

**COVID LONGO ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 E FATORES DE  
RISCO CARDIOVASCULAR PRÉ-EXISTENTES EM IDOSOS DO ESTADO DE  
RORAIMA**

Dissertação de Mestrado

Guilherme José Silva Ribeiro  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E  
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**COVID LONGO ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 E FATORES DE  
RISCO CARDIOVASCULAR PRÉ-EXISTENTES EM IDOSOS DO ESTADO DE  
RORAIMA**

Autor: Guilherme José Silva Ribeiro  
Orientador: Emilio Hideyuki Moriguchi, MD, PhD

Dissertação submetida como requisito parcial para  
obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul.

**Porto Alegre/RS  
2023**

#### CIP - Catalogação na Publicação

Ribeiro, Guilherme  
COVID LONGO ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 E  
FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR PRÉ-EXISTENTES EM  
IDOSOS DO ESTADO DE RORAIMA / Guilherme Ribeiro. --  
2023.  
55 f.  
Orientadora: Emilio Moriguchi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. COVID-19. 2. COVID Longa. 3. Cardiopulmonar . 4.  
Fatores de risco cardiovascular . I. Moriguchi,  
Emilio, orient. II. Título.

Dedico essa dissertação ao meu  
companheiro, meus pais e amigos pelo  
incentivo, apoio e encorajamento.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Dr. Emilio Hideyuki Moriguchi, por me aceitar como seu orientando, pelos ensinamentos, compreensão, paciência e tempo dedicado a mim durante a realização desse trabalho.

Ao Prof. Dr. André Pinto, por me ajudar na condução dessa pesquisa, assim como todo apoio, dedicação, ensinamento e aprendizado. Obrigado também por me aceitar em seu grupo de pesquisa.

Aos membros da Banca de defesa de Mestrado por compartilharem seus conhecimentos.

À FAPEAM, pela concessão de bolsa para a realização do curso de Mestrado.

Ao Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do estado de Roraima por ter colaborado com essa pesquisa.

A Deus, Maria e São Lázaro por me guiarem em todos os momentos que mais precisei, mostrando-me a direção certa a seguir.

Aos queridos idosos do estado de Roraima.

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2.</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
2.1.	SARS-CoV-2 E COVID-19.....	13
2.2.	COVID LONGO.....	14
2.3.	ENVELHECIMENTO POPULACIONAL.....	22
2.4.	FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR.....	25
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>28</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>ARTIGO.....</b>	<b>31</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>50</b>
<b>7.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**HA – Hipertensão Arterial**

**PAS – Pressão Arterial Sistólica**

**PAD – Pressão Arterial Diastólica**

**IC – Insuficiência Cardíaca**

**DM – Diabetes Mellitus**

**DCNT – Doença Crônica não Transmissível**

**VIGITEL – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**

**IMC – Índice de Massa Corporal**

**DAC – Doença Arterial Coronária**

**DCV – Doenças Cardiovasculares**

**LDL – Low Density Lipoprotein**

**DIC – Doença Isquêmica Coronária**

**DRC – Doença Renal Crônica**

## RESUMO

**Fundamento:** Diversos fatores elevam as chances de infecção pela COVID-19, os quais também podem predispor as pessoas às sequelas decorrentes da infecção, especialmente os idosos. Nesse sentido, os idosos devem ser prioridade em ações estratégicas que visam mitigar o avanço da pandemia, bem como as consequências resultantes dela como as sequelas.

**Objetivos:** Analisar os fatores de risco cardiovascular e os sintomas do COVID Longo associados à infecção por COVID-19 em idosos do Estado de Roraima. **Métodos:** A amostra consiste de uma coorte retrospectiva de adultos com 60 anos ou mais de idade, residentes no Estado de Roraima com diagnóstico confirmado para COVID-19, acompanhados durante o ano de 2020. Os dados foram coletados em 2020, por profissionais de saúde, e alimentadas em um sistema de controle interno do Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde de Roraima. As variáveis coletadas foram relatos subjetivos de “dor no peito”, “aperto no peito”, palpitações, dispneia e “inchaço nas pernas”. Quanto aos fatores de risco cardiovascular avaliados foram hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, hipercolesterolemia, doença renal crônica e tabagismo. As associações foram avaliadas utilizando o método de regressão logística binária, considerando-se, como significativo, um valor de  $p \leq 0,05$  em todas as análises. **Resultados:** Mil trezentos e vinte e dois idosos foram acompanhados por profissionais de saúde em 2020. Após os três meses de acompanhamento, pelo menos uma das sequelas pós-aguda de COVID-19 foi relatada pelos idosos (61,7%; IC95% = 59,1–63,9). Todos os fatores de risco cardiovasculares pré-existent aumentaram o risco do desenvolvimento de sequelas pós-agudas de COVID-19 nos idosos. **Conclusão:** Este estudo mostrou que idosos sobreviventes da COVID-19 com algum fator de risco cardiovascular pré-existent apresentam maior probabilidade de desenvolver sequelas pós-COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19; Envelhecimento; Fatores de risco; Pandemia.



## ABSTRACT

**Background:** Several factors increase the chances of infection by COVID-19, which can also predispose people to sequelae resulting from the infection, especially the elderly. In this sense, the elderly should be a priority in strategic actions aimed at mitigating the advance of the pandemic, as well as the consequences resulting from it, such as sequelae. **Objectives:** To analyze cardiovascular risk factors and the symptoms of COVID Long in elderly people in the State of Roraima. **Methods:** The sample consists of a retrospective cohort of adults aged 60 years or older, residents of the State of Roraima with a confirmed diagnosis of COVID-19, followed up during the year 2020. Data were collected in 2020 by health professionals and fed into an internal control system of the Department of Epidemiological Surveillance of the Secretary of State for Health of Roraima. The variables collected were subjective reports of “chest pain”, “tightness in the chest”, palpitations, dyspnea and “swelling in the legs”. As for the cardiovascular risk factors evaluated, they were arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, hypercholesterolemia, chronic kidney disease and smoking. Associations were evaluated using the binary logistic regression method, considering a p value  $\leq 0.05$  as significant in all analyses. **Results:** One thousand three hundred and twenty-two elderly people were followed up by health professionals in 2020. After the three months of follow-up, at least one of the post-acute sequelae of COVID-19 was reported by the elderly (61.7%; 95%CI = 59, 1–63.9). All pre-existing cardiovascular risk factors increased the risk of developing post-acute sequelae of COVID-19 in the elderly. **Conclusion:** This study showed that elderly COVID-19 survivors with some pre-existing cardiovascular risk factor are more likely to develop post-covid-19 sequelae.

