



Associação entre síndrome metabólica e COVID-19

Association between metabolic syndrome and COVID-19

Asociación entre síndrome metabólico y COVID-19

Yasmin Vitoria Cutrim Sousa¹, Ananda Cristina Alves Cruz¹, Karollem Lopes Cavalcante¹, Wermerson Assunção Barroso¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os mecanismos fisiopatológicos da associação entre a COVID-19 e síndrome metabólica (SM). **Revisão bibliográfica:** Apesar da evidência de alto risco de resultados adversos da COVID-19 em pessoas com síndrome metabólica, pouco se sabe sobre as diferenças na eficácia e segurança entre pessoas com e sem síndrome metabólica. A relação entre COVID-19 e a síndrome metabólica traz questões fisiológicas que tornam suscetível à infecção, bem como complicações durante e após a infecção, devido à baixa resposta imunológica causada pela inflamação crônica. Apesar da presença de comorbidades e da necessidade de prevenção, os indivíduos com SM infectados pela COVID-19 não são corretamente orientados sobre a profilaxia atual e seus benefícios diante do quadro infeccioso. **Considerações finais:** O conhecimento atual e as evidências epidemiológicas sobre a associação entre a síndrome metabólica e resultados adversos da COVID-19, inter-relações patogênicas, considerações de manejo para COVID-19 e sequelas pós-COVID, bem como sua prevenção, é sustentado em ter um maior cuidado em relação as pessoas que vivem com SM.

Palavras-chave: COVID-19, Síndrome metabólica, Medicamentos, Vacinas, Trombocitopenia trombótica.

ABSTRACT

Objective: To analyze the pathophysiological mechanisms of the association between COVID-19 and metabolic syndrome (MS). **Bibliographic review:** Despite the evidence of high risk of adverse outcomes from COVID-19 in people with metabolic syndrome, little is known about the differences in efficacy and safety between people with and without metabolic syndrome. The relationship between COVID-19 and metabolic syndrome raises physiological issues that make people susceptible to infection, as well as complications during and after infection, due to the low immune response caused by chronic inflammation. Despite the presence of comorbidities and the need for prevention, individuals with MS infected by COVID-19 are not correctly instructed about current prophylaxis and its benefits in the face of the infectious condition. **Final considerations:** Current knowledge and epidemiological evidence regarding the association between metabolic syndrome and adverse outcomes of COVID-19, pathogenic interrelationships, management considerations for COVID-19 and post-COVID sequelae, as well as its prevention, is supported to be more careful with people living with MS.

Keywords: COVID-19, Metabolic syndrome, Medications, Vaccines, Thrombotic thrombocytopenia.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los mecanismos fisiopatológicos de la asociación entre COVID-19 y el síndrome metabólico (SM). **Revisión bibliográfica:** A pesar de la evidencia del alto riesgo de resultados adversos de COVID-19 en personas con síndrome metabólico, se sabe poco sobre las diferencias en eficacia y seguridad entre personas con y sin síndrome metabólico. La relación entre COVID-19 y el síndrome metabólico plantea

¹Afya Faculdade de Ciências Médicas de Santa Inês, Santa Inês - MA.

problemas fisiológicos que hacen que las personas sean susceptibles a la infección, así como complicaciones durante y después de la infección, debido a la baja respuesta inmune causada por la inflamación crónica. A pesar de la presencia de comorbilidades y la necesidad de prevención, los individuos con EM infectados por COVID-19 no están correctamente instruidos sobre la profilaxis actual y sus beneficios ante el cuadro infeccioso. **Consideraciones finales:** El conocimiento actual y la evidencia epidemiológica respecto de la asociación entre el síndrome metabólico y los resultados adversos del COVID-19, las interrelaciones patogénicas, las consideraciones de manejo del COVID-19 y las secuelas post-COVID, así como su prevención, se sustentan para tener más cuidado con personas que viven con EM.

Palabras clave: COVID-19, Síndrome metabólico, Medicamentos, Vacunas, Trombocitopenia trombótica.

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19, do inglês), é uma infecção causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2, do inglês), a qual foi detectada após a notificação de casos na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019. Logo após foi convertida rapidamente em um quadro pandêmico grave, devido ao seu elevado grau de transmissibilidade e mortalidade, tornando-se um estado de emergência de saúde pública de importância internacional, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2020).

