

**Caracterização clínica e epidemiologia de 1560 casos de COVID-19 em Macapá/AP,
extremo norte do Brasil**

**Clinical characterization and epidemiology of 1560 cases of COVID-19 in Macapá/AP,
extreme north of Brazil**

**Caracterización clínica y epidemiología de 1560 casos de COVID-19 en Macapá/AP,
extremo norte de Brasil**

Recebido: 10/06/2020 | Revisado: 12/06/2020 | Aceito: 14/06/2020 | Publicado: 28/06/2020

Anderson Walter Costa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-5282>

Universidade Federal do Amapá, Brasil

E-mail: andersonwecs@uol.com.br

Arthur Arantes Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9975-0498>

Universidade Federal do Amapá, Brasil

E-mail: arthurarantesdc@hotmail.com

Giovana Carvalho Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6043-018X>

Universidade Federal do Amapá, Brasil

E-mail: giovanaap2008@hotmail.com

Rodolfo Antônio Corona

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1052-8736>

Universidade Federal do Amapá, Brasil

E-mail: rodolfocorona_00@hotmail.com

Claudio Alberto Gellis de Mattos Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0840-6307>

Instituto Federal do Amapá, Brasil

E-mail: claudio.gellis@ifap.edu.br

Reza Nassiri

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-1880>

Michigan State University, Estados Unidos da América do Norte

E-mail: reza.nassiri@hc.msu.edu

Silvana Vedovelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0198-5510>

Secretaria Municipal de Saúde de Macapá, Brasil

E-mail: svedovelli@uol.com.br

Maria Helena Mendonça de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7742-144X>

Universidade Federal do Amapá, Brasil

E-mail: ma.helenam@gmail.com

Keulle Oliveira da Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-0380>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: profakeulle@gmail.com

Euzébio de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8059-5902>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: euzebio21@yahoo.com.br

Carla Viana Dendasck

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2952-4337>

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Brasil

E-mail: prof.cp@hmail.com

Amanda Alves Fecury

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5128-8903>

Universidade Federal do Amapá, Brasil

E-mail: amanda@unifap.br

Resumo

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples. O principal mecanismo de entrada do vírus nas células dos hospedeiros é por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) que atua como um receptor nas células epiteliais do trato respiratório superior. O objetivo desta pesquisa foi descrever o perfil epidemiológico dos acometidos pela COVID-19 no município de Macapá/AP, além calcular as taxas de letalidade por grupo etário, por sexo e por morbidade prévia. Utilizou-se uma análise quantitativa realizada com base nos casos confirmados de COVID-19 no município de Macapá, com dados secundários extraídos do banco de dados e informações agregadas da Secretaria de Saúde do Município. A análise do

perfil epidemiológico dos acometidos, da evolução e da gravidade da COVID-19 é importante para determinar e adequar estratégias de mitigação e para permitir o planejamento de ações e de cuidados de saúde no combate ao SARS-CoV-2 em Macapá.

Palavras-chave: COVID-19; Coronavírus; Macapá.

Abstract

The new coronavirus, called SARS-CoV-2, is a single-stranded RNA virus. The main mechanism of entry of the virus in the cells of the hosts is through the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) that acts as a receptor in the epithelial cells of the upper respiratory tract. The aim of this research was to describe the epidemiological profile of those affected by COVID-19 in the city of Macapá, Brazil, in addition to calculating the lethality rates by age group, sex and previous morbidity. A quantitative analysis was carried out based on confirmed cases of COVID-19 in the municipality of Macapá, with secondary data extracted from the database and aggregated information from the Municipal Health Department. The analysis of the epidemiological profile of those affected, the evolution and severity of COVID-19 is important to determine and adapt mitigation strategies and to allow the planning of actions and health care to combat SARS-CoV-2 in Macapá.

Keywords: COVID-19; Coronavirus; Macapá.

Resumen

El nuevo coronavirus, llamado SARS-CoV-2, es un virus de ARN monocatenario. El principal mecanismo de entrada del virus en las células de los huéspedes es a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) que actúa como un receptor en las células epiteliales del tracto respiratorio superior. El objetivo de esta investigación fue describir el perfil epidemiológico de los afectados por COVID-19 en la ciudad de Macapá, además de calcular las tasas de mortalidad por grupo de edad, sexo y morbilidad previa. Se utilizó un análisis cuantitativo basado en casos confirmados de COVID-19 en el municipio de Macapá, con datos secundarios extraídos de la base de datos e información agregada del Departamento Municipal de Salud. El análisis del perfil epidemiológico de los afectados, la evolución y la gravedad de COVID-19 es importante para determinar y adaptar las estrategias de mitigación y permitir la planificación de acciones y atención médica para combatir el SARS-CoV-2 en Macapá.

Palabras clave: COVID-19; Coronavirus; Macapá.

1. Introdução

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, surgiu em dezembro de 2019 em Wuhan, província de Hubei, na China. A capacidade do SARS-CoV-2 de causar pneumonia em massa na população chamou a atenção do governo chinês e da comunidade internacional. Dessa forma, a Organização Mundial da Saúde (OMS), alertada pelo governo chinês, declarou a COVID-19 - doença causada em humanos pela infecção pelo SARS-CoV-2 - como uma emergência em saúde pública mundial (Feng et al., 2020; Nassiri, 2020; Wang, Horby, Hayden, & Gao, 2020; WHO, 2020a).

Nesse contexto, em 07 de janeiro de 2020, o vírus foi isolado pela primeira vez (Wang et al., 2020) e é, atualmente, definido como um vírus de RNA de fita simples, com genoma de aproximadamente 30 mil nucleotídeos, pertencente a subfamília beta-coronavírus, que apresenta morfologia esférica com projeções (glicoproteínas) em forma de espinhos. Enquanto vírus de RNA, o SARS-CoV-2 possui um alto potencial de mutações, inclusive as que favoreçam, pelo mecanismo seleção natural, a infectividade e a virulência de algumas cepas (Khailany, Safdar, & Ozaslan, 2020; Nassiri, 2020; Velavan & Meyer, 2020).