**Keywords:** COVID-19; Aging; Risk factors; Pandemic.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) foi descrita em dezembro de 2019 e desde então se disseminou por todos os países impactando, globalmente, a saúde das pessoas, suas condições sociais e econômicas.<sup>1,2</sup> De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença do coronavírus (COVID-19) causará na maior parte das pessoas infectadas a doença respiratória leve ou moderada, sem a necessidade de tratamento específico.<sup>3</sup> Contudo, a entidade enfatiza a necessidade de atenção para os casos graves da doença, que tendem a ser mais frequentes em idosos, devido às comorbidades cardiovasculares e/ou outras doenças crônicas que exigem cuidados médicos especializados.<sup>4</sup>

Apesar de o pulmão ser o órgão-alvo afetado pela infecção por SARS-CoV-2, especialistas têm alertado para outros órgãos que também são alvos do vírus como o cérebro, intestino, vasos sanguíneos e o coração.<sup>1,2</sup> Diante do seu caráter multissistêmico observou-se na disseminação da doença o surgimento de sequelas em diversos órgãos e sistemas.<sup>3-5</sup> Dessa forma, o conhecimento clínico e o uso de uma abordagem multidisciplinar são fundamentais no monitoramento dos doentes.<sup>2</sup>

Vários pacientes que se recuperaram da COVID-19, posteriormente, experimentam sequelas heterogêneas tardias que duram mais de três meses (12 semanas) após o diagnóstico da doença.<sup>6</sup> Após um movimento iniciado por pacientes nas redes sociais, a comunidade científica reconheceu, no espectro de sintomas e manifestações tardias, uma possível ligação com a COVID-19, condição que foi denominada de Long-COVID.<sup>7</sup> As sequelas da Long-COVID, ou sequelas de longo prazo se traduzem em sintomas e/ou manifestações clínicas persistentes após o desenvolvimento da doença, podendo envolver múltiplos órgãos/sistemas, incluindo o sistema cardiovascular.<sup>7</sup> As sequelas de longo prazo descritas podem durar meses e envolvem, mas não se restringem, a sintomas clínicos diversos como cansaço, dor de cabeça, palpitações, dores musculares, depressão.<sup>8</sup>

Fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença renal crônica têm sido comumente associadas à síndrome respiratória aguda grave e a mortalidade por SARS-CoV-2.<sup>9,10</sup> A obesidade também foi descrita como um fator de risco associado à mortalidade por COVID-19, pois geralmente os pacientes graves têm índice de massa corporal maior do que os não graves, e aqueles com obesidade foram mais gravemente afetados pela COVID-19.<sup>11</sup> É consenso na literatura que acúmulo de fatores de risco cardiovasculares (por exemplo: hipertensão e diabetes mellitus)

estão associados aos desfechos fatais do COVID-19 em todas as idades.<sup>12</sup> Contudo, não se sabe, ainda, se a combinação desses fatores também estão relacionados às sequelas de longo prazo.

Os idosos são mais gravemente acometidos pela doença COVID-19, pois o envelhecimento pulmonar é especialmente exposto à resposta fibrótica, fazendo dessa população um grupo de risco em potencial pós-infecção pelo vírus.<sup>13</sup> Na literatura, estudos recentes têm revelado que tanto a ocorrência de COVID-19, assim como seu prognóstico, está intimamente relacionados à idade avançada.<sup>14-16</sup> Contudo, até o momento, poucos estudos têm se debruçado sobre as sequelas pós-infecção e, dentre aqueles disponíveis, o foco tem sido as sequelas de curto e médio prazo ao longo da recuperação da COVID-19 em pacientes exclusivamente hospitalizados.<sup>17-20</sup> Ademais, os idosos parecem não ter atraído à atenção o suficiente dos estudiosos interessados em quantificar os fatores de risco e as sequelas associadas à doença de COVID-19, sobretudo em longo prazo.<sup>4</sup>

Estudos prévios compilados em uma revisão sistemática recente sugerem que o COVID-19 está associado à lesão cardíaca persistente após a recuperação, e que os sobreviventes têm três vezes mais chances de desenvolverem complicações cardíacas tais como arritmias, insuficiência cardíaca (IC) e infarto agudo do miocárdio.<sup>5</sup> Dessa forma, é provável que sequelas de longo prazo como a dor no peito, inchaço nos membros inferiores, falta de ar ou palpitação, denominadas sequelas cardíacas, sejam um indicativo de que a saúde cardiovascular esteja comprometida.<sup>4,5</sup>

Estudos prévios descobriram que mais da metade dos pacientes investigados com média de idade de 52 anos<sup>21</sup>, 45 anos<sup>22</sup> e 38 anos<sup>23</sup>, mesmo após semanas o COVID-19, ainda se queixam de anomalias estruturais e funcionais que tendem a desaparecer em curto e médio prazo. Embora o declínio dramático na taxa de prevalência de sintomas persistentes seja animador, as sequelas entre pacientes idosos com COVID-19 não podem ser ignoradas.<sup>14</sup> Logicamente, embora tenha ocorrido progressos no tratamento da COVID-19, as sequelas de longo prazo tendem a perdurar<sup>24</sup> reforçando a necessidade de monitoramento em todos os acometidos, especialmente os idosos.

Estudos conduzidos nos Estados Unidos<sup>6,25</sup>, Ásia<sup>26</sup> e Europa<sup>16,27</sup> debruçaram esforços em investigar as sequelas especificamente em pacientes hospitalizados pela COVID-19. Até o momento, nenhum estudo sobre a temática foi conduzido no Brasil, e algumas lacunas ainda não foram preenchidas. Ainda, nenhum estudo na literatura pesquisada foi encontrando tentando desvendar se fatores de riscos cardiovasculares pré-existentes tais como a hipertensão, diabetes mellitus, doença renal crônica e obesidade constituem uma condição

de risco para as sequelas de longo prazo. Finalmente, ainda é desconhecido que o acúmulo de mais de um fator de risco cardiovascular predisposto aos idosos às sequelas de longo prazo.

Diante dessas lacunas, faz-se necessário obter estimativas confiáveis sobre a prevalência de sequelas entre os sobreviventes de COVID-19 que apresentam fatores de risco cardiovasculares, as quais são essenciais para os formuladores de políticas e médicos anteciparem os encargos de saúde associados e informarem as decisões sobre a alocação de recursos de saúde. Com os dados emergentes de acompanhamento de longo prazo de pacientes com COVID-19, é importante conhecer o espectro das sequelas de longa duração e os fatores predisponentes para melhor assisti-los.

Na oportunidade, essa pesquisa pretende investigar as lacunas anteriormente mencionadas, definindo-se, portanto, a seguinte questão problema: quais os fatores de risco cardiovasculares e as sequelas mais frequentemente associadas à infecção pelo Sars-Cov-2 em idosos?