No Brasil, o número de infectados ultrapassou a faixa de 37.350.000 indivíduos e levou a cerca de 700.811 óbitos, registrando um período de calamidade na saúde do país (OMS, 2023). Com dados atualizados, em território internacional como África (9.519.401 casos acumulados), Europa (275.084.829 casos acumulados), Pacífico Ocidental (202.141.741 casos acumulados), sudeste da Ásia (60.854.783 casos acumulados), Mediterrâneo Oriental (23.323.416 de casos acumulados), o vírus também se alastrou com grande intensidade causando grandes impactos na saúde de cada continente e país. Nesse cenário, os países adotaram diversas medidas de contenção como o uso de máscaras, uso de álcool em gel, isolamento social (lockdown, do inglês), a fim da diminuição da incidência diária da COVID-19, enquanto não obtinham informações e terapias suficientes e comprovadas para o extermínio ou diminuição da doença (OMS, 2023).

O quadro clínico da COVID-19 é diverso, podendo ser assintomático ou sintomático, de leve à complicado. Além dos sintomas gerais, como febre de início súbito, tosse, dores de garganta, cabeça, musculares e articulares, essa infecção também pode se agravar em complicações a nível sistêmico (XAVIER AR, et al., 2020). Diversos pacientes contaminados apresentaram complicações enquanto infectados, quando dispõem de doenças antes da infecção. Dito isso, observa-se uma relação intrínseca entre as comorbidades e a evolução clínica do paciente, tornando esse grupo mais suscetível a complicações, sendo um fator de risco para a COVID-19 (CASTILLO JB, et al., 2021).

Dentre o grupo dos fatores de risco, vale destacar a síndrome metabólica (SM), que é uma constelação de fatores de risco para aterosclerose e doenças cardiovasculares causadas por adiposidade, resistência à insulina, disfunção endotelial vascular e estado inflamatório. A obesidade, a glicemia elevada, a hipertensão e a dislipidemia são os seus elementos centrais, enquanto a síndrome dos ovários policísticos nas mulheres e o fígado gorduroso estão fortemente relacionados (DISSANAYAKE H, 2023). A prevalência da síndrome metabólica está aumentando globalmente. No Brasil, demonstrou-se uma prevalência de 38% da população, ao tratar da circunferência abdominal acima do ideal e o colesterol-HDL abaixo dos valores de referência foram os componentes mais prevalentes nesses indivíduos (OLIVEIRA LN, et al., 2022).

No combate a infecção foram desenvolvidas as vacinas responsáveis pelo processo de imunização, com a finalidade de prevenir a contaminação, a incapacidade e a morte pela COVID-19. No Brasil, desde o início da campanha de vacinação, até o dia 27 de janeiro de 2023, 182.714.701 pessoas da população total tiveram a primeira dose da vacina, enquanto 173.065.096 indivíduos utilizaram a segunda dose. O Estado de São Paulo foi pioneiro no número de vacinas, com 83.795.172 vacinas aplicadas. A adesão à vacinação é de extrema importância para que o vírus deixe de ser um alarmante de calamidade pública (OMS, 2023). Sendo assim, esta revisão buscou analisar os mecanismos fisiopatológicos da associação entre a COVID-19 e a síndrome metabólica (SM).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

COVID-19

Na China, em dezembro de 2019, surgiu um novo vírus que tinha uma alta taxa de infectividade em humanos, que aparentemente tinha capacidade de causar uma síndrome respiratória muito intensa, podendo levar a óbito por falência respiratória. Inúmeras foram as especulações acerca da origem do vírus, desde originado de morcegos, cobras (o que seria improvável por suas características físicas e estruturais) ou até que tenha sido uma manipulação laboratorial. Contudo, a teoria mais aceita é que esse vírus tenha transpassado a barreira evolutiva e tenha sido passado de um animal para o ser humano (NOGUEIRA JVD e SILVA CM, 2020). Os coronavírus, da família Coronaviridae, são patógenos que infectam tanto humanos quanto animais. Nos últimos decênios, três coronavírus se espalharam de reservatórios de animais e infectaram humanos, entre eles se encontra o SARS-CoV-2. Este vírus possui uma estrutura encapsulada de RNA e estruturas de superfície, que são as proteínas Spike. A proteína Spike se liga ao receptor presente na enzima de conversão de angiotensina 2 (ECA2) possibilitando sua entrada na célula e em seguida sua replicação (LAMERS MM e HAAGMANS BL, 2020).