Quanto a infectividade do SARS-CoV-2, sabe-se que, atualmente, o principal mecanismo de entrada do vírus nas células dos hospedeiros é por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), que atua como um receptor para o SARS-CoV-2 nas células epiteliais do trato respiratório superior (Khailany et al., 2020; Letko, Marzi, & Munster, 2020). Nesse sentido, a infecção pelo novo coronavírus pode levar a sinais e a sintomas como: febre, tosse seca, cefaleia, fadiga, dispneia, falta de ar, calafrios e artralgia. O surgimento desse quadro clínico é consonante com o período de incubação viral, que é em média de 5 a 6 dias e mediana que varia entre 3 a 7 dias (Wenjing & Liming, 2020; WHO, 2020b).

Nesse cenário, os riscos à saúde pública global devido a COVID-19 evidenciam-se à medida (1) que inexistem vacinas e medicações, como antivirais e agentes imunomoduladores, de eficácia e segurança comprovadas, específicos para o tratamento, (2) que muitos pacientes, especialmente em estado grave da doença, precisam de assistência hospitalar e respiradores mecânicos e (3) que o SARS-CoV-2, além de elevada virulência, tem um alto potencial/taxa de transmissão, principalmente por meio de fômites e de gotículas respiratórias. Nesse sentido, o contato social físico, que propicia a transmissão (também possível a partir de indivíduos infectados em período de incubação viral ou realmente assintomáticos), deve ser reduzido como medida de saúde pública (Salathé et al., 2020; Wenjing & Liming, 2020; WHO, 2020a).

Essas características de transmissão fizeram com que a COVID-19 fosse rapidamente considerado uma pandemia. Até 09 de maio de 2020, último dia da décima nona semana do calendário epidemiológico do Ministério da Saúde, o quantitativo acumulado de casos de COVID-19 no mundo, pela OMS, era de 3.862.700 registros, dos quais 265.960 foram casos fatais da doença (WHO, 2020b). Nessa mesma data, o Brasil, em meio a instabilidade política nacional (Lancet, 2020), apresentava um acumulado de 135 mil casos confirmados de COVID-19 e 9.146 mortes, o maior quantitativo absoluto da América Latina (WHO, 2020b). Ressalta-se, ainda, que a dinâmica de transmissão em países com alta desigualdade social, como o Brasil, ainda é pouco esclarecida, visto os desafios quanto a condições de vulnerabilidade social, de moradia e saneamento precárias e de super população domiciliar (Lancet, 2020; Werneck & Carvalho, 2020). Nesse cenário, seguir as recomendações de distanciamento físico e de higiene, eficazes na contenção da COVID-19 em outros países, é praticamente impossível para milhões brasileiros (Lancet, 2020; Salathé et al., 2020; Werneck & Carvalho, 2020). Assim, o isolamento social (quarentena), medida de saúde pública recomendada pela OMS, encontra limitações de eficiência, devido a características específicas do Brasil (Lancet, 2020; Salathé et al., 2020; Werneck & Carvalho, 2020; WHO, 2020b).

No Brasil, os indicadores socioeconômicos e em saúde tem grande disparidade entre as regiões do país. Nesse contexto, a Amazônia Legal brasileira, que até 26 de março tinha uma incidência média de COVID-19 inferior em suas capitais quando comparadas ao grupo das demais capitais brasileiras (Silva et al., 2020), é atualmente uma das áreas de maior emergência em saúde pública do Brasil. Com destaque para Macapá, capital do estado do Amapá, que possui aproximadamente 503 mil habitantes e cerca de 60,0% da população estadual. Macapá, que entre as capitais brasileiras possui a maior porcentagem de pessoas pobres, apresenta um frágil sistema de saúde, com lotação em praticamente 100,0% de seus leitos clínicos e de terapia intensiva, devido ao enorme número de registros diários de casos em meio a pandemia de COVID-19 (Dias et al., 2020; Painel-AP, 2020; Silva et al., 2020).

Esses fatores, aliados a peculiar dificuldade da manutenção do isolamento social e a projeção futura de um quantitativo elevado de casos (Dias et al., 2020), tornam essencial a elaboração de estudos epidemiológicos que contribuam para a compreensão da COVID-19 em Macapá. Com base nessas informações, o objetivo deste artigo é descrever o perfil epidemiológico dos acometidos pela COVID-19 no município de Macapá-AP, além calcular as taxas de letalidade por grupo etário, por sexo e por morbidade prévia.

2. Metodologia

Período estudado, fonte de dados, método de cálculo e aspectos éticos

Trata-se de uma análise quantitativa realizada com base nos casos confirmados de COVID-19 no município de Macapá, capital do estado do Amapá. O período temporal estudado foi definido a partir da data de notificação do primeiro caso confirmado no município (20/03/2020) e a data de finalização desta pesquisa. Dessa forma, os casos estudados foram registrados entre a décima segunda (15/03/2020 a 21/03/2020) e a décima nona semana (03/05/2020 a 09/05/2020) do calendário epidemiológico de notificação de 2020, definido pelo Ministério da Saúde.

Este estudo foi baseado em dados secundários extraídos do banco de dados e informações agregadas da Secretaria de Saúde do Município de Macapá-AP. Foram incluídos na análise apenas os casos confirmados por meio RT-PCR, teste rápido ou ambos. Ademais, os casos que não possuíam dados de idade e de sexo não foram incluídos na análise. Assim, o quantitativo de casos confirmados de COVID-19 analisados foi de n=1.560.

