


Perfil epidemiológico e agravamento de COVID-19 em pacientes imunodeprimidos atendidos pela rede hospitalar no Brasil

Crossref  10.56238/sevcipcsv1-010

Beatriz Leinat Santos

Discente do curso de Medicina da Universidade de Cuiabá
– UNIC, Cuiabá, MT, Brasil

Bruna Rios Dancur Dorileo

Discente do curso de Medicina da Universidade de Cuiabá
– UNIC, Cuiabá, MT, Brasil

Fernando Dias Albano

Discente do curso de Medicina da Universidade de Cuiabá
– UNIC, Cuiabá, MT, Brasil

Giovanna de Andrade Amato

Discente do curso de Medicina da Universidade de Cuiabá
– UNIC, Cuiabá, MT, Brasil

Laura Soares Casagrande

Discente do curso de Medicina da Universidade de Cuiabá
– UNIC, Cuiabá, MT, Brasil

Leonardo Barrachini

Discente do curso de Medicina da Universidade de Cuiabá
– UNIC, Cuiabá, MT, Brasil

Victoria Dalgallo Joaquim

Discente do curso de Medicina da Universidade de Cuiabá
– UNIC, Cuiabá, MT, Brasil

Liziane Cristina de Almeida Arruda

Docente do curso de Medicina da Universidade de Cuiabá
– UNIC, Cuiabá, MT, Brasil

RESUMO

Introdução: A infecção por SARS-CoV-2 ocasiona desde o resfriado comum até quadros sistêmicos identificados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), podendo ocorrer, simultaneamente, coagulopatias, distúrbios neurológicos, além de estado sistêmico inflamatório grave reconhecido, imunopatologicamente, por ocorrer uma resposta imunológica excessiva. A magnitude das manifestações clínicas está pertinente às condições sistêmicas dos indivíduos contaminados. Objetivo: Avaliar qual o perfil epidemiológico, o risco de agravamento e de óbito dos pacientes imunodeprimidos positivos COVID-19 atendidos pela rede hospitalar do Brasil. Metodologia: Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva com abordagem quantitativa de pacientes imunodeprimidos

diagnosticados com COVID-19, internados nos hospitais do Brasil, durante o período de 15 de março de 2020 a 19 de janeiro de 2021. Resultado: Pode se observar que o perfil epidemiológico refere discreta prevalência do sexo feminino, a faixa etária entre 40 a 59. O risco de agravamento e óbito descrito nas análises mostraram uma diferença irrelevante entre os pacientes imunodeprimidos e a população em geral. Conclusão: Não há nenhuma evidência clara que justifique a associação entre o estado imune do hospedeiro imunodeprimido e as complicações da infecção por SARS-CoV-2 até o momento. Faz-se necessário mais estudos para que, dessa forma, essas circunstâncias sejam elucidadas.

Palavras-chave: COVID19, Pandemia por COVID-19, Infecção pelo SARS-CoV-2, Hospedeiro Imunocomprometido

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 infection causes from the common cold to systemic conditions identified by Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), and coagulopathies, neurological disorders, in addition to a severe systemic inflammatory state recognized, immunopathologically, may occur simultaneously. an excessive immune response. The magnitude of clinical manifestations is relevant to the systemic conditions of infected individuals. Objective: To evaluate the epidemiologic profile, risk of worsening and death of COVID-19 positive immunosuppressed patients seen in the hospital network in Brazil. Methodology: This is a retrospective cohort study with a quantitative approach of immunocompromised patients diagnosed with COVID-19, admitted to hospitals in Brazil, from March 15, 2020 to January 19, 2021. Results: The epidemiological profile shows a slight prevalence of females, 40 to 59 years old and Caucasians. The risk of aggravation and death described in the analyses have showed an irrelevant difference between immunosuppressed patients and the general population. Conclusion: There is no clear evidence to justify the association between the immune status of the immunosuppressed host and complications of SARS-CoV-2 infection to date. Further studies are needed to elucidate these circumstances.

Keywords: COVID19, COVID-19 Pandemic, SARS-CoV-2 Infection, Immunocompromised Host.