As células da nasofaringe, traqueia e a mucosa nasal são as primeiras mais almeçadas pelo SARS-CoV-2, e se o vírus não for combatido pelo sistema imune, logo pode se espalhar para o trato respiratório inferior. Porém, o local de iniciação da infecção também pode ser o trato respiratório inferior (LAMERS MM e HAAGMANS BL, 2020). A COVID-19 é uma doença que é transmitida por gotículas respiratórias, principalmente em espirros, tosses e compartilhamento de objetos pessoais. Dentre os sintomas, podemos destacar a febre, dificuldade de respirar, tosse e calafrios. Esses sintomas podem evoluir para uma piora significativa, como insuficiência respiratória aguda, podendo levar a morte. Embora as gotículas sejam consideradas as principais formas de contágio, outras formas vêm sendo estudadas, como transmissão via fecal, por meio de água e alimentos contaminados, bem como por via intrauterina (NOGUEIRA JVD e SILVA CM, 2020).

Por conta da ausência de uma terapêutica eficaz e específica para o tratamento dessa doença, cientistas e pesquisadores precisaram desenvolver em um curto período vacinas que fossem capazes de diminuir os efeitos e consequências da infecção desse vírus. Deste modo, após um ano do início da pandemia, foram apresentadas as primeiras vacinas. E estas foram desenvolvidas com diferentes mecanismos de ação, apresentando o vírus inativo, que permite que o corpo produza anticorpos específicos sem precisar passar pela infecção, e vacinas de mRNA, fazendo com que o sistema imune reconheça a proteína do vírus e que tenha uma ação mais rapidamente, entre outras (OPAS, 2021)

Síndrome metabólica (SM) como fator de risco para COVID 19

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de comorbidades que aumentam o risco de doenças cardiovasculares, englobando obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina. Segundo a OMS, a SM se dá pela presença de alterações glicêmicas ou diabetes mellitus tipo 2 junto com dois ou mais fatores a seguir: hipertensão arterial (HTA); a presença de níveis elevados de triglicérides no plasma ou níveis reduzidos de colesterol-HDL, juntamente com a obesidade central e/ou a ocorrência de microalbuminúria na excreção. Em contrapartida, a A National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), acredita que o diagnóstico implica em 3 ou mais dos critérios a seguir concomitantes: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixos valores de colesterol-HDL no plasma, HTA e hiperglicemia (RAMÍREZ-LÓPEZ LX, et al., 2021).

A resistência à insulina e a liberação de fatores inflamatórios e trombóticos está intimamente ligada a fisiopatologia da SM. A resistência à insulina é caracterizada pela ineficácia da insulina presente no plasma, na captação de glicose, bem como pela sua incapacidade de suprimir a gliconeogênese e a liponeogênese, devido isso temos uma hiperinsulinemia para tentar deixar os níveis de glicose normais. O adipócito também produz substâncias, como a Interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral, que são importantes marcadores inflamatórios que podem induzir um estado pró-trombótico, aumentando o risco de doenças cardiovasculares. A IL-6 é inibidora da insulina nos músculos, fígado e até no tecido adiposo. Observa-se que

pacientes com doenças cardiovasculares possuem níveis altos de IL-6, servindo como marcador de inflamações do endotélio. Outra citocina, que é secretada por adipócitos, muito importante para o funcionamento do corpo, de maneira benéfica, é a adiponectina, que é anti-inflamatória, pró-insulínica, inibe a fagocitose de lipídios por células de defesas e estimula a produção de óxido nítrico (vasorelaxante). Porém, sua excreção é diminuída em obesos. A hipoadiponectinemia vai gerando resistência insulínica e o diabetes (PENNA PM, et al., 2020).

