

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA –IMP
DIRETORIA DE PESQUISA
PROGRAMA PIBIC

A PANDEMIA DA COVID-19 E OS IDOSOS: UM
ESTUDO TRANSVERSAL REALIZADO EM
PERNAMBUCO

Aluno (a): Flávia Regina Percílio Rodrigues

Orientador(a): Flávia Orange

Co-orientador(a): Gabrielle Ribeiro Sena

Recife, outubro de 2020

Aluna Bolsista do Programa Institucional de Bolsas para Iniciação Científica (PIBIC): Flávia Regina Percílio Rodrigues
Estudante do 8º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
Telefone: (81) 99920-0212
E-mail: flapercilio8@hotmail.com

Orientadora: Flavia Augusta de Orange L F e Silva
Doutorado pela UNICAMP, Pós-Doutorado Harvard Medical School
Coordenadora do Mestrado Profissional em Cuidados Paliativos
Docente pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Integral - IMIP
Telefone: (81) 99419-7979
E-mail: orangeflavia@gmail.com

Co-orientadora: Gabrielle Ribeiro Sena
Doutoranda em Saúde Materno Infantil pelo IMIP
Mestre em Cuidados Paliativos pelo IMIP
Tutora do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde- FPS
Professora da disciplina de Medicina de Família e Comunidade da Universidade de Pernambuco - UPE
Telefone: (81) 99607-0038
E-mail: gabriellesena8@gmail.com

Aluna colaboradora: Maria Cláudia de Lima Silva Lira
Estudante do 8º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
Telefone: (81) 99925-0114
E-mail: mclsl@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: analisar a letalidade e características clínicas em idosos pernambucanos que apresentaram infecção por SARS-CoV-2. **Método:** realizou-se estudo de coorte transversal, retrospectivo com pacientes idosos, notificados de 13 de fevereiro a 19 de junho de 2020, no estado de Pernambuco e disponibilizados pela Secretaria de Planejamento e Gestão do Estado de Pernambuco (SEPLAG PE). Analisou-se dados secundários de notificações de domínio público. Estatisticamente analisou-se fatores independentes associados ao óbito através de regressão logística. Considerando $p < 0,25$ na análise bivariada e $p < 0,05$ na análise multivariada. **Resultados:** 11375 pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade. A média da idade e desvio padrão foram $72,94 \pm 9,55$ anos. 51,04% da amostra era do sexo feminino e 48,96% do sexo masculino. 41,81% (IC95% 40,70-42,93) foi a taxa de letalidade global. Os sintomas mais prevalentes foram tosse (64,92%) e febre (58,82%), seguidos por dispneia (50,40%) e saturação de O₂ menor ou igual a 95% (34,92%). Após a análise multivariada identificou-se que a presença de diabetes (OR 1,14; IC 95% 0,93-1,39; $p=0,204$) e de febre (OR 0,95; IC 95% 0,83-1,08; $p=0,475$) foram os únicos fatores que não apresentaram associação com óbito. **Conclusão:** a presença de diabetes e de febre foram os únicos fatores que não apresentaram associação com óbito.

Palavras-chaves: COVID-19; Pandemias; Fatores de Risco; Idoso.

ABSTRACT

Objective: to analyze the lethality and clinical characteristics of elderly people in Pernambuco who had infection with SARS-CoV-2. **Method:** a cross-sectional, retrospective study was carried out with elderly patients, notified from February 13 to June 19, 2020, in the state of Pernambuco and made available by the Secretariat of Planning and Management of the State of Pernambuco (SEPLAG PE). Secondary data from public domain notifications were analyzed. Statistically, independent factors associated with death were analyzed through logistic regression. Considered $p < 0.25$ in the bivariate analysis and $p < 0.05$ in the multivariate analysis. **Results:** 11375 patients met the eligibility criteria. The mean age and standard deviation were 72.94 ± 9.55 years. 51.04% of the sample was female and 48.96% male. 41.81% (95% CI 40.70-42.93) was the overall fatality rate. The most prevalent symptoms were cough (64.92%) and fever (58.82%), followed by dyspnea (50.40%) and O₂ saturation less than or equal to 95% (34.92%). After multivariate analysis, it was identified that the presence of diabetes (OR 1.14; 95% CI 0.93-1.39; $p = 0.204$) and fever (OR 0.95; 95% CI 0.83-1.08; $p = 0.475$) were the only factors that were not associated with death. **Conclusion:** the presence of diabetes and fever were the only factors that were not associated with death.

