



Programa de Evidências
para Políticas e Tecnologias
de Saúde **PEPTS**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO


AUTOR 1: Erika Barbosa Camargo
(Concepção, buscas e elaboração)

AUTOR 2: Flávia Tavares Silva Elias
(Concepção, buscas e revisão)

NOTA RÁPIDA DE EVIDÊNCIA

**Observações sobre condições de risco para o agravamento ou
morte por COVID-19.**

Brasília/DF
2020

 Ministério da Saúde
PROCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Brasil

 **SUS**
Sistema
Único de Saúde

NRE 01/2020

NOTA RÁPIDA DE EVIDÊNCIA

Observações sobre condições de risco para o agravamento ou morte por COVID-19.

AUTOR 1: Erika Barbosa Camargo
(Concepção, buscas e elaboração)

AUTOR 2: Flávia Tavares Silva Elias
(Concepção, buscas e revisão)

14/07/2020

<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/42575>

**Brasília/DF
2020**

Observações sobre condições de risco para o agravamento ou morte por COVID-19.

RESUMO

Tecnologia/assunto: Fatores de risco para COVID-19

Indicação: Teletrabalho para servidores que possuem fatores de risco

Caracterização da tecnologia: A nota rápida de evidência foi elaborada para atualizar as evidências referentes aos fatores de risco para o agravamento ou morte por COVID-19. As evidências apresentadas são as que estão atualmente disponíveis e devem ser revisadas com a finalidade de renovar e de tornar público dados de importância para a saúde pública.

Contexto e Pergunta: A Fiocruz Brasília está elaborando proposta de plano de retorno e em reunião entre assessoria da Direção, o Núcleo de Epidemiologia e Vigilância em Saúde (NEVS) e o Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde (PEPTS) surgiu a necessidade de uma nota de revisão rápida sobre **quais os fatores de risco contribuem para o agravamento ou morte por COVID-19.**

Busca e análise das evidências científicas: As buscas foram realizadas **no dia 06/07/2012** nas seguintes bases de dados: EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase Classic+Embase, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) e literature cinza (google scholar).

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: No total foram encontrados 66 artigos científicos foram encontrados e após retiradas 4 duplicatas, 62 artigos foram para leitura de título e resumo. A partir dos 62 artigos encontrados por meio de busca estruturada foram ainda adicionados mais 3 artigos encontrados na literatura cinzenta (no total 65 artigos foram elegíveis para leitura de título e resumo). Destes foram incluídos 20 estudos para leitura completa. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) avaliou evidências sobre condições que colocam indivíduos em risco aumentado para doença severa para COVID-19. O CDC citou que entre os adultos, o risco de doença grave por COVID-19 aumenta com a idade, com os idosos em maior risco. Doença grave significa que a pessoa com COVID-19 pode precisar de hospitalização, terapia intensiva ou um ventilador para ajudá-la a respirar, ou pode até morrer. Segundo o CDC as pessoas de qualquer idade com as seguintes condições estão em risco aumentado de doença grave por COVID-19: doença renal crônica, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), estado imunocomprometido (sistema imunológico enfraquecido) do transplante de órgão sólido, obesidade (índice de massa corporal [IMC] igual ou superior a 30), condições cardíacas graves (insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana ou cardiomiopatias), Anemia falciforme, diabetes mellitus tipo 2. O CDC ainda incluiu nesta classificação as crianças clinicamente complexas, com problemas neurológicos, genéticos, metabólicos ou com doenças cardíacas congênitas correm maior risco de doenças graves por COVID-19 do que outras crianças. O CDC destacou que, com base na evidência até o momento, as pessoas com as seguintes condições podem estar em maior risco de doença grave por COVID-19: asma (moderada a grave), doença cerebrovascular (afeta vasos sanguíneos e suprimento sanguíneo para o cérebro), fibrose cística, hipertensão ou pressão alta, estado imunocomprometido (sistema imunológico enfraquecido por transplante de sangue ou medula óssea), deficiências imunológicas, HIV, uso de corticosteróides ou uso de outros medicamentos que enfraquecem o sistema imunológico, condições neurológicas (como demência), fígado doença, gravidez, fibrose pulmonar (com tecido pulmonar danificado ou cicatrizado), tabagismo, talassemia (um tipo de distúrbio do sangue), diabetes mellitus tipo 1. Estudo brasileiro de Rezende et al 2020¹ citou que os adultos em risco de grave Covid-19 no Brasil variaram de 34,0% (53 milhões) a 54,5% (86 milhões) em todo o país. Os fatores de risco encontrados no estudo foram: 4,7% para doença cardiovascular, 7,2% para diabetes, 1,9% para doença respiratória crônica, 23,7% para hipertensão, 0,8% para câncer, 1,7% para a derrame, 22,1% para a obesidade, 13,9% para o tabagismo, 0,9% para a doença hepática crônica e 1,5% para a asma moderada/severa o que coaduna com os riscos citados pelo CDC. O estudo de revisão de Rod et al, 2020² encontrou 60 preditores de gravidade da doença, dos quais 7 foram considerados de alta consistência como: idade, proteína C-reativa, dímero D, albumina, temperatura corporal, escore SOFA e diabetes. Os resultados sugerem que o diabetes pode ser uma das comorbidade mais consistentes que prediz a gravidade da doença o que está de acordo com um dos fatores citados pelo CDC. Preskorn, 2020³ identificou que as doenças médicas comórbidas identificadas como fatores de risco são doenças respiratórias e cardiovasculares preexistentes, status

imunocomprometido, obesidade mórbida, diabetes mellitus e possivelmente comprometimento renal ou hepático significativo, dados condizentes com os do CDC. O estudo de Nancy et al, 2020⁴ encontrou que as condições mais comumente relatadas foram diabetes mellitus, doença pulmonar crônica e doença cardiovascular. Esse estudo também está de acordo com a classificação do estudo do CDC. O editorial de Westgren et al 2020⁵ descreveu que uma revisão sistemática de 108 casos de gravidez confirmada laboratorialmente com COVID-19 relatou a possibilidade de aumento do risco de doença grave em mulheres grávidas. Dados que estão de acordo com o preconizado pelo CDC. O estudo de meta-análise de Pinto et al 2020⁶ com 1592 pacientes, 138 com diagnóstico prévio de diabetes e 1454 sem diabetes. Entre aqueles com diabetes, 59 (42,75%) desenvolveram COVID-19 grave em comparação com 256 (17,60%) de pacientes não diabéticos, resultando em uma razão de chances de 3,53 (intervalo de confiança de 95% 1,48 a 8,39; I2 64%). O diabetes mellitus parece ser um fator de risco importante e independente da idade para a gravidade do COVID-19. O que coaduna com um dos fatores de risco descrito pelo CDC. O editorial escrito por Vakil-Gilani & O'Rourke, 2020⁷ citou que os indivíduos suscetíveis à infecção por coronavírus 2019 (COVID-19) representam populações heterogêneas apresentando um amplo espectro de risco. Destacou que os pacientes acima de 65 anos e com comorbidades incluindo obesidade, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica e diabetes mellitus correm maior risco de doença COVID-19 grave e que não está claro se os pacientes com doença reumática em terapia imunossupressora crônica estão em maior risco. A revisão de Aghagholi et al 2020⁸ destacou que os pacientes COVID - 19 com doença cardiovascular pré-existente possuem maior frequência em unidades de terapia intensiva e sofrem maiores taxas de mortalidade. A revisão de Mueller et al, 2020⁹ ressaltou que a gravidade e o desfecho da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) dependem em grande parte da idade do paciente e comorbidades como doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade aumentam as chances de doenças fatais, mas elas sozinhas não explicam por que a idade é um fator de risco independente. Conforme citado pelo CDC. A revisão de Pititto & Ferreira 2020¹⁰ mostrou o controle glicêmico adequado reduz a predisposição e melhora o prognóstico do COVID-19 contra infecções em pessoas com Diabetes Mellitus (DM). Um estudo recente, incluindo indivíduos sem DM, mostrou que altos níveis de glicose plasmática em jejum foram preditores de maus resultados e morte em pacientes com covid-19. A coorte retrospectiva de Yao et al 2020¹¹ encontrou como fatores de risco: idade avançada, comorbidades (mais comumente hipertensão), maior contagem de leucócitos no sangue, contagem de neutrófilos, maior nível de proteína C reativa, nível de dímero D, fisiologia aguda e avaliação crônica em saúde II (APACHE II) e pontuação na avaliação Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). O estudo qualitativo de Orioli et al, 2020¹² cita que a diabetes está entre as comorbidades mais frequentemente relatadas em pacientes infectados com COVID-19. A metanálise de Zhang et al 2020 encontrou que taxa de gravidade do COVID-19 em pacientes hipertensos foi muito maior do que em casos não hipertensos (37,58% vs 19,73%, OR combinado: 2,27, IC 95%: 1,80-2,86) e que pacientes hipertensos apresentavam um risco quase 3,48 vezes maior de morrer de COVID-19 (IC 95%: 1,72-7,08). O estudo de revisão sistemática com metanálise de Lippi et al, 2020¹³ concluiu que a hipertensão foi associada a um risco quase 2,5 vezes maior de COVID-19 grave (OR, 2,49; IC95%, 1,98-3,12; I2 = 24%), bem como a um risco de mortalidade mais alto similarmente significativo (OR, 2,42; IC95%, 1,51-3,90; I2 = 0%).

O estudo do tipo coorte de Zhou et al, 2020¹⁴ concluiu que a contagem total de linfócitos era um fator de risco associado à progressão da doença em pacientes infectados com 2019-nCoV. A coorte de Wenhua Liang et al, 2020¹⁵ os pacientes com câncer foram observado ter maior risco de eventos graves em comparação com pacientes sem câncer (39% vs 8%), pacientes submetidos a quimioterapia ou cirurgia tiveram um risco numericamente maior do que quando comparado com aqueles que não receberam quimioterapia ou cirurgia (75% vs 43%). O estudo coorte retrospectivo de Fei Zhou et al 2020¹⁴ encontrou que dentre os pacientes, 91 (48%) apresentavam comorbidades, sendo a hipertensão os mais comuns (58 [30%]), seguidos por diabetes (36 [19%] pacientes) e doença cardíaca coronariana (15 [8%] pacientes). A regressão multivariável mostrou chances crescentes de morte hospitalar associada à idade avançada (razão de chances 1: 10, 95% IC 1 · 03–1 · 17, aumento por ano; p = 0 · 0043), maior pontuação na Avaliação Sequencial de Falhas em Órgãos (SOFA) (5 · 65, 2 · 61–12 · 23 ; p <0,0001), e dímero-d superior a 1 µg / mL (18,42, 2 · 64–128 · 55; p = 0,0033) na admissão.