1 INTRODUÇÃO

A doença Covid-19 é causada pelo coronavírus da família *Coronaviridae*, que cursa com infecções respiratórias, apresentando-se desde seu quadro assintomático à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), sendo originária de Wuhan, Hubei, na China (NASCIMENTO, 2020).

Os Coronavírus (CoVs) são uma família de vírus de RNA de fita simples de sentido positivo não segmentado que têm capacidade de codificação expansiva e são divididos em quatro subfamílias: α , β , γ e δ -CoVs. Até a década de 50, essas espécies eram identificadas apenas em animais vertebrados. As infecções humanas são causadas por CoVs α e β e surgiram como casos de resfriado comum em meados da década de 1960. A pandemia de COVID-19 é o terceiro surto de CoVs desde a virada do milênio (LIMA,2020).

A priori, a clínica da infecção por SARS-CoV-2 ocasiona desde o resfriado comum até quadros sistêmicos identificados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), podendo ocorrer, simultaneamente, coagulopatias, distúrbios neurológicos, além de estado sistêmico inflamatório grave reconhecido, imunopatologicamente, por ocorrer uma resposta imunológica excessiva. A magnitude das manifestações clínicas está pertinente às condições sistêmicas dos indivíduos contaminados (BRASIL,2020; ZHU *et al*, 2020).

O quadro clínico geralmente é leve, mas com potencial de evolução para situações graves e óbito. Grupos de maior risco são identificados como os de profissionais de saúde, obesos, diabéticos, imunodeprimidos, dentre outros, que são acometidos em escala maior pela doença podendo evoluir para o óbito (GIAMARELLOS-BOURBOULIS, *et al*, 2020)

A acelerada progressão da pandemia de Covid-19 foi declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma Emergência de Saúde Pública de Importância global (TEIXEIRA *et al* 2020).

O vírus responsável pela infecção é o SARS-CoV-2, com alto potencial de transmissibilidade, sendo transmitido de forma horizontal (pessoa-pessoa) por meio de gotículas ao espirrar, tossir ou falar, sendo necessário medidas de isolamento social, quarentena, instruções adequadas de limpeza das mãos, higiene pessoal e máscara respiratória, na tentativa de minimizar a contaminação (LANA *et al*, 2020).

Portadores de comorbidades (idade acima dos 60 anos, diabetes, hipertensão, imunodepressão), possuem risco aumentado para progressão grave da doença com alto risco de letalidade, sendo relatado na literatura como fatores de pior prognóstico (RAZANAMAHERY *et al*, 2020).

Alguns pacientes podem desenvolver complicações da doença que podem ocorrer de forma aguda ou crônica, tais como: SRAG, insuficiência cardíaca, meningoencefalite, tromboembolismo venoso, entre outros. Com o surto atingindo uma propagação global, aumentou a preocupação com os possíveis efeitos da infecção na população de pacientes imunodeprimidos (YUAN *et al*, 2020).

A imunodepressão é definida como um estado de deficiência do sistema imune para responder normalmente aos agentes agressores. A imunodepressão pode ser causada fatores genéticos hereditários que afetem o processo de defesa imunológica, causando maior susceptibilidade às infecções, como ocorre nas doenças autoimunes e neoplasias. Também pode ser adquirida e ocorre devido a um fator externo que

afeta diretamente o sistema imune, como observada na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida causada pelo vírus HIV-1. Além dessas duas formas, a imunodepressão pode ser causada pelo ato de reduzir deliberadamente a atividade ou eficiência do sistema imunológico como ocorre nos casos de transplantes de órgãos e no tratamento de doenças autoimunes como o lúpus, artrite reumatoide, esclerose sistêmica e doenças inflamatórias intestinais (REZENDE,2011).

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios e a resposta imune destes é obtida principalmente por ação de macrófagos e de células *natural killers* (NK), juntamente com síntese de citocinas e ativação de linfócitos T citotóxicos. Nos pacientes imunodeprimidos, é de conhecimento da classe médica que todo esse sistema estará comprometido, prejudicando a resposta imunológica à infecção viral (MACHADO *et al*, 2011).