Dessa forma, calculou-se a taxa de letalidade geral (independente de outra característica), por sexo, por faixa etária e por comorbidade prévia. Ressalta-se que, inicialmente, foi quantificado o total de pacientes com uma ou mais comorbidades prévias. Posteriormente, essa variável foi analisada e agrupa em: doenças cardiovasculares crônicas (incluindo a hipertensão arterial sistêmica), doenças respiratórias crônicas, diabetes e outras. O método de cálculo da taxa de letalidade foi:

$$\text{Taxa de letalidade (\%)} = \frac{\text{Quantitativo de óbitos por Covid-19 registrados no período} \times 100}{\text{Quantitativo de casos confirmados de Covid-19 no mesmo período}}$$

Dentre as limitações do presente estudo estão: (1) a subnotificação devida, principalmente, ao racionamento de testes e a sobrecarga do sistema de saúde, (2) a notificação incorreta/incompleta, (3) impossibilidade de analisar as ocupações de indivíduos; a severidade da doença em cada caso e condições de exposição individuais.

O presente estudo utilizou-se apenas de dados secundários agregados, que não permitem a identificação individual. Assim, não houve a necessidade de ser submetido à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa. Esses dados foram disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde de Macapá, mediante carta de autorização institucional. Dessa maneira, foram

seguidos os critérios das Resoluções número 466 de 2012 e número 510 de 2016, do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa brasileiro.

Análise de dados

Os dados foram extraídos da base de dados no formato XLXS. do software Microsoft Excel[®] 2016. Este mesmo software foi utilizado para realização de cálculos, de tabulações e organização geral dos dados. Já a análise estatística foi feita por meio do software estatístico Statistical Package for the Social Sciences[®] versão 20.0.

As distribuições dos dados de idade (em anos), tanto do total geral de casos confirmados quanto dos casos de óbitos, foram inicialmente analisadas por meio de histogramas, em que foram observadas a disposição das barras de frequências, e de gráficos Quantil-Quantil Plot (Q-Q Plot), em que foram observadas as aderências dos dados as respectivas retas de referência (Torman, Coster, & Riboldi, 2012).

Em seguida, utilizou-se o teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov (KS), o mais adequado para verificação da hipótese de distribuição normal dos dados, de acordo com os tamanhos amostrais do presente estudo. Posteriormente, testou-se, a homogeneidade das variâncias das idades entre os sexos, por meio do teste de Levene (baseado na média). Neste teste a hipótese de homogeneidade de variâncias é aceita quando p -valor $> 0,05$.

Para os casos de óbitos ($n=37$), as idades de ambos os sexos apresentaram distribuição normal dos dados pelo teste KS e boa aderência a reta de referência nos gráficos Q-Q Plot, além de haver homogeneidade entre as variâncias pelo teste de Levene. Assim, com os pré-requisitos contemplados (distribuição normal e homogeneidade de variâncias), utilizou-se o teste paramétrico de t de Student, para amostras independentes, para avaliar a possível diferença de médias entre as idades de cada sexo. Ressalta-se que no teste t de Student a hipótese de diferença estatisticamente significativa entre médias é estabelecida quando p -valor $\leq 0,05$.

Para o total de casos registrados ($n=1.560$), as idades de ambos os sexos não apresentaram distribuição normal dos dados pelo teste KS, embora tenham apresentado boa aderência a reta de referência nos gráficos Q-Q Plot e relativa sinuosidade da curva normal nos histogramas, além de ter sido aceita a hipótese de homogeneidade de variâncias pelo teste de Levene. Dessa forma, embora a condição de distribuição normal tenha sido violada pelo resultado do teste KS, optou-se pelo teste t de Student, considerando-se sua robustez e o tamanho amostral grande.

Ademais, calculou-se as estatísticas descritivas média (ME), desvio padrão (\pm), mediana, variância, máximo e mínimo.

3. Resultados e Discussão

Foram analisados 1.560 casos de COVID-19, notificados no município de Macapá-AP, confirmados por meio de RT-PCR, teste rápido ou ambos. A idade média do total de casos confirmados (n=1.560) foi de $40,82 \pm 14,35$ anos, já a idade média dos casos de óbitos (n=37) foi de $57,00 \pm 14,42$ anos. A diferença entre essas médias foi de 16,2 anos. A maioria dos casos estudados tinha idade igual ou superior a 30 anos (n=1.240; 79,49%), já a maioria dos óbitos tinha idade igual ou superior a 40 anos (n=35; 94,59%). A razão entre os sexos (masculino/feminino), para o total de casos (n=1.560), foi de 0,933 e para o total de óbitos (n=37) foi de 1,64.

A Tabela 1 demonstra que, do total de 1.560 confirmados, 51,63% (n=807) foram do sexo feminino e 48,27% do masculino. A faixa etária mais acometida foi a de 30 a 39 anos (n=472; 30,26%). Ademais, foram registrados 23 óbitos do sexo masculino e 14 do feminino, com as respectivas taxas de letalidade de 3,05% e 1,73%, enquanto a de letalidade geral foi de 2,37%. Nesse sentido, a faixa etária com maior taxa de letalidade foi a de 70 anos ou mais (12,50%), com 64 casos e 8 óbitos. Já a comorbidade prévia com maior letalidade foi a diabetes (24,14%) (Tabela 1).

Tabela 1. Casos confirmados, óbitos e taxa de letalidade, segundo faixa etária, sexo e comorbidade prévia, para n=1.560 casos de COVID-19 registrados em Macapá, Amapá, entre a décima segunda e décima nona semanas de notificação do calendário epidemiológico do Ministério da Saúde de 2020.