Recomendação: seguir os fatores de risco apresentados pelo CDC e acompanhar as atualizações de estudos sobre o tema, pois a compreensão dinâmica da doença, preditores e prognóstico tem produção científica crescente.

1. CONTEXTO

A nota rápida de evidência foi elaborada para atualizar as evidências referentes aos fatores de risco para o agravamento ou morte por COVID-19. As evidências apresentadas são as que estão atualmente disponíveis e devem ser revisadas com a finalidade de renovar e de tornar público dados de importância para a saúde pública. A Fiocruz Brasília está elaborando proposta de plano de retorno e em reunião entre assessoria da Direção, o Núcleo de Epidemiologia e Vigilância em Saúde (NEVS) e o Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde (PEPTS) surgiu a necessidade de uma nota de revisão rápida sobre grupos em risco para a COVID-19.

2. PERGUNTA

O objetivo desta nota rápida foi analisar a relação dos fatores de risco individuais e para agravamento ou morte por COVID-19. A pergunta de pesquisa considerou o acrônimo “P- população, E- exposição C- comparador, O - *outcomes*” para sua estruturação.
Quais os fatores de risco contribuem para o agravamento ou morte por COVID-19?

P – População de risco, E – COVID-19, C – Não se aplica, O – Risco de agravamento e morte

3. BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

As buscas foram realizadas **no dia 06/07/2012** nas seguintes bases de dados: EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase Classic+Embase, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) e literature cinza (google scholar)

Estratégia de busca:

- 1 COVID-19.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy] (50980)
- 2 SARS-CoV-2.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy] (15988)
- 3 Risk Factors.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy] (1706979)
- 4 Severity of Illness Index.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy] (259287)
- 5 1 or 2 (53692)
- 6 3 and 4 and 5 (66)

No total foram encontrados 66 artigos científicos para leitura de título e resumo retiradas 4 duplicatas, totalizando 62 artigos para leitura de título e resumo.

4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

No total foram encontrados 66 artigos científicos foram encontrados e após retiradas 4 duplicatas, 62 artigos foram para leitura de título e resumo. A partir dos 62 artigos encontrados por meio de busca estruturada foram ainda adicionados mais 3 artigos encontrados na literatura cinzenta (no total 65 artigos foram elegíveis para leitura de título e resumo). Destes foram incluídos 20 estudos para leitura completa.

A seleção dos estudos foi conduzida com base nos critérios de inclusão e exclusão para a identificação dos estudos relevantes para responder à pergunta estruturada deste PTC, conforme sumarizado no Quadro 1.

Quadro 1: Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

Critérios de inclusão e exclusão dos estudos		
	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P	População que possui fator de risco de agravamento ou óbito para Covid-19	Grupos que não possuem fatores de risco para Covid-19
E	Covid-19	Outros tipos de vírus
C	Não há	Não há
O	Risco de agravamento e/morte	Outros desfechos do Covid-19

A seleção dos artigos e evidência de órgãos especializados foram incluídos e validados por 1 revisor. Ao final, foram incluídos para análise nesta Nota, 20 novos estudos.

5. MÉTODO DE ANÁLISE E SÍNTESE DOS RESULTADOS

Das 66 evidências encontradas na busca 20 foram consideradas elegíveis para inclusão nesta nota. O ponto de partida, definido em reunião entre assessoria da direção, NEVS e PEPTS, para a análise dos estudos foi baseado no documento do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) que avaliou evidências sobre condições que colocam indivíduos em risco aumentado para doença severa para COVID-19. O documento do CDC foi construído a partir de: relatórios publicados, artigos *in press*, pré-impressões não revisadas e dados internos do CDC disponíveis entre 1 de dezembro de 2019 e 29 de maio de 2020 (atualizado 25 junho de 2020). O CDC citou que entre os adultos, o risco de doença grave por COVID-19 aumenta com a idade, com os idosos em maior risco. Doença grave significa que a pessoa com COVID-19 pode precisar de hospitalização, terapia intensiva ou um ventilador para ajudá-la a respirar, ou pode até morrer. Segundo o CDC as pessoas de qualquer idade com as seguintes condições estão em risco aumentado de doença grave por COVID-19: doença renal crônica, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), estado imunocomprometido (sistema imunológico enfraquecido) do transplante de órgão sólido, obesidade (índice de massa corporal [IMC] igual ou superior a 30), condições cardíacas graves (insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana ou cardiomiopatias), Anemia falciforme, diabetes mellitus tipo 2. O CDC ainda incluiu nesta classificação as crianças clinicamente complexas, com problemas neurológicos, genéticos, metabólicos ou com doenças cardíacas congênitas correm maior risco de doenças graves por COVID-19 do que outras crianças. O CDC destacou que, com base na evidência até o momento, as pessoas com as seguintes condições podem estar em maior risco de doença grave por COVID-19: asma (moderada a grave), doença cerebrovascular (afeta vasos sanguíneos e suprimento sanguíneo para o cérebro), fibrose cística, hipertensão ou pressão alta, estado imunocomprometido (sistema imunológico enfraquecido por transplante de sangue ou medula óssea), deficiências imunológicas, HIV, uso de corticosteróides ou uso de outros medicamentos que enfraquecem o sistema imunológico, condições neurológicas (como demência), fígado doença, gravidez, fibrose pulmonar (com tecido pulmonar danificado ou cicatrizado), tabagismo, talassemia (um tipo de distúrbio do sangue), diabetes mellitus tipo 1¹ (**Anexo1**).

A primeira etapa contou com a análise dos artigos 20 artigos elegíveis encontrados na busca atual de evidências e a comparação com os estudos incluídos na análise do CDC para avaliar duplicatas. Entre os estudos encontrados na atual busca, ao artigos de Bolin Wang et al, 2020² e Zhaohai Zheng et al, 2020³ já estavam incluídos no documento do CDC. Desta forma, 18 novos estudos foram incluídos neste parecer para complementar os dados do documento do CDC.

Estudo brasileiro de Rezende et al, 2020⁴ teve como objetivo estimar a proporção e o número total da população adulta geral que pode estar em maior risco de covid-19 grave no Brasil. O estudo incluiu 51.770 participantes Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e estimou os fatores de risco considerando: idade >= 65 anos ou diagnóstico médico de doença cardiovascular, diabetes, hipertensão, doença respiratória crônica, câncer, derrame, doença renal crônica e asma moderada a grave, tabagismo e obesidade. O estudo citou que os adultos em risco de grave Covid-19 no Brasil variaram de 34,0% (53 milhões) a 54,5% (86 milhões) em todo o país. Os fatores de risco encontrados no estudo foram: 4,7% para doença cardiovascular, 7,2% para diabetes, 1,9% para doença respiratória crônica, 23,7% para hipertensão, 0,8% para câncer, 1,7% para a derrame, 22,1% para a obesidade, 13,9% para o tabagismo, 0,9% para a doença hepática crônica e 1,5% para a asma moderada/severa. Adultos com baixa escolaridade apresentam uma prevalência 2 vezes maior de fatores de risco em comparação com os universitários. Não foram encontradas diferenças por sexo e raça / etnia. São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Rio Grande do Sul foram os estados mais vulneráveis em termos absolutos e relativos de adultos em risco. O estudo concluiu que a proporção e o número total de adultos em risco de Covid-19 grave são altos no Brasil, com grande variação entre estados e subgrupos de adultos. Esses achados devem ser considerados ao projetar e implementar medidas de prevenção no Brasil. Os autores argumentaram que esses resultados apoiam medidas amplas de isolamento social, particularmente quando a capacidade de teste para SARS-CoV-2 é limitada (**Quadro 1**).

Quadro 1. Características e fatores de risco para Covid-19 grave por faixa etária no Brasil, PNS 2013.

Characteristics	Age groups		Total
	< 65 years	≥ 65 years	
Risk factors for Severe Covid-19 (%)			
Cardiovascular disease	3.4	13.0	4.7
Diabetes	5.1	20.7	7.2
Chronic respiratory disease	1.5	4.4	1.9
Hypertension	18.8	55.3	23.7
Cancer	0.6	2.2	0.8
Stroke	1.0	6.1	1.7
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	22.0	22.7	22.1
Smoking	14.6	9.6	13.9
Chronic kidney disease	0.7	2.0	0.9
Moderate to severe asthma	1.5	1.7	1.5

Fonte: Rezende et al, 2020⁴

O estudo de revisão de Rod et al , 2020⁵ teve como objetivo realizar revisão que sintetiza as evidências disponíveis e fornece um julgamento sobre a consistência da associação entre fatores de risco e um desfecho composto da covid-19 grave-fatal. No total, foram encontrados 60 preditores de gravidade da doença, dos quais sete foram considerados de alta consistência, 40 de média e 13 de baixa. Entre os fatores com alta consistência de associação, encontramos idade, proteína C-reativa, dímero D, albumina, temperatura corporal, escore SOFA e diabetes. Os resultados sugerem que o diabetes pode ser a comorbidade mais consistente que prediz a gravidade da doença e que pesquisas futuras devem considerar cuidadosamente a comparabilidade dos casos, fatores e resultados da notificação ao longo dos diferentes estágios da história natural da covid-19 (**Quadro 2**).

Quadro 2. Resumo dos fatores de risco associados à gravidade da covid-19 e avaliação da consistência dos relatórios.