A SM gera um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, o que no contexto da infecção pelo coronavírus piora a condição do paciente. A obesidade também é considerada um fator de risco para infecções, devido a sua atuação no sistema imune e um pior prognóstico em relação a COVID 19 não poderia ser diferente. O corpo do obeso está em uma inflamação crônica, com taxas elevadas de quimiocinas, adipocinas e citocinas. Esta inflamação tem como efeito uma diminuição e lentidão nas respostas imunes, o que acaba prejudicando a resposta às infecções, como na COVID-19. Isso colabora para a piora da doença e possivelmente a morte do paciente. A diabetes também tem o potencial de reduzir a imunidade do paciente e causar disfunções metabólicas que vão desregular o funcionamento correto do organismo, apesar de entender que isto pode ser o que a torna fator de risco para a COVID-19. A diabetes é considerada uma das comorbidades mais comuns em casos de COVID-19. Acredita-se que seja por conta da expressão gênica da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que é por onde o SARS-CoV-2 entra nas células, e essa alta expressão se dá pelo tratamento usados em pacientes diabéticos, como os inibidores da ECA e bloqueadores de angiotensina II. Isso não só aumenta o risco de infecção, mas também dificulta seu tratamento (MARHL M, et al., 2020).

De acordo com a American College of Cardiology, 40% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 tinham doenças cardiovasculares. Devido à grande concentração de ACE2 no tecido cardíaco, o coração acaba sendo um local de colonização do vírus. Os pacientes hipertensos tendem a usar tratamentos com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs). Da mesma maneira que na diabetes, isso eleva a expressão da ECA, o que pode aumentar a possibilidade do aparecimento e desenvolvimento da COVID-19. O fígado desempenha várias funções metabólicas no organismo e, assim como outros órgãos, contém a enzima ECA2, tornando-o um possível local de colonização do vírus. Os danos hepáticos causados pela infecção da COVID-19, como o efeito citotóxico viral e a resposta inflamatória, ativa enzimas pró-inflamatórias. Cerca de 2% a 11% dos casos de infecção pela COVID-19 apresentam alterações nos exames laboratoriais hepáticos, com elevação de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina e gama glutamil transferase (GGT) (DINIZ A, 2021).

Terapias propostas da COVID-19

Foi realizado um estudo por especialistas da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), e pela Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), em 2020, acerca das intervenções medicamentosas utilizadas na COVID-19. As aminoquinolinas (hidroxicloroquina e cloroquina) foram bastantes utilizadas no tratamento da doença, sendo consideradas até as drogas mais utilizadas no Brasil. Três mecanismos de ação dela foram utilizadas para explicar seu uso na pandemia: o primeiro relata que pesquisadores perceberam que a cloroquina parece modificar a conformação do receptor ECA2, o que gera uma alteração no sítio de ligação que não consegue se ligar a proteína Spike do coronavírus; o segundo mostra a sua suposta capacidade de promover alcalinização no endossomo, levando a não replicação do vírus; e o último e mais aceito, mostra que a medicação reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL-6), diminuindo as complicações da infecção (VILELA FILHO AS, et al., 2022).

Foi sugerido que não se utilizassem as medicações hidroxicloroquina e cloroquina, pois as evidências disponíveis não indicam que há benefício significativo no tratamento com elas e que há riscos de eventos adversos cardiovasculares, principalmente arritmias. Além das aminoquinolinas, foi também estudado a utilização delas associadas com a azitromicina. Do mesmo modo que a utilização sozinha, a junção desses medicamentos não teve aprovação por falta de provas de sua significância no tratamento dos pacientes (FALAVIGNA M, et al., 2020). Quando a infecção não é eliminada pelo sistema imune, a doença entra na fase de resposta inflamatória grave. O uso de corticoides em variadas doses pode ajudar a reduzir esse estado

hiperinflamatório. No começo da pandemia, o uso desses fármacos não era muito recomendado pelo risco de aumentar a viremia. Contudo, o estudo demonstrou que o teve benefício na utilização da dose de 12 mg, com redução do tempo de internação e mortalidade (BARBOSA OA e ARAÚJO TMLB, 2022). O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal do receptor de IL-6, utilizado em doenças como artrite reumatoide. A resposta inflamatória sistêmica que o paciente com COVID-19 tem eleva os níveis de IL-6. Acredita-se que essa citocina tem um papel importante na descompensação do paciente. Assim, este medicamento iria ser um competidor inibitório, podendo diminuir a resposta inflamatória.

