 770 pacientes com COVID-19 em Nova York descobriu que pacientes com obesidade eram mais propensos a apresentar sintomas evidentes e tinham risco duas vezes maior de internação na UTI ou morte em comparação com pacientes com peso normal. Além disso, um estudo da China estabeleceu que 88,24% dos não sobreviventes da COVID-19 tinham IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ conforme descrito por Parhizkar e colaboradores 2020 (PARHIZKAR *et al.*, 2020).

A ventilação mecânica, além da internação na UTI, é considerada um dos mais importantes indicadores de doença grave. Um pequeno estudo em Seattle mostrou que 85% dos pacientes obesos necessitam de ventilação mecânica. Outros estudos confirmaram a maior necessidade de ventilação mecânica em pacientes obesos. Um estudo com 124 pacientes com COVID-19 internados na UTI

de um hospital universitário em Lille, França, relatou necessidade de intubação 7,36 vezes maior em pacientes com IMC > 35 (85,7% deles) em comparação com aqueles com IMC < 25 kg/m², independente de outras comorbidades. Obesidade (IMC ≥ 30) e obesidade grave (IMC ≥ 35) foram encontradas em 47,6% e 28,2% dos casos (RYAN *et al.*, 2020). Essas diferenças podem ocorrer devido à menor prevalência de obesidade na área de Lyon e diferentes protocolos de tratamento. No entanto, a necessidade de ventilação mecânica foi maior em pacientes obesos (IMC ≥ 35 kg/m²) em comparação com pacientes magros (81,8% e 41,9%, respectivamente). Além disso, outro estudo em 92 pacientes com pneumonia associada à COVID-19 na Itália demonstrou que a obesidade está ligada a maior necessidade de ventilação assistida (ventilação mecânica ou não invasiva) e admissão na UTI, como dois importantes indicadores de gravidade da doença, após ajuste para outros variáveis. Este estudo relatou internação em unidade respiratória intensiva ou semi-intensiva e mortalidade em 41,3 e 47,4% dos pacientes obesos. No entanto, neste estudo, os pacientes obesos não apresentaram taxas de mortalidade significativamente maiores (CESARE *et al.*, 2016).

A obesidade pode levar ao desenvolvimento de quadros graves da COVID-19 em pacientes jovens e idosos, mas a obesidade em idosos pode ser acompanhada outras comorbidades, por exemplo o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) que é observado com frequência em indivíduos com 65 anos. O conteúdo de tecido adiposo relativo aumenta e a massa muscular diminui em indivíduos mais velhos, mesmo em não obesos, especialmente em pacientes com doenças respiratórias e cardíacas. Além disso, foi demonstrado que o risco de internação na UTI em pacientes obesos é maior do que em indivíduos magros em todas as faixas etárias (AFSHIN *et al.*, 2017).

O tecido adiposo, como reservatório viral, pode tornar a disseminação do vírus mais longa em pacientes obesos. Esse padrão também foi observado na infecção por influenza. Mais especificamente, esta doença em pacientes obesos foi mais contagiosa devido à disseminação mais prolongada do vírus, um nível mais baixo de interferon e uma relação positiva da obesidade com a carga viral no ar exalado. A eliminação viral também é prolongada em pacientes obesos devido à resposta imune prejudicada, particularmente ativação de macrófagos reduzida e respostas prejudicadas das células B e T (PARHIZKAR *et al.*, 2020).

Muitos países enfrentam um fardo pesado da pandemia de COVID-19 no sistema de saúde. A obesidade e o fardo pesado associado à COVID-19 têm relação bilateral. Pacientes obesos necessitam de mais leitos de UTI e, devido à pandemia, muitos leitos de UTI estão ocupados. Ao contrário, a alta prevalência de obesidade em uma população pode levar à falta de leitos de UTI. Além disso, a escassez de leitos bariátricos e a dificuldade de posicionamento e transporte tornam mais onerosos os enfermeiros e outros profissionais de saúde (SOARES *et al.*, 2020).

Os requisitos apropriados para pacientes obesos são frequentemente escassos em muitos

hospitais, por exemplo, máquinas de tomografia computadorizada (TC) que não são capazes de acomodar o peso dos pacientes obesos. Além desses limites de peso em máquinas de TC, o diagnóstico baseado em ultrassonografia pulmonar é mais difícil em pacientes obesos. Esses desafios dificultam o diagnóstico precoce em pacientes obesos. Vale ressaltar que a intubação difícil devido ao tecido adiposo adicional na laringe e a difícil inserção de cateteres são outros fatores que tornam o manejo de pacientes obesos tão desafiador (RICHARDSON *et al.*, 2020).