Características	Casos confirmados n (%)	Óbitos n (%)	Taxa de Letalidade %
Total geral	1.560 (100,0)	37 (100,0)	2,36
Faixa etária			
0 - 9 anos	17 (1,09)	-	-
10 - 19 anos	49 (3,14)	-	-
20 - 29 anos	254 (16,28)	-	-
30 - 39 anos	472 (30,26)	2 (5,41)	0,42
40 - 49 anos	379 (24,30)	10 (27,03)	2,64
50 - 59 anos	233 (14,93)	10 (27,03)	4,29
60 - 69 anos	92 (5,90)	7 (18,90)	7,61
70 anos ou mais	64 (4,10)	8 (21,60)	12,50
Sexo			
Masculino	753 (48,27)	23 (62,20)	3,05
Feminino	807 (51,63)	14 (37,80)	1,73
Comorbidade prévia			
Diabetes	29 (24,16)	7 (41,18)	24,14
Doença cardiovascular*	46 (38,33)	7 (41,18)	15,22
Doença respiratória crônica	29 (24,16)	1 (5,88)	3,45
Outras	16 (13,33)	2 (11,76)	12,50

*Doenças cardiovasculares crônicas incluindo a hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: Autores, produzida com dados da pesquisa.

Ademais, dos 1.560 casos notificados, 102 (6,54%) possuíam o registro de pelo menos uma comorbidade prévia. A prevalência do tipo específico de comorbidade, por frequência de diagnóstico, foi de 38,33% para as doenças cardiovasculares crônicas incluindo a hipertensão arterial sistêmica, de 24,16% para a diabetes, de 24,16% para doenças respiratórias crônicas e de 13,33% para as outras comorbidades (Tabela 1). A taxa de letalidade entre os casos que apresentaram pelo menos uma comorbidade foi de 16,67%.

A Tabela 2 demonstra que, por meio do teste de Levene, houve homogeneidade de variância, entre as idades do sexo masculino e do feminino, para o total de casos confirmados e para o total de óbitos. Além de demonstrar que não houve diferença significativa, de acordo com o resultado do teste *t* de Student, entre as médias das idades de cada sexo, tanto para o total de casos confirmados quanto para o total de óbitos (Tabela 2).

Tabela 2. Estatística descritiva e resultados dos testes estatísticos para comparação das idades entre os sexos masculino e feminino para n=1.560 casos de COVID-19 registrados em Macapá, Amapá, entre a décima segunda e décima nona semanas de notificação do calendário epidemiológico do Ministério da Saúde de 2020.

Casos confirmados de Covid-19 (n = 1.560)									
Sexo masculino (n = 753)				Sexo feminino (n = 807)				<i>p</i> -valor teste de Levene	<i>p</i> -valor teste <i>t</i> de Student
Média (±DP)	Mediana	Variância	Máx. /Mín.	Média (±DP)	Mediana	Variância	Máx. /Mín.		
40,5 (±14,4)	38,0	208,2	114 / 1	41,1 (±14,3)	40,0	203,8	89 / 1	0,550*	0,368

Óbitos por Covid-19 (n = 37)									
Sexo masculino (n = 23)				Sexo feminino (n = 14)				<i>p</i> -valor teste de Levene	<i>p</i> -valor teste <i>t</i> de Student
Média (±DP)	Mediana	Variância	Máx. /Mín.	Média (±DP)	Mediana	Variância	Máx. /Mín.		
59,0 (±12,9)	57,0	166,0	84 / 40	53,8 (±14,1)	53,0	199,9	79 / 35	0,581*	0,261

*A hipótese de variância homogeneia é aceita; DP: Desvio Padrão; Máx: Máximo; Mín: Mínimo.
Fonte: Autores, produzida com dados da pesquisa

Além disso, a idade mínima do total de 1.560 casos confirmados foi de um ano e a máxima de 114 anos, com mediana de 38,0 anos para o sexo masculino e de 40,0 anos para o feminino. Em comparação, o caso de óbito de idade mais elevada tinha 84 anos e era do sexo masculino, enquanto o mais novo tinha 35 anos e era do sexo feminino. Já a mediana dos casos de óbito no sexo masculino foi de 57,0 anos e de 53,0 anos no feminino (Tabela 2).

Durante o intervalo temporal analisado no presente estudo, aproximadamente de 8 semanas, a capital amapaense apresentou uma das maiores elevações do número de casos de COVID-19 por 100.000 habitantes entre todas as capitais brasileiras. Macapá passou da posição de capital com a menor incidência em 26 de março de 2020 para a capital com a quarta maior incidência do país, um mês depois (DataGlass, 2020; Silva et al., 2020). Nesse sentido, destaca-se que a expansão do número de casos e do número de óbitos se deve, principalmente, as características de disseminação e transmissibilidade do SARS-CoV-2 (Gao et al., 2020). Todavia, deve-se considerar e analisar determinantes sociais, culturais e ambientais de cada região (Qiu, Chen, & Shi, 2020). Nesse sentido, Macapá destaca-se por baixos índices socioeconômicos e em saúde (Silva et al., 2020). Além disso, alguns estudos têm avaliado de que forma as características demográficas, como estrutura etária da população, razão entre sexos e habitantes por domicílio influenciam na vulnerabilidade de cada região a surtos de COVID-19 (Balbo et al., 2020; Esteve, Permanyer, Boertien, & Vaupe, 2020; Werneck & Carvalho, 2020).

