

Influência das comorbidades na saúde dos idosos frente à pandemia da Covid-19: uma revisão integrativa

Influence of comorbidities on the health of the elderly in the face of the Covid-19 pandemic: a integrative review

Influencia de las comorbilidades en la salud de los ancianos ante la pandemia de Covid-19: una revisión integradora

Recebido: 13/12/2021 | Revisado: 19/12/2021 | Aceito: 21/12/2021 | Publicado: 24/12/2021

Alécio Henrique Da Silva Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9343-6748>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: aleciohenrique646@gmail.com

Stanley Bastos Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2768-6404>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: bastosmartins@outlook.com

Antonio Carlos Leal Cortez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5026>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: antoniocarloscortez@hotmail.com

Resumo

Objetivo: elucidar, através de uma revisão integrativa, evidências científicas acerca da influência das comorbidades na saúde dos idosos frente à pandemia da COVID-19. **Métodos:** trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada na base de dados BVS através dos descritores controlados idoso, comorbidade e COVID-19, bem como suas traduções para o espanhol e inglês, de acordo com os DeCS e Mesh, publicados entre os anos de 2020 a maio de 2021. **Resultados:** Identificaram-se um total de 12 comorbidades associadas à infecção por COVID-19 em idosos nos estudos selecionados nessa revisão. Sendo a principal constituída pelas doenças cardiovasculares, que corresponderam a 72,72%, seguida pela diabetes (72,72%), hipertensão (63,63%), doença renal crônica e obesidade com 27,27%, demência e doença pulmonar obstrutiva crônica com 22,72%, câncer (18,18%), doença hepática (9,09%), asma, dislipidemias e depressão com 4,54%. **Considerações Finais:** Pode-se concluir que as principais comorbidades observadas na saúde dos idosos frente à pandemia da COVID-19 estão associadas a um aumento significativo do risco de hospitalização e alto índice de mortalidade nessa população. O real motivo que leva as infecções pelo SARS-CoV-2 serem mais graves e fatais no idoso ainda não é bem elucidado, as hipóteses viáveis são emergentes e abrangem mais do que as comorbidades, incluindo repertório imunológico, atividade de inflamasomas, influências genéticas e epigenéticas.

Palavras-chave: Idosos; Comorbidades; Saúde; COVID-19.

Abstract

Objective: To elucidate, through a integrative review, scientific evidence about the influence of comorbidities on the health of the elderly against the pandemic of COVID-19. **Methods:** This is a integrative literature review study, conducted in the VHL database through the controlled descriptors elderly, comorbidity and COVID-19, as well as its translations into Spanish and English, according to the DeCS and Mesh, published between the years 2020 and May 2021. **Results:** A total of 12 comorbidities associated with COVID-19 infection in the elderly were identified in the studies selected in this review. Cardiovascular disease was the main one, accounting for 72.72%, followed by diabetes (72.72%), hypertension (63.63%), chronic kidney disease and obesity with 27.27%, dementia and chronic obstructive pulmonary disease with 22.72%, cancer (18.18%), liver disease (9.09%), asthma, dyslipidemia, and depression with 4.54%. **Final Considerations:** It can be concluded that the main comorbidities observed in the health of the elderly in the face of the COVID-19 pandemic are associated with a significant increase in the risk of hospitalization and a high mortality rate in this population. The real reason why SARS-CoV-2 infections are more severe and fatal in the elderly is not yet well elucidated, viable hypotheses are emerging and encompass more than comorbidities, including immune repertoire, inflammasome activity, genetic and epigenetic influences.

Keywords: Elderly; Comorbidities; Health; COVID-19.

Resumen

Objetivo: dilucidar, a través de una revisión integradora, la evidencia científica sobre la influencia de las comorbilidades en la salud de las personas mayores ante la pandemia COVID-19. **Métodos:** se trata de una revisión integradora de la literatura, realizado en base a los datos BVS a través de los descriptores controlados idos, comorbilidad y COVID-19, así como sus traducciones al español e inglés, de acuerdo con los DeCS y Mesh, publicados entre los años 2020 y mayo de 2021. **Resultados:** Se identificaron un total de 12 comorbilidades asociadas a la infección por COVID-19 en los individuos, en los estudios seleccionados en esta revisión. Siendo las principales constituidas por las enfermedades cardiovasculares, que correspondieron al 72,72%, seguidas de la diabetes (72,72%), la hipertensión (63,63%), la enfermedad renal crónica y la obesidad con el 27,27%, la demencia y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con el 22,72%, el cáncer (18,18%), la enfermedad hepática (9,09%), el asma, las dislipidemias y la depresión con el 4,54%. **Consideraciones finales:** Se puede concluir que las principales comorbilidades observadas en la salud de los ancianos frente a la pandemia del COVID-19 se asocian a un aumento significativo del riesgo de hospitalización y a una elevada mortalidad en esta población. La verdadera razón por la que las infecciones por SARS-CoV-2 son más graves y mortales en los ancianos aún no está bien dilucidada, pero están surgiendo hipótesis viables que abarcan más que las comorbilidades, incluyendo el repertorio inmunitario, la actividad del inflammasoma y las influencias genéticas y epigenéticas.

Palabras clave: Ancianos; Comorbilidades; Salud; COVID-19.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, pacientes com uma pneumonia de causa desconhecida, vinculados a um mercado de frutos do mar em *Wuhan*, China, foram confirmados com infecção por um novo coronavírus, conhecido como *2019-nCoV*. O vírus foi, posteriormente, denominado *SARS-CoV-2*, porque é semelhante ao coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave (*SARS-CoV*), uma linhagem B de Betacoronavirus (Zhu *et al.*, 2020).

Em janeiro de 2020, houve um expressivo aumento de evidências da transmissão entre humanos, à medida que o número de casos começava a aumentar rapidamente na China. Apesar das medidas de contenção adotadas pelo governo chinês, o vírus se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo declarada pela OMS uma pandemia em 11 de março de 2020 (WHO, 2020). Até o momento (novembro/2021), há mais de 260 milhões de casos confirmados e mais de 5 milhões de fatalidades causadas pela COVID-19 mundialmente (Hospital *Jonh Hopkins*, 2021).

Em relação às taxas de mortalidade por COVID-19, é importante mencionar que a maioria das mortes (74%) ocorrem em pessoas com mais de 65 anos de idade. A razão pela qual a doença é particularmente perigosa em pessoas idosas ainda não é bem conhecida e mal compreendida a nível molecular. Entretanto, é evidente que não é apenas a idade o “fator de risco” de morte mais significativo. Mesmo antes do *SARS-CoV*, sabe-se que os outros tipos de coronavírus, bem como outros tipos de vírus, como os da gripe e H1N1 têm grande impacto na saúde dos idosos (Williamson *et al.*, 2020).

