

## **Desfecho clínico de pacientes obesos diagnosticados com COVID-19 em Unidades de Terapia Intensiva**

### **Clinical outcome of obese patients diagnosed with COVID-19 in Intensive Care Units**

DOI:10.34119/bjhrv6n3-228

Recebimento dos originais: 26/04/2023

Aceitação para publicação: 01/06/2023

#### **Mayla Soares Sampaio**

Pós-Graduada em Medicina Intensiva

Instituição: Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista - BA, CEP: 45028-080

E-mail: maylasampaio5@gmail.com

#### **Gustavo Soares Correia**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC)

Endereço: Rodovia Jorge Amado, km 16, Salobrinho, Ilhéus - Bahia

E-mail: gustavo.gsc@live.com

#### **Tallita Anny Matos de Menezes**

Especialista em Anestesiologia

Instituição: Hospital Semper

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 389, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: tallitanny@gmail.com

#### **Ruth de Araújo Santos**

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdades Santo Agostinho (FASA)

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista - BA, CEP: 45028-080

E-mail: ruthdearaujosantos@gmail.com

#### **Juan Silva Martins**

Graduado em Medicina

Instituição: Faculdades Santo Agostinho (FASA)

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista - BA, CEP: 45028-080

E-mail: juanmartins.100@gmail.com

#### **Yuri Andrade Cardoso de Sena**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFTC

Endereço: Avenida Luís Viana, 8812, Paralela, Salvador - BA, CEP: 41741-590

E-mail: yacsena@gmail.com

**Jennifer Rodrigues Correia**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades Santo Agostinho (FASA)

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista - BA, CEP: 45028-080

E-mail: jenniferrcc7@gmail.com

**Monize Menezes Palmeira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFTC

Endereço: Avenida Dom João Vi, 275, Salvador – BA, CEP: 40290-000

E-mail: monizepalmeira@hotmail.com

**Selva Rios Carvalho de Moraes**

Especialista em Oftalmologia

Instituição: Hospital dos olhos do Tocantins

Endereço: Avenida Tocantins, 780, Setor Central Araguaína – TO, CEP: 77803-120

E-mail: srcm14@hotmail.com

**Victor Hector Silva Azevedo**

Pós-Graduado em Medicina Intensiva

Instituição: Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista - BA, CEP: 45028-080

E-mail: victor\_hectorazevedo@hotmail.com

**RESUMO**

Introdução: A obesidade é considerada um fator de risco importante para piora das condições clínicas do paciente internato por COVID-19. Objetivo: investigar qual o desfecho clínico dos pacientes obesos diagnosticados com COVID-19 em Unidades de Terapia Intensiva. Metodologia: Revisão Integrativa da Literatura com pesquisa nas bases de dados Pubmed. Resultados: Foram analisados 17 artigos para este estudo. Discussão: O tecido adiposo se torna propenso a invasão viral, vulnerabilizando órgãos como coração e pulmão. Associado a isso, esses pacientes possuem movimento torácico limitado, função respiratória comprometida e pressão abdominal aumentada, o que implica ainda mais na gravidade das infecções pelo COVID-19. Há maior risco para tromboembolismo venoso, de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e choque, sendo ainda considerada como fator independente para o agravamento de doenças pré-existentes, como hipertensão arterial e diabetes mellitus. Considerações finais: A obesidade é um fator de risco independente e, modifica o curso da infecção pelo coronavírus. Pacientes com  $IMC > 30\text{kg/m}^2$  e  $IMC > 40\text{kg/m}^2$  foram mais associados a pior gravidade e mortalidade, indicando que, quanto maior o IMC, maior a gravidade do quadro clínico e pior o desfecho.