Desta forma acredita-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 afeta de forma agressiva pacientes que apresentem imunodepressão, pelo fato da diminuição da atividade imunológica tendo assim menor capacidade orgânica de reagir ao vírus e bactérias sendo necessário o atendimento priorizado desses pacientes (MASCOLA *et al*, 2021)

Diante do acima exposto, o presente artigo objetivou descrever o perfil epidemiológico, agravamento e óbito por COVID-19 em pacientes imunodeprimidos atendidos pela rede hospitalar no Brasil.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva com abordagem quantitativa de pacientes imunodeprimidos diagnosticados com COVID-19, internados nos hospitais do Brasil, durante o período de 15 de março de 2020 a 19 de janeiro de 2021.

Foram utilizados dados secundários, não nominais, disponibilizados publicamente no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). A população de estudo foi formada por 8140 pacientes internados com COVID-19, dentre esses 363 pacientes imunodeprimidos. Incluíram-se, como critérios para a pesquisa, pacientes imunodeprimidos internados por infecção de SARS-COV2 no Brasil com idades entre 30 e 97 anos, de ambos os sexos. Não fazem parte do estudo pacientes menores de 30 e maiores de 97 anos, indivíduos que não apresentaram infecção por SARS-COV 2. Foram excluídos pacientes com asma e pacientes submetidos ao transplante renal.

De acordo com o registro do DATASUS, a exposição primária autorrelatada dos pacientes imunodeprimidos com COVID-19 está dentro da faixa etária compreendida entre 30 a 39 anos, 40 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a mais. Em relação à etnia autorrelatada foi agrupada em cinco categorias de censo de alto nível, sendo estas, branco, parda, preta, amarela e indígena.

Ademais, foram utilizadas as variáveis respostas evolução, necessidade de UTI e suporte ventilatório dos pacientes imunodeprimidos e não imunodeprimidos.

Os dados utilizados foram digitados em Excel e analisados no EPI-INFO 7.0. As variáveis foram descritas tanto em frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). Já para a análise bivariada, foram realizadas as associações entre a variável dependente (imunodeprimidos) e as variáveis independentes (Sexo, faixa etária, raça/cor, UTI, suporte ventilatório, evolução), através do cálculo das Razões de Prevalência. Para calcular a significância estatística da associação, através do método de Mantel-Haenszel (IC 95%).

Para a realização deste estudo, não foi necessário a utilização do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Res. CNS 466/2 em seu capítulo IV.8), por se tratar de análises de banco de dado público e com acesso livre sem exposição de dados pessoais. Segundo a resolução 510/2016, Lei 12.527/2011, não foi necessária a submissão do trabalho para o Sistema CEP-CONEP.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pode-se observar uma prevalência nas internações de pacientes imunodeprimidos da raça branca com 59,78%, seguido dos pacientes da raça parda com 32,23%, a raça preta teve 6,34% de internações, já a amarela 1,38% e indígena com 0,28%. A faixa etária que apresentou uma frequência maior foram os indivíduos entre de 40 a 59 anos com 36,91%, a faixa etária de 70 anos e mais com 29,20%, a entre 60 a 69 com 21,76% e entre 30 a 39 com 12,12%, onde 50,69% são do sexo feminino e 49,31% do sexo masculino, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Fatores sociodemográficos dados dos pacientes com COVID-19 imunodeprimidos atendidos pela rede hospitalar no Brasil.