A gravidade da COVID-19 também vem sendo fortemente associada à comorbilidades, tais como a hipertensão, diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares, e doenças do sistema respiratório. Contudo, permanecem questões em aberto de quanto as comorbilidades podem contribuir significativamente para a patogênese da COVID-19 em idosos (Mueller *et al.*, 2020).

Segundo Cortez *et al.* (2019) o processo de envelhecimento é um dos fenômenos mais visíveis nas sociedades contemporâneas, sendo esse acontecimento definido como transição demográfica e em conjunto com a transição demográfica podemos destacar a transição epidemiológica, que é responsável pelas mudanças nos padrões de morte, morbidade e invalidez da população idosa e que, em geral, está associada com outras transformações como as sociais, econômicas e de saúde (presença ou não de comorbilidades).

Dessa forma, ao analisarmos o curso clínico e fatores de risco da COVID-19 podemos identificar como os mesmos ainda são incompletos, especialmente para aquelas populações que estão fora do grupo de risco (Liu *et al.*, 2020, Murthy *et al.*, 2020). Dados epidemiológicos da COVID-19, ressaltam que comorbilidades como hipertensão, doenças respiratórias,

cardiovasculares, metabólicas e imunológicas, além da idade avançada, são classificadas como importantes fatores de risco para a gravidade da COVID-19 (Yang *et al.* 2020; Huang *et al.* 2020).

Evidências científicas epidemiológicas sobre a COVID-19 apresentados pela OMS (2020) apontam maior taxa de mortalidade entre as pessoas com 80 anos ou mais, com uma taxa de letalidade de 14,8% entre os infectados, entre os idosos de 70 a 79 anos e 60 a 69 anos a taxa de letalidade foi de 8% e 8,8% respectivamente, taxa essa 3,82 vezes maior que a média geral. Esses dados reforçam a necessidade dos cuidados com a saúde da população idosa, uma vez, o risco de morrer de COVID-19 aumenta com a idade, já que a maioria das mortes ocorrem em idosos, especialmente aqueles com comorbidades (Zhang, 2020; Lloyd-Sherlock *et al.*, 2020).

Desse modo, o referido estudo possui como questão norteadora: Quais as evidências científicas acerca da influência das comorbidades na saúde dos idosos frente à pandemia da COVID-19? E como objetivo, elucidar, através de uma revisão integrativa, evidências científicas acerca da influência das comorbidades na saúde dos idosos frente a pandemia da COVID-19.

2. Metodologia

2.1 Tipo de Estudo

Para alcançar o objetivo proposto foi realizada uma revisão integrativa da literatura, que se trata de um método amplo, que permite incluir estudos de diferentes abordagens metodológicas, possibilitando a síntese e análise do conhecimento produzido (Beyea & Nicoll, 1998).

A revisão cumpriu criteriosamente as seguintes etapas: formulação da questão norteadora; seleção de artigos tendo como base o ano de publicação e título; seleção dos artigos por seus resumos e seleção pelo texto na íntegra e logo após, extração dos dados dos estudos incluídos; avaliação e interpretação dos resultados e por fim apresentação da revisão do conhecimento produzido.

2.2 Definição da pergunta do estudo

Para formulação da questão norteadora utilizou-se a estratégia PICO, que segundo Santos, Pimenta e Nobre (2007) significa um acrônimo definindo-se como população “idosos”, fenômeno de interesse “consequências da infecção da Covid-19” e contexto “saúde do idoso”. Com o problema de pesquisa: Quais as evidências científicas acerca da influencia das comorbidades na saúde dos idosos frente à pandemia da Covid-19?

2.3 Estratégia de Busca

Utilizamos como fonte de busca a base de dados BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) através dos seguintes descritores: Idoso (Idosos, Pessoa Idosa, Pessoa de Idade, Pessoas Idosas, Pessoas de Idade e População Idosa), Comorbidade (Comorbidade) e COVID-19 (COVID-19 or Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV), Doença por Coronavírus 2019-nCoV, Doença por Novo Coronavírus (2019-nCoV), Infecção por Coronavirus 2019-nCoV, Infecção por Coronavírus 2019-nCoV, Infecções por Coronavírus) bem como suas traduções para o espanhol e inglês, de acordo com os DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*), publicados nessa base de dados entre os anos de 2020 a 2021. Os operadores booleanos (*AND/OR*) foram utilizados nas bases de dados para garantir melhores resultados.

Como critérios de inclusão foram selecionados estudos primários, publicados no período 2020 a 2021, que estejam disponíveis na íntegra nas bases de dados selecionadas e pesquisas que abordem os efeitos da infecção da COVID-19 em idosos, nos idiomas português, espanhol e inglês. Foram desconsiderados estudos de revisão, duplicados, bem como estudos fora da área de interesse da pesquisa.

Os dados coletados foram submetidos a uma leitura minuciosa para seleção, em seguida, os resultados foram apresentados em forma de quadro se distribuídos em categorias de acordo com a similaridade das informações. O levantamento bibliográfico foi realizado no mês de maio de 2021 na base de dados BVS.

A escolha das bases de dados se deu pelo fato de ser um espaço de integração de fontes de informação em saúde que promove a democratização e ampliação do acesso à informação científica e técnica em saúde na América Latina e Caribe (AL&C). É desenvolvido e operado pela BIREME em três idiomas (inglês, português e espanhol). A coleção de fontes de informação do Portal está composta de bases de dados bibliográficas produzidas pela Rede BVS, como LILACS, além da base de dados *Medline* e outros tipos de fontes de informação tais como recursos educacionais abertos, sites de internet e eventos científicos.

Os descritores controlados foram selecionados após consulta aos termos DeCs e *MeSH*, conforme descrito e apresentado juntamente com a estratégia de busca no Quadro 1.

