

ARTIGO ORIGINAL

Fatores Associados à Sobrevida e Mortalidade de Pessoas com Covid-19 Internadas em Unidade de Terapia Intensiva

Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima¹; Olívia de Araújo Pereira Padilha²; Juliana Cunha Maia³; Jéssica Karen de Oliveira Maia⁴; Eduardo Rodrigues Mota⁵; Jéssica Pinheiro Carnaúba⁶; Marli Teresinha Gimenez Galvão⁷; Nikaelly Pinheiro Mota⁸

Destaques:

- (1) A mortalidade por Covid-19 foi alta.
- (2) A chance de sobrevivência foi maior nas mulheres.
- (3) A idade avançada, sexo masculino, obesidade e hipertensão foram associados a maior risco de morte.

RESUMO

Introdução: A síndrome respiratória aguda grave, ocasionada pela doença do coronavírus (Covid-19), tem rápida disseminação e comportamento instável. Embora a maioria das manifestações clínicas da Covid-19 seja assintomática ou leve, existem formas graves que exigem internação em Unidade de Terapia Intensiva. **Objetivo:** analisar os fatores associados à sobrevida e mortalidade de pessoas com Covid-19 internadas em unidade de terapia intensiva. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, no período de março a agosto de 2020, de pessoas com Covid-19 internadas na unidade de terapia intensiva de um hospital público referência no tratamento de doenças infectocontagiosas no Estado do Ceará, Brasil. Determinou-se a probabilidade de sobrevida com Kaplan Meier, com cálculos de sobrevida pelo *software* R versão 3.2 e comparação entre curvas de sobrevida. Considerou-se o nível de significância $p=0,05$. **Resultados:** Das 92 pessoas com Covid-19, 66,3% eram homens, obesos (23,38%), com doença cardiovascular (19,48%) e HIV (19,48%). Foi observada diferença estatística significativa ($p=0,03$) com a hipertensão. O tempo médio de sobrevivência foi de 33,93. A mortalidade por Covid-19 foi de 69,6%. **Conclusão:** A chance de sobrevivência foi maior nas mulheres. A idade avançada, sexo masculino, obesidade e hipertensão foram associados a maior risco de morte. Os resultados da presente pesquisa podem ajudar gestores e profissionais da saúde a identificar grupos de alto risco que devem receber intervenções e cuidados de suporte invasivos.

Palavras-chave: Unidades de Terapia Intensiva; mortalidade; sobrevida; Covid-19.

¹ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-7989-5104>

² Escola de Saúde Pública do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-6763-898X>

³ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-1982-0186>

⁴ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-9041-7149>

⁵ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-9169-5888>

⁶ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-3571-6194>

⁷ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-3995-9107>

⁸ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-5224-446X>

INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave (SRAG), ocasionada pela doença do coronavírus (Covid-19), tem rápida disseminação e comportamento instável. Foi declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹ como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) com perfil pandêmico.²

Embora a maioria das manifestações clínicas da Covid-19 sejam assintomáticas ou leves, existem formas graves da doença que exigem internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A Covid-19 grave é caracterizada pela SRAG, sepse, falência de múltiplos sistemas e órgãos, hiperinflamação, manifestações neurológicas e extrapulmonares, além de doença tromboembólica³. Estudos analisam os fatores que afetam a morbimortalidade em pacientes hospitalizados com Covid-19, no entanto poucos indicam os fatores de risco que afetam a mortalidade de pacientes críticos⁴⁻⁵.

Na França foi conduzida uma pesquisa com 1.045 pacientes com Covid-19 que indicou necessidade de oxigênio (76,7%) das pessoas por via cânula nasal ou máscara facial (46,0%), ventilação mecânica não invasiva (2,6%) e ventilação mecânica invasiva (28,1%) entre os pacientes. O desfecho primário ocorreu no sétimo dia de internação (40,6%) dos pacientes, incluindo 32,1% que foram admitidos na UTI por SRAG, quando 11,0% foram a óbito, dentre eles 2,4% na UTI.⁶