**Palavras-chave:** COVID-19, obesidade, unidade de terapia intensidade, desfecho clínico.

**ABSTRACT**

Introduction: Obesity is considered an important risk factor for the worsening of the clinical conditions of the hospitalized patient due to COVID-19. Objective: to investigate the clinical outcome of obese patients diagnosed with COVID-19 in Intensive Care Units. Methodology: Integrative Literature Review with a search in Pubmed databases. Results: 17 articles were analyzed for this study. Discussion: Adipose tissue becomes prone to viral invasion, making organs such as the heart and lungs vulnerable. Associated with this, these patients have limited

chest movement, compromised respiratory function and increased abdominal pressure, which further implicates the severity of COVID-19 infections. There is a higher risk for venous thromboembolism, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) and shock, and it is still considered an independent factor for the worsening of pre-existing diseases, such as arterial hypertension and diabetes mellitus. Final considerations: Obesity is an independent risk factor and modifies the course of coronavirus infection. Patients with BMI > 30kg/m<sup>2</sup> and BMI > 40kg/m<sup>2</sup> were more associated with worse severity and mortality, indicating that the higher the BMI, the greater the severity of the clinical condition and the worse the outcome.

**Keywords:** COVID-19, obesity, intensity care unit, clinical outcome,

## 1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA pertencente ao gênero coronavírus que, se espalhou em todas as regiões do mundo a partir de dezembro de 2019. O vírus é capaz de se ligar a membrana externa da célula por meio de receptores e provocar danos a função estrutural celular. (1)

Múltiplas comorbidades podem piorar o desfecho clínico dos pacientes com coronavírus. Doenças como hipertensão, HIV, câncer, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), asma, alterações renais e diabetes mellitus são fatores de risco potenciais para a gravidade da doença e elevam as taxas de mortalidade em unidades de terapia intensiva relacionadas ao SARS-CoV-2. (2)

A maioria dos pacientes pode se apresentar assintomático diante da infecção por SARS-CoV-2 ou apresentar sintomas leves, semelhantes a um resfriado comum ou gripe. Outra proporção de pacientes, desenvolve quadros moderados e graves da doença, especialmente pacientes com doenças prévias e obesos, elevando as taxas de mortalidade da doença. (3)

A obesidade é caracterizada por Índice de Massa Corpórea (IMC) maior ou igual a 30kg/m<sup>2</sup> e é considerado um fator de risco para desenvolvimento de gravidade da infecção pelo coronavírus. Pacientes obesos possuem diminuição da saturação de oxigênio do sangue em região de bases pulmonares, além do estado pró inflamatório, desencadeando secreção anormal de citocinas, adipocinas e interferon, o que compromete a resposta imune e favorece infecções oportunistas. (2)

Além disso, um IMC elevado está relacionado a menor capacidade funcional, menor volume de reserva respiratória e complacência pulmonar. Associado a isso, o baixo grau de fibrinólise aumenta o risco para trombose e agrava os danos pulmonares causados pela COVID-19, aumentando as taxas de prevalência de óbito nesse grupo de pacientes. (4)

De dezembro de 2019 a abril de 2020, o coronavírus infectou cerca de 2,8 milhões de pessoas, provocando 200.000 óbitos. As taxas de óbitos são mais prevalentes em populações com comorbidades prévias, como doenças endócrinas e cardiovasculares. Além disso, a doença se apresenta em pacientes idosos e obesos com uma susceptibilidade maior a gravidade e, conseqüentemente, maior mortalidade. <sup>(2)</sup>

A obesidade é considerada um fator de risco importante para piora das condições clínicas do paciente internato por COVID-19. Cerca de 47,6% das pessoas obesas são infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 e do total desses pacientes, em torno de 68,6% necessitam de suporte ventilatório no tratamento da doença. <sup>(3)</sup>

Em estudo descritivo com 24 pacientes graves infectados por SARS-CoV-2 avaliou a necessidade de ventilação mecânica de acordo com o IMC. Entre os pacientes internados, 7 pacientes estavam com sobrepeso, 13 com obesidade e 1 com dados incompletos. Os autores registraram que, 85% dos pacientes com obesidade foram submetidos a ventilação mecânica e 62% foram a óbito. <sup>(4)</sup>