Além do mais, a ventilação prejudicada da base dos pulmões em pacientes obesos pode resultar em redução da saturação de oxigênio do sangue. As zonas pulmonares inferiores têm maior perfusão devido à gravidade. No entanto, essas zonas não são bem ventiladas porque a capacidade residual funcional dos indivíduos obesos está próxima do seu volume residual. Essa incompatibilidade ventilação-perfusão pode levar a menor pressão parcial de oxigênio (PO₂). Além disso, pacientes obesos necessitam de maior consumo de oxigênio para atingir esta menor PO₂; assim, a maior necessidade de oxigênio e hipóxia em pacientes obesos podem levar à exacerbação dos problemas de oxigenação (RYAN *et al.*, 2020).

A obesidade pode prejudicar o sistema imunológico de várias maneiras. De experiências anteriores, sabemos que a resposta de anticorpos à vacina contra influenza foi reduzida em indivíduos obesos, e seu risco de infecção foi o dobro daqueles indivíduos magros. Além disso, em estudos com animais, a gravidade e a duração da infecção viral foram maiores em animais obesos (LAGI *et al.*, 2020).

O equilíbrio entre as citocinas é necessário para resposta imune adequada. No entanto, o estado pró-inflamatório em pacientes obesos interrompe esse equilíbrio essencial. Esse estado pode ser devido à secreção inadequada de adipocinas e citocinas como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa pelos adipócitos em condições hipóxicas (MIZUMOTO *et al.*, 2020). Estudo anterior mostrou que a IL-6 é fator de risco independente para o desenvolvimento de COVID-19 grave, e o tecido adiposo é uma das principais fontes de secreção de IL-6. A criação de uma alça de inflamação auto-regenerativa neste estado pró-inflamatório pelo recrutamento de células imunes (macrófagos, células T e células B) prejudica o sistema imunológico. Nesse estado, a infecção viral pode simplesmente iniciar a resposta imune prejudicada, levando a elevado número de citocinas por superprodução de citocinas pró-inflamatórias. A tempestade de citocinas pode levar à hiperpermeabilidade vascular e falência de múltiplos órgãos observada em casos graves de COVID-19. No modelo humano, estudos mostraram que a IL-6 é responsável pela ativação de múltiplas vias de citocinas neste estado pró-inflamatório (ZHOU *et al.*, 2020).

A obesidade pode levar à incoordenação das respostas imunes inatas e adaptativas pela

ruptura da integridade do tecido linfóide e alterações no desenvolvimento e atividade dos leucócitos (WU *et al.*, 2020). Em particular, o comprometimento das células T de memória CD8⁺ foi observado em pacientes obesos vacinados contra influenza e considerados como a principal causa de sua fraca resposta de anticorpos à vacina. A diminuição na ativação de macrófagos devido ao estado pró-inflamatório foi considerada outra causa dessa resposta inadequada. Além disso, o comprometimento das células T de memória pode levar a mais danos nos tecidos durante o desafio da infecção viral. Além disso, estudo em Wuhan mostrou que pacientes com COVID-19 grave tinham menos memória e células T reguladoras (RYAN *et al.*, 2020).

A leptina é uma citocina derivada do tecido adiposo que sinaliza ao corpo para interromper o consumo calórico. Além disso, a leptina desempenha papel essencial na maturação, desenvolvimento e função dos linfócitos B. Tal função em indivíduos obesos é prejudicada. Surpreendentemente, os níveis séricos de leptina foram muito elevados em pacientes obesos devido à resistência à leptina (assim como a resistência à insulina no DM2), e essa resistência à leptina foi associada à gravidade da doença na influenza H1N1 (ZHOU *et al.*, 2020).

O sistema complemento é ativado inadequadamente em pacientes obesos. Essa reação exagerada é um dos possíveis mecanismos da reação imunológica prejudicada ao SARS-CoV-2. Em estudo realizado em SARS-CoV, camundongos deficientes em C3 tiveram melhor função respiratória e concentrações reduzidas de IL-6. Os tecidos adiposos viscerais, como o tecido adiposo epicárdico e o tecido adiposo ectópico no espaço alveolar, podem desempenhar papel significativo na doença grave, expressando alto nível de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) (YU *et al.*, 2021).

Contudo, considerando a imunossupressão em indivíduos obesos; considerando que estes indivíduos são mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças respiratórias e, conseqüentemente ao desenvolvimento de quadros mais graves da COVID-19 e possível óbito; considerando que muitos hospitais não possuem equipamentos adequados para o manejo de pacientes obesos, faz-se necessário o desenvolvimento deste estudo, afim de analisar o desfecho clínico de pacientes obesos com diagnóstico positivo para COVID-19. Dessa forma, além de sensibilizar a população, para melhor controle da obesidade, será possível elaborar plano de trabalho para melhor manejo de pacientes em de centros de saúde.