A taxa de mortalidade da Covid-19 é estimada entre 1% e 3% dos sintomáticos, apresentando mau prognóstico mais significativo em adultos com idade ≥ 60 anos e comorbidades preexistentes, como pneumonite crônica, obesidade, pressão alta, diabetes, câncer e insuficiência cardíaca ou renal, linfocitopenia, biomarcadores inflamatórios, dentre outros⁷. Já em outro estudo, a sobrevida foi menor quando houve admissão na UTI em pessoas com idade ≥ 65 anos e com IMC ≥ 25 kg/m².⁶

Assim, percebe-se que, diante de casos críticos, as decisões para evitar o óbito devem ser pautadas em evidências para garantir a melhor assistência possível. Dessa forma, acredita-se que este estudo contribui no entendimento dos casos graves e no direcionamento terapêutico. Diante do exposto, objetiva-se analisar os fatores associados à sobrevida e à mortalidade de pessoas com Covid-19 admitidas em unidade de terapia intensiva.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, documental, de pacientes com diagnóstico de Covid-19 internados na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público de referência para doenças infecciosas de Fortaleza, Ceará, Brasil, em 2020. O guia Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (Strobe) foi utilizado para relatar estudos observacionais.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJDI), sob parecer nº 4.301.709 e CAAE 38069820.70000.5044.

A coleta de dados explorou os prontuários médicos armazenados no Serviço de Arquivo Médico (Same) do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJDI) no período de março a agosto de 2020 (seis meses), de pacientes com diagnóstico de Covid-19 e que foram internados na UTI. Foram incluídos 92 pacientes, adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico de Covid-19 confirmado por testes sorológicos para Sars-CoV-2 que estiveram internados na UTI nesse período.

Foi utilizado um instrumento adaptado e validado contendo variáveis sociodemográficas e clínicas de caracterização, sobrevida e mortalidade: sexo, idade, diagnóstico médico, origem antes da internação, tempo médio de sintomas antes da admissão na UTI, comorbidades, desfechos clínicos associados a óbito, alta e transferência, tempo médio de sobrevivência, tempo de permanência na UTI e destino após alta.

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o software R versão 3.2 (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). Para determinação dos fatores relacionados à mortalidade e comparação dos grupos de sobreviventes e não sobreviventes, foi realizada análise descritiva de dados e análise inferencial com a aplicação do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher (variáveis categóricas). A magnitude da associação entre as variáveis de exposição e o óbito foi estimada pela *odds ratio* e risco relativo. Para análise univariada das variáveis contínuas foi realizado um teste de normalidade e, de acordo com o resultado, utilizado o teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O nível de significância foi de 95% ($P < 0,05$).

Uma tabela de vida baseada no método de Kaplan-Meier foi construída para identificar as taxas de sobrevida de pacientes com Covid-19 admitidos na UTI. Modelos univariados de riscos proporcionais de Cox foram ajustados para identificar possíveis fatores relacionados à sobrevida.

RESULTADOS

Foram analisados 92 registros clínicos de casos de Covid-19, total de pacientes que estiveram na UTI no período da pesquisa, com idade média de $53,04 \pm 17,65$ anos. O tempo médio de sintomas antes da admissão na UTI foi de $2,77 \pm 1,17$ dias.

A Tabela 1 apresenta os resultados quanto à distribuição demográfica e condições de saúde da amostra no período do estudo. Houve maior parte de pessoas do sexo masculino (66,3%). Quanto à sorologia para Covid-19, 65,2% dos casos analisados continuaram, mesmo após admissão na UTI e após 14 dias do diagnóstico da infecção, testando positivo para a Covid-19 (IgG e IgM reagentes). Antes de evoluírem para a UTI, 48,9% estavam previamente hospitalizados em enfermarias do mesmo serviço de saúde.

Quanto ao histórico de comorbidades, 23,38% obesidade, 19,48% doença cardiovascular, 19,48% HIV/Aids, 19,48% diabetes, 9,09% doença hematológica crônica, 9,09% tinham diagnóstico de hipertensão, 2,06% apresentaram pneumonias sem especificação etiológica, 1,30% ocorrência de arritmias e 1,30% histórico de doença hepática.

Quanto aos principais desfechos clínicos, cerca de 50,0% dos pacientes foram a óbito, sendo 69,6% dos óbitos em decorrência da Covid-19.