Popkin et al (2020) discutiram as relações biológicas e epidemiológicas dos pacientes com obesidade diagnosticados com COVID-19. Em estudo, foi evidenciado que de um total de 5700 pacientes com obesidade diagnosticados com COVID-19, cerca de 41,7% necessitaram de hospitalização devido as complicações da doença. <sup>(5)</sup>

Estudos sugerem ainda que, a relação da obesidade com a gravidade da infecção por SARS-CoV-2 independe do estado viral do paciente. A ligação metabólica associado com a cascata de citocinas, contribuem de forma significativa para a hospitalização dos pacientes obesos e depreciação do sistema respiratório após a entrada do vírus. Além disso, os pacientes com IMC elevado potencializam organicamente a resistência insulínica, as doenças vasculares, hepáticas, imunológicas e coronárias, propiciando ainda mais a gravidade do estado geral e a piora clínica dos pacientes. <sup>(6)</sup>

Os pacientes obesos possuem menor capacidade funcional, menor volume de reserva respiratória e complacência pulmonar. Associado a isso, o baixo grau de fibrinólise pode aumentar o risco para trombose e agravar os danos pulmonares causados pela COVID-19. <sup>(2)</sup>

Os quadros clínicos que agravam diante da COVID-19 têm sido observados principalmente em pacientes com Doenças Crônicas Não Transmissíveis, como hipertensão, diabetes mellitus e outras doenças pulmonares. Entretanto, na prática, observa-se também que, pacientes com IMC na faixa de obesidade tem apresentado instabilidades hemodinâmicas e pior prognóstico.

É neste cenário que, se faz necessário a investigação na literatura acerca dos desfechos clínicos dos pacientes obesos infectados por COVID-19 em Unidades de Terapia Intensiva e o que favorece a piora ou a melhora da homeostase corporal, bem como, melhora ou piora do prognóstico clínico. Assim, este trabalho tem como objetivo investigar qual o desfecho clínico dos pacientes obesos diagnosticados com COVID-19 em Unidades de Terapia Intensiva.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de Revisão Integrativa da Literatura com o objetivo de investigar qual o desfecho clínico dos pacientes obesos diagnosticados com COVID-19 em Unidades de Terapia Intensiva. Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed (*US National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information*) por meio da utilização dos MeSH (*Medical Subject Headings*) *obesity, covid-19, intensive care unit e clinical outcome*. Além disso o operador booleano AND foi utilizado como forma de pareamento entre as palavras.

Como filtros desse estudo foram incluídos os artigos completos publicados nos últimos 5 anos, trabalhos na língua inglesa e portuguesa, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, metanálise e revisão bibliográfica. Foram excluídos os artigos que não tratavam sobre o tema proposto neste artigo e publicações que ultrapassavam o recorte de tempo, revisões narrativas, revisões integrativas, cartas editoriais e trabalhos de conclusão de curso, como dissertações de mestrado e teses de doutorado.

## 3 RESULTADOS

O quadro 1 representa a síntese dos estudos considerados aptos a serem discutidos nesta revisão integrativa, conforme o ano de publicação, autoria, métodos e objetivo.

Quadro 1: Síntese dos dados coletados para produção da presente revisão integrativa.

Ano	Autoria	Métodos	Objetivo
2021	Yang J, Hu J, Zhu C.	Revisão Sistemática e metanálise	Elucidar a relação existente entre a COVID-19 e a obesidade
2020	Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S.	Metanálise	Explorar a relação entre a obesidade e a mortalidade por COVID-19
2020	Popkin BM, et al.	Revisão Sistemática	Analisar a relação epidemiológica e biológica entre obesidade e COVID-19
2020	Huang Y, et al.	Revisão Sistemática e metanálise	Explorar os efeitos da obesidade com o risco de gravidade em pacientes com COVID-19
2020	Ho JSY, Fernando DI, Chan MY, Sia CH.	Revisão Sistemática e metanálise	Investigar a relação entre COVID-19 e obesidade

2021	Yang Jun, et al.	Revisão Sistemática e metanálise	Avaliar o impacto da obesidade no início, exacerbação e mortalidade da doença por COVID-19, comparando os diferentes graus de obesidade.
2020	Yang J, Ma Z, Lei Y.	Metanálise	Reavaliar a relação entre obesidade e coronavírus
2020	Földi M, et al.	Revisão Sistemática e metanálise	Explorar a associação e o risco do aumento do IMC com a obesidade e com desfecho ruim em pacientes adultos com COVID-19

Fonte: Sampaio et al., 2023.