Keywords: COVID-19; Pandemics; Risk Factors; Aged.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença de origem zoonótica predominantemente respiratória que pode causar importantes limitações sistêmicas.¹ No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020². A disseminação do vírus tomou grandes proporções no país devido a sua velocidade de transmissão, a baixa testagem e a dificuldade para bloquear completamente a propagação em uma população bastante heterogênea.

Com o aumento contínuo do número de casos no mundo, foi percebido que idade avançada e presença de comorbidades como diabetes, doenças cardiovasculares e câncer estavam associadas ao aumento da morbimortalidade por COVID-19.³ Os idosos, particularmente, são mais suscetíveis às manifestações graves da doença e a necessidade de terapia intensiva, o que tem sido justificado tanto pelas alterações fisiopatológicas do sistema respiratório, quanto pela maior prevalência de comorbidades neste grupo.⁴

A mortalidade em idosos com COVID-19 é significativamente maior quando comparada a pacientes com menos de 60 anos.⁴⁻⁷ Na Itália, a letalidade aumentou exponencialmente após os 70 anos, sendo 12,5% na faixa de 70-79 anos, 19,7% na faixa de 80-89 anos e 22,7% após 90 anos.⁸ Ademais, parece que idosos do sexo masculino são ainda mais suscetíveis a forma grave da doença.^{3,9} O fato dos homens apresentarem menos receptores da enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2)¹⁰⁻¹³ e de que níveis mais baixos de ECA2 são encontrados em pacientes mais velhos podem justificar também o comportamento clínico mais grave de COVID-19 nestes pacientes.¹⁰⁻¹⁴

Contudo, ainda não estão claras as informações sobre a letalidade em idosos em

diferentes regiões do Brasil. Particularmente questiona-se a letalidade por COVID-19 em idosos residentes de regiões pobres do Brasil, como o Nordeste, que convive com outros fatores de risco, como vulnerabilidades sociais e dificuldades de acesso a serviços de saúde. Desta forma, o objetivo deste estudo é analisar a letalidade e algumas características clínicas apresentadas por idosos pernambucanos com infecção por SARS-CoV-2.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal retrospectivo. Foram elegíveis casos de COVID-19 confirmados pela transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para SARS-CoV-2 em pacientes idosos, notificados de 13 de fevereiro a 19 de junho de 2020, no estado de Pernambuco e disponibilizados pela Secretaria de Planejamento e Gestão do Estado de Pernambuco (SEPLAG PE). Este estudo analisou dados secundários de notificações em banco de domínio público, dispensando a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Seguindo determinação do Ministério da Saúde do Brasil (<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46554-notificacoes-de-casos-serao-feitas-automaticamente-pelos-estados>), as notificações de casos suspeitos e confirmados passaram a ser gerenciadas pelos estados da federação para realizarem as ações de vigilância, além de dar transparência nas informações. Em Pernambuco, através de nota técnica (4/2020 da SES-PE de 20/03/2020), a Secretaria de Vigilância em Saúde (SES - SEVS) estabeleceu os critérios de notificação da COVID-19. O profissional de saúde responsável pelo atendimento deveria realizar as notificações de forma imediata (até 24 horas) ao Centro de Informações Estratégicas de Vigilância

em Saúde de Pernambuco (CIEVS-PE) através do preenchimento de formulário eletrônico na plataforma, incorporando ao sistema de vigilância já estabelecido para SRAG por influenza.