Tabela 1 – Distribuição em valor absoluto (n) e relativo (%) dos dados referentes às características demográficas e de condição de saúde. Fortaleza, CE, Brasil, 2023. (N=92)

	N	%
Sexo		
Masculino	61	66,3
Feminino	31	33,7
Diagnóstico de Covid-19		
Negativo	32	34,8
Positivo	60	65,2
Origem antes da internação		
Domicílio	19	20,7
Enfermaria do HSJ	45	48,9
Enfermaria de outro hospital	18	19,6
UAPS	10	10,9

Comorbidades

Outras Pneumonias

Sim	2	2,60
Não	75	97,40

Hipertensão

Sim	7	9,09
Não	70	90,91

Obesidade

Sim	18	23,38
Não	59	76,62

Doença hematológica grave

Sim	7	9,09
Não	70	91,91

Doença cardiovascular

Sim	15	19,48
Não	62	80,52

Diabetes

Sim	10	12,99
Não	67	87,01

Imunodeficiência

Sim	15	19,48
Não	62	80,52

Arritmias

Sim	1	1,30
Não	76	98,70

Doença hepática

Sim	1	1,30
Não	76	98,70

Desfecho

Óbito	46	50,0
-------	----	------

Alta	6	6,5
------	---	-----

Transferência	40	43,5
---------------	----	------

Óbito por Covid-19

Sim	64	69,6
-----	----	------

Não	28	30,4
-----	----	------

Fonte: Dados da pesquisa.

Na análise, por meio de *Kaplan-Meier*, da sobrevida de pacientes com Covid-19 admitidos na UTI (Figura 1), o tempo médio de sobrevivência foi de $33,93 \pm 4,62$ dias (Figura 1 A). Quanto ao sexo, o tempo médio foi de $34,19 \pm 5,63$ dias para indivíduos do sexo masculino e $35,55 \pm 6,27$ do sexo feminino (Figura 1 B).

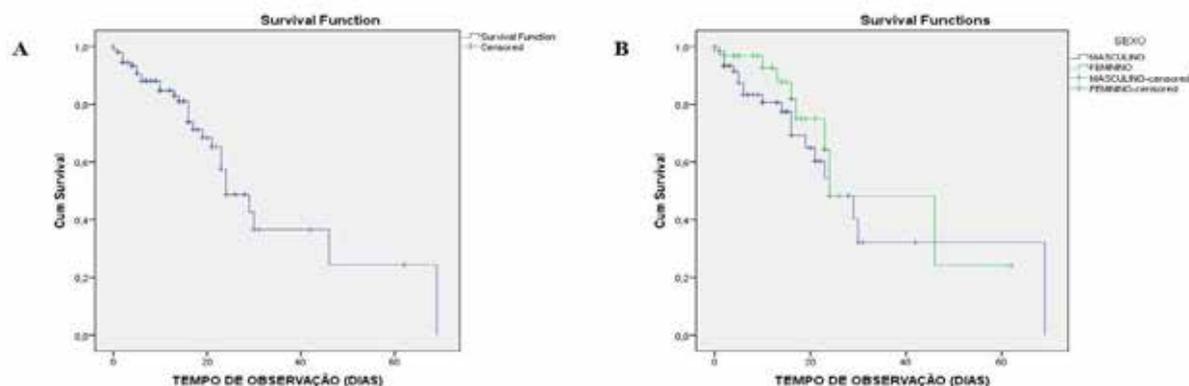


Figura 1 – A – Curva de sobrevivência por Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva; B – Curva de sobrevivência por Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva por variável sexo. Análise de dados de um hospital público no Estado do Ceará, Brasil, 2023.

Na análise comparativa entre a variável tempo de observação entre a admissão na UTI até o desfecho óbito para os casos diagnosticados positivamente com Covid-19 e as variáveis sexo, obesidade, doença hematológica crônica, doença cardiovascular, diabetes e imunodeficiência (Tabela 2), por meio do teste t para amostras independentes, considerando distribuição paramétrica dos dados, não houve diferença estatística significativa ($p > 0,05$). Ao analisar a variável hipertensão, no entanto, foi observada diferença estatística significativa ($p = 0,03$). Não foi possível a análise para as variáveis de outras pneumonias, arritmias e doença hepática por não satisfazer o pressuposto de contagem de eventos válidos no teste.