3. METODOLOGIA

Trata-se de estudo retrospectivo de análise qualitativa e quantitativa (PRODANOV & FREITAS, 2013), realizado no período de Outubro de 2022 a Novembro de 2022, com avaliação dos prontuários médicos de pacientes em cuidado crítico atendidos em hospital de ensino privado no município de Cascavel/PR. Foram utilizados prontuários eletrônicos (sistema Tazy®) de pacientes da UTI adulta do hospital São Lucas de Cascavel internados no período pré-vacinação, de março de 2020 a março de 2021, sendo incluídos os pacientes maiores de 18 anos de ambos os sexos que tiveram resultado positivo para COVID-19, e que esta doença tenha sido o motivo do internamento. Da amostra total foram coletados dados de 35 pacientes com IMC entre 18,6 e 24,9 denominado grupo não obeso e 35 pacientes com IMC entre 30 e 40 (grupo obeso). Os dados foram coletados por ordem cronológica de internação sendo coletados os dados até que o número de 35 pacientes por grupo fora completado. A coleta de dados ocorreu apenas após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, sob CAAE nº 51269021.9.0000.5219 e parecer nº 5.038.489. Foram contabilizados dados sociodemográficos da população, desfecho clínico, presença de comorbidades, número de medicamentos de uso contínuo (MUC) e tempo de internamento na UTI. Para o grupo com IMC superior a 30 foram consideradas as comorbidades além da própria obesidade. Os dados foram tabulados em Planilha do Microsoft Excel® e demonstrados na forma de figuras e tabelas por meio de estatística descritiva. A análise estatística foi realizada por meio do programa *Statistica 7.0*®. Comparações matriciais foram realizadas por meio do teste do Qui-Quadrado. As variações dos parâmetros dentro de um grupo foram comparadas pela Análise de Variância (ANOVA) de uma via e entre dois grupos por meio da ANOVA de duas vias. Significância estatística foi dada se $p < 0.05$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o estudo foram coletados dados de 70 pacientes, sendo eles, 35 com característica de peso para eutrofia e 35 para obesidade. Para estes pacientes foi analisado o número de óbitos, a média da idade, das comorbidades, dos medicamentos de uso contínuo e tempo de internamento na UTI. Os dados são demonstrados na tabela 1. Com relação a características sociodemográficas 61 (87%) da população possuía pele branca e 9 (13%) parda. Destes 86% da população branca e 44% da população parda foram a óbito. Do total de pacientes 3 (4%) estavam na UTI por internação particular, 38 (54%) eram portadores de algum convênio de saúde e 29 (42%) foram hospitalizados por meio do SUS. Com relação a este quesito, não houve diferença entre os grupos com relação ao

número de óbitos, ou seja, a condição econômica do paciente não influenciou em seu desfecho clínico.

Tabela 1. Resumo das características da população internada na UTI COVID de um hospital do Oeste do Paraná.

	N	Óbitos	Idade	Comorbidades	MUC	Dias	IMC
Não obesos	35	21	60,7	3,45	3,4	6,7	23,6
Obesos	35	25	57,60	1,11	1,17	7,74	33,50
		<i>p=0,1</i>	<i>p=0,2</i>	<i>p=0,03</i>	<i>p=0,04</i>	<i>p=0,09</i>	

Fonte: Os autores. N= tamanho amostral. Óbitos = número de pacientes que foram a óbito. Idade, comorbidades, MUC, dias e IMC = média dos valores do tamanho amostral. MUC = número de medicamentos de uso contínuo. IMC = índice de massa corpórea em kg/m². Análise estatística por teste do Qui-Quadrado comparando pacientes não obesos com obesos.

Conforme pode ser visualizado na tabela 1, a média para IMC foi de 23,6 entre os não obesos e 33,5 entre os obesos. Embora dentre a população obesa o percentual de óbitos tenha sido 10% maior, a análise estatística não revelou diferença significativa. Dentre os não obesos, o desfecho para óbito foi de 60% (n=21) comparado com 71% (25) dos obesos. Provavelmente a falta de diferença estatística se deu pela pequena parcela amostral (35) em cada grupo. Com relação a média da idade não houve diferença entre os grupos, sendo elas de 60,7 e 57,6 anos, sendo a população obesa a mais jovem. Para o tempo de internamento na UTI a análise estatística não mostrou diferença, sendo que os não obesos ficaram em média 6,7 dias e os obesos 7,74 dias.

Outros estudos também tiveram resultados semelhantes. Pesquisa realizada com 4.103 pacientes diagnosticados com COVID-19 em Nova York considerou o IMC > 40 kg/m² como o preditor mais significativo de hospitalização após a idade. Além disso, estudo realizado em 383 pacientes na China mostrou que pacientes obesos tinham risco 2,42 vezes maior de pneumonia grave em comparação com pacientes com peso normal, mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão (SIMONNET *et al.*, 2020). Em estudo realizado com 770 pacientes com COVID-19 em Nova York descobriu que pacientes com obesidade eram mais propensos a apresentar sintomas evidentes e tinham risco duas vezes maior de internação na UTI ou morte em comparação com pacientes com peso normal. Além disso, um estudo da China estabeleceu que 88,24% dos não sobreviventes da COVID-19 tinham IMC > 25 kg/m² conforme descrito por Parhizkar e colaboradores 2020 (TAMARA *et al.*, 2020).