RISK FACTORS	Consistency computation for each factor					Results of (p < 0.05) multivariate statistics	Consistency ●●● High ●●○ Medium ●○○ Low	Heterogeneity hc# (Total - hc#/total) hc-statistic hc-definition, unit
	All studies (n) with p < 0.05 for differences non-severe vs CSF	% of p < 0.05 studies supporting a value direction or the presence of the risk factor	Studies p > 0.05 (n)	Studies not reporting p values (n)	Total (p < 0.05) - total (p > 0.05)			
Age	Zhang et al. ⁶ (19) Wang et al. ⁷ (138) Tian et al. ⁸ (262) Liu et al. ⁹ (109) Liu et al. ¹⁰ (78) Li et al. ¹¹ (84) Caramelo et al. ¹² (72314) Tang et al. ¹³ (183) Ruan et al. ¹⁴ (150) Zhou et al. ¹⁵ (191) Wu et al. ¹⁶ (201)	100% - ↑	Huang et al. ¹⁷ (41)	Guan et al. ¹⁸ (1099) Yang et al. ¹⁹ (52) Young et al. ²⁰ (18) Ji et al. ²¹ (NA) Zhonghua ²² (44672)	10	≥ 60: OR 8.5 95% CI 1.6 - 44.8 Caramelo et al. ¹² 50-59: OR 6.7 95% CI 2.9 - 15.2 ≥ 80: OR 86.6 95% CI 32.6 - 202.4 Zhou et al. ¹⁵ NA: OR 1.1 95% CI 1.0 - 1.2	●●●	12 (5/17) = 29% Median (IQR) Age, years
Diabetes	Caramelo et al. ¹² (72314) Li et al. ¹¹ (84) Wang et al. ⁷ (138) Liu et al. ⁹ (109) Zhou et al. ¹⁵ (191) Wu et al. ¹⁶ (201)	100% - Presence	Huang et al. ¹⁷ (41) Zhang et al. ⁶ (19) Liu et al. ¹⁰ (78) Ruan et al. ¹⁴ (150)	Guan et al. ¹⁸ (1099) Zhonghua ²² (44672) Yang et al. ¹⁹ (52)	2	Caramelo et al. ¹² Diabetes: OR 9.0 95% CI 7.4 - 11.3	●●●	13 (0/13) = 0% Percentages Diabetes, NA
Chronic kidney disease	Liu et al. ⁹ (109) Zhou et al. ¹⁵ (191)	100% - Presence	Ruan et al. ¹⁴ (150)	0	1	NA	●●○	3 (0/3) = 0% Percentages Chronic kidney disease, NA

Fonte: Rod et al , 2020⁵

Quadro 2. Resumo dos fatores de risco associados à gravidade da covid-19 e avaliação da consistência dos relatórios. Continuação

RISK FACTORS	Consistency computation for each factor					Results of (p < 0.05) multivariate statistics	Consistency ●●● High ●●○ Medium ●○○ Low	Heterogeneity hc# (Total - hc#/total) hc-statistic hc-definition, unit
	All studies (n) with p < 0.05 for differences non-severe vs CSF	% of p < 0.05 studies supporting a value direction or the presence of the risk factor	Studies p > 0.05 (n)	Studies not reporting p values (n)	Total (p < 0.05) - total (p > 0.05)			
Smoking	Liu et al. ¹⁰ (78)	100% - Presence	Huang et al. ¹⁷ (41) Zhang et al. ⁶ (19) Zhou et al. ¹⁵ (191)	Guan et al. ¹⁸ (1099) Yang et al. ¹⁹ (52)	-2	Liu et al. ¹⁰ Past use: OR 14.3 95% CI 1.6 - 25.0	●●○	5 (1/6 = 17%) Percentages Current smoker, NA
Chronic respiratory disease	Caramelo et al. ¹² (72314) Li et al. ¹¹ (84) Zhou et al. ¹⁵ (191)	100% - Presence	Huang et al. ¹⁷ (41) Zhang et al. ⁶ (19) Wang et al. ⁷ (138) Liu et al. ¹⁰ (78) Liu et al. ⁹ (109) Ruan et al. ¹⁴ (150)	Yang et al. ¹⁹ (52) Zhonghua ²² (44672) Guan et al. ¹⁸ (1099)	-3	Caramelo et al. ¹² CRD: OR 7.8 95% CI 5.5 - 10.4	●●○	10 (2/12 = 17%) Percentages COPD, NA
Cancer	Caramelo et al. ¹² (72314)	100% - Presence	Huang et al. ¹⁷ (41) Liu et al. ¹⁰ (78) Ruan et al. ¹⁴ (150) Zhou et al. ¹⁵ (191)	Zhonghua ²² (44672) Guan et al. ¹⁸ (1099)	-3	Liu et al. ¹⁰ Cancer: OR 6.9 95% CI 3.4 - 12.5	●●○	7 (0/7) = 0% Percentages Malignancy, NA
Cardiovascular disease	Caramelo et al. ¹² (72314) Ruan et al. ¹⁴ (150) Zhou et al. ¹⁵ (191)	100% - Presence	Huang et al. ¹⁷ (41) Wang et al. ⁷ (138) Liu et al. ⁹ (109) Zhang et al. ⁶ (19) Liu et al. ¹⁰ (78) Li et al. ¹¹ (84) Wu et al. ¹⁶ (201)	Guan et al. ¹⁸ (1099) Yang et al. ¹⁹ (52) Zhonghua ²² (44672)	-4	Caramelo et al. ¹² HTA: OR 7.4 95% CI 6.3 - 8.8 Cardiac: OR 12.8 95% CI 10.3 - 15.9	●●○	12 (1/13) = 8% Percentages Cardiac disease, NA

Fonte: Rod et al , 2020⁵

Preskorn, 2020⁶ o objetivo do estudo qualitativo foi auxiliar os profissionais de saúde mental a entender a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) para que eles possam explicar melhor as complexidades da crise atual para seus pacientes. O autor observou que embora o COVID-19 possa infectar praticamente todos na população humana, apenas cerca de 5% são suscetíveis a infecções graves que requerem admissão em uma unidade de terapia intensiva e ou causam um resultado fatal. O estudo indicou que a população em risco de infecção grave é constituída por indivíduos com comorbidade existente e com 85 anos de idade ou mais. As identificadas como fatores de risco foram as respiratórias e as cardiovasculares preexistentes, status imunocomprometido, obesidade mórbida (ou seja, índice de massa corporal >= 40), diabetes mellitus e possivelmente comprometimento renal ou hepático significativo. Embora 5% possa inicialmente parecer um número pequeno, no entanto, representa potencialmente 16,5 milhões de pessoas da população

americana, considerado um número significativo de pessoas que requerem admissão em unidades de terapia intensiva que sobrecarregarão o sistema de saúde dos EUA.

O estudo de Nancy et al, 2020 ⁷ visou demonstrar as estimativas preliminares de prevalência e condições de saúde subjacentes selecionadas entre pacientes com doença de coronavírus 2019 - Estados Unidos, de 12 de fevereiro a 28 de março de 2020. O estudo citou que na China e na Itália os fatores de risco para doenças graves incluem idade avançada e presença de pelo menos uma das várias condições de saúde subjacentes. Os adultos mais velhos dos EUA, incluindo aqueles com idade \geq 65 anos e particularmente aqueles com idade \geq 85 anos, também parecem estar em maior risco de resultados graves associados ao COVID-19; no entanto, dados que descrevem as condições de saúde subjacentes entre pacientes com COVID-19 dos EUA ainda não foram relatados. Os estados e territórios dos EUA relataram 122.653 casos de COVID-19 dos EUA ao CDC, incluindo 7.162 (5,8%) para os quais foram relatados dados sobre condições de saúde subjacentes e outros fatores de risco conhecidos para resultados graves de infecções respiratórias. Entre esses 7.162 casos, 2.692 (37,6%) pacientes apresentavam um ou mais problemas de saúde ou fatores de risco subjacentes e 4.470 (62,4%) não apresentavam nenhuma dessas condições. A porcentagem de pacientes COVID-19 com pelo menos uma condição de saúde ou fator de risco subjacente foi maior entre aqueles que requerem admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) (358 de 457, 78%) e aqueles que necessitam de hospitalização sem admissão em UTI (732 de 1.037, 71 %) que entre aqueles que não foram hospitalizados (1.388 de 5.143, 27%). As condições mais comumente relatadas foram diabetes mellitus, doença pulmonar crônica e doença cardiovascular. Esses resultados preliminares sugerem que, nos Estados Unidos, pessoas com condições de saúde subjacentes ou outros fatores de risco reconhecidos para resultados graves de infecções respiratórias parecem estar em maior risco de doença grave por COVID-19 do que pessoas sem essas condições (**Quadro 3**).

Quadro 3. Resultados relatados entre pacientes com COVID-19 de todas as idades, por estado de hospitalização, condição de saúde subjacente e fator de risco para resultados graves de infecção respiratória - Estados Unidos, 12 de fevereiro a 28 de março de 2020

Underlying health condition/Risk factor for severe outcomes from respiratory infection (no., % with condition)	No. (%)			
	Not hospitalized	Hospitalized, non-ICU	ICU admission	Hospitalization status unknown
Total with case report form (N = 74,439)	12,217	5,285	1,069	55,868
Missing or unknown status for all conditions (67,277)	7,074	4,248	612	55,343
Total with completed information (7,162)	5,143	1,037	457	525
One or more conditions (2,692, 37.6%)	1,388 (27)	732 (71)	358 (78)	214 (41)
Diabetes mellitus (784, 10.9%)	331 (6)	251 (24)	148 (32)	54 (10)
Chronic lung disease* (656, 9.2%)	363 (7)	152 (15)	94 (21)	47 (9)
Cardiovascular disease (647, 9.0%)	239 (5)	242 (23)	132 (29)	34 (6)
Immunocompromised condition (264, 3.7%)	141 (3)	63 (6)	41 (9)	19 (4)
Chronic renal disease (213, 3.0%)	51 (1)	95 (9)	56 (12)	11 (2)
Pregnancy (143, 2.0%)	72 (1)	31 (3)	4 (1)	36 (7)
Neurologic disorder, neurodevelopmental, intellectual disability (52, 0.7%) [†]	17 (0.3)	25 (2)	7 (2)	3 (1)
Chronic liver disease (41, 0.6%)	24 (1)	9 (1)	7 (2)	1 (0.2)
Other chronic disease (1,182, 16.5%) [‡]	583 (11)	359 (35)	170 (37)	70 (13)
Former smoker (165, 2.3%)	80 (2)	45 (4)	33 (7)	7 (1)
Current smoker (96, 1.3%)	61 (1)	22 (2)	5 (1)	8 (2)
None of the above conditions [¶] (4,470, 62.4%)	3,755 (73)	305 (29)	99 (22)	311 (59)

Fonte: Nancy et al, 2020 ⁷

O editorial de Westgren et al 2020⁸ descreveu que os países nórdicos têm uma longa tradição de coletar meticulosamente os dados da população relacionada à saúde e relatá-los de forma transparente. A pandemia de Covid-19, no entanto, resultou em uma situação completamente nova, pois agora exploravam em “águas desconhecidas”. Com base em relatórios da China, Itália, EUA foi amplamente divulgado que as mulheres grávidas não correm maior risco de suscetibilidade e gravidade de COVID-19 em comparação com a população em geral ou mulheres não grávidas. No entanto, uma revisão sistemática de 108⁹ casos de gravidez confirmada laboratorialmente com COVID-19 tenha relatado a possibilidade de aumento do risco de doença grave em mulheres grávidas. A revisão sistemática realizou uma análise baseada em uma estimativa do número total de mulheres grávidas e não grávidas na população da Suécia e revelou que o risco relativo (RR) para mulheres grávidas e pós-parto precoce (<1 semana) com

COVID-19 para receber cuidados intensivos era 5,4 (IC95% 2,89 -10,08) e que necessitariam ventilação mecânica invasiva foi de 4,0 (IC95% 1,75 - 9,14) em comparação com mulheres não grávidas de idade semelhante.