#### 4 DISCUSSÃO

A obesidade é um estado inflamatório crônico que desencadeia desequilíbrio nas funções imunológicas e na homeostase do organismo. Essas alterações, como a deficiência de leptina e ainda, a baixa produção de células T, podem resultar no aumento de receptores virais e induzir o agravamento de infecções e de complicações inesperadas. <sup>(7)</sup>

Em pacientes obesos, tanto essas células T quanto as células do tipo B, responsáveis pelos mecanismos imunológicos, estão consideravelmente reduzidas. Isso implica diretamente na desregulação e comprometimento a respostas contra infecções, como a COVID-19. O que ocorre é um desbalanço metabólico, com produção excessiva de células pró inflamatórias, como as interleucinas-6 (IL-6) e a deficiência de células de defesa, como TCD4, TCD8, e IFN- $\gamma$ . <sup>(7)</sup>

Além disso, em pacientes obesos, existe uma forte ligação entre a proteína S do vírus com uma proteína transmembrana celular identificada como ACE2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2). Assim, o tecido adiposo se torna propenso a invasão viral, vulnerabilizando órgãos de importância vital, como coração e pulmão. Associado a isso, esses pacientes possuem movimento torácico limitado, função respiratória comprometida e pressão abdominal aumentada, o que implica ainda mais na gravidade das infecções pelo COVID-19. <sup>(8)</sup>

Nessa perspectiva, estudos indicam que, a obesidade pode agravar a infecção pelo Sars-CoV-2 e, quanto mais alto o Índice de Massa Corpórea (IMC), maior a gravidade da doença e piores as complicações. Existe também maior risco para tromboembolismo venoso, de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e choque, sendo ainda considerada como fator independente para o agravamento de doenças pré-existentes, como hipertensão arterial e diabetes mellitus. <sup>(8,9,10)</sup>

Hussain et al (2020) investigaram em metanálise se pacientes obesos apresentam maior probabilidade de óbito por COVID-19 quando comparados a pacientes não obesos. Os autores identificaram que do total de 2.451 pacientes com IMC > 25kg/m<sup>2</sup>, 431 foram a óbito e 1.701 pacientes de um total de 24.056 com IMC <25kg/m<sup>2</sup> também tiveram óbito como desfecho. Os

dados indicaram forte associação entre o IMC e as maiores complicações e taxas de mortalidade. Houveram 463 óbitos entre 1.186 pacientes com  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  em comparação com 619 óbitos entre 3.425 pacientes com  $IMC < 30$ .<sup>(11)</sup>

Além disso, os pacientes obesos infectados por COVID-19 apresentam maior probabilidade de evoluir com pneumonia grave e permanecerem mais tempo em ventilação mecânica, especialmente indivíduos com  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ . Cerca de 47,5% dos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva por infecção pelo Sars-CoV-2 possuem IMC de  $30 \text{ kg/m}^2$ , 13,7% IMC na faixa entre 35 a  $39 \text{ kg/m}^2$  e 14,5% possuem  $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ .<sup>(12)</sup>

Do total de 4.103 pacientes analisados com teste positivo para COVID-19 entre março de 2020 e abril de 2020, 445 indivíduos necessitaram de suporte ventilatório mecânico. Cerca de 1.100 indivíduos eram obesos e o  $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$  configurou fator de risco para hospitalizações.<sup>(12)</sup>

Huang et al (2020) discutiram em metanálise a relação do COVID-19 com a obesidade. Os autores descreveram que, de 45.650 participantes, os que possuíam maior IMC, obtiveram piores desfechos associados a internamentos em UTI, necessidade de ventilação mecânica invasiva e óbito.<sup>(13)</sup>