No FormSUS, Formulário de Notificação da SRAG, são notificados os casos graves, com ou sem hospitalização (<https://www.cievspe.com/notifique-aqui>). A ficha do e-SUS, Ficha de Cadastro Individual da Secretaria de Atenção Primária à Saúde, é utilizada para notificação dos casos leves (síndrome gripal) na população, em geral, de pacientes não hospitalizados (<https://notifica.saude.gov.br>). Ambas contêm dados epidemiológicos, resultados dos exames laboratoriais para confirmação da COVID-19 e evolução dos pacientes.

As duas planilhas, e-SUS e FORM-SUS em formato Excel©, foram analisadas pelos pesquisadores deste estudo. Inicialmente, procedeu-se a análise de consistência dos dados, que incluiu a exclusão das duplicidades e dos dados inconsistentes e a revisão das informações. Para análise, foram incluídos dados referentes à idade, sintomas e sinais incluindo a saturação periférica de oxigênio menor ou igual a 95% ($SpO_2 \leq 95\%$), comorbidades e óbito.

Os sintomas registrados nos sistemas de informação como [sintomas] ou [outros sintomas] ou [selecione os sintomas apresentados] ou [outros sintomas (quais)] ou mesmo incluídos entre as comorbidades foram agrupados neste estudo nas categorias: Febre, Dispneia, tosse e Saturação de $O_2 \leq 95\%$.

As comorbidades notificadas nas planilhas originais foram agrupadas em: doença cardiovascular, doença respiratória crônica, doença renal crônica, diabetes, doença neurológica, neoplasias, tabagismo e etilismo. O desfecho de interesse analisado foi o óbito.

As análises estatísticas foram realizadas no Epi info 7.2. Os dados descritivos foram apresentados através de tabelas de distribuição de frequência com medidas de média e desvio padrão e as variáveis. Para determinar os fatores independentes associados ao óbito utilizou-se a regressão logística. Para análise bivariada foi considerado significativo o valor de $p < 0,25$ e para a análise multivariada foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A planilha e-SUS continha 65.535 registros ocorridos no período de 13 de fevereiro a 19 de junho de 2020 e a Form-SUS, 28.605 notificações do período de 25 de fevereiro a 19 de junho de 2020. Foram identificados 11375 pacientes que atendiam aos critérios de elegibilidade e que foram agrupados em um único banco de dados para posterior exclusão das duplicidades. Não contabilizados os idosos que estavam em isolamento domiciliar ou hospitalizados, uma vez que estes ainda não tinham desfecho concluído até o término do período da coleta. Um total de 7486 pacientes permaneceram depois disso, destes 4356 estavam recuperados e 3130 foram a óbito.

A média da idade e desvio padrão (DP) foram $72,94 \pm 9,55$ anos e mediana 71,00. A média de idade entre os pacientes recuperados e os que vieram a óbito foram 70,95 ($\pm 9,06$) e 75,70 ($\pm 9,52$), respectivamente. As pacientes do sexo feminino corresponderam a 51,04% da amostra e os do sexo masculino representaram 48,96% do grupo.

A taxa de letalidade global foi de 41,81% (IC95% 40,70-42,93) e taxa de letalidade por faixa etária, sendo entre 60 - 69 anos (29,49%), 70 - 79 anos (45,89%) e a partir de 80 anos (57,65%). Tabela 1

Com relação aos sintomas apresentados pelo grupo geral, 64,92% (4860) apresentaram tosse, 58,82% (4403) febre, 50,40% (3773) dispneia e 34,92% (2614) saturação periférica de O₂ menor ou igual a 95%. Contudo, no grupo dos pacientes que vieram a óbito, a manifestação clínica mais prevalente foi a dispneia (2244 - 71,69%). Apesar de todos os sintomas apresentados terem se mostrado significativamente relevantes quando considerados os recuperados e os óbitos, apenas dispneia e saturação de O₂ ≤ 95% ($p < 0,0001$) se mostraram relevantes estatisticamente.