O estudo de meta-análise de Pinto et al 2020¹⁰ teve como objetivo foi investigar a magnitude do risco da diabetes tipo 2 e COVID-19. Foi realizada busca e meta-análise sistemática de relatórios clínicos da infecção por COVID-19, que incluíram descrições detalhadas do perfil clínico dos pacientes - especificamente, informações sobre a presença de diabetes na admissão. A meta-análise incluiu um total de 1592 pacientes, 138 com diagnóstico prévio de diabetes e 1454 sem diabetes. Entre aqueles com diabetes, 59 (42,75%) desenvolveram COVID-19 grave em comparação com 256 (17,60%) de pacientes não diabéticos, resultando em uma razão de chances de 3,53 (intervalo de confiança de 95% 1,48 a 8,39; I² 64%; p para heterogeneidade = 0,011). A alta heterogeneidade da análise sugeriu que outros fatores possam estar envolvidos no maior risco dessa população. Para resolver esse problema, foi realizada uma meta-análise aleatória com meta-regressão usando a média de idade dos pacientes como covariável; não houve impacto em nossos resultados iniciais. O diabetes mellitus parece ser um fator de risco importante e independente da idade para a gravidade do COVID-19. Mais estudos são necessários para abordar os mecanismos pelos quais o diabetes pode afetar o prognóstico do COVID-19 e como melhorar o controle glicêmico pode afetar o curso da doença (Figura 1).

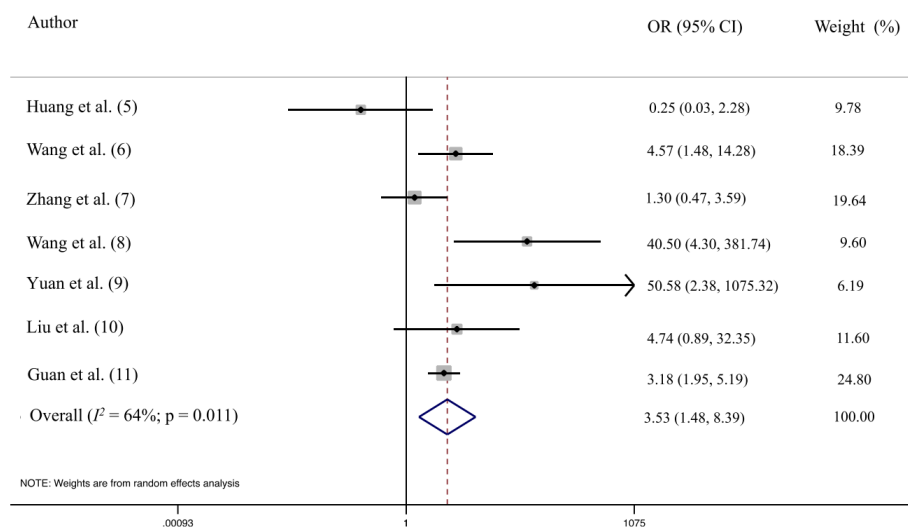


Figura 1. Gráfico de floresta mostrando associação de diabetes e gravidade do COVID-19, obtido em 7 estudos descritivos, Westgren et al 2020⁸

O editorial escrito por Vakil-Gilani & O'Rourke, 2020¹¹ citou que os indivíduos suscetíveis à infecção por coronavírus 2019 (COVID-19) representam populações heterogêneas apresentando um amplo espectro de risco. Estratificação de risco é fundamental para definir subpopulações clinicamente relevantes para segmentar com mais precisão triagem, prevenção e intervenções terapêuticas e alocar recursos. Destacou que os pacientes acima de 65 anos e com comorbidades incluindo obesidade, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica doença e diabetes mellitus correm maior risco de doença COVID-19 grave. O autor finaliza dizendo que não está claro se os pacientes com doença reumática em terapia imunossupressora crônica estão em maior risco de desenvolver um curso grave da doença quando infectado com COVID-19 como dados em relação a este tópico são limitados e conflitantes.

A revisão de Aghagoli et al 2020¹² visou reunir e destilar o corpo de literatura existente que descreve as implicações cardíacas do COVID - 19. Os pacientes COVID - 19 com doença cardiovascular pré-existente possuem maior frequência em unidades de terapia intensiva e sofrem maiores taxas de mortalidade. Outros estudos observaram apresentações cardíacas para COVID - 19, em vez de respiratórias, como pericardite aguda e disfunção ventricular esquerda. Em alguns pacientes, existem evidências de lesão miocárdica aguda, com aumento correspondente dos níveis séricos de troponina I. Um estudo focado em pacientes com sintomas graves de

COVID-19, descreveu que 25% apresentavam cardiopatias, 44% apresentavam arritmia e 58% apresentavam hipertensão. A lesão cardíaca também foi associada à mortalidade por COVID - 19. Outro estudo constatou que pacientes com lesão cardíaca apresentaram maior mortalidade do que aqueles sem (51,2% vs 4,5%, respectivamente).

Nesse mesmo estudo (Aghagoli et al 2020¹²), o modelo de regressão de Cox mostrou que os pacientes com lesão cardíaca apresentavam maior risco de morte desde o início dos sintomas (taxa de risco: 4,26, [intervalo de confiança de 95% {IC}: 1,92-9,49]) e do tempo de internação hospitalar até o *endpoint* (taxa de risco: 3,41 [IC95%: 1,62-7,16]). Em conjunto, há evidências crescentes de que as condições cardiovasculares subjacentes levam a maior probabilidade de infecção, progressão mais grave da doença e maior risco de mortalidade por COVID - 19. Com relação às intervenções cirúrgicas, há uma escassez de dados que descrevem a proteção miocárdica durante a cirurgia cardíaca para pacientes com COVID - 19. Embora algumas *insites* tenham surgido no estudo de doenças cardiovasculares para esses pacientes, ainda há fragmentação, assim, diretrizes claras para a prática clínica são necessárias. O estudo concluiu que embora algumas informações estejam disponíveis, mais estudos são imprescindíveis para uma compreensão mais coesa da fisiopatologia cardíaca em pacientes com COVID - 19 para promover tratamento mais informado e, finalmente, melhores resultados clínicos.

A revisão de Mueller et al, 2020¹³ ressaltou que a gravidade e o desfecho da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) dependem em grande parte da idade do paciente. Adultos com mais de 65 anos representam 80% das internações e têm um risco de morte 23 vezes maior do que aqueles com menos de 65 anos. Clinicamente os pacientes com COVID-19 geralmente apresentam febre, tosse e dispnéia, e daí a doença pode progredir para síndrome do desconforto respiratório agudo, consolidação pulmonar, síndrome da liberação de citocinas, endotelite, coagulopatia, falência de múltiplos órgãos e morte (Figura 2 e Figura 3). Comorbidades como doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade aumentam as chances de doenças fatais, mas elas sozinhas não explicam por que a idade é um fator de risco independente.

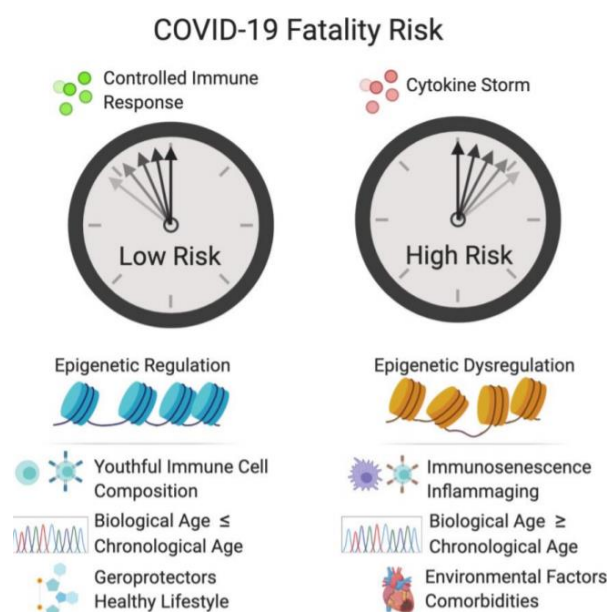


Figura 2. Fatores que aumentam o risco de fatalidade do COVID-19 (Mueller et al, 2020¹³). Desregulação epigenética, defeitos imunológicos, idade biológica avançada e outros fatores aumentam o risco de tempestade de citocinas e fatalidade por COVID-19. A ativação rigorosamente controlada do sistema imunológico inato é essencial para o reconhecimento e a eliminação viral. A tempestade de citocinas é o resultado da ativação sustentada da cascata de sinalização inflamatória e pode resultar em hipercoagulação em pequenos vasos sanguíneos, o que leva a danos nos tecidos, DIC e falência de múltiplos órgãos. A inflamação e a imunossenescência contribuem para o desenvolvimento da tempestade de citocinas. O dímero D, um produto de degradação da fibrina e prognóstico da coagulação intravascular disseminada (DIC), e níveis elevados da citocina, IL-6, estão associados na clínica com aumento da mortalidade. A desregulação epigenética do sistema imunológico e do sistema renina-angiotensina (RAS) pode aumentar o risco de mortalidade. Foi demonstrado que vários relógios biológicos preveem a saúde e a longevidade humanas com mais precisão do que a idade cronológica. Pensa-se que um indivíduo com uma idade biológica superior à sua idade cronológica esteja passando por um envelhecimento acelerado, o que pode aumentar o risco de fatalidade por COVID-19. Indivíduos com comorbidades como doença cardiovascular, diabetes, obesidade e DPOC correm maior risco de fatalidade por COVID-19. Por outro lado, indivíduos que vivem estilos de vida saudáveis e consomem geroprotetores como metformina, res eratrol e reforços NAD + podem ter um risco menor de fatalidade. Criado com o BioRender.