O ensaio EMPACTA (Evaluating Minority Patients - with Actemra), demonstrou que pacientes que receberam essa medicação eram menos sujeitos a ventilação mecânica ou a óbito (BARBOSA OA e ARAÚJO TMLB, 2022). O Remdesivir, outro medicamento comentado entre os estudiosos, inibe a transcrição e replicação viral bloqueando a enzima RNA polimerase. Apesar dos estudos in vitro mostrarem sua capacidade de inibir a replicação viral do coronavírus em células pulmonares humanas primárias, mostrou-se que em pacientes graves não teve muitos resultados significativos. Um estudo ambulatorial em pacientes de alto risco mostrou que em três dias de uso há um risco 83% mais baixo de hospitalização e morte do que o placebo, e foi considerado aceitavelmente seguro (BARBOSA OA e ARAÚJO TMLB, 2022).

Vacinação da COVID-19

A pandemia da COVID-19 gerou uma corrida de criação de vacinas no menor espaço de tempo possível, com reflexões geopolíticas e geoeconômicas. A Rússia se destacou por criar a primeira vacina, através de um sistema que queimava etapas de testagem amostral e validação. A respeito do Brasil, por ser uma grande referência global na indústria de medicamentos e possuidor de um histórico relevante em relação a saúde, foi considerado um país atrasado no cenário de produções de vacina (FLEURY S e FAVA VMD, 2022). Dentre as inúmeras vacinas produzida para pôr fim na pandemia, podemos destacar a Pfizer que foi a primeira e a mais rápida a ser desenvolvida. Seu mecanismo de ação se dá por um mRNA modificado por nucleosídeo que vai codificar o antígeno S2-P da glicoproteína Spike do SARS-CoV-2. Assim, ocasiona respostas das células B e T contra essa glicoproteína. Durante a terceira fase da Pfizer, houve um estudo onde 46.000 participantes em todo mundo foram avaliados para determinar a eficácia da vacina. Em 18 de novembro de 2020, os resultados foram excelentes, com uma eficácia de 95,0% na prevenção após uma semana da segunda dose (FLEURY S e FAVA VMD, 2022).

Outra vacina de uso recomendado pela ANVISA foi a Janssen, da farmacêutica Johnson & Johnson. Sua produção é baseada na utilização de um adenovírus recombinante, sorotipo 26, ou seja, utiliza o vírus vivo, mas sem capacidade de se replicar. O vetor oferece o adenovírus, como gene produtor da proteína Spike, às células apresentadoras de antígenos e elas vão se encarregar de produzir RNAm para tradução de antígenos, gerando uma imunidade humoral e celular potente (VILELA FILHO AS, et al., 2022). A vacina produzida pela farmacêutica AstraZeneca em parceria com a universidade de Oxford e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) foi considerada excepcional, pois as primeiras fases de seu estudo já apresentavam uma ótima resposta imunológica. Seu mecanismo de ação consiste no “vetor viral”, o adenovírus ChAdOx1 possui parte do material genético SARS-CoV-2, que é modificado para não se replicar. Após a vacinação, a proteína Spike é produzida e induz o sistema imune a destruir toda partícula igual a essa proteína. Assim, o nosso próprio sistema imunológico é capaz de reconhecer e atacar com mais rapidez o coronavírus infectante. Sua eficácia se mostrou acima das exigências da ANVISA, apresentando em média 70% de eficácia geral nos testes (VILELA FILHO AS, et al., 2022).

A vacina CoronaVac foi desenvolvida na China pela empresa Sinovac Biotech e produzida no Brasil pelo Instituto Butantan. Assim como em outras vacinas, como a da gripe, hepatite e meningite, sua tecnologia é composta por um vírus inativado. O vírus é desenvolvido em células, passa por purificação e é inativado. Quando esse vírus inativado entra em contato com o organismo, ele desenvolve anticorpos e outras formas de defesa para combater o corpo estranho. Deste modo, quando o organismo encontrar o vírus vivo, ele estará preparado para lidar com o patógeno (OMS, 2021). Nenhuma outra vacina contra a COVID-19 obteve testes tão rigorosos quanto a CoronaVac. Na terceira fase teve eficácia global de 62,3% e em casos moderados a grave de 83,7% a 100%. Foi apresentado que a vacina tem uma menor eficácia em casos mais

leves, em comparação aos casos moderados e graves. Em pessoas idosas chegou a 90,6% de prevenção contra óbitos (OMS, 2021).