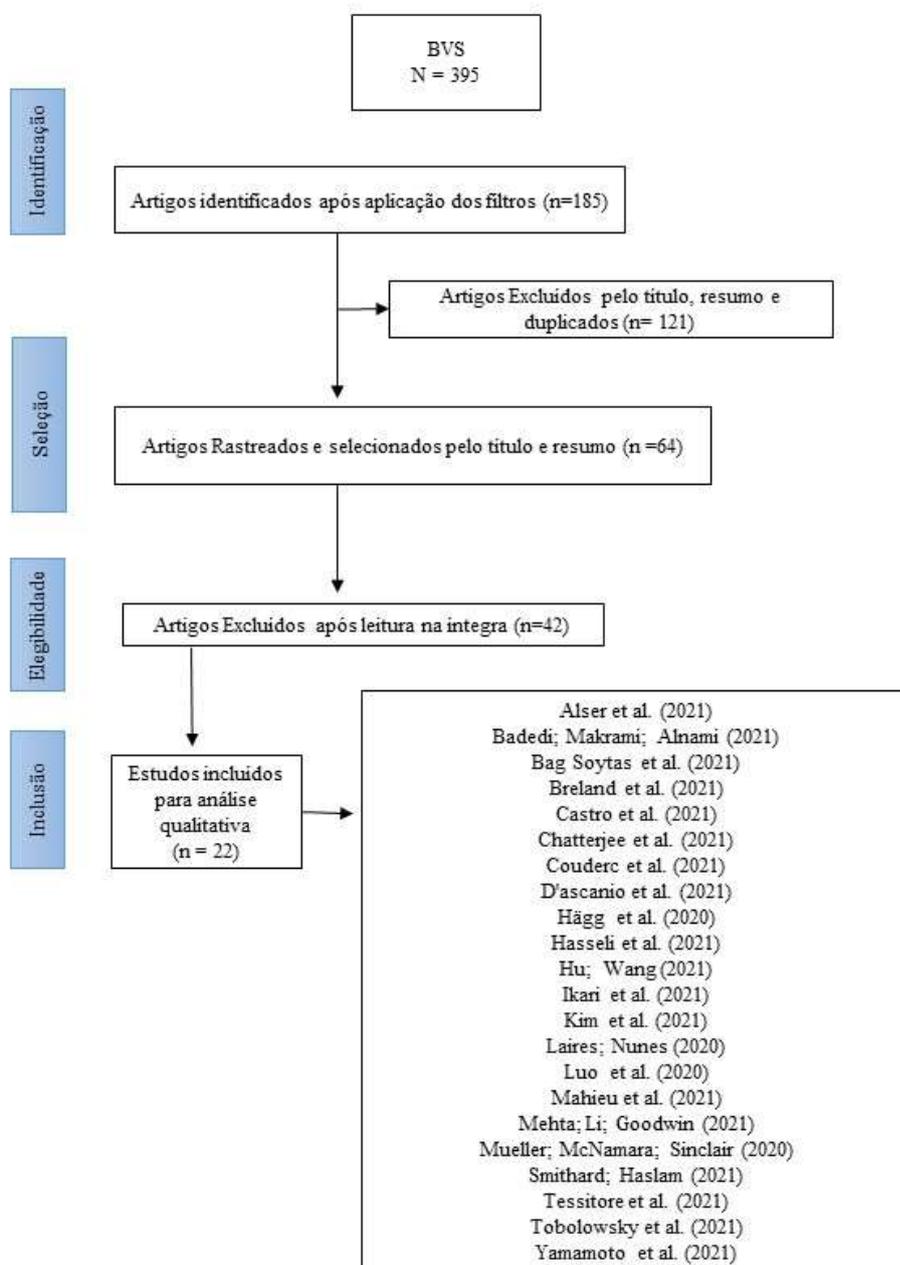
Quadro 1. Descritores controlados utilizados para construção da estratégia de busca na base BVS.

Base de Dados	Estratégia de Busca
BVS	(idosos OR pessoa idosa OR pessoa de idade OR pessoas idosas OR pessoas de idade OR população idosa) AND (comorbidade) AND (covid-19 OR doença pelo novo coronavírus (2019-ncov) OR doença por coronavírus 2019-ncov OR doença por novo coronavírus (2019-ncov) OR or infecção por coronavirus 2019-ncov OR infecção por coronavírus 2019-ncov OR infecções por coronavírus) AND (saúde) AND (fulltext:"1" OR "1" OR "1" OR "1") AND type_of_study:(<i>"risk_factors_studies"</i> OR <i>"prognostic_studies"</i> OR <i>"observational_studies"</i> OR <i>"diagnostic_studies"</i> OR <i>"incidence_studies"</i> OR <i>"prevalence_studies"</i> OR <i>"clinical_trials"</i> OR <i>"qualitative_research"</i> OR <i>"policy_brief"</i>) AND la:(<i>"en"</i> OR <i>"es"</i> OR <i>"it"</i> OR <i>"pt"</i>) AND (year_cluster:[2020 TO 2021])

Fonte: Sousa et al. (2021).

A busca totalizou 395 produções e após a aplicação dos filtros 185 foram selecionados dos quais foram excluídos 121 artigos pela leitura do título, resumo e estudos duplicados, sendo selecionados 64 artigos para leitura na íntegra. Após a leitura na íntegra, 42 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Desse modo, 22 artigos compuseram a amostra final e foram analisados. A Figura 1 (*Prisma Flow*) descreve o percurso realizado para seleção dos estudos, segundo base consultada. Abaixo segue a estratégia de busca após a aplicação dos filtros.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos (*Prisma Flow*).



Fonte: Sousa et al., (2021) adaptação de Moher *et al.* (2009).

3. Resultados e Discussão

Foi realizada síntese narrativa dos estudos selecionados, apresentando as produções científicas acerca da influência das comorbidades na saúde dos idosos frente a pandemia da COVID-19. A extração dos dados foi realizada com auxílio de instrumento próprio, contendo informações sobre autores; ano de publicação; nome do Periódico; Qualis e SJR (Quadro 2); Local de realização do estudo; Tipo de estudo; Caracterização da amostra; Comorbidades Associadas e Principais Conclusões (Quadro 3). As produções selecionadas foram organizadas em quadros de acordo com as variáveis identificadas.

Pode-se observar que 81,81% dos estudos foram publicados no ano de 2021 e 18,19% publicados no ano de 2020, o que demonstra grande interesse da comunidade científica na temática em questão, especialmente no período de pandemia. Os estudos selecionados foram publicados em 19 periódicos diferentes, sendo 02 artigos publicados no periódico *BMJ Open*, 02 no *Aging (Albany NY)* e 02 no *Journal of the American Medical Directors Association*, os demais (86,36%) foram publicados em periódicos diferentes.