A obesidade tem efeitos prejudiciais na mecânica respiratória e na fisiologia e anatomia da função respiratória superior, afetando diretamente a função respiratória de pacientes com obesidade. Este processo leva ao aumento da resistência das vias aéreas, diminuição da musculatura

respiratória, redução do volume pulmonar e comprometimento das trocas gasosas nos pacientes. No entanto, como o SARS-CoV-2 é um vírus que ataca principalmente o sistema respiratório, o estado de obesidade dos pacientes prejudicará ainda mais sua função respiratória durante uma infecção por COVID-19 e pode até colocá-los em risco de complicações pulmonares, levando a um pior prognóstico (SATTAR *et al.*, 2020).

A recuperação dos pacientes com COVID-19 representa a regressão gradual dos sintomas clínicos e dos sinais do corpo. O tempo necessário para a recuperação não está apenas intimamente relacionado à gravidade da COVID-19, mas também influencia a disseminação do vírus e a carga econômica adicional, na qual a obesidade pode desempenhar um papel importante. Em uma pequena amostra (n=34) estudo em Israel (DICKER *et al.*, 2020), os pesquisadores usaram resultados negativos de dois dos três genes (gene da proteína do envelope (E), gene da polimerase de RNA dependente de RNA (RdRP) e gene do nucleocapsídeo (N)) medidos por RT-PCR como critérios para a recuperação do paciente. Os pacientes com obesidade tiveram tempo médio de internação hospitalar maior do que os pacientes sem obesidade (20,6 vs 16,0 dias), sugerindo que o tempo de recuperação de pacientes com COVID-19 com obesidade pode ser diferente de pacientes com peso normal, com maior tempo de alta. Também prova de outra perspectiva que os pacientes com obesidade têm uma carga viral mais alta e resposta antiviral mais lenta, afetando assim a progressão da doença do COVID-19. Evidências mais fortes vieram de um estudo de coorte pareado em Wenzhou, China. Em um grupo de 75 pacientes pareados aleatoriamente por idade e sexo, a análise constatou que os pacientes com obesidade tiveram internações hospitalares significativamente mais longas (23 x 18 dias, $p = 0,037$) e proporção maior de COVID-19 grave (33,3% x 14,7 %, $p = 0,007$) do que pacientes sem obesidade, com claro efeito dose (GAO *et al.*, 2020). A extensão foi ainda mais pronunciada em outro estudo na Itália (21 ± 8 vs 13 ± 8 dias, $p = 0,0008$) (MORICONI *et al.*, 2020).

Quanto a presença de comorbidades e MUC nos grupos estudados, observa-se diferença significativa, na qual, embora significativamente obesos e não obesos tenham ido a óbito na mesma proporção, os obesos possuíam 67,9% menos comorbidades e faziam uso de 65,6% menos MUC. Dada a importância das comorbidades e da polifarmácia como fatores de mal prognóstico, este dado sugere que a obesidade por si só foi fator de risco que levou os pacientes à óbito. Com relação ao número de óbitos por sexo os dados estão demonstrados na tabela 2.

Tabela 2. Número de óbitos em pacientes internados na UTI COVID por sexo e IMC.

Sexo	IMC	n	Óbito	%
Feminino	Não Obeso	15	7	46*
	Obeso	10	9	90
Masculino	Não Obeso	20	14	70
	Obeso	25	16	64
p=0,04				

Fonte: Os autores. N= tamanho amostral. Óbitos = número de pacientes que foram a óbito. IMC = índice de massa corpórea em kg/m². % = percentual de pacientes que foram a óbito comparado com o tamanho amostral do grupo. Análise estatística por ANOVA de uma via. * diferença estatística comparado com todos os demais grupos.

É possível observar que com relação ao percentual de óbitos não houve diferença entre os sexos, no entanto, quando observamos o IMC, a análise de variância mostrou que mulheres não obesas tiveram mais desfechos favoráveis quando comparado com mulheres obesas ou com homens, os quais foram a óbito com maior frequência. Com relação a outros parâmetros, como número de comorbidades, MUC e tempo de internamento, a análise estatística não mostrou diferença entre os sexos, apenas em relação ao IMC conforme destacado na tabela 1.

A ventilação mecânica invasiva (VMI) é um meio de suporte à vida, geralmente reservada como última opção para a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o que representa que a condição do paciente entrou em um estágio grave. Houve associação significativa entre obesidade e VMI. Por exemplo, entre 393 pacientes na cidade de Nova York, os pacientes que receberam VMI apresentaram taxa de obesidade maior do que aqueles que não receberam (43,4% vs 31,9%) (GOYAL *et al.*, 2020). Da mesma forma, em estudo de coorte retrospectivo na França, 124 pacientes com COVID-19 grave foram analisados, e a VMI foi usada como critério para determinar a gravidade da doença.