	Frequência	%	IC 95%
Sexo			
Feminino	184	50,69	45,57 – 55,80
Masculino	179	49,31	44,20 – 54,43
Faixa etária			
30 a 39	44	12,12	9,15 – 15,88
40 a 59	134	36,91	32,11 – 41,99
60 a 69	79	21,76	17,83 – 26,29
70 e mais	106	29,2	24,76 – 34,08
Raça			
Branco	217	59,78	54,66 - 64,7
Parda	117	32,23	27,63 - 37,20
Preta	23	6,34	4,26 - 9,3
Amarela	5	1,38	0,59 - 3,18
Indígena	1	0,28	0,05 - 1,54

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

No tocante a evolução dos pacientes imunodeprimidos internados pode-se relatar que apresentaram uma taxa de 42,70% que evoluíram para óbito, enquanto 57,30% foram curados. Em relação a UTI 36,64% estavam internados, enquanto 63,36% não estavam. No que se refere a necessidade de suporte ventilatório, 23,97% dos pacientes necessitaram de suporte invasivo, 51,52% necessitaram do suporte não invasivo, enquanto 24,52% não necessitaram de suporte ventilatório.

Tabela 2. Fatores agravantes e evolução dos pacientes com COVID-19 imunodeprimidos atendidos pela rede hospitalar no Brasil.

	Frequência	%	IC 95%
Evolução			
Cura	208	57,30	52,16 – 62,29
Óbito	155	42,70	37,71 – 47,84
UTI			
Sim	133	36,64	31,85 - 41,71
Não	230	63,36	58,29 - 68,15
Suporte Ventilatório			
Sim, invasivo	87	23,97	19,68 - 28,62
Sim, não invasivo	187	51,52	46,38 - 56,61
Não	89	24,52	20,37 - 29,20

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)

Abaixo se apresenta a prevalência de pessoas não imunodeprimidas que necessitaram de UTI, dos que precisaram ou não de suporte ventilatório, sendo ele invasivo ou não invasivo, e a quantidade de pessoas que evoluíram para óbito ou para a cura. A Tabela 3 tem o intuito de comparar essas mesmas variáveis com as dos imunodeprimidos. Na mesma é mostrado que, no banco de dados, a frequência de pessoas que necessitaram de UTI foi de 35,44% dos casos, uma menor quantidade comparada com os que não necessitaram de UTI que foram 64,56% dos casos. Foi observado que na variável suporte ventilatório a maioria necessitou de suporte ventilatório não invasivo com 59,07% dos casos, seguido da necessidade de suporte ventilatório invasivo com 21,41% dos casos e dos que não precisaram com 19,52%. Em relação a evolução foi verificado que 59,48% dos pacientes evoluíram para a cura e 40,52% foram a óbito.

Tabela 3. Fatores agravantes e evolução da COVID-19 nos pacientes não imunodeprimidos atendidos pela rede hospitalar no Brasil.

	Frequência	%	IC 95%
UTI			
Sim	2756	35,44	34,38 – 36,51
Não	5021	64,56	63,46 – 65,62
Suporte Ventilatório			
Sim invasivo	1665	21,41	20,51 – 22,33
Sim, não invasivo	4594	59,07	57,97 – 60,16
Não	1518	19,52	18,65 – 20,41
Evolução			
Cura	4626	59,48	58,39 - 60,57
Óbito	3151	40,52	39,43 - 41,61

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)

No estudo foi elencado um perfil epidemiológico mais frequente entre os imunodeprimidos com COVID-19. Na variável sexo não houve diferença significativa, sendo o sexo feminino responsável por 50,69% dos casos e masculino 49,31%. Já em relação à faixa etária, foi observado que a mais frequente foi entre 40 a 59 anos com 36,91% dos casos. A raça mais frequentemente observada foi a branca com 59,78%.

Apesar da hipótese prévia, os resultados expressaram que não houve uma diferença relevante entre os pacientes imunodeprimidos e os não imunodeprimidos em relação as variáveis evolução (cura e óbito), necessidade de UTI e de suporte ventilatório. De acordo com a pesquisa feita pelo banco de dados DATASUS, a comparação entre esses dois grupos em relação a paciente que evoluíram para a cura foi entre 57,30% nos imunodeprimidos e 59,48% nos não imunodeprimidos e em relação ao óbito foi de 42,70% nos imunodeprimidos e 40,52% nos não imunodeprimidos.