Tabela 2 – Análise comparativa do tempo de observação entre a admissão na UTI até o desfecho óbito com as variáveis demográficas e clínicas. Fortaleza, CE, Brasil, 2023. (N=92)

	Média (desvio-padrão)	p-valor*
Sexo		
Masculino	18,75 (13,22)	0,57
Feminino	15,15 (15,85)	
Hipertensão		
Sim	30,50 (24,47)	0,03
Não	12,55 (11,54)	
Obesidade		
Sim	22,14 (21,42)	0,20
Não	12,82 (12,95)	
Doença hematológica crônica		
Sim	12,00 (16,97)	0,75
Não	15,86 (16,26)	
Doença cardiovascular		
Sim	20,40 (29,70)	0,45
Não	14,26 (11,04)	
Diabetes		
Sim	8,00 (9,19)	0,24
Não	17,53 (16,95)	
Imunodeficiência		
Sim	24,25 (14,79)	0,24
Não	13,80 (15,97)	

Fonte: Dados da pesquisa. Teste t de Student*.

Mediante estes resultados, observa-se que a média de dias de hospitalização na UTI, por indivíduos diagnosticados com Covid-19, é alta e o histórico de hipertensão arterial sistêmica mostra-se como um fator significativo na associação com este desfecho.

DISCUSSÃO

Neste estudo, a idade média das pessoas com Covid-19 admitidos em UTI foi de 53 anos, do sexo masculino e com comorbidades preexistentes. Esses resultados corroboram outros estudos, nos quais a idade elevada, a presença de doenças associadas e ser do sexo masculino, era mais prevalente à infecção pela Covid-19.^{3,9-10}

A infecção por Covid-19 tem maior probabilidade de afetar homens mais velhos e com presença de comorbidades; isto é observado em outras doenças que também possuem o coronavírus como agente, como a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e a síndrome respiratória do Médio Oriente (Mers).¹¹ É possível que a prevalência maior no sexo masculino esteja relacionada às diferenças nos níveis e tipos de hormônios sexuais circulantes entre homens e mulheres¹²; isto pode influenciar a suscetibilidade à Covid-19, pois os hormônios sexuais modulam as respostas imunes.¹³

A maioria dos pacientes graves com Covid-19 evoluíram da enfermagem do Hospital São José de Doenças Infecciosas. Esse dado é semelhante ao relatado em outro achado¹⁴. O tempo médio de sintomas antes da admissão na UTI, revelado neste estudo, foi de 2,77, dados semelhantes aos encontrados em outras pesquisas que avaliaram mortalidade e sobrevivência relacionadas a Covid-19.¹⁵⁻¹⁶

Um dado preocupante foi a permanência da sorologia positiva para Covid-19 após 14 dias da infecção de 65,2% dos pacientes após admissão na UTI, pois o tempo de atividade do vírus no organismo é um importante marcador, não só por ser um dos critérios para liberação do isolamento, mas por serem indivíduos com potencial para transmissão, sendo indicado avaliar os riscos de liberar pacientes com Covid-19 após 7, 10 ou mesmo 14 dias do teste positivo, como previam os protocolos iniciais de combate à Covid-19. Além disso, esse dado pode reforçar a necessidade da vacinação e de se manter o distanciamento social e o uso de máscaras.¹⁷ Ademais, são cada vez mais comuns descrições de indivíduos que testaram positivo para a Covid-19, tornaram-se negativos para o vírus, mas, posteriormente, tornaram-se novamente positivos. Tanto a reinfecção após nova exposição quanto a reativação do vírus latente, podem explicar estes relatos.¹⁷

Os outros fatores de risco relacionados à morte incluem hipertensão, Doenças Cardiovasculares (DCVs), diabetes, doenças do sistema respiratório e malignidade.¹⁸ Este estudo detectou que os problemas mais comuns em pacientes com Covid-19 que foram para a UTI são obesidade, doença cardiovascular, HIV/Aids, diabetes, doença hematológica crônica, hipertensão, pneumonias sem especificação etiológica, arritmias e histórico de doença hepática. Pesquisas têm demonstrado que os pacientes que necessitaram de cuidados na UTI são mais velhos ($p < 0,001$) e eram mais propensos a ter comorbidades subjacentes como as relatadas neste estudo.