Levando em consideração o Qualis CAPES (Sistema Brasileiro de Avaliação de Periódicos) e o *SCImago Journal Rank (SJR)* (uma medida da influência científica de periódicos acadêmicos que responde pelo número de citações recebidas por um periódico e pela importância ou prestígio dos periódicos de onde essas citações vêm) observou-se que 86,36% foram classificadas no extrato A (A1 a A4), 4,54% no extrato C, e 9,09% não tiveram classificação. Em relação ao SJR, todos os periódicos obtiveram classificação, sendo 68,19% classificados como Q1, 18,18% como Q2 e 13,63% como Q3.

Quadro 2. Síntese das produções incluídas na Revisão Integrativa sobre das evidências científicas acerca da influência das comorbidades na saúde dos idosos frente à pandemia da COVID-19, segundo autor/ ano de publicação, periódico, banco de dados, Qualis e SJR. Teresina – PI, 2021.

Autor/ano de publicação	Periódico	Qualis	SJR
Alser et al. (2021)	<i>Journal of Trauma and Acute Care Surgery</i>	A1	Q1 1,25
Badedi; Makrami; Alnami (2021)	<i>Journal of Infection and Public Health</i>	A3	Q1 0,98
Bag Soytaş et al. (2021)	<i>Turkish Journal of Medical Sciences</i>	SQ	Q3 0,28
Breland et al. (2021)	<i>Obesity (Silver Spring)</i>	A2	Q1 1,44
Castro et al. (2021)	<i>BMJ Open</i>	A1	Q1 1,13
Chatterjee et al. (2021)	<i>Plos One</i>	A1	Q1 0,99
Couderc et al. (2021)	<i>Aging (Albany NY)</i>	A1	Q2 1,47
D'ascanio et al. (2021)	<i>BMC Geriatrics</i>	A2	Q1 1,41
Hägg et al. (2020)	<i>Journal of the American Medical Directors Association</i>	A1	Q1 1,84
Hasseli et al. (2021)	<i>RMD Open</i>	A4	Q1 1,78
Hu; Wang (2021)	<i>Gerontology</i>	A3	Q1 1,4
Ikari et al. (2021)	<i>Circulation Journal</i>	A3	Q2 0,95
Kim et al. (2021)	<i>Medicine (Baltimore)</i>	A2	Q2 0,59
Laires; Nunes (2020)	<i>Acta Médica Portuguesa</i>	A4	Q3 0,32
Luo et al. (2020)	<i>BMJ Open</i>	A1	Q1 1,13
Mahieu et al. (2021)	<i>Chest Journal</i>	A1	Q1 2,65
Mehta; Li; Goodwin (2021)	<i>JAMA Network Open</i>	C	Q1 3,28
Mueller; McNamara; Sinclair (2020)	<i>Aging (Albany NY)</i>	A1	Q2 1,47
Smithard; Haslam (2021)	<i>The New Bioethics</i>	SQ	Q3 0,39
Tessitore et al. (2021)	<i>Open Heart</i>	A2	Q1 1,05
Tobolowsky et al. (2021)	<i>Journal of the American Medical Directors Association</i>	A1	Q1 1,84
Yamamoto et al. (2021)	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	A2	Q1 1,46

Legendas: Sem Qualis – SQ. Fonte: Sousa et al. (2021).

Os dados inseridos no Quadro 2 permitem inferir sobre uma visão geral dos estudos, elencando uma síntese das produções incluídas no estudo acerca das evidências científicas sobre a influência das comorbidades na saúde dos idosos frente a pandemia da COVID-19, trazendo informações relevantes como autor e ano de publicação, periódico, Qualis, SJR e banco de dados onde foram selecionados os artigos.

De acordo com a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que tem como finalidade manter qualidade de excelência no material científico publicado, adere um novo sistema de classificação de periódicos utilizado para avaliação da produção científica, sendo a qualidade dos periódicos classificadas anualmente em estratos: A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4 e C (Plataforma Sucupira, 2021). A indexação se constitui em um dos critérios utilizados para avaliar

o grau de reconhecimento do periódico, criando uma estruturação hierárquica de indexadores em função da abrangência da base de dados e do rigor adotado na análise de alguns bancos de dados (*Lilacs, SciELO, Medline, BVS*, dentre outras), com o Qualis desempenhando um papel norteador nesse processo (Tani, 2007).

A nível internacional, podemos apontar o SJR/SCImago, que é um importante indicador de qualidade dos periódicos e trabalhos científicos, que utiliza o número de citações em dois ou três anos como métricas de avaliação de qualidade, classificando em quartis e fator de impacto (FI), de trabalhos publicados nos periódicos incluídos na base de dados *Scopus* da editora *Elsevier* (SJR, 2021). Esta classificação em quartil diverge para cada periódico em cada uma de suas categorias de assunto e, de acordo com o quartil da distribuição de fator de impacto que o periódico ocupa variam de Q1, que denota os 25% superiores da distribuição de FI, Q2 para a posição média-alta (entre os 50% e os 25% superiores), a posição meio-baixa do Q3 (75% a 50%) e Q4 a posição mais baixa (parte inferior 25% da distribuição de FI (SJR, 2021).

Ao analisarmos o quadro 3 observamos que a maioria dos estudos foram realizados em países europeus (48%) (Inglaterra, País de Gales, Irlanda do Norte, Países Baixos, Bélgica, Suíça, França, Itália, Alemanha, Suécia, Portugal), seguido por países orientais (28%) (Turquia, Japão, China, Arábia Saudita e Coreia) e 24% dos estudos sendo realizados no Continente Americano (Estados Unidos e Brasil), com maior representatividade dos Estados Unidos.

Quanto ao tipo de estudo, 54,54% foi do tipo transversal, seguido por estudo de coorte, retrospectivo (31,81%), estudo de coorte, prospectivo, estudo de caso e estudo caso-controle (4,54%, respectivamente). De acordo com a análise da caracterização da amostra, observamos que a média de idade foi de 64 anos, sendo que a maioria dos idosos nos estudos selecionados era do sexo masculino (60,17%), o sexo feminino a 55,69% dos estudos analisados. Considerando as diferenças de gênero, os estudos indicam apontam o sexo masculino como um fator de risco independente adicional para morbidade e/ou mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Ao analisarmos as comorbidades associadas à COVID-19 em idosos, observa-se que 54,54% dos estudos são do tipo transversal, com a amostra variando entre 42 a 522.167 idosos, de ambos os sexos. Os estudos selecionados relataram 14 comorbidades diferentes, dentre elas podemos destacar que a diabetes apresentou uma porcentagem de 72,72% de presença nos idosos estudados, além das doenças cardiovasculares também com 72,72%, seguida da hipertensão (63,63%), obesidade (31,81%), doença renal crônica (27,27%), doença pulmonar obstrutiva crônica e demência com 22,72% (cada), câncer (18,18%), doença hepática (9,09%) e asma, depressão, doenças neurológicas e outras doenças respiratórias que correspondem, cada uma, 4,54%.