Com relação as comorbidades, as mais frequentes em toda a amostra foram Doenças Cardiovasculares (17,34% - 1298), Diabetes Mellitus (14,44% - 1081) e Doença Respiratória Crônica (3,29% - 246). As neoplasias estavam presentes em 93 pacientes (1,24%). Tabela 1. Ainda 30 (0,40%) pacientes eram tabagistas e 12 (0,16%) eram etilistas.

A análise multivariada dos fatores relacionados ao óbito identificou a presença de comorbidades como doença cardiovascular (OR 21,91; IC de 95%, 16,96-28,30; $p = < 0,0001$), doença neurológica (OR 9,79; IC de 95% 3,79-25,29; $p = < 0,0001$), doença renal crônica (OR 10,88; IC de 95% 4,15-28,51; $p = < 0,0001$), doença respiratória crônica (OR 4,44; IC 95% 2,75-7,15; $p = < 0,0001$); neoplasias (OR 22,65; IC 95% 6,72-76,38; $p = < 0,0001$), assim como a presença de dispneia (OR 2,35; IC 95% 2,05-2,68; $p = < 0,0001$), saturação periférica de oxigênio ≤ 95% (OR 5,15; IC 0,95% 4,50-5,89; $p =$

<0,0001), tosse (OR 0,81; IC 0,95% 0,70-0,93; $p < 0,01$), além de idade (OR 1,04; IC 0,95% 1,04-1,05; $p = <0,0001$), e sexo (OR 1,41; IC 0,95% 1,25-1,60; $p = <0,0001$) como fatores independentes associados ao óbito. Tabela 1

DISCUSSÃO

Embora os estudos sugiram que a COVID-19 tenha maior probabilidade de infectar homens idosos com comorbidades e isto seja resultado das funções imunológicas mais fracas desses pacientes¹⁵⁻¹⁷, o estudo presente mostrou que a maior parte dos idosos infectados em Pernambuco era do sexo feminino (51,04%), embora a maior parte dos óbitos tenham ocorrido no sexo masculino (45,78%). Sendo assim o sexo um fator independente associado ao óbito.

Ademais a literatura tem mostrado que a idade se comporta como importante fator preditor independente de mortalidade em SRAG¹⁸⁻²⁰, o que concorda com os resultados apresentados neste estudo. Isto também é percebido claramente pela análise da letalidade por COVID-19 em Pernambuco, que enquanto a taxa de letalidade global no estado era de 8,25%²¹ a letalidade para os pacientes idosos foi de 41,81%. Ou seja, muito superior às taxas encontradas na literatura, que variaram entre 5,6% e 28,6%^{22,23}. A análise da letalidade por grupo etário também mostrou taxas superiores as apresentadas na Itália onde as taxas de casos fatais, aumentaram principalmente após os 70 anos, sendo de 12,5% na faixa de 70-79 anos, 19,7% na faixa de 80-89 anos e 22,7% após 90 anos⁸. É importante ressaltar que essas altas taxas de letalidades encontradas neste estudo refletem um período quando não havia ampla disponibilidade de testes.

Sobre as comorbidades, vários artigos concordam com os achados deste trabalho, quando mostram que a presença de comorbidades é um fator de risco para desfechos clínicos adversos como o óbito relacionado ao COVID-19²⁴⁻²⁶. Embora seja mais conhecida por causar danos ao sistema respiratório, sabe-se hoje que a COVID-19 também pode comprometer ou agravar outros parâmetros sistêmicos. Neste estudo, a prevalência e distribuição das comorbidades parecer ser compatível com os dados literários e mostram que as doenças cardiovasculares e o diabetes são as comorbidades mais comuns em pacientes com COVID-19^{24,25}. Sobre as doenças cardiovasculares, em especial, um estudo retrospectivo mostrou que 33% dos óbitos por COVID-19 foram atribuídas à insuficiência cardiorrespiratória e 7% à insuficiência cardíaca isolada.¹⁴

Com relação aos sintomas, a prevalência e a distribuição concordam com dados da literatura.^{5,22,27} Segundo o Ministério da Saúde, considera-se o diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) para todo indivíduo, de qualquer idade, com síndrome gripal e que apresente sinais de hipoxemia, como a saturação de SpO₂ < 95% em ar ambiente.²⁸ Destaca-se que tanto a saturação periférica de oxigênio ≤ 95% quanto a dispneia têm se comportado como importantes fatores associados ao óbito segundo a literatura atual²², concordando com os achados do estudo apresentado.