No que tange a necessidade de UTI, o grupo de imunodeprimidos exibiu uma taxa de 36,64%, enquanto os não imunodeprimidos de 35,44%. Por fim, a necessidade de suporte ventilatório não invasivo em ambos os grupos foi maior, sendo nos imunodeprimidos 51,52% e os não imunodeprimidos 59,07%. Além disso, a necessidade do suporte ventilatório invasivo no primeiro grupo foi de 23,97%, enquanto no segundo foi de 21,41%, corroborando com a afirmativa acima de que não houve diferença relevante entre os grupos.

Baseado nos resultados encontrados, houve a necessidade de buscar outros estudos acerca do risco de agravamento do COVID-19 em pacientes imunodeprimidos. Em um estudo prospectivo observacional no Hospital Universitário Ramón y Cajal (Madrid, Espanha), com 51 indivíduos infectados pelo HIV que foram diagnosticados com COVID-19, tiveram a apresentação clínica, analítica e radiológica de COVID-

19 semelhante à descrita na população em geral. Portanto, esses dados corroboram com a premissa de que esses indivíduos devem receber a mesma abordagem de tratamento aplicada à população em geral (VIZCARRA *et al*, 2020).

Em um outro estudo retrospectivo feito em Israel com 20 pacientes imunodeprimidos que testaram positivo para SARS-CoV2, nenhum deles manifestaram sinais e sintomas severos e não necessitaram hospitalização. Para o estudo pareceu um fator protetor, porém por conta da limitação da quantidade de pacientes, o estudo não pode ser relevante (MARCUS, 2021).

Outro estudo realizado, dos 110 pacientes imunodeprimidos, 72 (65,5%) se recuperaram (alta ou pacientes internados) ou não necessitaram de cuidados intensivos e (5,5%) necessitaram de cuidados intensivos ou ventilação invasiva. Por outro lado, (8,2%) alcançaram o desfecho composto de óbito ou admissão na UTI, e (20,9%) morreram. Nem todos os estudos consideraram um único desfecho como mortalidade ou admissão na UTI (BRAKE *et al*, 2021).

Em um grupo de pelo menos 200 pacientes transplantados, dos quais dez crianças sendo pacientes internados, três testaram positivo para SARS-CoV-2, sem doença pulmonar clínica e, portanto, apresentando um resultado favorável. Nenhum dos pacientes acompanhados neste centro foi relatado por apresentar pneumonia neste período. Por esse motivo, os autores sugerem que a imunodeprimido pode não ser um fator predisponente para COVID-19, sendo ao invés disso protetora e evitando danos aos tecidos, caso contrário, causados por uma desregulação da resposta imune inata (RICHARDSON *et al*, 2020).

Em comparação com a população em geral, os autores revisaram os dados sobre o surto atual, com a hipótese de que o estado imunodepressor, incluindo transplante e quimioterapia em qualquer idade, pode não ser um fator de risco para um curso de doença mais grave ou mesmo morte (ZHOU *et al*, 2020).

Os fatores de risco para um pior resultado, mesmo para pacientes imunodeprimidos, eram os mesmos apresentados na população em geral, incluindo idade avançada, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e, portanto, crianças e adultos imunodeprimidos parecem não ter um risco maior para um envolvimento pulmonar mais grave (WU, *et al*, 2020).

A taxa de internação foi maior para o gênero feminino (50,69%), a taxa de internação em relação a etnia foi predominante na branca com 59,78%. A taxa de internação foi maior para o gênero masculino (56,56%) e para pacientes com idade mais avançada de ambos os sexos. De maneira geral, a taxa de letalidade foi bastante elevada (41,28%) entre os pacientes hospitalizados, principalmente aqueles com mais de 60 anos (GRASSELLI *et al*, 2020).

Os sintomas mais prevalentes foram tosse, dispneia, febre, baixa saturação de oxigênio e dificuldade respiratória. A taxa de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) foi de 39,37% e destes 62,4% morreram, 24,4% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI), com alta mortalidade entre eles (82,98%). Os principais preditores de risco de mortalidade foram idade avançada e necessidade de VMI. Além disso, foi demonstrado que as condições socioeconômicas influenciam

significativamente o desfecho da doença, independentemente da idade e das comorbidades (TARTOF *et al*, 2020).