Trombocitopenia trombótica Induzida por vacinação contra a COVID-19

A vacinação contra a COVID-19 é uma alternativa eficaz e segura para a prevenção. Porém, houve relatos de desencadeamento de raras afecções vasculares em alguns indivíduos após a imunização, sendo identificados pela European Medical Association a ocorrência de 202 casos graves em 5,5 milhões de vacinados (MESQUITA BF, et al., 2021). Dessa forma, as vacinas ChAdOx1 nCov-19 e Ad26.COV2.S, conhecidas também como AstraZeneca e Janssen, duas vacinas que utilizam vetores de adenovírus, são as principais quando relacionadas com as complicações vasculares, principalmente com a Trombocitopenia Trombótica Induzida por Vacinação (TTIV), que é caracterizada pela presença de eventos tromboembólicos, geralmente localizados em sítios atípicos, acompanhado de trombocitopenia, podendo também apresentar um quadro de plaquetopenia isolado (MOREIRA HG, et al., 2022).

A TTIV é causada por imunoglobulinas que ativam as plaquetas, por meio dos receptores FcγIIa de baixa afinidade, ao reconhecerem o fator plaquetário 4 (FP4), ligado às plaquetas (MESQUITA BF, et al., 2021). Logo, os autoanticorpos são direcionados contra FP4, que ativam as plaquetas. Por fim, entende-se que a ativação plaquetária estimula o quadro trombotico. Essa complicação também pode apresentar um quadro de plaquetopenia isolado. Um relatório do sistema de notificação norte-americano de eventos adversos da vacina identificou 54 casos de trombose entre mais de 14 milhões de receptores de Ad26.COV2. S, uma incidência de 3,8 por milhão, aproximadamente 1 em 263.000 (MOREIRA HG, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da análise realizada, fica evidente a importância de compreender a relação entre a infecção pela COVID-19 e a síndrome metabólica, considerando os desafios clínicos e terapêuticos apresentados por essa interação. Além disso, destaca-se o papel crucial da vacinação como medida preventiva para conter a propagação do vírus. A implementação de estratégias eficazes de saúde pública, aliada à pesquisa contínua, é fundamental para enfrentar os desafios impostos pela associação delas e suas complicações, bem como para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas eficazes.

REFERÊNCIAS

1. AYDIN N e YURDAKUL G. Assessing countries' performances against COVID-19 via WSIDEA and machine learning algorithms. *Applied Soft Computing*, 2020; 97: 106792.
2. BARBOSA AO e ARAÚJO TMLB. Tratamento farmacológico para covid-19: revisão narrativa da evidência atual e potenciais estratégias terapêuticas. *Revista Científica do Hospital e Maternidade José Martiniano Alencar*, 2022; 3(1): 42-49.
3. CASTILLO JB, et al. Evolución y pronóstico de pacientes con síndrome metabólico infectados por el nuevo coronavirus. *Medisan*, 2021; 25(5): 1227-1243.
4. DINIZ A. Síndrome metabólica em doentes críticos com COVID-19 e a sua associação com o prognóstico. Tese de Doutorado (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2021; 78.
5. DISSANAYAKE H. COVID-19 and metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023; 37(4): 101753.
6. FALAVIGNA M, et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2020; 32(2): 166-196.
7. FERREIRA JC, et al. Clinical, sociodemographic and environmental factors impact post-COVID-19 syndrome. *Journal Of Global Health*, 2022; 12: 1-12.
8. FLEURY S e FAVA VMD. Vacina contra Covid-19: arena da disputa federativa brasileira. *Saúde em Debate*, 2022; 46(1): 248-264.
9. HOUVÊSSOU GM, et al. Medidas de contenção de tipo lockdown para prevenção e controle da COVID-19: estudo ecológico descritivo, com dados da África do Sul, Alemanha, Brasil, Espanha, Estados Unidos,