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.2. SARS-CoV-2 e COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus, onde sua estrutura é formada por proteína E, proteína S (SPIKE) principal receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), envelope, proteína M, proteína N e nucleocapsídeo no seu RNA. O SARS-CoV-2 possui cinco processos de entrada viral na célula hospedeira que é mediada pela proteína S: 1º absorção, 2º preparação da proteína S, 3º ativação, 4º fusão da membrana e 5º desnudamento.<sup>28-30</sup> A COVID-19 possui três estágios: infecção inicial, pneumonia e hiperinflamação (fase sistêmica onde o vírus se desloca do pulmão para outros órgãos alvo como rins, coração e cérebro).<sup>31</sup> Sua principal via de transmissão ocorre de humano para humano, por meio de gotículas respiratórias e/ou aerossóis lançados por uma pessoa infectada em contato próximo.<sup>32</sup> A transmissão também pode ocorrer por contato com objetos contaminados.<sup>32</sup>

Em dezembro de 2019, o novo coronavírus 2 que causa a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), foi relatado pela primeira vez em Wuhan/China e rapidamente se espalhou pelos países, transformando o cenário em uma questão de saúde pública mundial.<sup>33-35</sup> No Brasil, o primeiro relato de COVID-19 foi registrado no dia 26 de fevereiro de 2020 e em março foi declarada transmissão comunitária sendo que, até o presente momento, já soma-se mais de 37.020.53 casos e um total de 698.928 mortes.<sup>36</sup> Além disso, o país ocupa terceiro lugar no ranking mundial de casos e óbitos ficando atrás dos Estados Unidos e Índia.<sup>37</sup> Dados atualizados de fevereiro de 2023, apontam que o SARS-CoV-2 infectou mais de 700 milhões de indivíduos e mais de 6 milhões de mortes no mundo.<sup>38</sup>

De acordo com a OMS, 80% dos pacientes infectados pelo o vírus SARS-CoV-2 podem apresentar variedade de sintomas respiratórios (tosse seca, dispneia, pneumonia, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)).<sup>3,39</sup> Além disso, estima-se que 20% dos casos confirmados requerem atendimento hospitalar e 5% podem evoluir para quadros mais graves necessitando de suporte ventilatório e até mesmo levando a óbito.<sup>3,40</sup>

O cenário pandêmico causado pela COVID-19 provocou grandes impactos na sociedade, como o isolamento social, quarentenas, mudanças no estilo de vida, além de ter impactado a economia mundial, afetando diversos negócios. À medida que a COVID-19 avançava pelo mundo, a superlotação era vista em hospitais. Com a preocupação das consequências da COVID-19, medidas foram realizadas como a fabricação e comercialização

de equipamentos para o suprimento de oxigênio a pacientes, equipamentos de proteção individual (EPIs) e obras emergências de hospitais.<sup>41</sup> Além disso, o uso de máscara facial, higienização adequada das mãos, álcool em gel foi meios de conter a disseminação da SARS-CoV-2.<sup>42</sup>

### **COVID-19 e Comorbidades Pré-existentes**

Conforme descrito anteriormente, os sinais e sintomas da COVID-19 são inúmeros e variam desde um quadro assintomático podendo a sua manifestação levar à hospitalização, necessidade de suporte de oxigênio e, em condições mais graves, a admissão em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) para uso de ventilação assistida.<sup>43</sup> Porém, foi preciso mitigar quais mecanismos fisiopatológicos e condições pré-existentes estavam relacionados com o risco de evoluir para um quadro mais grave da COVID-19.<sup>44,45</sup>

Nos primeiros meses da pandemia, foi primordial a identificação dos fatores de risco para a infecção por SARS-CoV-2 e suas consequências, subsidiando ações preventivas e de controle da pandemia atual.<sup>46</sup> Em se tratando dos idosos, especialmente, comorbidades tais como obesidade, DM, HA, DRC e DCV constituem-se de fatores que podem favorecer um pior prognóstico e desfechos ruins de saúde.<sup>43,47</sup> Esses desfechos foram vistos em estudo anterior, como por exemplo, Posso et al., (2020) revelaram que pacientes idosos com mais de 60 anos, com comorbidade, hospitalizados com COVID-19, tiveram risco aumentado para mortalidade.<sup>48</sup>

Resultados de estudos anteriores identificaram que as comorbidade preexistentes como HA, DM, DRC, doença cerebrovascular e DCV foram observadas em 20% a 50% dos prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado para COVID-19.<sup>39,49,50</sup> Além disso, pacientes hospitalizados, admitidos em UTI e aqueles que faleceram apresentaram pelo menos uma das comorbidade preexistentes.<sup>39,49-54</sup> Estudos anteriores também constataram que as DCV preexistentes associaram-se a piores desfechos de saúde relacionados à COVID-19.<sup>55,56</sup> Os efeitos da COVID-19 podem causar lesão miocárdica, arritmia, síndrome coronariana aguda, tromboembolismo venoso e em 22% dos hospitalizados em estado crítico a COVID-19 desenvolveram miocardite.<sup>55,56</sup>

Uma coorte verificou que 46% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentaram comorbidade cardiovasculares e, para 72% dos pacientes hospitalizados em UTI, 58% possuíam hipertensão arterial e 22% também possuíam diabetes mellitus.<sup>57</sup> Outra coorte dos EUA as comorbidades comuns eram hipertensão 56,6%, obesidade 41,7% e

diabetes mellitus 33,8%.<sup>58</sup> Dados epidemiológicos brasileiros de óbitos por COVID-19 identificaram que as DCV e diabetes foram as principais comorbidades associadas às mortes, e homens com mais de 60 anos com essas comorbidades têm maior risco de morte por complicações da doença.<sup>59-64</sup> Dessa forma, a prevenção e controle desses fatores de risco devem ser incorporados e/ou mantidos, pois implicam negativamente COVID-19.

### 2.3. COVID LONGO

O vírus causador da pandemia da COVID-19 foi responsável, ao longo dos últimos anos, por causar morbidade e mortalidade em grande escala mundialmente.<sup>65,66</sup> Embora o alvo da SARS-CoV-2 seja predominantemente o sistema respiratório, diversos estudos indicam que a COVID-19 está associada à manifestações clínicas que atingem vários sistemas de órgãos, e que as comorbidades preexistentes são fatores complicadores para gravidade da doença.<sup>67,68</sup> O número de casos confirmados para COVID-19 atualmente ultrapassa 700 milhões e 6 milhões de morte no mundo.<sup>38</sup> No Brasil, o número de infectados pelo SARS-CoV-2 confirmados são atualmente 37.020.53 e um total de 698.928 mortes.<sup>36</sup>

O cenário pandêmico da COVID-19 se redesenha a partir do relato de uma paciente italiana com uma hashtag no twitter ao relatar sintomas contínuos de COVID-19, mesmo após a recuperação, na qual a mesma chamou de “Long COVID-19”.<sup>69</sup> Diante da repercussão da COVID longa na mídia, e por médicos especialistas, uma proposta pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) e pelo *Royal College of General Practitioners* (RCGP) definiram que a síndrome pós COVID-19 é relatada a partir de sinais e sintomas que continuam além de 12 semanas.<sup>70</sup> Nesse sentido, o termo COVID longa é um termo usado para descrever as sequelas da COVID-19.<sup>71,72</sup> Diante disso, os sobreviventes de COVID-19 agudo parecem correr o risco de sequelas de longo prazo que afetam vários órgãos como coração, pulmão, cérebro e outros.<sup>6,26,73</sup>

As manifestações e sequelas da COVID-19 são diversas, podendo ser pulmonares, cardiovasculares, neurológicas, endócrinas, renais e psiquiátricas. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das sequelas pós-aguda da COVID-19 podem ser explicados por efeito direto do vírus, por exemplo: resposta imune hiperinflamatória, autoimunidade, neurotropismo.<sup>74,75</sup> Foi observado que milhares de indivíduos apresentaram diversos sintomas cardiopulmonares como fadiga, dispneia, falta de ar, palpitações, dor no peito e aperto no peito e edema nos membros inferiores persistente >4 semanas após recuperação do COVID-

19.<sup>4,76-80</sup>

A prevalência relatada de sintomas persistentes pós COVID-19 variou entre e dentro de muitos países: Reino Unido 1,6-71%<sup>81,82</sup>, Alemanha 35-77%<sup>20,83</sup>, China 49-76%<sup>26</sup>, Índia 22%<sup>84,85</sup>, Bangladesh 16-46%<sup>86,87</sup>, Itália 5-51%<sup>88,89</sup>, EUA 16-53%.<sup>90,91</sup> Em uma busca na literatura pesquisada, nenhum estudo contendo dados sobre a COVID longa em brasileiros foi encontrada, suscitando estudos.