A análise das principais conclusões dos estudos selecionados aponta que: a presença de comorbidades, especialmente diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e hipertensão, aumenta a taxa de mortalidade (45,46%); a idade avançada apresenta-se como preditor da mortalidade (31,81%); maior tempo de hospitalização é devido maior incidência de comorbidades e respostas imunológicas deficientes (13,63%); e o nível de fragilidade é um preditor útil de resultados a curto prazo da COVID-19 (4,54).

O Quadro 3, apresenta a síntese das produções, segundo local de realização do estudo, tipo de estudo, caracterização da amostra, tipos de comorbidades e principais conclusões dos estudos selecionados.

Quadro 3. Síntese das produções segundo local de realização do estudo, tipo de estudo, caracterização da amostra e tipos de comorbidades. Teresina – PI, 2021.

Local de realização do estudo	Tipo de estudo	Caracterização da amostra	Comorbidades Associadas	Principais Conclusões
Estados Unidos	Estudo de coorte, prospectivo	235 pacientes 51,1% tinham idade >60 anos 66,4% sexo masculino	Diabetes Hipertensão	Aumento na predição de mortalidade
Arábia Saudita	Estudo caso-controle	323 pacientes Média de idade de 65,4 anos 60,4% do sexo masculino	Diabetes Hipertensão Doença cardiovascular Doença renal crônica Obesidade	A idade avançada e a presença de comorbidades, especialmente diabetes mellitus, aumentou o risco de morte.
Turquia	Estudo transversal	218 pacientes (112 homens, 106 mulheres) Idade média de 75,3 anos 51,4% do sexo masculino	Hipertensão Diabetes Doença coronariana Doença pulmonar obstrutiva crônica Câncer	A presença de câncer, sintomas de dispneia, níveis mais altos LDH e creatinina; foram preditores da mortalidade.
Estados Unidos	Estudo transversal	9.347 pacientes Faixa etária de 60 a 74 anos 91% do sexo masculino	Hipertensão Diabetes Doença cardiovascular	Casos graves aumentaram a proporcionalmente com o aumento do IMC, especialmente em pessoas com obesidade.
Brasil	Estudo de coorte, retrospectivo	522.167 pacientes hospitalizados com idade média de 61 anos, idade média dos não-sobreviventes de 71 anos. 56% eram homens, negros, vivendo nas regiões Norte e Nordeste.	Doença cardiovascular crônica Diabetes Obesidade	As características dos pacientes e os fatores de risco para a mortalidade intra-hospitalar destacam as desigualdades presentes no Brasil.
Países Baixos e Bélgica	Estudo de coorte, retrospectivo	2337 pacientes dos Países Baixos 478 pacientes da Bélgica Média de idade de 65 anos, sendo maior mortalidade na idade de 70 anos ou mais Maior incidência de homens e com histórico de fumante	Hipertensão Diabetes Demência Câncer	A idade apresenta-se como preditor da mortalidade.
França	Estudo de coorte, multicêntrico, retrospectivo	321 residentes de asilos, incluindo 12 centenarianos Média de idade de 89 anos, sendo 101 anos para centenarianos 70,2% eram do sexo masculino	Demência Depressão Hipertensão Doença renal crônica	O agravamento da depressão pré-existente parece ser mais frequente em centenários, houve também uma alta taxa de mortalidade em nós mesmo, mas uma taxa de hospitalização menor do que a dos residentes mais jovens.
Itália	Estudo transversal	81 pacientes Idade média de 79,7 anos (65 a 94 anos) 46% sexo masculino	Doença cardiovascular Doença neurológica Doença respiratória	Para o estabelecimento de uma correta estratificação de risco devem ser consideradas as comorbidades.
Suécia	Estudo transversal	250 pacientes Idade média de 81,01 anos 48% do sexo masculino	Diabetes Doença cardiovascular Doenças pulmonares Doenças hepáticas crônicas Demência	Além da idade, o nível de fragilidade é um preditor útil de resultados a curto prazo da COVID-19 em pacientes geriátricos.
Alemanha	Estudo transversal	136 pacientes 36% com mais de 65 anos de idade 81% do sexo masculino 20,5% eram fumantes	Hipertensão Doença cardiovascular Obesidade Doença pulmonar obstrutiva crônica	Idade apontada como um fator de risco importante para a hospitalização, bem como doenças cardiovasculares, doença renal crônica e tratamento com glicocorticoides.
China	Estudo transversal	1.457 pacientes 25% tinham mais de 65 anos de idade 60% do sexo masculino 34% eram obesos 55% tinham comorbidades	Hipertensão Diabetes Doença cardiovascular	Pacientes homens, idosos e obesos e com quaisquer comorbidades, especialmente hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, eram mais propensos a desenvolverem casos graves.
Japão	Estudo transversal	693 pacientes com média de idade de 68 anos (35% mulheres)	Doenças cardiovasculares Diabetes	Sugestão dos benefícios potenciais do uso de estatinas contra a COVID-19
Coreia	Estudo de coorte, retrospectivo	5621 pacientes, sendo 31,6% com idade acima de 60 anos e 58,8% mulheres.	Hipertensão Diabetes Demência Doença cardiovascular crônica Câncer Asma	Ferramenta de previsão conveniente usando o <i>Charlson comorbidity index score</i> (CCIS) para calcular o risco de desfecho clínico grave na admissão.