A revisão de Pititto & Ferreira 2020¹⁴ mostrou o quadro de diabetes no Brasil, seguido de dados epidemiológicos e hipóteses explicativas para a associação entre diabetes e covid-19. O controle glicêmico adequado reduz a predisposição e melhora o prognóstico contra infecções em pessoas com Diabetes Mellitus (DM). Um estudo recente, incluindo indivíduos sem DM, mostrou que altos níveis de glicose plasmática em jejum foram preditores de maus resultados e morte em pacientes com covid-19. O DM é um estado de inflamação de baixo grau, e um alto grau de inflamação sistêmica ocorre na covid-19, refletido por elevações de marcadores inflamatórios como proteína C reativa, dímero-D e ferritina¹³. Portanto, o DM e suas doenças associadas podem fornecer uma base para exacerbar o processo inflamatório, contribuindo para a progressão da covid-19 em indivíduos diabéticos. No mesmo contexto, a associação da obesidade com a covid-19 poderia corroborar essa hipótese, considerando que a primeira também é um estado pró-inflamatório e um fator de risco para o DM tipo 2. A adiposidade excessiva produz citocinas e gera resistência à insulina e disfunção endotelial, um evento precoce na aterogênese. A aterosclerose é a complicação macrovascular do DM e sua presença pode contribuir para a compreensão do aumento da gravidade e mortalidade da covid-19. Em alguns estudos, e também no Brasil (dados não publicados), as Doença Cardiovascular (DCV) foram consideradas o mais forte preditor de gravidade e mortalidade devido à infecção por SARS-Cov-2.

A coorte retrospectiva de Yao et al 2020¹⁵ teve objetivo de identificar as características clínicas e os fatores de risco associados à incidência grave de infecção por SARS - CoV - 2. Num total de 108 pacientes com COVID-19 foram analisados retrospectivamente. Vinte e cinco pacientes (23,1%) desenvolveram doença grave e desses 12 pacientes (48%) morreram. Idade avançada, comorbidades (mais comumente hipertensão), maior contagem de leucócitos no sangue, contagem de neutrófilos, maior nível de proteína C reativa, nível de dímero D, fisiologia aguda e avaliação crônica em saúde II (APACHE II) e pontuação na avaliação Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) com maior risco de COVID-19, assim como menor contagem de linfócitos e nível de albumina. A regressão multivariável mostrou chances crescentes de COVID-19 grave associado a maior escore SOFA (odds ratio [OR], 2,45; IC95%, 1,302–4,608; P = 0,005) e contagem de linfócitos menor que $0,8 \times 10^9 / l$ (OR, 9,017; IC95%, 2,808–28,857; P <0,001) na admissão. Escore SOFA mais alto (OR, 2,402; IC 95%, 1,313–4,395; P = 0,004) na admissão foi identificado como fator de risco para óbito hospitalar.

O estudo qualitativo de Orioli et al, 2020¹⁶ cita que a diabetes está entre as comorbidades mais frequentemente relatadas em pacientes infectados com COVID-19. De acordo com dados atuais, pacientes diabéticos não parecem estar em maior risco de contrair SARS-CoV-2 em comparação com a população em geral. Por outro lado, a diabetes é um fator de risco para o desenvolvimento de formas graves e críticas de COVID-19, sendo necessária internação em unidade de terapia intensiva e/ou uso de ventilação mecânica invasiva, com altas taxas de mortalidade. As características de pacientes diabéticos em risco de desenvolver doenças graves. A obesidade, o principal fator de risco para diabetes tipo 2 incidente, é mais comum em pacientes com formas críticas de COVID -19 que requerem ventilação mecânica invasiva. No que concerne às prevalências, na Bélgica, foram relatadas comorbidades apenas de pacientes hospitalizados, a maioria dos quais apresentava formas graves ou críticas de COVID-19 [6]. Nesses pacientes, a prevalência média de diabetes preexistente atingiu 21,1% em 30 de abril de 2020. Esse número é mais de 3 vezes superior à prevalência de 6% encontrada na população adulta geral (idade ≥ 15 anos), relatada por ambos os última Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2018 e a IDF em 2016. Como esperado, a prevalência de diabetes em pacientes com COVID-19 aumenta com a idade, mas permanece maior do que a Pesquisa de Saúde de 2018. Estudos chineses, italianos e americanos também mostraram que o diabetes está entre as comorbidades mais frequentemente relatadas em pacientes infectados com COVID-19, com uma prevalência variando de 3 a 25% nas formas não críticas da infecção. Nas metanálises de estudos chineses, a prevalência média de diabetes entre os pacientes com COVID-19 foi de 8 a 10%. Na Europa, uma equipe italiana de Pádua relatou uma prevalência de 8,9% em pacientes hospitalizados com COVID-19 (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de diabetes e outras comorbidades em pacientes com COVID-19 (adaptado de Singh AK et al.)

Country, first author	N	Patients	Prevalence in the whole cohort (%)					
			HT	Diabetes	Obesity	CVD	COPD	CKD
China								
Huang [8]	41	Critical and non-critical	14.6	19.5	NR	15.0	2.4	NR
Wang [11]	138	Critical and non-critical	31.2	10.1	NR	19.6	2.9	2.9
Chen [12]	274	Moderate, severe and critical	34.0	17.0	NR	8.0	7.0	1.0
Zhang [13]	140	Severe and non-severe	30.0	12.1	NR	8.6	1.4	1.4
Wang [14]	1012	Non-severe, severe and critical	4.5	2.7	NR	1.5	NR	NR
Zhou [15]	191	Non-severe, severe and critical	30.0	19.0	NR	8.0	3.0	1.0
Guan [22]	1099	Non-severe, severe and critical*	15.0	7.4	NR	3.8	1.1	0.7
Wu [23]	201	Critical and non-critical	19.4	10.9	NR	4.0	2.5	1.0
Yang [24]	52	Critical	NR	17.0	NR	23.0	8.0	NR
Guo [28]	187	Hospitalized with pneumonia	32.6	15.0	NR	11.2	2.1	3.2
CCDCP [29]	44672	Non-severe, severe and critical	12.8	5.3	NR	4.2	2.4	NR
Italy								
Fadini [17]	146	Hospitalized	NR	8.9	NR	NR	NR	NR
Onder [30]	355	Deceased	NR	35.5	NR	42.5	NR	NR
Grasselli [25]	1591	Critical	49.0	17.0	NR	21.0	4.0	3.0
Covid-19 Surveillance group [31]	2351	Deceased	69.2	31.8 ^a	11.6	28.2 ^c	16.9	21.0
United States								
Goyal [16]	393	Critical and non-critical	50.1	25.2	35.8	13.7	5.1	NR
Bhatraju [26]	24	Critical	NR	58.0	NR	NR	4.00	21.0
CDC COVID-19 response team [32]	7162	Non-severe, severe and critical	NR	10.9	NR	9.0	9.2	3.0
Belgium								
Sciensano [6]	11018	Hospitalized	38.5	21.2	16	32.9	14.5 ^d	12.1

Fonte : Orioli et al, 2020¹⁶

A metanálise de Zhang et al 2020 teve como objetivo avaliar as associações de hipertensão com a gravidade e fatalidade da infecção por SARS-CoV-2. Os resultados de 12 publicações com 2389 pacientes COVID-19 (674 casos graves) foram incluídas para a análise da gravidade da doença. A taxa de gravidade do COVID-19 em pacientes hipertensos foi muito maior do que em casos não hipertensos (37,58% vs 19,73%, OR combinado: 2,27, IC 95%: 1,80-2,86). Além disso, os ORs combinados de gravidade COVID-19 para hipertensão vs. não hipertensão foram 2,21 (IC 95%: 1,58-3,10) e 2,32 (IC 95%: 1,70-3,17) em pacientes com idade <50 anos e 50 anos, respectivamente. Além disso, seis estudos com 151 óbitos de 2116 casos de COVID-19 foram incluídos para a análise da fatalidade da doença. Os resultados mostraram que pacientes hipertensos apresentavam um risco quase 3,48 vezes maior de morrer de COVID-19 (IC 95%: 1,72-7,08). Enquanto isso, os ORs combinados de mortalidade por COVID-19 para hipertensão vs. não hipertensão foram 6,43 (IC 95%: 3,40-12,17) e 2,66 (IC 95%: 1,27-5,57) em pacientes com idade <50 anos e 50 anos, respectivamente. Os forneceram evidências adicionais de que a hipertensão poderia aumentar significativamente os riscos de gravidade e fatalidade da infecção por SARS-CoV-2 (Figuras 3 e 4).

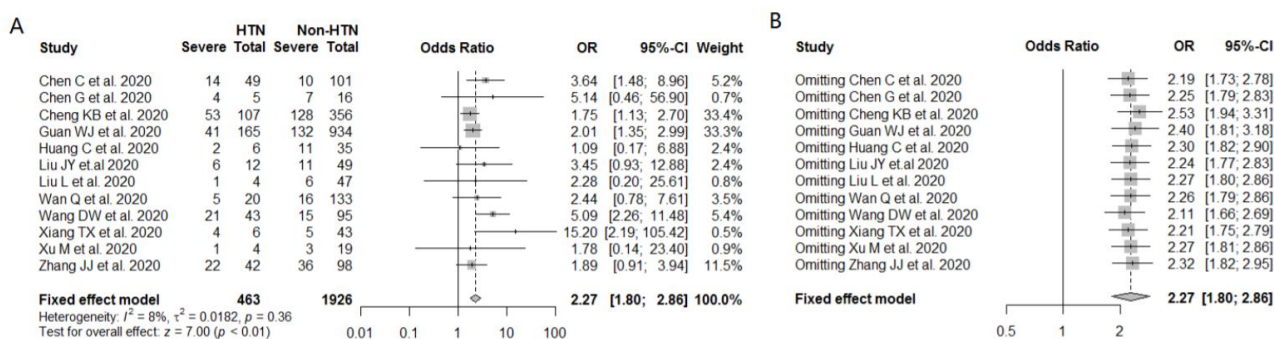


Figura 3. Meta-análise das associações entre hipertensão e gravidade do COVID-19. (Zhang et al 2020) (A) Gráfico floresta da gravidade do COVID-19 para comparação entre pacientes hipertensos e não hipertensos; (B) Análise de sensibilidade da gravidade do COVID-19 comparando pacientes hipertensos e não hipertensos após a exclusão de um único estudo de cada vez.