Dessa forma, este estudo descreveu que em Macapá, aproximadamente 55,0% dos casos confirmados, encontravam-se na quarta e quinta décadas de vida (30-49 anos), com mediana de

38 anos para sexo masculino (ME=40,5±14,4) e 40 para o feminino (ME=41,1±14,3). Porém, a maior taxa de letalidade foi observada no grupo com mais de 70 anos de idade, com mediana de 57 anos para os óbitos masculino (ME=59,0±12,9) e de 53 para o feminino (ME=53,8±14,1). Sem diferença estatística significativa entre as médias e as variâncias das idades dos sexos, tanto nos casos confirmados (n=1.560) quanto nos óbitos (n=37). Tais resultados tornam-se compreensíveis a partir de dois principais fatores: a estrutura etária populacional e a evolução senescente do sistema imunológico humano (Márquez, Trowbridge, Kuchel, Banchereau, & Ucar, 2020).

Esse padrão etário de acometimento e óbitos encontrado em Macapá concerne com panoramas encontrados em outras capitais brasileiras, como Vitória-ES (Coronavírus-ES, 2020) e Belo Horizonte-MG (APP-MG, 2020), com o padrão de acometimento nacional (Brasil, 2020a) e com resultados encontrados em estudos realizados em outros países como China (Bi et al., 2020; Feng et al., 2020), Itália (Grasselli et al., 2020; ISDS, 2020) e Estados Unidos da América (EUA) (Richardson et al., 2020). Todavia, a taxa de letalidade geral (2,37%; n=1.560) em Macapá era menor do que taxa de letalidade brasileira (6,81%), no mesmo período estudado. Essa disparidade pode estar relacionada a dois fatores que influenciam as taxas de letalidades na COVID-19: (1) a estrutura etária da população, pois 53,0% dos habitantes de Macapá possuem idade estimada em menos de 30 anos e apenas 9,6% da população tem idade igual ou maior que 60 anos; (2) a incidência de comorbidades, visto que Macapá está entre as capitais brasileiras com as menores taxas de incidência de doenças crônicas não transmissíveis (Silva et al., 2020; Verity et al., 2020).

Apesar de existirem estudos que também evidenciem a maior participação dessa faixa etária (30-49 anos) entre os casos confirmados, ainda não está bem estabelecida a associação da maior prevalência nesse grupo com causas de predileção ou vulnerabilidade. Existem, ainda, estudos iniciais que indicam que os jovens não têm menor risco de infecção do que pessoas de idade mais avançada (Bi et al., 2020; Verity et al., 2020). Dessa forma, os motivos da maior participação desses indivíduos no grupo de casos confirmados ainda são pouco discutidos. Todavia, faz-se necessário destacar que as pessoas com idade entre 30 e 49 anos representavam, em 2018, uma grande parcela da população de Macapá (Brasil, 2018) correspondendo a aproximadamente 30% dos habitantes.

Nesse sentido, ressalta-se que esse grupo etário, de 30 a 49 anos, representa, também, grande parcela da população mais produtiva no mercado de trabalho. Logo, a necessidade de descolamento para o seu local trabalho (grande parte da população trabalhadora utiliza o transporte público), natural de todos os setores econômicos, antes da adoção das medias

restritivas e, posteriormente, a manutenção das atividades consideradas essenciais (Cunha et al., 2019), pode ter favorecido a transmissão do SARS-CoV-2 entre esses indivíduos. É possível que esses sejam alguns dos fatores que tenham levado ao maior quantitativo de casos entre pessoas nesse grupo etário. Acrescenta-se, ainda, o fato de que o presente estudo foi realizado com dados coletados do sistema de saúde, possivelmente mais tendenciosos ao espectro sintomático mais exuberante da infecção, com a grande possibilidade de subnotificação de casos de quadro clínico leve, devido à sobrecarga no sistema de saúde e ao racionamento de testes em Macapá (Dias et al., 2020; Painel-AP, 2020). Dessa forma, o discreto quantitativo de casos em indivíduos com idade menor a 20 anos (0-9 n=17; 10-19 n=49) em Macapá pode estar associado ao fato de que grande parte desses indivíduos podem apresentar apenas sintomas leves ou serem assintomáticos (Hu et al., 2020; Viacava, Oliveira, Carvalho, Laguardia, & Bellido, 2018). Além disso, as análises epidemiológicas de um patógeno recém-emergido são tipicamente direcionadas para detecção de casos graves, principalmente quando a capacidade de testagem da população é baixa (Dias et al., 2020; Verity et al., 2020; Werneck & Carvalho, 2020).

Outro relevante resultado encontrado no presente estudo, refere-se à elevação progressiva da taxa de letalidade conforme aumento da idade dos pacientes. Esse padrão de letalidade também foi observado entre populações de outras capitais brasileiras e em estudos internacionais (APP-MG, 2020; Coronavírus-ES, 2020; Feng et al., 2020; Grasselli et al., 2020; Richardson et al., 2020). Nesse sentido, muitos fatores podem influenciar na resposta biológica de um indivíduo frente a infecção pelo coronavírus. A imunossenescência, definida como o processo natural de deterioração do sistema imunológico em decorrência ao envelhecimento, pode em parte, explicar a maior letalidade entre idosos (Márquez et al., 2020; Nikolich-Žugich, 2018).

Quanto a influência da imunidade e da senescência, pesquisas apontam que as alterações de função e composição celular da imunidade inata e da adaptativa, que ocorrem no envelhecimento, influenciam o equilíbrio e a efetividade da resposta gerada diante de patógenos como o SARS-CoV-2 (Márquez et al., 2020; Moskowitz et al., 2020; Nikolich-Žugich, 2018). No envelhecimento, biológico ou cronológico, as células da imunidade inata diminuem a sua capacidade de reconhecimento e apresentação do antígeno, tal fato, além de produzir uma resposta aguda menos específica à infecção, também influencia a efetividade da resposta adaptativa a partir, principalmente, de linfócitos T e B. Em conjunto, ocorre disfunção de órgãos linfoides, a mais evidente é a involução do timo que reduz o número de linfócitos T imaturos circulantes (Nikolich-Žugich, 2018).