Os resultados mostraram que a exigência de VMI correlacionou-se significativamente com o IMC ($p < 0,05$); a proporção de pacientes que necessitaram de VMI aumentou com as categorias de IMC ($p < 0,01$, teste do qui-quadrado), sendo maior entre os pacientes com IMC >35 kg/m² (85,7%). Além disso, o IMC >35 kg/m² pode aumentar o risco de VMI em 7 vezes e está associado a menores taxas de sobrevida (PALAIODIMOS *et al.*, 2020). Os dados também foram analisados conforme a faixa etária conforme pode ser observado na tabela 3 e na figura 1.

A idade é um dos fatores mais importantes na taxa de internação por COVID-19, com cerca de 70% dos casos hospitalizados acima de 45 anos. No entanto, a obesidade pode transferir o risco de COVID-19 para idades mais jovens. A obesidade também pode aumentar os fatores de risco para essas doenças e levar a consequências desfavoráveis. O espectro clínico da COVID-19 é muito amplo e os sintomas comuns da maioria dos pacientes com COVID-19 são inespecíficos, incluindo febre (98%), tosse (76%) e mialgia ou fadiga (44%). Para pacientes com comorbidades, a COVID-

19 pode causar doenças respiratórias agudas, insuficiência respiratória e choque séptico e, nos casos mais graves, SDRA (SAMUELS *et al.*, 2020).

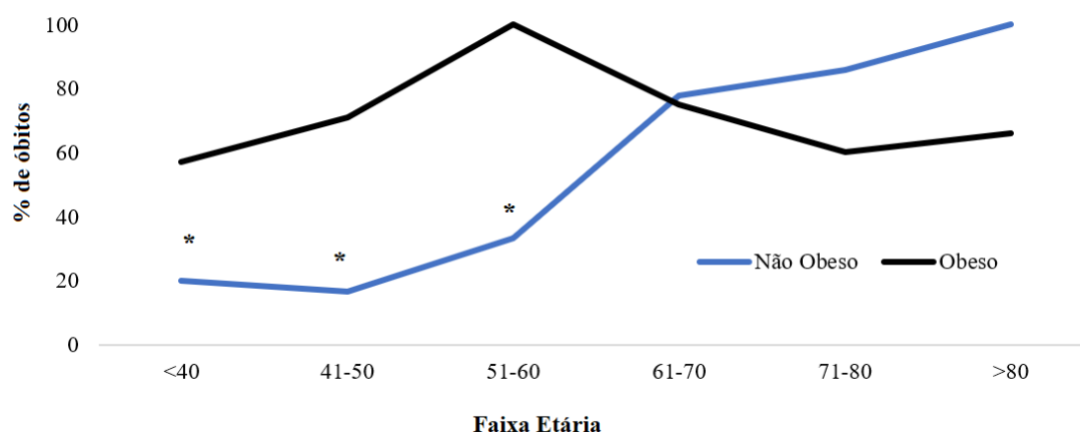
Tabela 3. Distribuição dos óbitos por COVID-19 entre a população obesa e não obesa distribuída pela faixa etária.

Faixa Etária	Não obeso			Obeso		
	n	óbitos	%	n	óbitos	%
<40	5	1	20*	7	4	57
41-50	6	1	17*	7	5	71
51-60	3	1	33*	5	5	100
61-70	9	7	78	8	6	75
71-80	7	6	86	5	3	60
>80	5	5	100	3	2	66
			<i>p=0,02</i>			<i>p=0,09</i>

Fonte: Os autores. N= tamanho amostral. Óbitos = número de pacientes que foram a óbito. % = percentual de pacientes que foram a óbito comparado com o tamanho amostral do grupo. Análise estatística por ANOVA de uma via. * diferença estatística comparada com as diferentes faixas etárias.

Conforme pode ser observado na tabela 3, houve diferença significativa entre o percentual de óbitos para o grupo não obeso, no qual, as maiores faixas etárias foram as que tiveram maior número de desfecho negativo. No entanto, quando se avalia o grupo obeso, não houve padrão crescente de distribuição, nem diferença significativa, ou seja, o número de óbitos foi estatisticamente semelhante independente da faixa etária.

Figura 1. Percentual de óbitos segundo a faixa etária entre os grupos obeso e não obeso.



Fonte: Os autores. O eixo x representa as diferentes faixas etárias. O eixo y representa o percentual de óbitos entre a população. * $p < 0,05$ por ANOVA de duas vias.

Neste contexto (figura 1) é possível observar que o fator idade, conforme já relatado na literatura, foi fator de risco para o crescente percentual dos óbitos entre o grupo não obeso, por outro lado, o mesmo perfil não foi observado entre a população obesa. Aparentemente os dados sugerem que independentemente da idade, a obesidade foi fator de risco para o óbito. A tabela 4 demonstra o percentual de óbitos entre os grupos considerando a quantidade de comorbidades presentes previamente à internação.