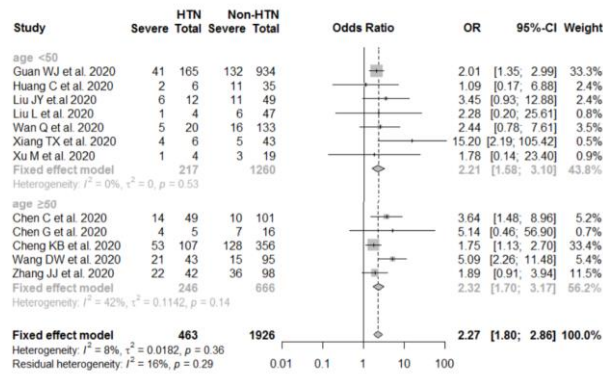


Figura 4. Meta-análise das associações entre hipertensão e fatalidade por COVID-19. (Zhang et al 2020) A) Gráfico de floresta da fatalidade COVID-19 para comparação entre pacientes hipertensos e não hipertensos; (B) Análise de sensibilidade da fatalidade COVID-19 para comparação entre pacientes hipertensos e não hipertensos após a exclusão de um único estudo de cada vez.

O editorial de Finer et al, 2020 sobre a relação entre obesidade e Covid-19, reportou um estudo com 4103 pacientes com doença de COVID-19 em Nova York, em que fatores mais importante que levaram a admissão hospitalar foram idade > 65 anos e a obesidade, sobrepondo hipertensão, diabetes ou doença cardiovasculares. Os autores afirmam a importância de se entender o risco de mortalidade para aqueles com obesidade, particularmente com o conhecimento que a sobrevida em cuidados intensivos pode ser prejudicada naqueles com graus de obesidade.

O estudo de revisão sistemática com metanálise de Lippi et al¹⁷, 2020 teve como objetivo avaliar a associação entre hipertensão e COVID-19 grave e fatal. Como resultados obteve-se que a hipertensão foi associada a um risco quase 2,5 vezes maior de COVID-19 grave (OR, 2,49; IC95%, 1,98-3,12; I² = 24%), bem como a um risco de mortalidade mais alto similarmente significativo (OR, 2,42; IC95%, 1,51-3,90; I² = 0%). Em uma análise de meta-regressão, foi observada uma correlação entre um aumento na idade média de pacientes com COVID-19 grave e um log OR aumentado de hipertensão e gravidade do COVID-19 (P = 0,03) (Figuras 5 e 6).

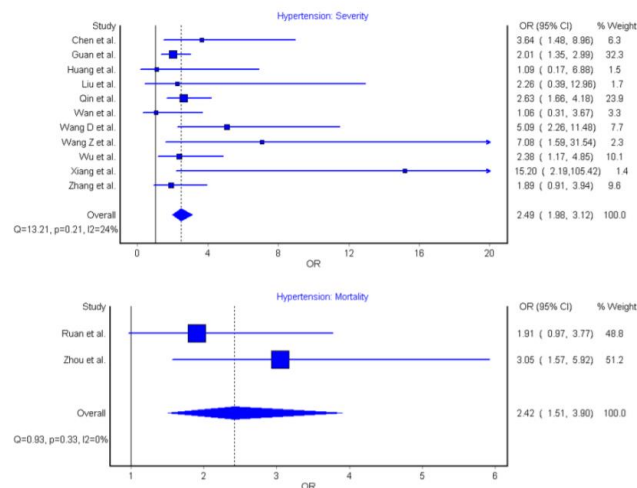


Figura 5. Gráfico de floresta demonstrando associação de hipertensão com gravidade e mortalidade por COVID-19, Lippi et al¹⁷

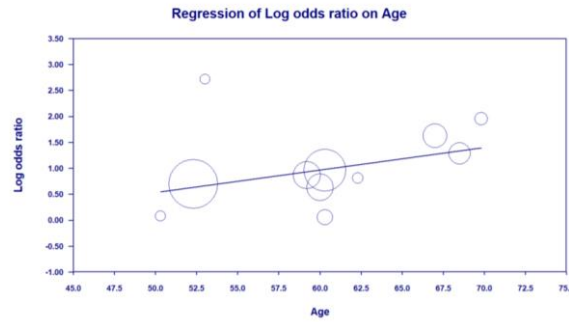


Figura 6. Meta-regressão da idade média de pacientes com COVID-19 grave e razão de chances de log para associação de hipertensão com forma grave de COVID-19, Lippi et al¹⁷.

O estudo do tipo coorte de Zhou et al, 2020¹⁸ que teve como objetivo analisar as relações de vários fatores clínicos e laboratoriais com a progressão da doença COVID-19. Foram incluídos neste estudo uma coorte de 17 pacientes com infecções por nCoV 2019 a progressão da doença foi avaliada a cada 7 dias após a admissão. As características clínicas, radiológicas e laboratoriais foram analisadas retrospectivamente, e os fatores associados à progressão da doença foram selecionados por análise de regressão logística binária. A coorte foi composta por 11 mulheres (64,7%) e 6 homens (35,3%), com idades entre 18 e 70 anos. Os aspectos clínicos observados foram: febre (11 / 64,7%), tosse (8 / 47,1%), dispneia (2 / 11,8%) e fadiga (3 / 17,6%) e não foram identificados sintomas de diarreia. A doença agravou-se em 5 pacientes, no entanto, nenhum paciente precisou receber ventilação mecânica. Com base na progressão da doença, os pacientes foram divididos no grupo não agravante (12 casos) e no grupo agravante (5 casos). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação às suas características clínicas. A tomografia computadorizada de tórax (TC) na admissão revelou 8 pacientes (47,1%) com lesões invasivas bilateralmente nos pulmões em múltiplos lóbulos, 4 pacientes (23,5%) com lesões invasivas em 1 lobo e 5 pacientes (29,4%) com TC torácica normal. O grupo agravante apresentou 1 paciente (20,0%) com lesões invasivas em um lobo, 3 (60,0%) com lesões invasivas em múltiplos lobos bilateralmente e 1 (20,0%) com TC torácica normal. O grupo sem agravamento teve 3 pacientes (25,0%) com lesões invasivas em um lobo, 5 (41,7%) com lesões invasivas em múltiplos lobos, bilateralmente, e 4 (33,3%) com TC de tórax normal. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os 2 grupos. No grupo agravamento, a contagem total de linfócitos diminuiu significativamente em comparação com o grupo não agravante. Análises adicionais mostraram que a contagem de células T CD4 + foi significativamente menor do que a do grupo que não agravou. A análise de correlação indicou que a contagem total de linfócitos estava positivamente correlacionada com a contagem de células T CD4+. Um modelo de regressão logística binária foi usado para identificar os fatores associados à progressão da doença. Verificou-se que a contagem total de linfócitos era um fator de risco associado à progressão da doença em pacientes infectados com 2019-nCoV. O estudo conclui que uma contagem maior de células do total de linfócitos pode indicar um melhor resultado da doença, e a resposta imune pode ser um fator vital para direcionar a progressão da doença no estágio inicial da infecção por 2019-nCoV (Tabela 3).

Tabela 3. Dados laboratoriais encontrados em ambos os grupos. Fonte: Zhou et al, 2020¹⁸

Laboratory measurements	Non-aggravation group (n=12)	Aggravation group (n=5)	P
WBC (10 ⁹ /L)	5.65±2.08	3.53±1.60	0.059
CRP (mg/L)	1.8 (0.5, 82.5)	4.8(1.5, 8.2)	0.162
Albumin (g/L)	44.91±2.97	46.00±3.24	0.510
LDH (U/L)	180 (137, 320)	157 (148, 246)	0.792
D-Dimer (mg/L)	0.29±10.11	0.28±0.11	0.922
Total lymphocyte (10 ⁶ /L)	1,223.0±442.7	650.0±339.3	0.021
CD4 ⁺ T cell (10 ⁶ /L)	698.2±267.4	377.2±229.6	0.034
CD8 ⁺ T cell (10 ⁶ /L)	364 (111, 799)	147 (116, 446)	0.102

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase.

A coorte de Wenhua Liang et al, 2020¹⁹ teve como objetivo de monitorar o COVID-19 em pacientes com câncer na China. De 1.590 casos COVID-19 1% (IC95% 0,61–1,65) tinham uma história de câncer, o que é maior do que a incidência de câncer na população chinesa em geral 285,83 ou 0,29% por 100.000 pessoas em 2015. O câncer de pulmão foi o tipo mais frequente (cinco [28%] dos 18 pacientes). Os pacientes com câncer eram mais velhos (idade média de 63,1 anos [DP 12,1] vs 48,7 anos [16,2]), com maior probabilidade de história de tabagismo (quatro [22%] de 18 pacientes vs 107 [7%] de 1572 pacientes), tiveram mais polipneia (oito [47%] de 17 pacientes vs 323 [23%] de 1377 pacientes; alguns dados estavam faltando na polipneia) e mais grave manifestação inicial da TC (17 [94%] de 18 pacientes vs 1113 [71%] de 1572 pacientes), mas houve diferenças significativas no sexo. Nos pacientes com câncer foi observado maior risco de eventos graves em comparação com pacientes sem câncer (sete [39%] de 18 pacientes vs 124 [8%] de 1572 pacientes; P exato de Fisher = 0,0003). Pacientes submetidos a quimioterapia ou cirurgia no mês passado tiveram um risco numericamente maior (três [75%] de quatro pacientes) de eventos clinicamente graves do que aqueles que não receberam quimioterapia ou cirurgia (seis [43%] dos 14 pacientes; figura). Essas chances foram ainda maiores confirmado por regressão logística (odds ratio [OR] 5,34, IC95% 1 · 80–16 · 18; p = 0,0026) após o ajuste para outros fatores de risco, incluindo idade, histórico de tabagismo e outros comorbidades. Entre pacientes com câncer, a idade avançada foi o único fator de risco para eventos (OR 1, 43, IC 95% 0, 97–2, 12; p = 0, 072). Pacientes com câncer de pulmão não apresentaram maior probabilidade de eventos graves em comparação com pacientes com outros tipos de câncer (um [20%] dos cinco pacientes com câncer de pulmão versus oito [62%] dos 13 pacientes com outros tipos de câncer; p = 0, 294) (**Figura 7**).