Associado a esse fato, um estudo chinês, com 452 pacientes com COVID-19, evidenciou que a maioria dos pacientes apresentaram tendência à linfopenia e ao aumento de biomarcadores pró-inflamatórios. Ademais, pacientes com o quadro clínico mais grave apresentaram leucocitose com neutrofilia quando comparados com o grupo não grave (Qin et al., 2020). Esses achados sugerem que, o decaimento natural de linfócitos T durante o envelhecimento, associado a linfopenia induzida pelo SARS-CoV-2, podem diminuir a efetividade da resposta adaptativa à infecção. Além disso, a redução de células T reguladoras, associado a resposta inata inespecífica e a níveis séricos mais altos de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, parecem estar correlacionados com as respostas hiperinflamatórias na patogênese da COVID-19 e com desfechos desfavoráveis (Márquez et al., 2020; Nikolich-Žugich, 2018; Qin et al., 2020), o que pode justificar os achados, do presente estudo quanto a alta letalidade entre pacientes de maior faixa etária.

Além do fator idade, estudos apresentaram evidências de que o sexo biológico parece estar relacionado com o aumento do número de casos graves e óbitos em pacientes com COVID-19 (Feng et al., 2020; Márquez et al., 2020). Nesse contexto, o presente estudo, em concordância, identificou uma taxa de letalidade quase duas vezes maior no sexo masculino (3,05%) quando comparado com o feminino (1,73%). Resultados semelhantes foram, também, observados em outras populações. O estado de Minas Gerais também apresentou, no mesmo período desse estudo, uma letalidade maior no sexo masculino do que no feminino (4,3%/3,5%) (GOV-MG, 2020). Esse padrão de letalidade também se repetiu em países como a China (4,7%/2,8%), a Alemanha (5,2%/3,9%) e a Espanha (10,6%/6,1%) (GlobalHealth5050, 2018).

Embora muitos países não reúnam ou não divulguem os números de óbitos por sexo, esse padrão parece consistente em todo o mundo (GlobalHealth5050, 2018; Márquez et al., 2020). Acredita-se que a maior tendência ao agravamento clínico e a óbitos, entre os homens, não esteja relacionado a uma única causa. Um conjunto de características genéticas, hormonais, de estilo de vida e de prevalência de comorbidades parece poder explicar o maior quantitativo de casos graves e fatais entre os indivíduos desse grupo (Lotter & Altfeld, 2019; Márquez et al., 2020). Entretanto, ainda não foi possível estabelecer, com precisão, os determinantes responsáveis pela disparidade nos desfechos clínicos, de acordo com o sexo, em pacientes com COVID-19. Todavia, sabe-se que o cromossomo X contém o maior número de genes relacionados a imunidade em todo o genoma. Assim, mulheres (genótipo XX) carregam o dobro desses genes, em comparação aos homens (genótipo XY). Isso pode explicar a responsividade do sistema imunológico feminino e o melhor controle das respostas imunes inata e adaptativa à infecção pelo vírus (Márquez et al., 2020; Schurz et al., 2019).

Nesse sentido, um estudo realizado com camundongos, destacou o papel imunoprotetor do estrogênio na infecção por SARS-CoV. Segundo os pesquisadores, fêmeas com redução induzida de estrógeno apresentaram resposta semelhante à de machos: maior infiltração leucocitária pulmonar, hiperinflamação local, extravasamento vascular, edema alveolar e por consequência, maior mortalidade. Esses resultados não foram observados no grupo de controle de fêmeas, portanto, podem evidenciar o possível efeito protetor do estrógeno na infecção por SARS-CoV (Channappanava et al., 2017). Ademais, outros fatores relacionados ao estilo de vida e ao comportamento, como a maior prevalência de fumantes e a maior resistência e demora na procura dos serviços de saúde, podem também relacionar-se com o aumento da gravidade da COVID-19 e da mortalidade entre homens (Oliveira, Daher, Silva, & Adrade, 2015; Vázquez & Redolar-Ripoll, 2020). Assim, esses fatores genéticos e hormonais, em conjunto, podem justificar o resultado, do presente estudo, de uma taxa de letalidade 76,0% maior no sexo masculino (3,05%) do que no feminino (1,73%).

Outro fator associado a possibilidade de agravamento e de óbito, já fundamentado na literatura, é a presença de uma ou mais doenças pré-existentes durante a infecção pelo SARS-CoV-2 (Guan et al., 2020; Yang et al., 2020). Nesse sentido, presente estudo evidenciou, como as três morbidades mais prevalentes, nos 1.560 casos de COVID-19 analisados, as doenças cardiovasculares, a diabetes e as doenças respiratórias crônicas. Apesar das doenças cardiovasculares terem apresentado maior frequência entre os indivíduos acometidos, a diabetes esteve mais relacionada aos casos com desfecho fatal em Macapá. A prevalência dessas características clínicas nos pacientes com a COVID-19 também foi observada a nível nacional (Brasil, 2020b) e em outros países como a China (Guan et al., 2020), a Itália, os EUA, a Suécia e a Espanha (GlobalHealth5050, 2018), com um padrão semelhante de letalidade.

Todavia, destaca-se que os resultados da presente pesquisa demonstraram que, em Macapá, a taxa percentual de acometidos pela COVID-19 com pelo menos uma morbidade pré-existente (6,54%) era inferior à taxa (25,35%) encontrada em um estudo chinês realizado com dados de 20.812 pacientes que possuíam registros de comorbidades (Feng et al., 2020). Em contrapartida, a taxa de letalidade observada em Macapá (16,67%) entre esses pacientes, foi aproximadamente 2,4 vezes maior que a taxa chinesa (7,03%) (Feng et al., 2020). Ademais, a indisponibilidade de dados sobre a COVID-19 associada a alguma comorbidade, impossibilitaram a comparação dos resultados observados em Macapá com o panorama dos casos em outros estados brasileiros e com o cenário nacional.