Portugal	Estudo transversal	2215 homens e 3486 mulheres Idade superior a 65 anos	Hipertensão Diabetes Doença pulmonar obstrutiva crônica Doença cardiovascular e cerebrovascular	Maior risco de doença grave devido à idade e condições crônicas pré-existentes.
China	Estudo de coorte, multicêntrico, retrospectivo	79 pacientes com idade de ≥ 65 anos 46,8% do sexo masculino	Hipertensão Doença coronariana Doença pulmonar obstrutiva crônica Diabetes	Maior taxa de mortalidade e maior tempo de hospitalização em pacientes idosos (≥ 65 anos) devido maior incidência de comorbidades e respostas imunológicas deficientes.
França	Estudo de caso	Mulher, 78 anos de idade Sintomatologia: diarreia, tosse seca, febre e astenia Histórico de tratamento com Irbesartan	Hipertensão Obesidade	A precisão do diagnóstico é limitada na fase inicial da doença.
Estados Unidos	Estudo de coorte, longitudinal, retrospectivo	137.119 residentes de asilos Idade média de 82,7 anos 67,8% do sexo feminino 79,6% se identificaram como brancos	Diabetes Doença renal crônica Doença cardiovascular	Entre os residentes de longa permanência, o risco de infecção associa-se ao município e à facilidade de residência, enquanto o risco de hospitalização e morte associa-se às características das instalações individuais.
Estados Unidos	Estudo transversal	25 idosos Idade superior a 65 anos. 80% de hospitalização Manifestações clínicas: febre, tosse e dispneia, desconforto respiratório agudo, consolidação pulmonar, "cytokine storm", endotelite, coagulopatia, falência de múltiplos órgãos	Doença cardiovascular Diabetes Obesidade	Descrição de tratamentos que poderiam aumentar a sobrevida dos idosos.
Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte	Estudo transversal	Idosos com 85 anos ou mais 74,6% dos idosos com 70 anos ou mais foram a óbito em cuidados críticos. 11,2% precisavam de ajuda nas atividades pessoais da vida diária (ADLs) e 12% tinham um IMC >40	Doenças cardiovasculares e renais crônicas	Defesa da abordagem holística e individualizada nos casos de pacientes que precisam de cuidados críticos.
Suíça	Estudo de coorte, retrospectivo	839 pacientes Idade média de 67 anos 54% eram do sexo masculino 33% com histórico de doenças cardiovasculares 4% eram fumantes ativos	Hipertensão Obesidade Dislipidemias Diabetes	Histórico de doenças cardiovasculares está associado com maior mortalidade hospitalar.
Estados Unidos	Estudo transversal	101 residentes de asilos 48% tinham idade entre 91 a 100 anos	Doença hepática Doença renal Câncer Demência	Papel crítico do monitoramento de sinais e sintomas na identificação precoce de casos COVID-19.
Japão	Estudo transversal	42 japoneses e indivíduos europeus (incluindo 2 africanos), homens, idosos, obesos, fumantes, com alta expressão de polimorfismos no gene ACE1	Doenças cardiovasculares Hipertensão Diabetes Doença renal crônica Obesidade	Combinação de fatores genéticos e não genético agravam a COVID-19

Autor: Sousa et al. (2021).

Segundo SJR (2021), os três países mais produtores do mundo são os Estados Unidos com 13817725 produções e um *H-Index* de 2.577, seguido da China com 7454602 produções e um *H-Index* de 1.010 e da Inglaterra com 4039729 produções e um *H-Index* de 1.618. Ao dividirmos a produção dos países por regiões, temos a Inglaterra como o País mais produtor da Europa, a China o País mais produtor da Ásia e os Estados Unidos como o País mais produtor das Américas.

Quanto ao delineamento do estudo, a maioria foi do tipo transversal, que segundo Hulley *et al.* (2008) apontam que esse efeito se deve ao fato de serem estudos de fácil execução, que tem como benefício permitir a identificação de prevalências relacionadas às comorbidades e como ponto fraco podem não resultar em dados fidedignos.

Foram identificadas 12 principais comorbidades associadas à infecção por COVID-19 em idosos, sendo a principal constituída pelas doenças cardiovasculares, que corresponderam a 72,72%, seguida pela diabetes (72,72%), hipertensão

(63,63%), doença renal crônica e obesidade com 27,27%, demência e doença pulmonar obstrutiva crônica com 22,72%, câncer (18,18%), doença hepática (9,09%), asma, dislipidemias e depressão com 4,54%.

É importante citar que as doenças cardiovasculares subjacentes incluem insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, doença arterial periférica, doença cardíaca valvular, arritmia cardíaca, pericardite, miocardite, doença cardíaca congênita, hipertensão pulmonar, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, dissecação da aorta, aneurisma da aorta, infarto/taque isquêmico cerebral, uso de dispositivos cardíacos (marcapasso, desfibrilador cardioversor implantável, terapia de ressincronização cardíaca e dispositivo de assistência ventricular esquerda), transplante cardíaco e parada cardíaca. E que os fatores de risco cardiovascular incluíram hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia (Alser *et al.*, 2021).

Além de níveis elevados de receptores ACE-2, idosos com diabetes são suscetíveis à infecção pelo *Sars-CoV-2* devido à diminuição da capacidade das células fagocitárias, função prejudicada das células T e elevação da interleucina-6, que melhora a entrada viral nas células, resultando em um aumento da inflamação pulmonar e mau prognóstico. A hipertensão persistente está associada ao diabetes e, em combinação, com as mudanças metabólicas causam complicações microvasculares e macrovasculares, originando as doenças cardiovasculares, o que aumenta o risco de morte em pacientes com COVID-19, conforme apresentado por Badedi *et al.* (2021).

Bag Soyta *et al.* (2021) aponta para o fato de que a COVID-19 é muito mais séria e fatal em idosos. Portanto, conhecer as causas que predizem a mortalidade é importante para que os profissionais de saúde e cuidadores possam estar mais conscientes em casos futuros.

Breland *et al.* (2021) também indicaram que a obesidade contribuiu para a mortalidade dos pacientes com COVID-19, demonstrando que idosos obesos tinham sintomas graves e mau prognóstico porque a obesidade está associada à redução da saturação de oxigênio no sangue e, como consequência, uma ventilação comprometida na base dos pulmões, com secreção anormal de citocinas e adipocinas.

Pelo menos duas comorbidades estavam presentes nos pacientes apresentados nos estudos escolhidos, promovendo uma relação inversamente proporcional: quanto mais comorbidades, maior a taxa de não-sobreviventes. No Brasil, isto reflete o estilo de vida da maioria dos idosos que refletem nas comorbidades presentes, além das desigualdades estruturais que fracionaram a população, tais como pessoas que vivem em áreas com infraestrutura precária, residências superlotadas, regiões com baixa oferta de médicos (Castro *et al.*, 2021).

Vale notar que a hipertensão e o diabetes têm uma associação comum com o aumento do receptor da enzima conversora de angiotensina (ACE), vinculada a patogênese e porta de entrada do vírus na célula, além da recente descoberta de que há uma expressão aprimorada do receptor ACE no tecido adiposo. A explicação possível é que estas comorbidades têm níveis de expressão mais altos de ACE-2, o que se associa ao aumento da mortalidade da COVID-19. Ainda nesse contexto, apesar do baixo nível de expressão da ACE-2 no sistema nervoso central, alguns estudos apontam o potencial neuroinvasivo do *Sars-CoV-2* que pode potencialmente causar insuficiência respiratória aguda em pacientes com doença neurológica crônica, o que explica porque a doença neurológica crônica é um fator de risco para a mortalidade causada pela COVID-19, conforme informa Chatterjee *et al.* (2021).