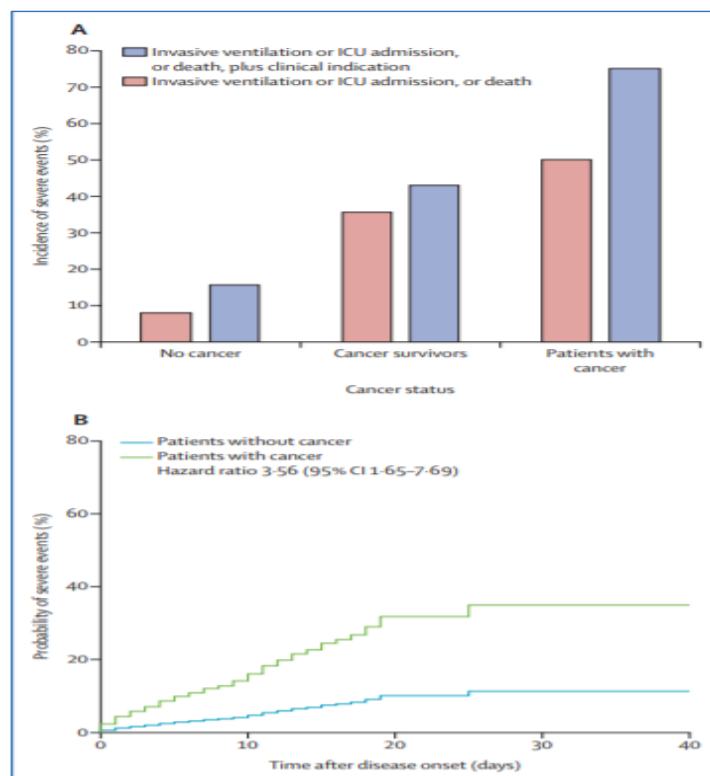


Figura 7. Eventos graves em pacientes sem câncer, sobreviventes de câncer e pacientes com câncer (A) e riscos de desenvolver eventos graves para pacientes com câncer e pacientes sem câncer (B), Wenhua Liang et al, 2020¹⁹

O estudo coorte retrospectivo de Fei Zhou et al 2020¹⁸ descreveu as características epidemiológicas e clínicas de pacientes com COVID-19, os fatores de risco para mortalidade e um curso clínico detalhado da doença. No total 191 pacientes foram incluídos no estudo onde 137 receberam alta e 54 morreram no hospital. Dentre os pacientes, 91 (48%) apresentavam comorbidades, sendo a

hipertensão os mais comuns (58 [30%]), seguidos por diabetes (36 [19%] pacientes) e doença cardíaca coronariana (15 [8%] pacientes). A regressão multivariável mostrou chances crescentes de morte hospitalar associada à idade avançada (razão de chances 1: 10, 95% IC 1 · 03–1 · 17, aumento por ano; p = 0 · 0043), maior pontuação na Avaliação Sequencial de Falhas em Órgãos (SOFA) (5 · 65, 2 · 61–12 · 23 ; p <0,0001), e dímero-d superior a 1 µg / mL (18,42, 2 · 64–128 · 55; p = 0,0033) na admissão. A duração mediana do derramamento viral foi de 20,0 dias (IQR 17,0-024,0) nos sobreviventes, mas o SARS-CoV-2 foi detectável até a morte em não sobreviventes. O derramamento viral prolongado fornece a justificativa para uma estratégia de isolamento de pacientes infectados e intervenções antivirais ideais no futuro. O estudo conclui que quanto maior a Idade, maior pontuação no SOFA e elevado d-dímero na admissão maior o fator de risco para morte de pacientes adultos com COVID-19.

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Demographics and clinical characteristics				
Age, years	56.0 (46.0-67.0)	69.0 (63.0-76.0)	52.0 (45.0-58.0)	<0.0001
Sex	0.15
Female	72 (38%)	16 (30%)	56 (41%)	..
Male	119 (62%)	38 (70%)	81 (59%)	..
Exposure history	73 (38%)	14 (26%)	59 (43%)	0.028
Current smoker	11 (6%)	5 (9%)	6 (4%)	0.21
Comorbidity	91 (48%)	36 (67%)	55 (40%)	0.0010
Hypertension	58 (30%)	26 (48%)	32 (23%)	0.0008
Diabetes	36 (19%)	17 (31%)	19 (14%)	0.0051
Coronary heart disease	15 (8%)	13 (24%)	2 (1%)	<0.0001
Chronic obstructive lung disease	6 (3%)	4 (7%)	2 (1%)	0.047
Carcinoma	2 (1%)	0	2 (1%)	0.37
Chronic kidney disease	2 (1%)	2 (4%)	0	0.024
Other	22 (12%)	11 (20%)	11 (8%)	0.016

Tabela 4: Achados demográficos e clínicos em pacientes na admissão nos hospitais, Fei Zhou et al 2020¹⁸.

demográficos e clínicos em pacientes na admissão nos hospitais, Fei Zhou et al 2020¹⁸.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). People Who Are at Higher Risk for Severe Illness | Coronavirus | COVID-19 |. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html. Published 2020. Accessed July 12, 2020.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057. doi:10.18632/AGING.103000
- Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;(568). doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Rezende LFM, Thome B, Schweitzer MC, Souza-Júnior PRB de, Szwarcwald CL. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2020;54:50. doi:10.11606/s1518-8787.2020054002596
- Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude*

6. Preskorn SH. The 5% of the Population at High Risk for Severe COVID-19 Infection Is Identifiable and Needs to Be Taken Into Account When Reopening the Economy. *J Psychiatr Pract*. 2020;26(3):219-227. doi:10.1097/PRA.0000000000000475
7. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-386. doi:10.15585/MMWR.MM6913E2
8. Westgren M, Pettersson K, Hagberg H, Acharya G. Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be downplayed. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):815-816. doi:10.1111/aogs.13900
9. Zaigham M, Andersson O. Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. April 2020. doi:10.1111/aogs.13867
10. Pinto LC, Bertoluci MC. Type 2 diabetes as a major risk factor for covid-19 severity: A meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(3):199-200. doi:10.20945/2359-3997000000256
11. Vakil-Gilani K, O'Rourke K. Are patients with rheumatologic diseases on chronic immunosuppressive therapy at lower risk of developing severe symptoms when infected with COVID-19? *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2067-2068. doi:10.1007/s10067-020-05184-3
12. Aghagoli G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg*. 2020;35(6):1302-1305. doi:10.1111/jocs.14538
13. Mueller AL, Mcnamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 2020;12(10):9959-9981. doi:10.18632/aging.103344
14. Pititto B de A, Ferreira SRG. Diabetes and covid-19: more than the sum of two morbidities. *Rev Saude Publica*. 2020;54:54. doi:10.11606/s1518-8787.2020054002577
15. Yao Q, Wang P, Wang X, et al. A retrospective study of risk factors for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections in hospitalized adult patients. *Polish Arch Intern Med*. 2020;130(5):390-399. doi:10.20452/pamw.15312
16. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP, Maiter D, Vandeleene B, Yombi JC. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(2-3):101-109. doi:10.1016/j.ando.2020.05.001
17. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2020;130(4):304-309. doi:10.20452/pamw.15272
18. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
19. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6

Anexo 1

Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person’s risk of severe illness from COVID-19

Level of Evidence	Condition	Evidence of Impact on COVID-19 Severity	Notes
Strongest and Most Consistent Evidence	Serious heart conditions, such as heart failure, coronary artery disease, or cardiomyopathies	Cohort Study [1, 2] Meta Analyses [3, 4] Case Series [5]	On previous version of list as “Serious Heart Conditions”
	Chronic kidney disease	Case Series [6, 7, 8] Cohort Studies [9, 10, 11]	On previous version of list as “Chronic Kidney Disease Requiring Dialysis”
	COPD	Meta Analyses [4, 12] Case Series [13] Cohort Study [10]	On previous version of list
	Obesity (BMI \geq 30)	Cohort Studies [14, 15, 16, 17, 18] Cross-sectional [19]	On previous version of list as “Severe Obesity (BMI \geq 40)”
	Sickle cell disease	Case Series [20, 21, 22, 23, 24]	On previous version of list
	Solid organ transplantation	Case Series [8, 25, 26, 27, 28, 29, 30]	New to updated list as of June 25, 2020
	Type 2 diabetes mellitus	Case Series [7] Longitudinal Study [31] Cohort Study [32, 33] Meta Analysis [34]	On previous version of list

Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person’s risk of severe illness from COVID-19

Level of Evidence	Condition	Evidence of Impact on COVID-19 Severity	Notes
Mixed Evidence	Asthma	Cohort Study [10, 35, 36, 37] Case Series [13]	On previous version of list
	Cerebrovascular disease	Meta Analysis [38, 39, 40, 41] Synthesis of Evidence [42] Cohort Study [1, 2, 43, 44, 45]	New to updated list as of June 25, 2020
	Hypertension	Cohort Study [1, 2, 45, 46, 47] Systematic Review [48] Meta Analyses [3, 4, 49]	New to updated list as of June 25, 2020
	Pregnancy	Systematic Review [50] Case Control Study [51] Case Series [52, 53, 54, 55] Cohort Study [56, 57, 58]	
	Smoking	Meta Analyses [3, 59, 60, 61, 62]	On previous version of list
	Use of corticosteroids or other immunosuppressive medications	Case Series [63, 64, 65] Cohort Study [66, 67]	On previous version of list
	Limited Evidence	Bone marrow transplantation	Review [68]
HIV		Case Series [69, 70]	On previous version of list
Immune deficiencies		Case Series [71] Systematic Review [72]	On previous version of list

Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person’s risk of severe illness from COVID-19