Nesse contexto, uma possível explicação para o menor número de pacientes com comorbidades entre os infectados, que também pode ser considerada uma limitação do presente

estudo, é fato de que, em grande parte, as condições clínicas pré-existentes possam ter sido registradas a partir do autorrelato. Assim, a subnotificação de comorbidades decorridas da falta de diagnósticos prévios podem subestimar o número real de pacientes com alguma doença pré-existente no momento da notificação de COVID-19 em Macapá. O maior quantitativo de mortes de pacientes, com comorbidades prévias, pela COVID-19 pode estar relacionado as características locais de assistência à saúde, visto que Macapá sofre devido ao baixo quantitativo de estabelecimentos públicos de saúde e a baixa condição socioeconômica (Silva et al., 2020). Esses fatores podem influenciar na capacidade de diagnósticos e na qualidade do manejo e do controle de determinadas doenças, especialmente as crônicas não transmissíveis, como diabetes e hipertensão (Viacava et al., 2018). Um estudo realizado com 810 pacientes diagnosticados com COVID-19 e com diabetes pré-existente, evidenciou que paciente que mantinham os níveis glicêmicos controlados tiveram evoluções para quadros mais leves da infecção, necessitaram de menos medicação e tiveram menos desfechos adversos e mortes (Zhu et al., 2020).

4. Considerações Finais

Por fim, depreende-se que, os padrões gerais de acometimento e de mortalidade da COVID-19 observados em 1.560 casos registrados no município de Macapá (maior número de casos confirmados na faixa etária de 30 a 49 anos; aumento progressivo entre letalidade e faixa etária; letalidade superior no sexo masculino), são semelhantes aos padrões encontrados em diversas partes do mundo até o período deste estudo. Dessa forma, destaca-se que o perfil epidemiológico e as características clínicas observadas nos indivíduos com a COVID-19 em Macapá, podem ser determinados por causas multifatoriais individuais e/ou socioeconômicas como: idade, sexo biológico, condições de habitação, acesso à saúde, prevalência de comorbidades e estilo de vida/comportamento. Nesse sentido, a configuração desses fatores em populações distintas pode explicar algumas peculiaridades encontradas nos resultados de diversas pesquisas. Dessa forma, ressalta-se que a análise do perfil epidemiológico dos acometidos e da letalidade da COVID-19 é importante para determinar e adequar estratégias de mitigação e para permitir o planejamento de ações e de cuidados de saúde no combate ao SARS-CoV-2 em Macapá.

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração de Tania Regina Ferreira Vilhena, Veronica Batista Cambraia Favachoe Josiany Ferreira Sousa.

Referências

APP-MG. (2020). Perfil Demográfico COVID-19 – Estado de Minas Gerais. Disponível em <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMDgwOGI4YjltNGFjNC00ZThkLWlyNzctMmNjZTQxMmU1ZjRhliwidCI6Ijg3ZTRkYTJiLTgyZGYtNDhmNi05MTU3LTU5YzNjYTYwMG RmMiIsImMiOjR9>

Balbo, N., Kashnitsky, I., Melegaro, A., Mesié, F., Milis, M., & Valk, H. (2020). Demography and the Coronavirus Pandemic. Disponível em <https://population-europe.eu/policy-brief/demography-and-coronavirus-pandemic>

Bi, Q., Wu, Y., Mei, S., Ye, C., Zou, X., & Zhang, Z. (2020). Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. *MedRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20028423>

Brasil. (2018). *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua – PNAD Contínua*. Brasília DF: IBGE.

Brasil. (2020a). *Boletim Epidemiológico Especial-16. MS, COE-COVID19*. Brasília DF: Ministério da Saúde.

Brasil. (2020b). *Boletim Epidemiológico Especial-15. MS, COE-COVID19*. Brasília DF: Ministério da Saúde.

Channappanava, R., Fett, C., Mack, M., Patrick, P., Eyck, T., Meyerholz, D., & Perlman, S. (2017). Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol*, 198(10), 4046-4053.

Coronavírus-ES. (2020). Painel COVID-19 - Estado do Espírito Santo. Disponível em <https://coronavirus.es.gov.br/painel-covid-19-es>

Cunha, A., Corona, R., Silva, D., Fecury, A., Dias, C., & Araújo, M. (2019). Tendência na incidência de acidentes de trajeto em trabalhadores no Brasil entre 2009 e 2016. *Rev Bras Med Trab*, 17(2), 490-498. doi:<https://doi.org/10.5327/Z1679443520190439>

DataGlass. (2020). COVID-19 Brasil. Disponível em <https://covid19.dataglass.co/modulos/854009>

Dias, N. L., Silva, E. V. d., Pires, M. A., Chaves, D., Sanada, K. L., Fecury, A. A., . . . Leal, S. D. (2020). Predição da propagação do SARS-CoV-2 no estado do Amapá, Amazônia, Brasil, por modelagem matemática. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 6, 73-95. doi:<http://dx.doi.org/10.32749/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/predicao-da-propagacao>

Esteve, A., Permanyer, I., Boertien, D., & Vaupé, I. J. (2020). National age and co-residence patterns shape covid-19 vulnerability. *MedRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20100289>

Feng, Z., Li, Q., Zhang, Y., Wu, Z., Dong, X., & Ma, H. (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China. *CDC Weekly*, 2(8), 113-122. doi:<https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>

Gao, Q., Hu, Y., Dai, Z., Xiao, F., Wang, J., & Wu, J. (2020). The epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Jingmen, Hubei, China. *MedRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20031393>

GlobalHealth5050. (2018). Disponível em <https://globalhealth5050.org/covid19/sex-disaggregated-data-tracker>

Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., & Castelli, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2

Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574-1581.

doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

Guan, W., Liang, W., Zhao, Y., Liang, H., Chen, Z., & Li, Y. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*, 55.

doi:<https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>

Hu, Z., Ci, S., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., & Xu, X. (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *China Life Sci*, 63(706–711).

doi:<https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>

ISDS. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy: Report based on available data on May 21st, 2020. *L'epidemiologia per la sanità pubblica*. Disponível em https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_may_2020.pdf

Khailany, R., Safdar, M., & Ozaslan, M. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*, 19, 1-6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>

Lancet. (2020). COVID-19 in Brazil: “So what?”. *The Lancet*, 1461.

Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature*, 5, 562-569.

doi:<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>

Lotter, H., & Altfeld, M. (2019). Sex differences in immunity. *Seminars in Immunopathology*, 41, 133-135. doi:<https://doi.org/10.1007/s00281-018-00728-x>

Márquez, E., Trowbridge, J., Kuchel, G., Banchereau, J., & Ucar, D. (2020). The lethal sex gap: COVID-19. *Immun Ageing*, 17(13). doi:<https://doi.org/10.1186/s12979-020-00183-z>

Moskowitz, D., Zhang, D., Hu, B., Saux, S., Yanes, R., Ye, Z., . . . PJ, G. (2020).

Epigenomics of human CD8 T cell differentiation and aging. *Science Immunology*. *Science Immunology*, 2(8). doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aag0192>

Nassiri, R. (2020). Perspective on Wuhan viral pneumonia. Disponível em <https://kosmospublishers.com/perspective-on-wuhan-viral-pneumonia/>

Nikolich-Zugich, J. (2018). The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol*, 19, 10–19. doi:<https://doi.org/10.1038/s41590-017-0006-x>

Oliveira, M., Daher, D., Silva, J., & Andrade, S. (2015). Men's health in question: seeking assistance in primary health care. *Ciênc. saúde coletiva*, 20(1), 273-278. doi:<https://doi.org/10.1590/1413-81232014201.21732013>

Painel-AP. (2020). Painel Coronavírus. Disponível em <http://painel.corona.ap.gov.br/>

Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Tian, D. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin infect dis*. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

Qiu, Y., Chen, X., & Shi, W. (2020). Impacts of social and economic factors on the transmission of coronavirus disease (COVID-19) in China. *MedRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035238>

Richardson, S., Hirsch, J., Narasimhan, M., Crawford, J., McGinn, T., & Davidson, K. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

Salathé, M., Althaus, C., Neher, R., Stringhini, S., Hodcroft, E., & Fellay, J. (2020). COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation. *Swiss Med Wkly*, 150. doi:<https://doi.org/10.4414/smw.2020.20225>

Schurz, H., Salie, M., Tromp, G., Hoal, E., Kinnear, C., & Moller, M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics*, 13(2). doi:<https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>

Silva, A. W. C., Cunha, A. A., Alves, G. C., Corona, R. A., Dias, C. A. G. d. M., Nassiri, R., . . . Fecury, A. A. (2020). Perfil epidemiológico e determinante social do Covid-19 em Macapá, Amapá, Amazônia, Brasil. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 05-27. doi:<http://dx.doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/covid-19-em-macapa>

Torman, V., Coster, R., & Riboldi, J. (2012). Normalidade de variáveis: métodos de verificação e comparação de alguns testes não-paramétricos por simulação. *Revista HCPA*, 32(2), 227-234.

Vázquez, J., & Redolar-Ripoll, D. (2020). COVID-19 outbreak impact in Spain: A role for tobacco smoking? *Tobacco Induced Diseases*, 18(30). doi:<https://doi.org/10.18332/tid/120005>

Velavan, T., & Meyer, C. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health*, 25(3), 278-280. doi:<https://doi.org/10.1111/tmi.13383>

Verity, R., Okel, I. L., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., & Imai, N. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet*. doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)

Viacava, F., Oliveira, R., Carvalho, C., Laguardia, J., & Bellido, J. (2018). SUS: oferta, acesso e utilização de serviços de saúde nos últimos 30 anos. *Ciênc. saúde coletiva*, 23(6), 1751-1762. doi:<https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.06022018>

Wang, C., Horby, P., Hayden, F., & Gao, G. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, 395, 470-473. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)

Wenjing, G., & Liming, L. (2020). Research progress on the transmission of new coronavirus pneumonia during incubation or recessive infection. *Chinese Journal of Epidemiology*, 41. doi:<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20200228-00207>

Werneck, G., & Carvalho, M. (2020). A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. *Cad Saúde Pública*, 36(5). doi:<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00068820>

WHO. (2020a). *Report of the WHO: China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Geneva SW: World Health Organization.

WHO. (2020b). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situational Report – 110*. Geneva SW: World Health Organization.

Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., & Guo, Q. (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. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

Zhu, L., She, Z., Cheng, X., Qin, J., Zhang, X., & Cai, J. (2020). Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 31, 1–10. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

Percentual de contribuição de cada autor no manuscrito

Anderson Walter Costa Silva – 10%

Arthur Arantes Cunha – 10%

Giovana Carvalho Alves – 10%

Rodolfo Antônio Corona – 10%

Claudio Alberto Gellis de Mattos Dias – 10%

Reza Nassiri – 5%

Silvana Vedovelli – 5%

Maria Helena Mendonça de Araújo – 5%

Keulle Oliveira da Souza – 5%

Euzébio de Oliveira – 10%

Carla Viana Dendasck – 10%

Amanda Alves Fecury – 10%