A obesidade pode levar à incoordenação das respostas imunes inatas e adaptativas pela ruptura da integridade do tecido linfóide e alterações no desenvolvimento e atividade dos leucócitos (WU *et al.*, 2019). As causas da variação na resposta inflamatória no SARS-CoV-2 são desconhecidas, mas o tecido adiposo pode contribuir para essa variação. Adipócitos, inflamação relacionada à obesidade e comprometimento do sistema imunológico podem desempenhar papel importante na infecção por SARS-CoV-2. O tecido adiposo está entre os tecidos com maior expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que se liga ao vírus e envolve o coração e os vasos conectados, abrindo a possibilidade de que o tecido adiposo atue como reservatório do vírus. Na infecção por COVID-19, a ECA2 é um receptor de ligação do novo coronavírus. Como o SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras através dos receptores da ECA2 após a ativação da proteína spike pela protease da célula hospedeira, as células e tecidos que expressam ECA2 são alvos potenciais do SARS-CoV-2. A análise de tecidos mostrou que a expressão de ECA2 no tecido adiposo é maior do que nos pulmões, sugerindo que pessoas com obesidade são mais suscetíveis ao novo coronavírus. Além disso, a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) em pacientes com obesidade leva à alta expressão da ECA-2 e à baixa disponibilidade de angiotensina, o que reduz a imunidade antiviral e aumenta a suscetibilidade à SARS -CoV-2 (PASQUARELLI *et al.*, 2020). No entanto, nenhum estudo foi realizado para elucidar a relação entre SARS-CoV-2 e tecido adiposo, ou a incidência de COVID-19 e obesidade, o que precisa ser verificado posteriormente por estudos clínicos.

Conforme pode ser observado na tabela 4 o grupo com obesidade apresentou distribuição homogênea na quantidade de óbitos independente da quantidade de comorbidades subjacente. Já o grupo não obeso demonstrou percentual crescente no número de óbitos conforme houve o aumento da presença de comorbidades. Vale ressaltar que no grupo obeso, o valor zero comorbidades considera apenas a obesidade constatada anteriormente à internação na UTI pela infecção por COVID-19. Comparando-se de modo matricial pelo teste do Qui-quadrado há diferença significativa ($p=0,04$) entre o grupo obeso e não obeso. No qual mostra que o grupo com obesidade foi a óbito possuindo menos comorbidades (no máximo 3) do que o grupo não obeso (no máximo 6 comorbidades). A tabela 5 mostra a distribuição do percentual de óbitos segundo o IMC.

Tabela 4. Percentual de óbitos entre os grupos obesos e não obesos segundo a presença de comorbidades.

Comorbidades	n	Não Obeso		n	Obeso	
		Óbito	%		Óbito	%
0	1	0	0*	10	6	60
1	2	0	0*	12	10	83
2	5	2	40*	12	9	75
3	6	3	50	1	0	0
4	17	12	71			
5	1	1	100			
6	3	3	100			
p=0,04				p=0,08		

Fonte: Os autores. N= tamanho amostral. Óbitos = número de pacientes que foram a óbito. % = percentual de pacientes que foram a óbito comparado com o tamanho amostral do grupo. Análise estatística por ANOVA de uma via. * diferença estatística comparada com a quantidade de comorbidades.

A obesidade pode afetar o sistema respiratório de várias maneiras. Estudos anteriores confirmaram que a obesidade é fator de risco para muitas doenças do sistema respiratório, como asma, síndrome da apneia obstrutiva do sono, lesão pulmonar aguda e SDRA (RICHARDSON *et al.*, 2020). Frequentemente, ocorrem alterações no sistema respiratório e na fisiologia da parede torácica de indivíduos obesos devido a depósitos de gordura no mediastino e no abdome. A elasticidade reduzida da parede torácica, a expansão troncular limitada, a força muscular respiratória baixa e a excursão diafragmática limitada predispõem esses indivíduos a menor complacência do sistema respiratório com diminuição do volume de reserva expiratório. A obesidade está associada ao aumento da resistência das vias aéreas, troca gasosa prejudicada, aprisionamento de gás posicional e disfunção do surfactante. Essas alterações funcionais e fisiológicas os predispõem a pneumonia associada à hipoventilação, hipertensão pulmonar e estresse cardíaco (TAMARA *et al.*, 2020).

Quando comparado o percentual de óbito segundo a distribuição do IMC foi visualizada diferença significativa por ANOVA de uma via ($p=0,03$) na qual, quanto menor o IMC menor foi o percentual de óbito. Pacientes com IMC entre 18,6 e 20,9 tiveram taxa de óbito de 33%, enquanto que, aqueles com IMC superior a 40 demonstraram óbito em 100% dos casos.

Tabela 5. Percentual de óbitos distribuídos pelo Índice de Massa Corpórea.

	IMC	n	Óbito	%
Não obeso	18,6 - 20,9	3	1	33*
	21,0-23,9	10	6	60
	24-24,9	22	14	64
Obeso	30-34,9	27	19	70
	35-39,9	7	5	71
	>40	1	1	100
p=0,03				

Fonte: Os autores. N= tamanho amostral. Óbitos = número de pacientes que foram a óbito. % = percentual de pacientes que foram a óbito comparado com o tamanho amostral do grupo. IMC = índice de massa corpórea em kg/m². Análise estatística por ANOVA de uma via. * diferença estatística comparada com todas as faixas de IMC.