Estudos de coortes retrospectivas descobriram uma variedade de sequelas pós COVID-19 em sobreviventes da pandemia.<sup>26,76,89</sup> Estudo anterior relatou que até 68,7% dos indivíduos não hospitalizados apresentaram sequelas pós-aguda da COVID-19 30 dias pós-infecção. Os sintomas persistentes mais comuns foram fadiga (37,5%) e falta de ar (37,5%).<sup>92</sup> Outro estudo observou que em indivíduos não hospitalizados os sintomas agudos persistentes foram fadiga e dor de cabeça.<sup>93,94</sup> Em uma coorte italiana, 55% dos sobreviventes da COVID-19 apresentaram sintomas persistentes como fadiga, dispneia e dor no peito.<sup>76</sup> Além disso, outros sintomas podem ser observados como palpitações, dispneia, inchaço nos membros inferiores, dor nas articulações, tosse, alteração do olfato, paladar, perda de memória e ansiedade.<sup>80, 95,96</sup> Em se tratando de pacientes hospitalizados, recuperados da COVID-19 estudos epidemiológicos relataram que até 80% apresentaram, pelo menos, um sintoma persistente como fadiga, fraqueza muscular e insônia 2 a 6 meses após o início da doença.<sup>26,76</sup> Outro estudo com pacientes pós-hospitalização da COVID-19 mostrou que 70% dos indivíduos relataram sintomas persistentes cinco meses após a alta.<sup>82</sup>

### **Gestão do COVID longo**

O gerenciamento e o cuidado de indivíduos com os sintomas da COVID Longo deixada pela infecção por SARS-CoV-2 ainda são discutidos pela comunidade científica podendo tornar um fardo para os sistemas de saúde. Acredita-se que a persistência dos sintomas possa impactar na qualidade de vida dessa população, necessitando de ajuda para atividades de vida diária como uma caminhada, cuidar da casa, alimentar-se etc., uma vez que sentem reduzida a sua própria autonomia. Para esses pacientes, uma abordagem de reabilitação é eficaz.<sup>97</sup> A atenção à saúde cardiopulmonar e a identificação precoce e o gerenciamento ideal dos fatores de risco e doenças cardiovasculares são essenciais para a saúde de longo prazo dos indivíduos com COVID Longo e para uma perspectiva mais ampla da saúde da população idosa.

Embora atualmente não existam tratamentos eficazes para COVID Longo sugere-se



que os afetados com sintomatologia prolongada devem passar por uma avaliação clínica a fim de rastrear rapidamente os sintomas e receber acompanhamentos médico.<sup>98</sup> São sugeridos em alguns estudos de COVID Longo certos exames complementares como ressonância magnética para detectar comprometimento cardiovascular,<sup>99</sup> eletrocardiogramas como indicativo de lesão cardíaca,<sup>100</sup> e ressonância magnética hiperpolarizada para detectar anormalidades nas trocas gasosas pulmonares.<sup>101</sup> Além disso, é recomendada pela OMS a imunização para COVID-19, pois, seu efeito pode prevenir a condição pós COVID-19, também previne a forma mais grave e morte por COVID-19.<sup>98</sup> Dessa forma, sugere-se que alguns passos podem ser importantes para gerenciar os sintomas do COVID Longo como 1º rastreamento de pacientes com sintomas persistentes, 2º exames complementares, 3º acompanhamento clínico e 4º tratamento farmacológico e não farmacológico. Sendo assim, o COVID Longo parece ser uma doença multissistêmica e seu gerenciamento suscita estudos clínicos que disponham de informações importantes para o tratamento do COVID Longo.<sup>102</sup>

#### 2.4. ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

O envelhecimento populacional é um processo natural que ocorre ao longo da vida.<sup>103</sup> Esse fenômeno de dimensão global é caracterizado pelas mudanças físicas, biológicas, psíquicas e sociais.<sup>104</sup> De acordo com a OMS, a população mundial com 60 anos ou mais estará em torno de dois bilhões de pessoas em 2050, contra 900 milhões em 2015, das quais 80% viverão em países de renda baixa e média.<sup>105</sup> Diante dessa tendência, os mecanismos do envelhecimento humano estão sendo urgentemente debatidos e investigados em instituições de pesquisa em todo o mundo.<sup>106</sup> Esse cenário tem exigido adaptação nos sistemas de saúde pública em países de diferentes condições econômicas.<sup>107</sup> Ainda, os impactos do investimento em saúde e do envelhecimento populacional no crescimento econômico podem enfraquecer-se mutuamente.<sup>108</sup>

Embora o avançar da idade não seja sinônimo de doença, evidências aglomeradas na literatura sustentam o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) com o avançar da idade.<sup>109-111</sup> Nesse contexto, comportamentos incorporados no estilo de vida que predizem um envelhecimento bem-sucedido são importantes para a compreensão do envelhecimento saudável, intervenções e prevenções.<sup>112</sup> Vários comportamentos incorporados no estilo de vida como a má alimentação, inatividade física, consumo de álcool e tabaco e obesidade têm sido consistentemente associados a resultados de

saúde negativos únicos, como doenças crônicas, incapacidade ou mortalidade prematura.<sup>113,114</sup>

As DCNT junto com a pandemia da COVID-19 tornaram o cenário epidemiológico ainda mais desafiador para saúde pública nos últimos três anos. A Síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada pela infecção do SARS-CoV-2 atingiu a população de todas as idades, principalmente as pessoas idosas tornando-se mais vulneráveis para complicações graves com o resultado do COVID-19.<sup>2</sup> Sabatino et al., (2020)<sup>115</sup> ressaltaram que os idosos que apresentam comorbidade pré-existentes como DCV, doenças endócrinas, doenças respiratórias crônicas correm risco de doença grave do COVID-19.