Em metanálise, foram analisados 270.241 pacientes diagnosticados com COVID-19. Do total, 27,6% dos hospitalizados eram obesos. Apesar de a obesidade não ter sido associada com aumento em admissão em UTI, foi associada com maior gravidade da doença e ainda maiores taxas de mortalidade.<sup>(14)</sup>

Os pacientes obesos, previsivelmente, já desenvolvem quadros mais graves associados a infecção pelo coronavírus. Entretanto, cerca de 10% a 20% desses pacientes apresentam uma forma da doença mais grave ainda cerca de 7 a 14 dias após o início dos sintomas, sendo reconhecida como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ou ainda, como uma insuficiência respiratória franca. Marcadores inflamatórios, como Proteína C Reativa (PCR), IL-6, fator de necrose tumoral e ferritina estão elevados no sangue em resposta a um estado de hiperinflamação.<sup>(15)</sup>

Cerca de 90% dos pacientes que são hospitalizados com insuficiência respiratória ou SDRA apresentam IMC superior a  $25 \text{ kg/m}^2$  e IMC médio em torno de  $30 \text{ kg/m}^2$ . Concomitantemente, indivíduos com IMC médio em torno de  $33 \text{ kg/m}^2$  necessitam de ventilação mecânica e apresentam maiores taxas de mortalidade.<sup>(15)</sup>

Assim, identificar a obesidade como um fator independente para a hospitalização, gravidade e óbito precoce por COVID-19, induz a íntima associação entre as duas doenças e torna evidente os efeitos de uma sobre a outra. Um estudo realizado com 24 pacientes críticos

diagnosticados com coronavírus, evidenciou que, 13 pacientes eram obesos, 7 estavam acima do peso e 3 dentro da faixa de normalidade do IMC. Do total de pacientes obesos, 85% necessitaram de suporte ventilatório e 62% foram a óbito. Entre os pacientes não obesos, 64% necessitaram de ventilação mecânica e 36% foram a óbito. <sup>(16)</sup>

Ritter et al (2020) corroboram com a ideia de que, a COVID-19 cursa como doença de maior gravidade em pacientes com IMC mais elevado, apresentando maiores taxas de mortalidade. Discutem ainda que, um total 10.544 pacientes diagnosticados com Sars-CoV-2 com IMC entre 30 a 40kg/m<sup>2</sup> obtiveram piores desfechos clínicos associados a maior tempo de hospitalização e melhora clínica quando comparado a pacientes com IMC abaixo de 30kg/m<sup>2</sup>. <sup>(17)</sup>

Entretanto, Demeulemeester et al (2021) discutiram em revisão que, não houve diferença em óbitos intra-hospitalares entre pacientes com faixa de IMC na normalidade quando comparados com pacientes com sobrepeso ou IMC>28kg/m<sup>2</sup>. Apesar disso, os pacientes foram avaliados quanto as medidas de Tecido Adiposo Visceral (TAV) e esse score foi considerado como melhor preditor de admissão em UTI pois, foi associada a cerca de 30% dos internamentos, confirmando a associação entre COVID-19, gravidade, obesidade e maiores taxas de mortalidade. <sup>(18)</sup>

Em revisão sistemática, Yang et al (2020) reitera o fato de que pacientes com COVID-19 possuem incidência maior de admissão em UTI, hospitalização, maior tempo de ventilação mecânica e maior mortalidade hospitalar. A análise demonstrou ainda associação direta com a elevação do IMC dos pacientes relacionado com esses fatores, sendo os pacientes com IMC>40 os que apresentam maior gravidade. <sup>(19)</sup>