A avaliação dos sintomas e dos achados laboratoriais em uma amostra maior de indivíduos com deficiência imunológica ajudará a elucidar os mecanismos pelos quais a SARS-CoV-2 induz respostas inflamatórias exacerbadas. Esses estudos ajudarão a definir o risco real de complicações e morte em condições imudepressoras.

4 CONCLUSÃO

Os achados desse estudo mostraram que os pacientes imunodeprimidos não estão incorporados no grupo de alto risco para desfechos graves de COVID-19, em comparação com a população em geral. Logo, faltam evidências claras que associem o estado imune do hospedeiro imunodeprimido e as complicações da infecção por SARS-CoV-2 até o momento. Admite-se acentuada necessidade do alceamento de novas referências no cenário da pandemia com esse grupo de pacientes para que, dessa forma, essas circunstâncias sejam elucidadas no futuro com maiores precisões. Em relação às limitações metodológicas do presente estudo, demonstra-se que o uso de dados secundários impede o pesquisador de controlar possíveis erros resultantes de registro correto das informações dos pacientes por parte dos profissionais de saúde e possíveis subnotificações. Ainda assim, acredita-se que os resultados permitiram o alcance dos objetivos pretendidos tendo em vista que foram utilizados dados nacionais oficiais e informações de preenchimento obrigatório.

REFERÊNCIAS

- NASCIMENTO, J. H. P. et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arq Bras Cardiol*, v. 114, n. 5, p. 829 – 833, 2020.
- LIMA, C. M. A. de O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiol Bras*, v. 53, n. 2, p. V – VI, Mar 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE, Brasília, v. 2, p. 1 – 73, 2020.
- ZHU, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, v. 382, n. 8, p. 727 – 733, Feb 2020.
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. et al. Complex immune dysregulation in COVID19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*, v. 27, n. 6, p. 992 – 1000.e3, Jun 2020.
- TEIXEIRA, C. F. de S. et al. A saúde dos profissionais de saúde no enfrentamento da pandemia de Covid-19. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 9, p. 3465 – 3474, Set 2020.
- LANA, R. M. et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cad Saúde Pública*, v. 36, n. 3, p. 1 – 5, 2020.
- RAZANAMAHERY, J. et al. Does type of immunosuppression influence the course of Covid-19 infection? *J Infect*, v. 81, n. 2, p. e132 – e135, Ago 2020.
- YUAN, J. et al. A Retrospective Analysis of the Clinical Characteristics of 223 NCP Patients in Chongqing. *Journal of Southwest University*, v. 42, n. 3, p. 17 – 24, 2020.
- REZENDE, J. M. de. Imunodepressão, imunossupressão. *Revista de Patologia Tropical*, v. 40, n. 2, p. 199 – 201, 2011.
- MACHADO, P. R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. *An Bras Dermatol*, v. 79, n. 6, p. 647 – 664, Dez 2004.
- MASCOLA, J. R.; GRAHAM, B. S.; FAUCI, A. S. SARS-CoV-2 Viral Variants-Tackling a Moving Target. *JAMA*, v. 325, n. 13, p. 1261 – 1262, Apr 2021.
- VIZCARRA, P. et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *The Lancet*, v. 7, n. 8, p. e554 – e564, Ago 2020.
- MARCUS, N. et al. Minor Clinical Impact of COVID-19 Pandemic on Patients With Primary Immunodeficiency in Israel. *Front Immunol*, v. 11, n. 614086, p. 1 – 9, Jan 2021.
- BRAKE, S. J. et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*, v. 9, n. 3, p. 1 – 7, 2020.
- RICHARDSON, S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, v. 323, n. 20, p. 2052 – 2059, Mai 2020.
- ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v. 579, p. 270 – 273, 2020.
- WU, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, v. 579, p. 265 – 269, 2020.
- GRASSELLI, G. et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA*, v. 180, n. 10, p. 1345 – 1355, 2020.
- TARTOF, S. Y. et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med*, v. 173, n. 10, p. 773 – 781, 2020.