A obesidade também tem sido associada a risco aumentado de morte em pacientes hospitalizados com COVID-19. Em estudo de coorte no Bronx, em Nova York, descobriu-se que a obesidade grave estava independentemente associada a maior mortalidade de pacientes internados e resultados ruins gerais de pacientes internados (PALAIODIMOS *et al.*, 2020). Da mesma forma, estudo em Milão, Itália descobriu que 48 de 233 pacientes hospitalizados com COVID-19 que morreram tinham prevalência significativamente maior de obesidade do que aqueles que sobreviveram (27,1% x 13,5%, p=0,029) (LAGI *et al.*, 2020). Além disso, a obesidade também tem sido cada vez mais comum, mesmo em pessoas com menos de 50 anos, em relação a outros fatores de risco conhecidos (por exemplo, hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2), e essa alta prevalência previu mudança na doença grave de COVID-19, como o risco de morte, para as populações mais jovens. Estudo retrospectivo em Nova York que incluiu 3.406 pacientes hospitalizados com COVID-19 descobriu que pacientes mais jovens com IMC acima de 40 kg/m² tinham 5 vezes mais chances de morrer (KASS *et al.*, 2020).

Neste contexto, reforça-se a hipótese de que a obesidade por si só, foi capaz de ser um componente preditor para o desfecho negativo em pacientes internados na UTI diagnosticados com COVID-19.

5. CONCLUSÃO

Em suma, os dados apresentados mostram que independentemente da idade, indivíduos obesos apresentam maior percentual de óbitos, quando comparado aos indivíduos eutróficos. Além disso, as análises revelam que quanto maior o IMC do paciente, maior o percentual de óbitos observados (33% eutróficos e 100% obesos). Ainda, considerando o sexo do paciente, observou-se que mulheres eutróficas tiveram desfechos favoráveis quando comparadas com mulheres obesas e

homens. Neste contexto, o presente estudo sugere que pacientes com obesidade tiveram maior percentual de desfecho negativos (óbito) com relação à população eutrófica. Assim, demais estudos devem elaborados no sentido de estudar a influencia da obesidade em outros processos patológicos e medidas socioculturais, econômicas e educativas deveriam ser implementadas para evitar que a população geral desenvolva obesidade.

REFERÊNCIAS

- AFSHIN, A., FOROUZANFAR, M. H., REITSMA, M. B., SUR, P., ESTEP, K., LEE, A., MARCZAK, L., MOKDAD, A. H., MORADI-LAKEH, M., NAGHAVI, M., SALAMA, J. S., VOS, T., ABATE, K. H., ABBAFATI, C., AHMED, M. B., AL-ALY, Z., ALKERWI, A., AL-RADDADI, R., AMARE, A. T., MURRAY, C. J. L. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **The New England Journal of Medicine**, v.377, n.1, p.13–27, 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- CESARE, M., BENTHAM, J., STEVENS, G.A. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. **Lancet** (London, England), v.387, n.10026, p.1377–1396, 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
- DICKER, D., LEV, S., GOTTESMAN, T., KOURNOS, T., DOTAN, M., ASHOROV, N., MARCOVICIU, D., & GOLAN, R. A Time Frame for Testing Negative for SARS-COV2 in People with Obesity. **Obesity Facts**, v.13, n.5, p.528–533, 2020. <https://doi.org/10.1159/000511738>
- GAO, F., ZHENG, K. I., WANG, X. B., SUN, Q. F., PAN, K. H., WANG, T. Y., CHEN, Y. P., TARGHER, G., BYRNE, C. D., GEORGE, J., & ZHENG, M. H. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. **Diabetes Care**, v.43, n.7, p.e72–e74, 2020. <https://doi.org/10.2337/dc20-0682>
- GOYAL, P., CHOI, J. J., PINHEIRO, L. C., SCHENCK, E. J., CHEN, R., JABRI, A., SATLIN, M. J., CAMPION, T. R., JR, NAHID, M., RINGEL, J. B., HOFFMAN, K. L., ALSHAK, M. N., LI, H. A., WEHMEYER, G. T., RAJAN, M., RESHETNYAK, E., HUPERT, N., HORN, E. M., MARTINEZ, F. J., GULICK, R. M., ... SAFFORD, M. M. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. **The New England Journal of Medicine**, v.382, n.24, p.2372–2374, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- KASS, D. A., DUGGAL, P., & CINGOLANI, O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. **Lancet** (London, England), v.395, n.10236, p.1544–1545, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)
- LAGI, F., PICCICA, M., GRAZIANI, L., VELLERE, I., BOTTA, A., TILLI, M., OTTINO, L., BORCHI, B., POZZI, M., BARTALESI, F., MENCARINI, J., SPINICCI, M., ZAMMARCHI, L., PIERALLI, F., ZAGLI, G., NOZZOLI, C., ROMAGNOLI, S., BARTOLONI, A., COCORA working group, & COCORA working group members not listed as individual author . Early experience of an infectious and tropical diseases unit during the coronavirus disease (COVID-19)

pandemic, Florence, Italy, February to March 2020. Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles. **European Communicable Disease Bulletin**, v.25, n.17, p.2000556, 2020. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000556>