Estudo epidemiológico mostrou que 31% dos estadunidenses infectados pelo SARS-CoV-2 tinham 65 anos ou mais, enquanto 4 a 11% dos idosos entre 65 e 84 foram a óbito por consequência da covid-19. Porém, observou-se um aumento nesse número após os 85 anos de idade, cujo percentual elevou-se para 10-27%.<sup>116</sup> Estudo conduzido na China mostrou que 50% dos óbitos por covid-19 ocorreram em idosos com 70 anos ou mais e, 22% na taxa de letalidade naqueles com mais de 80 anos de idade.<sup>117</sup>

Não bastasse o grande número de infectados e mortes por COVID-19, milhares de sobreviventes experimentam hoje pelo menos uma seqüela pós-aguda da COVID-19.<sup>118</sup> Resultados de uma revisão sistemática mostram que 80% dos pacientes infectados pelo SARS-Cov-2 desenvolveram um ou mais sintomas pós COVID-19. Os sintomas persistentes pós-aguda da COVID-19 mais comumente relatados têm sido a fadiga e dispneia.<sup>119</sup> Esse número parece aumentar conforme a idade. Por exemplo, 47% da população com idade acima de 50 anos, recuperados da doença, tiveram a saúde habitual comprometida comparada aos indivíduos entre 18 e 34 anos.<sup>120</sup> Outro estudo revelou que 10% dos adultos na faixa etária de 18 a 49 anos apresentaram pelo menos um sintoma pós COVID-19, e o percentual chegou à o 22% naqueles com mais de 70 anos.<sup>121</sup> Os resultados também mostraram que os sintomas persistentes pós COVID-19 são mais prevalentes em mulheres com idade entre 50-60 anos em comparação com os homens.<sup>121</sup>

O envelhecimento está precisamente relacionado às respostas imunológicas que serão ativadas diante de uma infecção. Nos idosos, há um deterioramento no sistema de defesa e um comprometimento na imunidade inata e adaptativa.<sup>122</sup> Entre os idosos, Luporini et al. (2020)<sup>123</sup> destacaram que a liberação de mediadores inflamatórios e o aumento das citocinas, associados a baixa imunidade, podem agravar o quadro clínico dos idosos infectados com SARS-CoV-2. Os mesmos autores destacaram que os idosos com comorbidades pré-existentes devem ser consideradas, pois, também contribuem para maior exposição à gravidade. Os autores ainda destacaram que as comorbidades pré-existentes em idosos devem

ser consideradas, pois elas contribuem para a maior exposição à gravidade da COVID-19.

A fisiopatologia da covid-19 em idosos parece bem esclarecida no campo científico e médico, porém, os caminhos que levam as sequelas pós COVID-19 ainda permanecem obscuros. Diante da literatura evidenciada, acredita-se que os idosos são mais vulneráveis à gravidade pela doença, ainda mais quando há presença de comorbidade pré-existentes. No entanto, é preciso que novos estudos foquem também nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas sequelas pós COVID-19 nesse subgrupo populacional.

## 2.5. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

### **Hipertensão Arterial**

A hipertensão arterial (HA) é definida como pressão arterial sistólica (PAS) igual ou maior que 140 mmHg e ou/ pressão arterial diastólica (PAD) igual ou maior que 90 mmHg cronicamente elevada.<sup>124</sup> A HA ocorre por consequência da resistência vascular periférica elevada, diminuindo a capacidade de contrair e dilatar, consequentemente deixando as artérias de grande, médio e pequeno calibre expostas a lesões.<sup>125</sup> Além disso, a HA leva a alterações funcionais em órgãos-alvo como coração, encéfalo e rins, aumentando o risco do desenvolvimento de DCV.<sup>124</sup>

A HA é um fator de risco cardiovascular que tende a aumentar com a idade, atingindo principalmente a população idosa.<sup>126</sup> Esse importante fator de risco cardiovascular contribui para morbimortalidade cardiovascular em idosos, aumenta o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença renal e insuficiência cardíaca (IC).<sup>127</sup> Ademais, idosos hipertensos com DCV tendem a ter uma pior qualidade de vida comparada aos idosos somente com hipertensão.<sup>128</sup> Dessa forma, é indispensável o tratamento e controle da HA, bem como o controle dos fatores de risco modificáveis como tabagismo, álcool, dieta e inatividade física que favorecem o desenvolvimento da hipertensão.<sup>124</sup>

Em relação à epidemiologia da HA, estima-se que até 2025 a prevalência chegue em 1,50 bilhões, globalmente.<sup>129</sup> Resultados do estudo PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) mostraram que de 142.042 indivíduos residentes em países de desenvolvimento econômico baixo, médio e alto 57.840 apresentavam HA.<sup>130</sup> Resultados de uma revisão sistemática mostraram que na América Latina e o Caribe foram às regiões com maior índice 39,1% de HA.<sup>131</sup> No Brasil, aproximadamente 32,5% dos adultos e 65% dos idosos apresentam a PA maior ou igual que 140 por 90 mmHg.<sup>132</sup> Outra pesquisa brasileira, o

“Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto” (ELSA-Brasil), mostrou que entre 15.000 pessoas, de seis capitais brasileiras a prevalência de HA foi 35,8%.<sup>133</sup>

Em 2020, no início da pandemia do COVID-19, a HA foi associada ao aumento do risco de infecção por SARS-CoV-2, bem como piores desfechos de saúde.<sup>134</sup> Estudo anterior revelou que pacientes com comorbidade pré-existentes como a HA tinham o risco de serem hospitalizados devido a complicações associadas à infecção por SARS-CoV-2.<sup>135</sup> Além disso, 48% de pacientes falecidos, infectados pelo SARS-CoV-2 apresentavam HA.<sup>136</sup> No entanto, a falta de controle da PA em pacientes com COVID-19 foi associada com resultados adversos.<sup>134</sup> Dessa forma, acredita-se que a HA é um fator de risco importante para desfechos de saúde ruins, incluindo o desenvolvimento da COVID-19 e suas complicações.

## **Diabetes Mellitus**

É caracterizada como um distúrbio metabólico de etiologia heterogêneo que apresenta em comum à hiperglicemia persistente e falhas no metabolismo de carboidrato, proteínas e gordura, decorrente da deficiência e/ou defeitos na produção e ação da insulina, ou em ambos os mecanismos.<sup>137</sup> O Diabetes Mellitus (DM) é considerado uma epidemia global crescente, com estimativas de 463 milhões de portadores com a doença na faixa etária de 20 a 79 anos.<sup>138,139</sup> A hiperglicemia persistente pode levar a complicações em longo prazo, destacando-se a disfunção e falência de órgãos-alvo como rins, olhos, coração e vasos sanguíneos, aumentando a taxa de mortalidade.<sup>139</sup>

O DM possui algumas classes clínicas baseada na sua etiologia: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus gestacional.<sup>137</sup> O DM tipo 1 é caracterizado pela destruição de células betapancreáticas causado pelo processo autoimune, levando a deficiência da insulina.<sup>140</sup> O DM tipo 2 é o mais frequente, correspondendo de 80% a 90% dos casos, sendo considerado uma epidemia.<sup>141</sup> Essa classe ocorre quando há defeitos na ação e secreção da insulina causando altos índices de glicose circulante.<sup>137</sup> O diagnóstico de DM é dado com base nos seguintes critérios: 1) Teste de tolerância oral à glicose (TOTG) 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose maior que 200mg/dl; 2) Glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl; 3) Sintomas de poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada; 4) Hemoglobina glicada (HbA1C) maior ou igual 6,5%.<sup>140</sup>