Em conclusão, a infecção por COVID-19 em Pernambuco foi marcada por uma alta letalidade na população idosa, sendo mais suscetíveis à infecção as pacientes do sexo feminino. Em relação as comorbidades, destaca-se a maior prevalência das doenças cardiovasculares e o diabetes mellitus, embora o diabetes tenha sido a única comorbidade não associada ao óbito. Além disso, apesar dos sintomas como tosse e febre, terem se

apresentados como os mais prevalentes, a dispneia e a saturação de O₂ ≤ 95% mostraram estarem associados ao óbito destes pacientes.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem a todos os trabalhadores de saúde envolvidos com os cuidados dos pacientes com COVID e a SEPLAG PE pela disponibilidade dos dados.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo analisou dados secundários de notificações em banco de domínio público, dispensando a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Não existem riscos para os pacientes envolvidos nesta pesquisa uma vez que os dados fazem parte de um banco de dados já existente, além disso para análise dos dados foi respeitada a privacidade de dados identificatórios. Não existem conflitos de interesses envolvidos neste estudo.

TABELA 1

Casos	Total	Recuperados	Óbitos	Análise Bivariada			Análise Multivariada		
				OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
	7486	4356	3130						
Sexo									
• Feminino	3821 (51,04%)	2369 (62%)	1452 (38%)	1,37	1,25-1,51	<0,0001	1,41	1,25-1,60	<0,0001
• Masculino	3665 (48,95%)	1987 (54,22%)	1678 (45,78%)	-	-	-	-	-	-
Idade (média/anos)	72,94 (±9,55)	70,95 (±9,06)	75,70 (±9,52)	1,05	1,04-1,06	<0,0001	1,04	1,04-1,05	<0,0001
Grupo etário^a									
• 60-69 anos	3245 (43,35%)	2288 (52,53%)	957 (30,58%)	-	-	-	-	-	-
• 70-79 anos	2314 (30,91%)	1252 (28,74%)	1062 (33,93%)	-	-	-	-	-	-
• 80 anos ou mais	1927 (25,74%)	816 (18,83%)	1111 (35,50%)	-	-	-	-	-	-
Comorbidades									
• Doenças cardiovasculares	1298 (17,34%)	79 (6,09%)	1219 (38,95%)	34,53	27,33-43,63	<0,0001	21,91	16,96-28,30	<0,0001
• Diabetes	1081 (14,44%)	426 (1,81%)	655 (20,93%)	2,44	2,13-2,78	<0,0001	1,14	0,93-1,39	0,204
• Doenças respiratórias crônicas	246 (3,29%)	30 (0,69%)	216 (6,90%)	10,68	7,27-15,70	<0,0001	4,44	2,75-7,15	<0,0001
• Doença renal crônica	136 (1,82)	5 (0,11%)	131 (4,19%)	38,01	15,54-92,96	<0,0001	10,88	4,15-28,51	<0,0001
• Doença neurológica	103 (1,38%)	6 (0,14%)	97 (3,10%)	23,18	10,15-52,95	<0,0001	9,79	3,79-25,29	<0,0001
• Neoplasias	93 (1,24%)	3 (0,07%)	90 (2,88%)	42,95	13,58-135,83	<0,0001	22,65	6,72-76,38	<0,0001
• Tabagismo	30 (0,40%)	2 (0,05%)	28 (0,89%)	-	-	-	-	-	-
• Etilismo	12 (0,16%)	0 (0%)	12 (0,38%)	-	-	-	-	-	-
Sinais e Sintomas									
Tosse	4860 (64,92)	2766 (63,50%)	2094 (66,90%)	1,16	1,05-1,27	<0,01	0,81	0,70-0,93	<0,01
Febre	4403 (58,82)	2485 (57,05%)	1918 (61,28%)	1,19	1,08-1,30	<0,001	0,95	0,83-1,08	0,475
Dispneia	3773 (50,40)	1529 (35,10%)	2244 (71,69%)	4,68	4,23-5,17	<0,0001	2,35	2,05-2,68	<0,0001
Saturação O ₂ ≤ 95%	2614 (34,92)	705 (16,18%)	1909 (60,99%)	8,09	7,26-9,02	<0,0001	5,15	4,50-5,89	<0,0001