Quanto aos principais desfechos clínicos, esta pesquisa demonstrou que das pessoas que morreram na UTI 69,6% foram a óbito em decorrência da Covid-19. No teste *Kaplan-Meier* para analisar a sobrevivência de pacientes com Covid-19 na UTI, o tempo médio de sobrevivência foi de 33,93 dias, havendo diferenças em razão do sexo, quando indivíduos do sexo masculino têm menor tempo de sobrevivência. Talvez este fato esteja associado aos níveis circulantes de receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que possui relação com falências orgânicas e é mais elevada em pacientes do sexo masculino com hipertensão, diabetes e DCVs, estando estes, portanto, mais propensos a morrer por Covid-19.¹⁹

Na análise comparativa entre a admissão na UTI até o desfecho óbito para os casos de Covid-19 e as variáveis sexo, obesidade, doença hematológica crônica, doença cardiovascular, diabetes e imunodeficiência, constatou-se que não houve diferença estatística significativa. Ao analisar a variável hipertensão, no entanto, foi observada diferença estatística significativa relacionada à necessidade de cuidados intensivos. Entende-se que a compreensão desses aspectos é importante para as tomadas de decisão, manejo adequado dos pacientes e seu regime terapêutico, além da redução da mortalidade. Assim, as variáveis idade, sexo masculino, obesidade, doença cardiovascular/hipertensão, necessidade de cuidados intensivos e permanência na UTI, são fatores que estão relacionados com um mau prognóstico para a Covid-19.

Este estudo possui algumas limitações, tais como informações incompletas nos prontuários. A ausência de dados, como histórico de tabagismo e índice de massa corporal, são fatores de risco potenciais para a gravidade da doença e mortalidade; também a informação se houve a necessidade de ventilação mecânica e/ou outra forma de auxiliar na função respiratória, a ocorrência ou não de síndrome respiratória aguda grave e quais as causas que levaram os pacientes à admissão na UTI.

Além disso, o efeito de terapias extracorpóreas intervencionistas, como uso do ECMO, Elmo ou necessidade de intubação, movimentos de pronação para melhorar a função respiratória, dentre outros que podem interferir na sobrevivência, não foram estudados. Ainda, não foram observadas as características laboratoriais quanto à saturação, biomarcador de alterações nervosas e de hipoperfusão tecidual, além de não ter se considerado as opções terapêuticas medicamentosas usadas na UTI para reduzir os efeitos decorrentes da Covid-19.

Neste sentido, mais estudos são necessários para analisar todos os fatores que possam estar envolvidos e que impactam na mortalidade de pacientes graves relacionados à Covid-19 na UTI.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que a idade avançada, sexo masculino, obesidade, hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes, HIV/aids e câncer, foram associados a um pior prognóstico para a infecção por Covid-19. Do total dos pacientes que receberam cuidados na UTI, 69,6% dos casos foram a óbito em decorrência da Covid-19, e a sobrevivência é maior em mulheres.

Mediante estes resultados, observa-se que a média de dias de internação na UTI, por indivíduos com Covid-19, é alta e o histórico de hipertensão arterial sistêmica mostra-se como um fator significativo na associação com este desfecho.

Devido ao potencial pandêmico da Covid-19, uma vigilância cuidadosa é essencial para monitorar a evolução viral, infectividade, transmissibilidade e patogenicidade. Os resultados da presente pesquisa podem ajudar gestores e profissionais da saúde a identificar grupos de alto risco que devem receber intervenções e cuidados de suporte invasivos.