Um importante achado do estudo foi a presença da depressão associada como comorbidade de importância no contexto da COVID-19. A particularidade desta comorbidade deve-se a crescente preocupação e tristeza observada nos idosos, especialmente nos residentes de asilos. Nesse sentido, Couderc *et al.* (2021) inferem que o agravamento da depressão pode também estar associado com astenia e delírio, duas manifestações clínicas comuns apresentadas na COVID-19.

D'ascanio *et al.* (2021) inferem que a elevada suscetibilidade dos idosos à COVID-19 deve-se às diferenças consideráveis em termos de atividade inflamatória, gravidade da doença e resultados clínicos adversos. Sendo assim, embora a

idade seja um dos principais fatores de risco, uma avaliação completa das comorbidades pode ajudar a estabelecer estratificação de risco de pacientes com COVID-19 na admissão hospitalar, fornecendo informações valiosas para o planejamento de programas de intervenção adequados a nível sanitário-assistencial (Hagg *et al.*, 2020).

Não há um consenso universal claro sobre a definição de fragilidade, aceita-se que a perda da reserva energética biológica, a falha dos mecanismos homeostáticos ou um estado de maior vulnerabilidade são indicadores de fragilidade. Pessoas idosas frágeis também são mais suscetíveis à infecção secundária devido a um estado inflamatório, processo inadequado de fagocitose e uma produção excessiva de citocinas persistente mesmo após a infecção. Sendo assim, é razoável pensar que os pacientes com idade avançada apresentarão maior mortalidade por COVID-19, conforme apresenta Smithard e Haslam (2021).

Tessitore *et al.* (2021) descrevem que as mulheres parecem menos suscetíveis a infecções virais, provavelmente devido a diferenças na imunidade inata, hormônios esteroides e fatores relacionados aos cromossomos sexuais. O processo de envelhecimento apresenta uma cascata de alterações, dentre elas imunidade reduzida, diminuição do déficit cognitivo, comorbidades elevadas que possuem efeito cumulativo tornando o organismo do idoso mais vulnerável, predispondo às doenças que o tornam suscetíveis (Silva *et al.*, 2020).

Os mecanismos patológicos envolvidos com as comorbidades estão intimamente relacionados à inflamação crônica presente na COVID-19 severa, uma resposta inflamatória excessiva denominada “tempestade de citocinas”. Segundo Yamamoto *et al.* (2021) tanto fatores genéticos quanto fatores de estilo de vida podem contribuir para o aparecimento de doenças cardiovasculares. Além do sistema cardiovascular, diferentes polimorfismos genéticos foram associados a comorbidades como fatores de risco para o agravamento da COVID-19, bem como o envelhecimento, obesidade e tabagismo.

Pacientes idosos com COVID-19 devem ser monitorados com eficácia e mais cuidado deve ser tomado em relação aos fatores que afetam a mortalidade, relatados nos estudos selecionados e em outros estudos da literatura (Tobolowsky *et al.*, 2021).

Yamamoto e colaboradores (2021) também inferiram que algumas mutações genéticas, no gene da ACE por exemplo, podem contribuir para as disparidades geográficas da COVID-19 quanto a severidade e mortalidade. Os autores apontam a hipótese de que os asiáticos orientais podem ter genes que conferem resistência à infecção pelo *SARS-CoV-2* e que as pessoas na Ásia Oriental podem ter sido atingidas por múltiplos surtos de vírus infecciosos similares aos coronavírus no passado, reduzindo o número na pandemia de 2020.

4. Conclusão

Pode-se concluir que as principais comorbidades observadas na saúde dos idosos frente à pandemia da COVID-19 foram as doenças cardiovasculares e a diabetes, relacionando-se com a presença de hipertensão, associadas a um aumento significativo do risco de hospitalização e alto índice de mortalidade nessa população.

O real motivo que leva as infecções pelo *SARS-CoV-2* serem mais graves e fatais no idoso ainda não é bem elucidado, as hipóteses viáveis são emergentes e abrangem mais do que as comorbidades, incluindo repertório imunológico, atividade de inflamassomas, influências genéticas e epigenéticas.

Estudos que acompanham as causas e consequências da infecção pelo *SARS-CoV-2*, a longo prazo, em pessoas idosas são fundamentais para um melhor entendimento que poderia reduzir significativamente a resistência, elevando o tempo de vida em pessoas idosas que se recuperam de casos graves de COVID-19. E assim, uma conclusão mais sólida poderá ser alcançada quando estudos de ensaios clínicos em larga escala melhor concebidos se tornarem disponíveis.