O DM é uma DCNT de prevalência global alarmante, atingindo os países de baixa, média e alta renda. Estima-se que até 2030, haverá mais de 578 milhões de pessoas portadoras de DM e 700 milhões até 2045. Em se tratando do Brasil, estima-se que 13 milhões de

peças são portadoras de DM, podendo chegar a 23 milhões até o ano de 2040.<sup>138</sup> Segundo o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) 5,5% do diagnóstico médico de diabetes em 2006 passou para 8,9% em 2015, um aumento de 61,8%.<sup>142,143</sup> Ainda, a prevalência de DM nas faixas etárias de 60-64, 65-74 e mais de 75 anos foram estimadas em 14,5%, 19,9% e 19,6%, respectivamente.<sup>144</sup> Já em 2019, estimaram-se cerca de 136 milhões de idosos diabéticos na faixa etária de 65-99 anos, globalmente.<sup>145</sup> Essa prevalência de DM na população idosa podem ser consequências de um estilo de vida não saudável como má alimentação e inatividade física na fase adulta alinhada ao processo natural de envelhecimento.<sup>104,145</sup> A doença não só impacta na qualidade de vida da população com DM, mas também afeta todo o sistema de saúde. Em 2014, no Brasil, um custo atribuído à doença foi estimado em 612 milhões de dólares, gastos com testes para diagnósticos da doença, tratamentos de complicações decorrentes da DM e medicações para o controle e tratamento.<sup>146,147</sup> Além disso, aproximadamente 20% das hospitalizações de pessoas com DM são consequências de lesões nos membros inferiores.<sup>148</sup>

As complicações de curto ou longo prazo classificadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares levam a retinopatia, nefropatia, neuropatia diabética, complicações cardiovasculares e cerebrovasculares, consequentemente comprometem a funcionalidade na população idosa.<sup>139,149-152</sup> Essas complicações favorecem o comprometimento físico, declínio cognitivo, cegueiras e amputações afetando negativamente o desempenho das atividades cotidianas autônomas.<sup>150</sup>

Estudos prévios também observaram associações diretamente proporcionais do DM com os piores desfechos clínicos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.<sup>153,154</sup> Os achados sugerem que a infecção pelo SARS-CoV-2 predispõe os indivíduos à hiperglicemia de forma aguda prejudicando a parede vascular levando a estresse oxidativo, disfunção endotelial e à desregulação do metabolismo da glicose.<sup>155,156</sup> Pacientes diabéticos, infectados por SARS-CoV-2 têm risco aumentado de complicações trombóticas e morte uma vez que a hiperglicemia leva a vasoconstrição e formação de trombos, aumentando o risco vascular.<sup>157,158</sup> Atrelado a esse contexto, os idosos com idade de 65 anos ou mais parecem carregar o maior fardo da COVID-19 comparado a população mais jovem.<sup>159</sup> Além da idade, a gravidade da doença parece aumentar quando há presença de comorbidade como, por exemplo, o DM 2.<sup>160</sup> Resultado de uma coorte retrospectiva mostrou que os idosos diabéticos tiveram risco de 79% de desenvolver casos graves quando comparado aos idosos não diabéticos.<sup>161</sup>

É importante que o rastreamento precoce, intervenções farmacológicas e mudanças de

estilo de vida relacionadas aos hábitos alimentares e a prática de atividade física façam parte do tratamento e controle do DM, pois, são os maiores aliados para o bem-estar da população diabética. Dessa forma, estratégias educacionais e acompanhamento por equipe multidisciplinar devem ser voltados para a saúde dos diabéticos para garantir uma qualidade de vida.<sup>139,162,163</sup>

## **Obesidade**

A obesidade é uma DCNT e um dos principais fatores de risco cardiovasculares de maior problema de saúde pública mundialmente.<sup>163</sup> Ela é vista como uma doença de causa multifatorial que leva ao acúmulo de gordura corporal excessivo que ameaça a saúde da população.<sup>164,165</sup> Em 2014, mais de 1,9 bilhões de pessoas estavam com sobrepeso e, desses, mais de 600 milhões foram diagnosticadas com obesidade e, as estimativas para 2025 sugerem que 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões com obesidade.<sup>166</sup>

O número de pessoas com obesidade dobrou consideravelmente em mais de 70 países.<sup>167</sup> Estudo conduzido em países Europeus mostrou que quase a metade dos participantes 41,8% relataram estar acima do peso e 12,6% com obesidade. Os países com maior prevalência de obesidade foram Grécia 19,7% e Romênia 21,1%.<sup>168</sup> Segundo a Pesquisa Mundial de Saúde do Reino da Arábia Saudita de 2019, foi revelado que 38% de adultos estavam com sobrepeso e 20% com obesidade.<sup>169</sup> No Brasil, dados do VIGITEL (2016) revelaram que 53,8% da população brasileira investigada – pessoas maiores de 18 anos de idade - estava com sobrepeso, e 18,9% com obesidade. Os dados mostram que no Brasil a proporção de indivíduos com sobrepeso passou de 42,6% para 53,8%, e a obesidade inclinou de 11,8% para 18,9% entre os anos de 2006 e 2016.<sup>170,171</sup> Em se tratando da população idosa, a prevalência de obesidade foi observada em alguns estudos. Resultado do Relatório Nacional de Monitoramento Físico de 2014, 13,9% de idosos chineses estavam com obesidade.<sup>172</sup> Outro estudo, realizado na Malásia, em 2015, que buscou explorar a saúde da população, revelou uma prevalência de obesidade de 30,2% entre os idosos.<sup>173</sup> No Brasil, dados do VIGITEL 2017, 20,3% dos idosos com mais de 65 anos ou mais apresentaram obesidade.<sup>174</sup>

A classificação de excesso de peso é definida com base no índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup>; o sobrepeso como IMC maior ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup> e menor que 30 kg/m<sup>2</sup> e obesidade como IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. O IMC é a medida de nível populacional mais usada em estudos epidemiológicos, pois é de baixo custo e fácil aplicação.