REFERÊNCIAS

- ¹ World Health Organization. WHO. [2020]. Coronavirus disease. Disponível em: <https://www.who.int/ith/diseases/sars/en/>; <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
- ² World Health Organization. WHO. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) – WHO Coronavirus Disease (Covid-19) dashboard [Internet]. Geneve: WHO; 2020 [cited 2022 Sept. 9]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
- ³ Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with Covid-19 in intensive care Units in Lombardy, Italy. *Jama Intern Med* [Internet]. 2020 Jul [cited 2022 Nov. 3];180(10):1.345-1.355. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
- ⁴ Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Jun.;27(9):906-908. DOI: [10.1177/2047487320916823](https://doi.org/10.1177/2047487320916823)

- ⁵ Zhang, Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan. 24
- ⁶ Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe Covid-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill*. 2020 Dec;25(48):2000895. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2000895
- ⁷ Davenne, E, Giot JB, Huynen P. Coronavirus et Covid-19: le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege*. 2020 Abr.;75(4):218-225. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32267109/>
- ⁸ Governo do Estado do Ceará. Secretaria de Saúde do Ceará. IntegraSUS [Internet]. Citado: 24 abr. 2020. Disponível em: <https://integrasus.saude.ce.gov.br/#/area/1>
- ⁹ Nappi C, Megna R, Acampa W, Assante R, Zampella E, Gaudieri V, et al. Effects of the Covid-19 pandemic on myocardial perfusion imaging for ischemic heart disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Feb.;48(2):421-427. DOI: 10.1007/s00259-020-04994-6
- ¹⁰ Maganga GD, Pinto A, Mombo IM, Madjitobaye M, Mbeang Beyeme AM, Boundenga L, et al. Genetic diversity and ecology of coronaviruses hosted by cave-dwelling bats in Gabon. *Sci Rep*. 2020 Apr. 30;10(1):7314. DOI: 10.1038/s41598-020-64159-1
- ¹¹ Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun.;92(6):612-617. DOI: 10.1002/jmv.25735
- ¹² Channappanavar R, Perlman. Infecções por coronavírus humanos S. Pathogenic: causas e consequências da tempestade de citocinas e imunopatologia. *Semin Immunopathol*. 2017;39,529-539. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- ¹³ Agrawal H, Das N, Nathani S, Saha S, Saini S, Kakar SS, Roy P. (2020). An assessment on impact of COVID-19 infection in a gender specific manner. *Stem cell reviews and reports*. 2020;1-19. DOI: 10.1007/s12015-020-10048-z
- ¹⁴ Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug.;26(8):1.063-1.068. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.032
- ¹⁵ Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb [citado 2022 Nov. 3];395(10223):497-506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- ¹⁶ Teich VD, Klajner S, Almeida FAS, Dantas ACB, Laselva CR, Torritesi MG, et al. Epidemiologic and clinical features of patients with Covid-19 in Brazil. *Einstein (São Paulo)*. 2020;18:eAO6022. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020ao6022
- ¹⁷ Goldman JD, Wang K, Roltgen K, Nielsen SCA, Roach JC, Naccache SN, et al. Reinfecção com Sars-CoV-2 e falta de imunidade humoral: relato de caso. *medRxiv* [Pré-impressão]. 25 set. 2020.09.22.20192443. DOI: 10.1101/2020.09.22.2019244
- ¹⁸ Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar. [cited 2020 Nov. 3];395(10229):1.054-1.062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- ¹⁹ Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the Sars-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>

Submetido em: 16/4/2023

Aceito em: 1/11/2023

Publicado em: 9/5/2024

Contribuições dos autores:

Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima: Conceituação. Metodologia. Supervisão. Redação – revisão e edição.

Olívia de Araújo Pereira Padilha: Conceituação. Administração do projeto. Investigação. Design da apresentação de dados.

Juliana Cunha Maia: Investigação. Validação de dados e Experimentos. Redação do manuscrito original.

Jéssica Karen de Oliveira Maia: Investigação. Validação de dados e Experimentos. Redação do manuscrito original.

Eduardo Rodrigues Mota: Investigação. Validação de dados e Experimentos. Redação do manuscrito original.

Jéssica Pinheiro Carnaúba: Investigação. Validação de dados e Experimentos. Redação do manuscrito original.

Marli Teresinha Gimenez Galvão: Metodologia. Supervisão. Redação – revisão e edição.

Nikaelly Pinheiro Mota: Investigação. Validação de dados e Experimentos. Redação do manuscrito original.

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Não possui financiamento

Autor correspondente:

Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima

Universidade Federal do Ceará

Rua Alexandre Baraúna, 1115, Rodolfo Teófilo, Fortaleza/CE, Brasil

reangelacintia@gmail.com

EDITORES:

Editor associado: Dr. Matias Nunes Frizzo

Editora chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.