Level of Evidence	Condition	Evidence of Impact on COVID-19 Severity	Notes
	Inherited metabolic disorders	Cohort Study [43, 73]	New to updated list as of June 25, 2020; specific to pediatric populations at this time
	Neurologic conditions	Cross-Sectional Study [74] Cohort Study [37, 45 , 73]	New to updated list as of June 25, 2020; specific to pediatric populations at this time
	Other chronic lung diseases	Meta Analysis [4] Case Series [13] Cohort Study [10 , 75]	On previous version of list
	Liver disease	Meta Analysis [76] Cohort Study [77, 78] Literature Review [79]	On previous version of list
	Type 1 diabetes mellitus	Case Series [7] Cohort Study [32 , 33] Meta Analysis [34]	On previous version of list
	Thalassemia	Case Series [80] Cross-Sectional Study [81]	On previous version of list

Bold citations indicate the reference is published

Italicized citations indicate the reference is not peer reviewed

Non-bold, non-italicized citations indicate the reference is in press

1. Chen, R., et al., *Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 from a Nationwide Analysis in China*. CHEST.
2. Williamson, E., et al., *OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients*. medRxiv, 2020: p. 2020.05.06.20092999.
3. Zheng, Z., et al., *Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis*. Journal of Infection, 2020.
4. Yang, J., et al., *Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis*. International Journal of Infectious Diseases, 2020. **94**: p. 91-95.
5. Guo, T., et al., *Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. JAMA Cardiology, 2020.
6. Garg, S., et al., *Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020*. MMWR Morbidity Mortality Weekly Report, 2020. **69**(15): p. 458-464.
7. Richardson, S., et al., *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area*. JAMA, 2020. **323**(20): p. 2052-2059.
8. Akalin, E., et al., *Covid-19 and Kidney Transplantation*. New England Journal of Medicine, 2020.
9. Myers, L.C., et al., *Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California*. JAMA, 2020. **323**(21): p. 2195-2198.
10. Gold, J.A.W., et al., *Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 – Georgia, March 2020*. MMWR Morbidity Mortality Weekly Report, , 2020. **69**(18): p. 545-550.
11. Hirsch, J.S., et al., *Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19*. Kidney international, 2020: p. S0085-2538(20)30532-9.
12. Lippi, G. and B.M. Henry, *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Respiratory medicine, 2020. **167**: p. 105941-105941.
13. CDC Covid-19 Response Team, *Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12-March 28, 2020*. MMWR Morbidity Mortality Weekly Report, 2020. **69**(13): p. 382-386.
14. Lighter, J., et al., *Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission*. Clinical Infectious Diseases, 2020.
15. Hur, K., et al., *Factors Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. **0**(0): p. 0194599820929640.
16. Simonnet, A., et al., *High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation*. Obesity (Silver Spring), 2020.
17. Kalligeros, M., et al., *Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019*. Obesity, 2020(n/a).
18. Palaiodimos, L., et al., *Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York*. Metabolism, 2020. **108**: p. 154262.
19. Petrilli, C.M., et al., *Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City*. medRxiv, 2020: p. 2020.04.08.20057794.
20. McCloskey, K.A., et al., *COVID-19 infection and sickle cell disease: a UK centre experience*. British Journal of Haematology.

21. Heilbronner, C., et al., *Patients with sickle cell disease and suspected COVID-19 in a paediatric intensive care unit*. British Journal of Haematology.
22. Nur, E., et al., *Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)*. American Journal of Hematology, 2020. **95**(6): p. 725-726.
23. Hussain, F.A., et al., *COVID-19 infection in patients with sickle cell disease*. British Journal of Haematology, 2020. **189**(5): p. 851-852.
24. Panepinto et al., *Cases of COVID-19 among Persons with Sickle Cell Disease in the United States, March 20-May 21, 2020*. Personal Pre-Publication Correspondence with Authors 2020.
25. Ketcham, S.W., et al., *Coronavirus Disease-2019 in Heart Transplant Recipients in Southeastern Michigan: A Case Series*. Journal of Cardiac Failure, 2020.
26. Latif, F., et al., *Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019*. JAMA Cardiology, 2020.
27. Zhu, L., et al., *Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression*. American Journal of Transplantation.
28. Fernández-Ruiz, M., et al., *COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain*. American Journal of Transplantation.
29. Travi, G., et al., *Clinical outcome in solid organ transplant recipients with COVID-19: A single-center experience*. American Journal of Transplantation, 2020.
30. Tschopp, J., et al., *First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study*. American Journal of Transplantation.
31. Zhu, L., et al., *Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes*. Cell Metabolism, 2020. **31**(6): p. 1068-1077.e3.
32. Bode, B., et al., *Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2020: p. 1932296820924469.
33. Chen, Y., et al., *Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication*. Diabetes Care, 2020.
34. Fadini, G.P., et al., *Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2*. J Endocrinological Investigations, 2020. **43**(6): p. 867-869.
35. Mahdavinia, M., et al., *Asthma prolongs intubation in COVID-19*. The journal of allergy and clinical immunology. In practice, 2020: p. S2213-2198(20)30476-1.
36. Chao, J.Y., et al., *Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at a Tertiary Care Medical Center in New York City*. The Journal of Pediatrics, 2020.
37. DeBiasi, R.L., et al., *Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region*. The Journal of Pediatrics, 2020.
38. Pranata, R., et al., *Impact of Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases on Mortality and Severity of COVID-19 – Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression*. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association, 2020. **29**(8): p. 104949-104949.
39. Wang, B., et al., *Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis*. Aging, 2020. **12**(7): p. 6049-6057.
40. Ssentongo, P., et al., *The association of cardiovascular disease and other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis*. medRxiv, 2020: p. 2020.05.10.20097253.
41. Khan, M., et al., *Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis*. medRxiv, 2020: p. 2020.05.08.20095968.

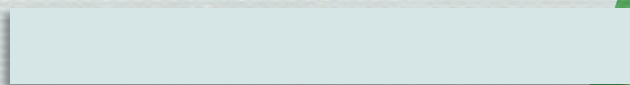
42. Martins-Filho, P.R., C.S.S. Tavares, and V.S. Santos, *Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data*. European journal of internal medicine, 2020. **76**: p. 97-99.
43. Shi, S., et al., *Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China*. JAMA Cardiology, 2020.
44. Wang, L., et al., *Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up*. Journal of Infection, 2020. **80**(6): p. 639-645.
45. Killerby ME et al., *Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020*. MMWR Morbidity Mortality Weekly Report, 2020
46. Guan, W.J., et al., *Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis*. European Respiratory Journal, 2020. **55**(5).
47. Kim, L., et al., *Interim Analysis of Risk Factors for Severe Outcomes among a Cohort of Hospitalized Adults Identified through the U.S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET)*. medRxiv, 2020: p. 2020.05.18.20103390.
48. Pranata, R., et al., *Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression*. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 2020. **21**(2): p. 1470320320926899.
49. Matsushita, K., et al., *The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: A systematic review and meta-analysis*. medRxiv, 2020: p. 2020.04.05.20054155.
50. Yang, Z., et al., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2020: p. 1-4.
51. Li, N., et al., *Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study*. Clinical Infectious Diseases, 2020.
52. Collin, J., et al., *Public Health Agency of Sweden’s Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden*. 2020. **99**(7): p. 819-822.
53. Yan, J., et al., *Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020.
54. Breslin, N., et al., *Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals*. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM, 2020. **2**(2, Supplement): p. 100118.
55. Chen, L., et al., *Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China*. 2020. **382**(25): p. e100.
56. Pierce-Williams, R.A.M., et al., *Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study*. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM, 2020: p. 100134.
57. Savasi, V.M., et al., *Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Obstet Gynecol, 2020.
58. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. *Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:769–75.
59. Patanavanich, R. and S.A. Glantz, *Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis*. Nicotine & Tobacco Research, 2020.
60. Guo, F.R., *Active smoking is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): An update of a meta-analysis*. Tobacco Induced Diseases, 2020. **18**: p. 37.
61. Zhao, Q., et al., *The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis*. Journal of Medical Virology, 2020.

62. Lippi, G. and B.M. Henry, *Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. European Journal of Internal Medicine, 2020. **75**: p. 107-108.
63. Di Giorgio, A., et al., *Health status of patients with autoimmune liver disease during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy*. Journal of hepatology, 2020: p. S0168-8278(20)30300-7.
64. Marlais, M., et al., *The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication*. The Lancet. Child & adolescent health, 2020: p. 10.1016/S2352-4642(20)30145-0.
65. Montero-Escribano, P., et al., *Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain*. Multiple sclerosis and related disorders, 2020. **42**: p. 102185-102185.
66. Brenner, E.J., et al., *Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are Associated with Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results from an International Registry*. Gastroenterology, 2020: p. 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
67. Michelena, X., et al., *Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs*. Seminars in arthritis and rheumatism, 2020. **50**(4): p. 564-570.
68. Ljungman, P., et al., *The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy*. Bone Marrow Transplantation, 2020.
69. Härter, G., et al., *COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients*. Infection, 2020: p. 1-6.
70. Altuntas Aydin, O., H. Kumbasar Karaosmanoglu, and K. Kart Yasar, *HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in Istanbul, Turkey*. Journal of Medical Virology, 2020.
71. Soresina, A., et al., *Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover*. Pediatric Allergy and Immunology, 2020.
72. Gao, Y., et al., *Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. The Journal of infection, 2020: p. S0163-4453(20)30294-2.
73. Parri, N., M. Lenge, and D. Buonsenso, *Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy*. New England Journal of Medicine, 2020.
74. Shekerdemian, L.S., et al., *Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units*. JAMA Pediatrics, 2020.
75. Cosgriff, R., et al., *A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2020.
76. Mantovani, A., G. Beatrice, and A. Dalbeni, *Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis*. 2020. **40**(6): p. 1316-1320.
77. Moon, A.M., et al., *High Mortality Rates for SARS-CoV-2 Infection in Patients with Pre-existing Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Preliminary Results from an International Registry*. Journal of Hepatology, 2020.
78. Ji, D., et al., *Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study*. J Hepatol, 2020.
79. Garrido, I., R. Liberal, and G. Macedo, *Review article: COVID-19 and liver disease—what we know on 1st May 2020*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2020.
80. Motta, I., et al., *SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: Preliminary data from the Italian experience*. American Journal of Hematology, 2020.
81. Karimi, M., et al., *Prevalence and Mortality due to Outbreak of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in β -Thalassemias: The Nationwide Iranian Experience*.



Programa de Evidências
para Políticas e Tecnologias
de Saúde **PEPTS**

"A Luz da Evidência para decisões acertivas"



Fundação Oswaldo Cruz Brasília - Fiocruz Brasília
Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde - PEPTS
pepts.fiocruz@gmail.com | (61) 3329.4601