A classificação da obesidade é estratificada em graus: obesidade grau I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade grau II (35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade grau III (IMC igual ou está acima de 40kg/m<sup>2</sup>).<sup>175</sup> O cálculo para o excesso de peso é feito usando a seguinte fórmula: peso (em quilogramas) dividido pelo quadrado da estatura (em metros).<sup>176</sup> Além do método simples para verificar o excesso de peso, a obesidade também pode ser diagnosticada pelos métodos da absorciometria radiológica de feixe duplo (Dual-Energy x ray Absorptometry – DEXA), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TG).<sup>177</sup>

O aumento da prevalência de obesidade no mundo é alarmante, e isso é motivo de preocupação, uma vez que a obesidade está relacionada a diversas DCNT como HA, DM 2, dislipidemia, doença arterial coronária (DAC), insuficiência cardíaca (IC), doenças cerebrovasculares entre outras.<sup>163</sup> Em 2017, as DCV foram responsáveis por mais de 17 milhões de mortes mundialmente, nesse mesmo ano no Brasil estimou-se 50 mil mortes, acredita-se que 80% das DCV sejam evitáveis com mudanças no estilo de vida.<sup>178-180</sup> Além disso, indivíduos com obesidade têm mais risco de desenvolver uma doença coronariana comparada com aqueles com peso adequado IMC maior ou igual a 18,5 e menor que 25,0.<sup>181</sup>

A pandemia do COVID-19 acendeu alerta dos especialistas para as comorbidades pré-existentes dentre elas a obesidade. Ela foi responsável por desfecho de saúde ruim em pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 levando a um maior risco de hospitalização, internação em UTI e mortes.<sup>182</sup> A idade mais avançada é um dos fatores de risco que contribuem para a gravidade da COVID-19, ainda mais quando há presença de comorbidade pré-existentes. Chen et al., (2020)<sup>183</sup> revelaram que o quadro clínico mais grave foi visto em idosos com obesidade e DM. Uma metanálise mostrou que a os idosos, principalmente aqueles com obesidade foi associada a um risco aumentado de mortalidade entre pacientes com COVID-19.<sup>184</sup>

Esse risco pode estar associado à hiperglicemia crônica e alterações metabólicas que exacerbam a gravidez da infecção pelo SARS-CoV-2.<sup>185-187</sup> O paciente com obesidade tem um risco aumentado para a COVID-19 uma vez que o tecido adiposo pode armazenar o vírus SARS-CoV-2, pois, os adipócitos expressam ACE2 e TMPRSS2 favorecendo a replicação do vírus.<sup>188</sup> Além disso, a um número aumentado de macrófagos no tecido adiposo em indivíduos com obesidade expressam enzima conversora de angiotensina 2 ACE2 virando alvo de infecção viral, levando a piora da situação inflamatória.<sup>188</sup>

## **Hipercolesterolemia**

A hipercolesterolemia é um dos principais fatores de risco para doenças cardíacas

coronárias, sendo a principal causa de morte nos países desenvolvidos.<sup>189</sup> O estilo de vida moderno tem uma relação com os desequilíbrios no metabolismo lipídicos, pois os níveis elevados de colesterol plasmático tendem a serem maiores na população das regiões urbanas do que das regiões rurais.<sup>190,191</sup> O acúmulo excessivo de colesterol leva a formação de placas volumosas de gordura que podem se romper e diminuir o fluxo de sangue e, conseqüentemente, formar coágulos que podem obstruir as artérias causando infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral.<sup>192</sup>

Segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemia o diagnóstico clínico da hipercolesterolemia é considerado a elevação isolada de low density lipoprotein (LDL) > 160 mg/dl e que a concentração de colesterol plasmático > 240 mg/dl é considerada um fator de risco para DCV.<sup>193</sup> Além do consumo excessivo de alimentos hipercalóricos e ricos em colesterol, a hipercolesterolemia pode desenvolver-se por condições genéticas capazes de modificar proteínas importantes no metabolismo do lipídeo.<sup>193</sup>

A dosagem do LDL-C é um dos passos mais importante para o rastreamento do risco cardiovascular e tratamento da dislipidemia.<sup>194,195</sup> Ensaios clínicos mostraram que para cada redução de 39,7 mg/dl na concentração de LDL-C, há um declínio proporcional de 25% na frequência de eventos cardiovasculares a partir do primeiro ano após início do uso de estatinas.<sup>196,197</sup> Estudos anteriores evidenciaram que a associação entre LDL e DAC é independente da presença de outros fatores de risco, e que metas terapêuticas para a redução do LDL mostraram que a redução do risco DAC é proporcional à redução absoluta da contração do colesterol LDL.<sup>197,198</sup>

O consumo excessivo de colesterol proveniente da dieta, junto com sedentarismo e tabagismo contribui para o desequilíbrio no metabolismo de lipoproteínas, levando ao desenvolvimento de hipercolesterolemia e conseqüentemente aumentando a prevalência de DAC em todo o mundo.<sup>199,200</sup> Estima-se que em todo o mundo mais de 9 milhões de pessoas morreram em consequência da DAC entre os anos 1990 a 2017.<sup>201</sup> No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, a prevalência de diagnóstico de colesterol alto foi 15,1% nas mulheres e 9,7% nos homens, apontando que mulheres tem probabilidade 60% maior de diagnóstico de colesterol alto do que os homens.<sup>202</sup>

Vários fatores de risco para DCV foram associados ao risco de complicações quando infectados pela COVID-10. A hipercolesterolemia é um fator de risco que está diretamente relacionado ao mecanismo de infecção do SARS-CoV-2, via fusão de membrana, endocitose, migração e outros processos.<sup>203,204</sup> A concentração elevada de colesterol está associada ao risco de DCV em idosos<sup>205</sup>, conseqüentemente, a DCV confirmada é um fator prognóstico



para gravidade e mortalidade da COVID-19.<sup>206</sup> Sugere-se que eventos tromboembólicos possam surgir por consequência do aumento da lipoproteína (a) durante o percurso da doença, podendo induzir a formação de lesões ateroscleróticas.<sup>207,208</sup> No entanto, pacientes com COVID-19 têm alto risco de DCV incidentes como miocardite, IC, distúrbios tromboembólicos e DCI.<sup>209</sup>

### **Doença Renal Crônica**

A doença renal crônica (DRC) é um fator de risco independente para DCV, considerada um sério problema de saúde pública que acomete a população mundial.<sup>210,211</sup> Considera-se DCR a perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina) e seu diagnóstico é dado a qualquer indivíduo que apresentar taxa de filtração glomerular (TFG)  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ou a  $\text{TFG} > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  associada a pelo menos um marcador de dano renal há pelo menos 3 meses.<sup>212,213</sup> Sua incidência aumenta conforme a idade, e cerca de 38% da população estimada com DRC tem  $> 65$  anos de idade.<sup>214</sup>

Geralmente, na sua fase mais avançada da DRC, ocorrem alterações estruturais e funcionais do sistema cardiovascular como HA, miocardiopatia, IC e calcificação vascular, doença coronariana.<sup>215,216</sup> Além disso, alterações endócrinas e metabólicas como a hiperglicemia, dislipidemia, resistência à insulina são vistas em pacientes com DRC.<sup>217</sup> Dessa forma, é importante que a DRC seja identificada, monitorada e tratada nos serviços de saúde, pois resulta na morbimortalidade das pessoas acometidas.<sup>210,218</sup>

A prevalência e incidência da DRC têm aumentado mundialmente, observando-se em 2017 mais de 800 milhões de pessoas com DRC.<sup>219</sup> Entre os anos 1980 e 2017, o estudo Global Burden of Disease (GBD), estimou que mais de 1 milhão de pessoas morreram de DRC, considerado um dos maiores aumentos entre as principais causas de morte.<sup>220</sup> No Brasil, o número de pacientes em tratamento dialítico dobrou nos últimos 20 anos. Foi observado entre os anos de 1994 a 2004 um total de 59.153 pacientes, em 2018 mais de 123 mil pacientes.<sup>221-223</sup> Em 2020, o número total de pacientes em tratamento dialítico no país foi de 144.779, desses 92,6% estavam em hemodiálise (HD), 7,4% em diálise peritoneal (DP) e 23% estavam na lista de espera para transplante.<sup>223</sup> Estima-se que até 2040 a DRC se torne a quinta principal causa de morte em todo o mundo.<sup>225</sup> Essa prevalência mundial da DRC está atrelado ao envelhecimento populacional e dos fatores de risco como HA, obesidade e DM.<sup>226</sup>