Referências

- Alser, O., Mokhtari, A., Naar, L., Langeveld, K., Breen, K. A., El Moheb, M., & Kaafarani, H. M. A. (2021). Multisystem outcomes and predictors of mortality in critically ill patients with COVID-19: Demographics and disease acuity matter more than comorbidities or treatment modalities. *J Trauma Acute Care Surg*, 90(5), 880-890.
- Badedi, M., Makrami, A., & Alnami, A. (2021). Co-morbidity and blood group type risk in coronavirus disease 2019 patients: A case-control study. *J Infect Public Health*, 14(4), 550-554.
- Bag Soytaş, R., Ünal, D., Arman, P., Suzan, V., Emiroglu Gedik, T., Can, G., & Döventas, A. (2021). Factors affecting mortality in geriatric patients hospitalized with COVID-19. *Turk J Med Sci*, 51(2), 454-463.
- Beyea, S., & Nichll, L. H. (1998). Writing an integrative review. *AORN journal*, 67(4), 877- 881.
- Breland, J. Y., Wong, M. S., Steers, W. N., Yuan, A. H., Haderlein, T. P., & Washington, D. L. (2021). BMI and Risk for Severe COVID-19 Among Veterans Health Administration Patients. *Obesity (Silver Spring)*, 29(5), 825-828.
- Castro, M. C., Gurzenda, S., Macário, E. M., & França, G. V. A. (2021). Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-19 in Brazil: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 11(5), e049089-e049089.
- Chatterjee, A., Wu, G., Primakov, S., Oberije, C., Woodruff, H., Kubben, P., & Lambin, P. (2021). Can predicting COVID-19 mortality in a European cohort using only demographic and comorbidity data surpass age-based prediction: An externally validated study. *PLoS One*, 16(4), e0249920-e0249920.
- Cortez, A. C. L., Silva, C. R. L., Silva, R. C. L., & Dantas, E. H. M. (2019). Aspectos gerais sobre a transição demográfica e epidemiológica da população brasileira. *Enfermagem Brasil*, 18(5), 700-709.
- Couderc, A.-L., Correard, F., Nouguerède, E., Berbis, J., Rey, D., Daumas, A., & Villani, P. (2021). Centenarians in nursing homes during the COVID-19 pandemic. *Aging (Albany NY)*, 13(5), 6247-6257.
- D'ascanio, M., Innammorato, M., Pasquariello, L., Pizzirusso, D., Guerrieri, G., Castelli, S., . . . Sciacchitano, S. (2021). Age is not the only risk factor in COVID-19: the role of comorbidities and of long staying in residential care homes. *BMC Geriatr*, 21(1), 63-63.
- Hasseli, R., Mueller-Ladner, U., Hoyer, B. F., Krause, A., Lorenz, H.-M., Pfeil, A., . . . Regierer, A. C. (2021). Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. 7(1).
- Hospital Jonh Hopkins, 2021. Home - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (jhu.edu)
- Hu, J., & Wang, Y. (2021). The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*, 67(3), 255-266.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, & J., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395:497-506.
- Hulley, S. B., Cummings, S. R., Browner, W. S., Grady, D. G., Newman, T. B., Duncan, M. S., & Islabão A. G. (2008). *Delineando a pesquisa clínica* (4a ed). Porto Alegre: Artmed.
- Hägg, S., Jylhävä, J., Wang, Y., Xu, H., Metzner, C., Annetorp, M., & Religa, D. (2020). Age, Frailty, and Comorbidity as Prognostic Factors for Short-Term Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Geriatric Care. *J Am Med Dir Assoc*, 21(11), 1555-1559.e1552.
- Ikari, Y., Matsue, Y., Torii, S., Hasegawa, M., Aihara, K., Kuroda, S., & Matsumoto, S. (2021). Association Between Statin Use Prior to Admission and Lower Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity in Patients With Cardiovascular Disease or Risk Factors. *Circ J*, 85(6), 939-943.
- Kim, D. H., Park, H. C., Cho, A., Kim, J., Yun, K.-S., Kim, J., & Lee, Y.-K. (2021). Age-adjusted Charlson comorbidity index score is the best predictor for severe clinical outcome in the hospitalized patients with COVID-19 infection. *Medicine (Baltimore)*, 100(18), e25900-e25900.
- Laires, P. A., & Nunes, C. (2020). Population-based Estimates for High Risk of Severe COVID-19 Disease due to Age and Underlying Health Conditions. *Acta Med Port*, 33(11), 720-725.
- Liu, W., Zhang, Q., Chen, J., Xiang, R., Song, H., Shu, S., Chen, L., Liang, L., Zhou, J., You, L., Wu, P., Zhang, B., Lu, Y., Xia, L., Huang, L., Yang, Y., Liu, F., Semple, M. G., Cowling, B. J., Lan, K., Sun, Z., Yu, H., & Liu, Y. (2020). Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*, 382(14):1370-1371.
- Lloyd-Sherlock, P., Ebrahim, S., Geffen, L., & Mckee, M. (2020). Bearing the brunt of covid-19: older people in low and middle income countries. *BMJ*, 368.
- Luo, H., Liu, S., Wang, Y., Phillips-Howard, P. A., Ju, S., Yang, Y., & Wang, D. (2020). Age differences in clinical features and outcomes in patients with COVID-19, Jiangsu, China: a retrospective, multicentre cohort study. *BMJ Open*, 10(10), e039887-e039887.
- Mahieu, R., Léger, M., Dubillot, M., & Demiselle, J. (2021). A 78-Year-Old Woman With Diarrhea and Respiratory Failure. *Chest*, 159(3), e159-e162.
- Mehta, H. B., Li, S., & Goodwin, J. S. (2021). Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infections, Hospitalization, and Mortality Among US Nursing Home Residents. *JAMA Netw Open*, 4(3), e216315-e216315.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoSmed*, 6(7), e1000097.
- Mueller, A. L., McNamara, M. S., & Sinclair, D. A. (2020). Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*, 12(10), 9959-9981.

- Smithard, D. G., & Haslam, J. (2021). COVID-19 Pandemic Healthcare Resource Allocation, Age and Frailty. *New Bioeth*, 27(2), 127-132.
- Murthy, S., Gomersall, C. D. & Fowler, R. A. (2020). Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*, 323(15):1499–1500.
- Plataforma Sucupira (2019). Recuperado em 20 de outubro, 2021 de <https://sucupira.capes.gov.br>
- Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511.
- Silva, E. S., Pereira, R. K. A., & Cortez, A. C. L. (2020). Evidências científicas acerca da prevalência de quedas e fatores associados em idosos. *Research, Society and Development*, 9 (11), e2119119741.
- SJR - SCImagoJournal Rank. (2021). Recuperado em 20 de outubro, 2021 de <https://www.scimagojr.com/>
- Tani, G. (2007). Educação física: por uma política de publicação visando à qualidade dos periódicos. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte*, 29(1).
- Tessitore, E., Carballo, D., Poncet, A., Perrin, N., Follonier, C., Assouline, B., Mach, F. (2021). Mortality and high risk of major adverse events in patients with COVID-19 and history of cardiovascular disease, 8(1).
- Tobolowsky, F. A., Bardossy, A. C., Currie, D. W., Schwartz, N. G., Zacks, R. L. T., Chow, E. J., . . . Rao, A. K. (2021). Signs, Symptoms, and Comorbidities Associated With Onset and Prognosis of COVID-19 in a Nursing Home. *J Am Med Dir Assoc*, 22(3), 498-503.
- Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., Harrison, D., Forbes, H., Schultze, A., Croker, R., Parry, J., Hester, F., Harper, S., Perera, R., Evans, S. J. W., Smeeth, L. & Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584:430-436.
- World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance, 2020. Recuperado em 20 de outubro, 2021 de <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Yamamoto, N., Yamamoto, R., Ariumi, Y., Mizokami, M., Shimotohno, K., & Yoshikura, H. (2021). Does Genetic Predisposition Contribute to the Exacerbation of COVID-19 Symptoms in Individuals with Comorbidities and Explain the Huge Mortality Disparity between the East and the West? *Int. j. mol. sci. (Online)*, 22(9).
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 94:91-95.
- Zhang, W. (2020). Manual de Prevenção e Controle da Covid-19 segundo o Doutor Wenhong Zhang. PoloBooks.
- Zhu, N, Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 382:727-733.