Indivíduos obesos com IMC entre 25kg/m<sup>2</sup> e 29,9kg/m<sup>2</sup>, IMC> 30 kg/m<sup>2</sup> e IMC>35 kg/m<sup>2</sup> também apresentam maior risco de hospitalização e gravidade quando infectados pelo COVID-19 quando comparados com pacientes com IMC<25 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, a mortalidade é, significativamente maior, em pacientes com IMC >30 e idade entre 18 a 48 anos, o que indica que a obesidade aumenta a hospitalização e a mortalidade por COVID-19. <sup>(20)</sup>

Dessa forma, a obesidade pode modificar o curso da infecção pelo Sars-CoV-2 mesmo em pacientes mais jovens e com idade inferior a 64 anos. Os pacientes podem se apresentar clinicamente de diversas formas, com choque séptico, insuficiência respiratória ou ainda SDRA. Esses pacientes tendem ainda a necessitar de maior tempo para recuperação pós infecção, devido a regressão gradual dos sintomas, apesar de, o tempo de reabilitação não estar associado com a gravidade do quadro. <sup>(21,22,23)</sup>

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa permite concluir que, a obesidade é um estado inflamatório crônico que desencadeia desequilíbrio nas funções imunológicas e na homeostase do organismo. Em pacientes diagnosticados com COVID-19, isso implica diretamente na desregulação, comprometimento a respostas contra infecções e produção excessiva de células pró inflamatórias.

Foi identificado que, pacientes obesos possuem maior propensão a gravidade pela infecção pelo Sars-CoV-2, além disso, apresentam maiores taxas de hospitalização, maior necessidade de ventilação mecânica e maiores taxas de mortalidade. Pacientes com  $IMC > 30\text{kg/m}^2$  e  $IMC > 40\text{kg/m}^2$  foram mais associados a pior gravidade e mortalidade, indicando que, quanto maior o IMC, maior a gravidade do quadro clínico e pior o desfecho. Um autor não evidenciou diferença na mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com IMC na faixa da normalidade quando comparados a  $IMC > 28\text{kg/m}^2$  e sobrepeso.

Fica evidente que a obesidade é um fator de risco independente e, modifica o curso da infecção pelo coronavírus, incluindo pacientes jovens obesos e também pacientes com idade inferior a 64 anos. As modificações associadas a fisiologia respiratória e ainda, as modificações à resposta imunológica, impactam diretamente na patogênese da doença.

## REFERÊNCIAS

1. WAN D.-Y., LUO X.-Y., DONG W., ZHANG Z.-W. Current practice and potential strategy in diagnosing COVID-19. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020; 24:4548-53.
2. Ejaz Hasan, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833–9.
3. Pranata R., et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose–response meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):1-10.
4. Ietz William D, Santos-Burgoa Carlos. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *The obesity Society*. 2020;28(6):1005-1005.
5. Popkin Barry M. Popkin, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020:1-17.
6. Petrakis Demetrios, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality. *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9–19.
7. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;37(2):1-49.
8. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(1):257–61.
9. Morais AHA, Passos TS, Vale SHL, Maia JKS, Maciel BLL. Obesity and the increased risk for COVID-19: mechanisms and nutritional management. *Nutr Res Rev*. 2021;34(2):209-21.
10. Korakas E, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):105-9.
11. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):295-300.
12. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1445-53.
13. Huang Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020; 113:1-13.
14. Ho JSY, Fernando DI, Chan MY, Sia CH. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Acad Med Singap*. 2020 ;49(12):996-1008.
15. Leeuw AJM, Luttikhuis MAMO, Wellen AC, Müller C, Calkhoven CF. Obesity and its impact on COVID-19. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(7):899-915.
16. Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):899-915.

17. Ritter A, Kreis NN, Louwen F, Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):1-28.
18. Demeulemeester F, Punder K, Heijningen MV, Doesburg FV. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review. *Cells.* 2021;10(4):1-19.
19. Yang Jun, et al. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(5):2662-74.
20. Yang J, Ma Z, Lei Y. A meta-analysis of the association between obesity and COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020; 149:1-14.
21. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications.* 2021;35(3):1-15.
22. Földi M, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020;21(10):1-9.
23. Popkin BM, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21(11):1-17.