MIZUMOTO, K., KAGAYA, K., ZAREBSKI, A., & CHOWELL, G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles **European Communicable Disease Bulletin**, v.25, n.10, p.2000180, 2020. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>

MORICONI, D., MASI, S., REBELOS, E., VIRDIS, A., MANCA, M. L., DE MARCO, S., TADDEI, S., & NANNIPIERI, M. . Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-COV-2 shedding. **Obesity Research & Clinical Practice**, v.14, n.3, p.205–209, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.05.009>

OWD - **Our World in Data**. <https://ourworldindata.org/covid-deaths> Acesso em 1 de março de 2022.

PARHIZKAR ROUDSARI, P., ALAVI-MOGHADAM, S., PAYAB, M., SAYAHPOUR, F. A., AGHAYAN, H. R., GOODARZI, P., MOHAMADI-JAHANI, F., LARIJANI, B., & ARJMAND, B. Auxiliary role of mesenchymal stem cells as regenerative medicine soldiers to attenuate inflammatory processes of severe acute respiratory infections caused by COVID-19. **Cell and Tissue Banking**, v.21, n.3, p.405–425, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10561-020-09842-3>

PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO, G., BRAZ-DE-MELO, H. A., FARIA, S. S., SANTOS, I. O., KOBINGER, G. P., & MAGALHÃES, K. G. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v.11, n.530, 2020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00530>

PALAIODIMOS, L., KOKKINIDIS, D. G., LI, W., KARAMANIS, D., OGNIBENE, J., ARORA, S., SOUTHERN, W. N., & MANTZOROS, C. S. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v.108, p.154262, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>

PIETRI, L., GIORGI, R., BÉGU, A., LOJOU, M., KOUBI, M., CAUCHOIS, R., GRANGEOT, R., DUBOIS, N., KAPLANSKI, G., VALÉRO, R., & BÉLIARD, S. Excess body weight is an independent risk factor for severe forms of COVID-19. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v.117, p.154703, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154703>

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E. C. de. **Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico**. 2. ed. Novo Hamburgo: Feevale, 2013.

RICHARDSON, S., HIRSCH, J. S., NARASIMHAN, M., CRAWFORD, J. M., MCGINN, T., DAVIDSON, K. W., THE NORTHWELL COVID-19 RESEARCH CONSORTIUM, BARNABY, D. P., BECKER, L. B., CHELICO, J. D., COHEN, S. L., COOKINGHAM, J., COPPA, K., DIEFENBACH, M. A., DOMINELLO, A. J., DUER-HEFELE, J., FALZON, L., GITLIN, J., HAJIZADEH, N., HARVIN, T. G., ZANOS, T. P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, v.323, n.20, p.2052–2059, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

RYAN, D. H., RAVUSSIN, E., & HEYMSFIELD, S. COVID 19 and the Patient with Obesity - The Editors Speak Out. **Obesity** (Silver Spring, Md.), v.28, n.5, p.847, 2020. <https://doi.org/10.1002/oby.22808>

SAMUELS J. D. Obesity Phenotype is a Predictor of COVID-19 Disease Susceptibility. **Obesity** (Silver Spring, Md.), v.28, n.8, p.1368, 2020. <https://doi.org/10.1002/oby.22866>

SATTAR, N., MCINNES, I. B., & MCMURRAY, J. J. V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. **Circulation**, v.142, n.1, p.4–6, 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>

SIMONNET, A., CHETBOUN, M., POISSY, J., RAVERDY, V., NOULETTE, J., DUHAMEL, A., LABREUCHE, J., MATHIEU, D., PATTOU, F., JOURDAIN, M. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity** (Silver Spring, Md.), v.28, n.7, p.1195–1199, 2020. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>

SOARES, R. C. M., MATTOS, L. R., & RAPOSO, L. M. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.103, n.3, p.1184–1190, 2020. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0483>

TAMARA, A., & TAHAPARY, D. L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v.14, n.4, p.655–659, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.020>

WU, Z., & MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v.323, n.13, p.1239–1242, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

YU, W., ROHLI, K. E., YANG, S., & JIA, P. Impact of obesity on COVID-19 patients. **Journal of Diabetes and its Complications**, v.35, n.3, p.107817, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107817>

ZHOU, F., YU, T., DU, R., FAN, G., LIU, Y., LIU, Z., XIANG, J., WANG, Y., SONG, B., GU, X., GUAN, L., WEI, Y., LI, H., WU, X., XU, J., TU, S., ZHANG, Y., CHEN, H., & CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet** (London, England), v.395, n.10229, p.1054–1062, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)