Tabela 1. Análise bruta e ajustada dos fatores associados ao óbito entre idosos com COVID-19 no período de 12 de março a 19 de junho de 2020. Dados SEPLAG PE

^a Para a análise bivariada e multivariada a idade foi considerada como uma variável contínua.

REFERÊNCIAS:

- 1- Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020 Apr 20; 10.1111/ijlh.13229 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/ijlh.13229 Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264622/>
- 2- Ministério da Saúde. Boletim COE COVID-19 – Número 13 – 20 de abril de 2020. [internet]. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública|Doença pelo Coronavírus 2019 (COE-COVID19). Brasil, 20 abr 2020. Disponível em:
<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/21/BE13---Boletim-do-COE.pdf>
- 3- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020; 80(6):e14-e18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005
- 4- Libertini G, Corbi G, Cellurale M, Ferrara N. Age-Related Dysfunctions: Evidence and Relationship with Some Risk Factors and Protective Drugs. *Biochemistry (Mosc).* 2019; 84(12):1442-1450. doi: 10.1134/S0006297919120034
- 5- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

6- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID–19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020; 27(2):taaa021 [Epub ahead of print]. doi:10.1093/jtm/taaa021.

7- Palmieri L, Andrianou X, Barbariol P et al. Epicentro. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy report based on available data on April 20th, 2020 [online]. Italy, 2020. Available at: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_april_2020.pdf

8- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020; 323 (14):1335. doi: 10.1001/jama.2020.4344

9- Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020; 38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772

10- Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. *Circulation.* 2020 Mar 26 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049 [Epub ahead of print]. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

11- Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(6):1097-1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078

12- Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134(5):543-545. doi: 10.1042/CS20200163

13- Bhatia K, Zimmerman MA, Sullivan JC. Sex differences in angiotensin-converting enzyme modulation of Ang (1-7) levels in normotensive WKY rats. *Am J Hypertens*. 2013; 26:591–8. doi: 10.1093/ajh/hps088

14- AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascular Disease: Insights From Cardiovascular Aging Science. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):747–748. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1329

15- Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016; 49:129-133. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.015

16- Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, et al. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol*. 2017; 198(10):4046-4053. doi: 10.4049/jimmunol.1601896

17- Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(3):308-321. doi: 10.1007/s12016-017-8648-x

18- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376:584–94. doi: 10.1056/NEJMSr1408795

- 19- Choi KW, Chau TN, Tsang O, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med.* 2003; 139(9):715-23. doi: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005
- 20- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 21- Governo do Estado de Pernambuco. SES-PE. Centro de informações estratégicas de Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico Coronavírus (COVID-19) nº 110. Pernambuco, 19 jun 2020. Disponível em: https://12ad4c92-89c7-4218-9e11-0ee136fa4b92.filesusr.com/ugd/3293a8_b2f15b2908654e1d9dfa22c37bcbc0fa.pdf
- 22- Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020; 31(7):894–901. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
- 23- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhi ZLXBZX.* 2020; 41(2):145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- 24- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

25- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

26- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. [preprint] 2020; preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>

27- Yang G, Zhang H, Yang Y. Challenges and Countermeasures of Integrative Cancer Therapy in the Epidemic of COVID-19. *Integr Cancer Ther*. 2020; 19:1534735420912811. doi: 10.1177/1534735420912811

28- Ministério da Saúde. Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde (v9) [Internet]. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Brasília, maio 20. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/protocolo-de-manejo-clinico-do-coronavirus-covid-19-na-atencao-primaria-a-saude/>