- itália e nova zelândia, fevereiro a agosto de 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2021; 30(1): 2020513.
10. IMOTO AM, et al. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. *Comunicação em Ciências da Saúde*, 2020; 31: 17-30.
 11. LAMERS MM e HAAGMANS BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature reviews microbiology*, 2020; 20(5): 270-284.
 12. LIMA EJF, et al. Vaccines for COVID-19 - state of the art. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2021; 21(1): 13-19.
 13. MARHL M, et al. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*, 2020; 14(4): 671-677.
 14. MÁRQUEZ-SANDOVAL F, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: A systematic review. *Public Health Nutrition*, 2011; 14(10):1702-1713.
 15. MESQUITA BF, et al. Desenvolvimento de eventos tromboembólicos após vacinação com chadox1 nCoV-19: uma revisão sistemática com base nos critérios pico. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2021; 43: 477.
 16. MORAES FCA, et al. Covid-19 e envolvimento cardíaco: uma revisão sistemática da literatura. *Jornal Internacional de Ciências Cardiovasculares.*, 2023; 36: 20220035.
 17. MOREIRA HG, et al. Posicionamento sobre segurança cardiovascular das vacinas contra COVID-19-2022. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2022; 118(4): 789-796.
 18. NOGUEIRA JVD e SILVA CM. Conhecendo a origem do sars-cov-2 (covid 19). *Revista Saúde e Meio Ambiente*, 2020; 11(2): 115-124.
 19. OLIVEIRA LN, et al. Avaliação da eficácia e segurança das principais vacinas utilizadas contra COVID-19 no Brasil. *Brazilian Journal of Development*, 2022; 8(4): 31753-31767.
 20. OLIVEIRA LVA, et al. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2020; 25(11): 4269-4280.
 21. OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Auxílio de trabalho para administração da vacina COVID-19: Vacina Sinovac-CoronaVac COVID-19. 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343395/WHO-EURO-2021-2914-42672-59459-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em: 20 de abril de 2024.
 22. OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Auxílio de trabalho para administração da vacina COVID-19: Vacina Moderna COVID-19 (mRNA-1273). 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/340259>. Acessado em: 20 de abril de 2024.
 23. OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Recomendações provisórias para o uso da vacina AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinante]) contra a COVID-19, desenvolvida pela Universidade de Oxford e AstraZeneca. 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53346/OPASWBAPHECOVID-19210012.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em: 13 de abril de 2024.
 24. OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Critérios de saúde pública para ajustar as medidas de saúde pública e social no contexto da COVID-19: anexo do documento Considerações sobre os ajustes das medidas de saúde pública e social no contexto da COVID-19. 2020. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52178/OPASWBACVID1920066_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acessado em: 20 de abril de 2024.
 25. OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Documento de referência sobre a vacina AZD1222 contra COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca. 2021. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54550/OPASWBAPHECOVID-19210054_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acessado em: 20 de abril de 2024.
 26. OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Recomendações provisórias para o uso da vacina Pfizer- BioNTech COVID-19, BNT162b2, na Lista de Uso de Emergência. 2021. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55579/OPASWBAPHECOVID-19220004_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acessado em: 13 de abril de 2024.
 27. OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Recomendações provisórias para o uso da vacina Janssen Ad26.COVID-19 (COVID-19). 2021. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55580/OPASWBAPHECOVID-19220005_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acessado em: 20 de abril de 2024.
 28. PENNA PM, et al. O papel das adipocinas na relação entre obesidade e resistência à insulina: uma revisão integrativa. *Cadernos UniFOA*, 2020; 15(42): 131-141.
 29. PEREIRA AMM, et al. Governança e capacidade estatal frente à COVID-19 na Alemanha e na Espanha: respostas nacionais e sistemas de saúde em perspectiva comparada. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2021; 26(10): 4425-4437.

30. PERSCH PG, et al. Relação entre trombose e vacinas covid-19-revisão da literatura. *Brasília Med*, 2021; 58: 1-7.
31. RAMÍREZ-LÓPEZ LX, et al. Síndrome metabólico: una revisión de criterios internacionales. *Revista Colombiana de Cardiología*, 2021; 28(1): 60-66.
32. SHEREEN MA, et al. COVID-19 infection: emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal Of Advanced Research*, 2020; 24: 91-98.
33. VILELA FILHO AS, et al. Vacinas para COVID-19: Uma revisão de literatura/ covid-19 vaccines. *Brazilian Journal of Development*, 2022; 8(1): 1880-1901.
34. XAVIER AR, et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2020; 56: 1-9.
35. ZOABI Y, et al. Machine learning-based prediction of COVID-19 diagnosis based on symptoms. *Npj Digital Medicine*, 2021; 4(1): 1-5.