A DRC permanece como um dos fatores de risco mais prevalentes para COVID-19

grave.<sup>227</sup> Estudos anteriores revelaram que pacientes com DRC, infectados por SARS-CoV-2 têm maior risco para hospitalização em comparação com aqueles sem DRC.<sup>228,229</sup> Além disso, pacientes com COVID-19 e DRC correm o risco de internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade.<sup>230</sup> Uma revisão sistemática com meta-análise revelou que idosos com menos de 70 anos tiveram uma taxa de mortalidade maior do que aqueles com 70 anos ou mais.<sup>10</sup> Ademais pacientes em tratamento dialítico têm o risco aumentado para as complicações decorrentes da COVID-19, evoluindo até mesmo para desfechos ruins graves.<sup>231-233</sup>

## **Tabagismo**

Dentre os fatores de riscos cardiovasculares que também se destaca devido à sua importância é o tabagismo. O consumo de tabaco leva a múltiplas DCNT como doenças pulmonares, câncer de pulmão e DCV.<sup>234</sup> Em 2017, 10% dos adultos brasileiros eram fumantes, e desses, 2,6% fumavam mais de 20 cigarros por dia.<sup>235</sup> O tabagismo afeta negativamente a saúde cardiovascular por meio de vários mecanismos, dentre eles, o descontrole da PA, patogênese da DAC, vasoconstrição e vasodilatação de artérias coronárias, baixa disponibilidade de óxido nítrico e a promoção da aterosclerose.<sup>236,237</sup>

Dados epidemiológicos ressaltam que o tabagismo mata aproximadamente, seis milhões de pessoas por ano no mundo, mais de um milhão nas Américas, estimando-se que até 2030 mais de oito milhões de pessoas morrerão por consequências do uso do tabaco.<sup>238</sup> Em 2015, no Brasil, o tabagismo foi responsável por 156.337 mortes, 4,2 milhões de anos de vida perdidos, 229.071 infartos agudos do miocárdio, 59.509 derrames e 77.500 diagnósticos de câncer.<sup>239</sup>

Estudo anterior mostrou que 32,7% dos homens e 6,62% das mulheres são tabagistas no mundo, e que esse hábito de vida esteja relacionado com baixo nível socioeconômico.<sup>240,241</sup> De 2006 para 2018 a prevalência da tabagismo declinou de 19,5% para 12,1% nos homens, e de 12,4% para 6,9% entre as mulheres.<sup>242</sup> Mesmo observando-se um declínio no consumo de tabaco ao longo dos últimos, provavelmente como consequências positivas de políticas de controle do tabaco, mais de 7% idosos com 65 anos ou mais ainda declararam-se fumantes em 2017.<sup>235,243</sup> Resultados de um estudo anterior apontaram que o hábito de fumar foi associado ao risco aumentado de distúrbios glicêmicos, hipertensão e risco para DCV nos homens. O mesmo estudo revelou que, entre as mulheres, o risco de doença renal crônica aumentou 5,74

vezes.<sup>244</sup>

Além dos desfechos negativos causados pelo uso do tabaco, alguns estudos revelaram que o tabagismo está associado de forma mais grave da infecção pelo SARS-CoV-2.<sup>245,246</sup> Hipotetiza-se que fumar induz lesão pulmonar substancial. Além disso, substâncias presentes na fumaça danificam o epitélio pulmonar, bem como o endotélio vascular pulmonar.<sup>247</sup> Curiosamente, uma coorte retrospectiva mostrou que fumantes atuais e ex-fumantes apresentaram menor risco de infecção por SARS-CoV-2 do que nunca fumou.<sup>248</sup> Tais informações sugerem que os mecanismos entre o tabagismo e a infecção por SARS-CoV-2 não são claros, suscitando mais estudos.

### 3. JUSTIFICATIVA

Mais de dois anos desde o seu surgimento, a doença COVID-19 ainda está se destacando com uma escassez de opções de tratamento.<sup>118</sup> Para aumentar esse fardo, um subconjunto considerável de pacientes que se recuperaram da infecção aguda por COVID-19 relataram sintomas persistentes, levando a incapacidade significativa e comprometimento de suas atividades de vida diária.<sup>4</sup> Considera-se que esses pacientes sofram com sequelas pós-infecção pela COVID-19, as quais também podem ser denominadas de sequelas de longo prazo.<sup>43</sup>

Alguns estudos investigaram sequelas na fase pós-aguda do COVID-19; no entanto, a maioria foi limitada a indivíduos hospitalizados (que representam a minoria de pessoas com COVID-19), e todos tiveram uma curta duração de acompanhamento e uma seleção restrita de desfechos cardiovasculares.<sup>6,16,25-27</sup> Dessa forma, a ocorrência de sequelas de longo prazo suscita mais estudos, uma vez que a literatura acerca da temática é limitada.

Em adultos (com 50 anos ou menos) de diversos países do mundo apresentaram uma variedade de sequelas após a recuperação da COVID-19 perdurando meses.<sup>97</sup> Os idosos, além de constituírem o grupo de risco para a COVID-19<sup>3</sup>, podem também se diferenciar em relação à apresentação de sequelas em longo prazo. Contudo, esse subgrupo da população parece não ter chamado tanto a atenção dos estudiosos dispostos em rastrear as sequelas de longo prazo pós COVID-19<sup>4</sup>, deixando em aberto lacunas importantes que precisam ser preenchidas.

Além de os idosos fazerem parte do grupo de risco aumentado para mortalidade pela COVID-19, eles também apresentam dificuldades na recuperação e, portanto, as sequelas de longo prazo persistentes nesse grupo precisam fazer das ações implementadas para vencer a pandemia e seus efeitos adversos.<sup>98</sup> Em um grande estudo observacional com mais de 1600 idosos, 76% relataram sequelas de longa duração.<sup>26</sup> Em outro levantamento com 2444 idosos, cerca de 45,0% relataram ter, pelo menos, uma sequela após um ano de acompanhamento e aqueles com idade avançada estiveram mais suscetíveis a apresentar três sequelas.<sup>27</sup>

Observa-se, ainda, que idosos que apresentam fatores riscos cardiovasculares tais como hipertensão, diabetes mellitus, doença renal crônica, obesidade e tabagismo têm mais chances de mortalidade pela forma grave da COVID-19.<sup>9-11</sup> Contudo, é muito provável que esses fatores também estejam associados às sequelas de longo prazo, o que ainda não foi investigado e não há evidências disponíveis acerca do rastreamento de quaisquer sequelas em idosos após a recuperação da COVID-19 no Brasil.

De acordo com as informações disponíveis no setor de informações epidemiológica da

Secretária Estadual de Roraima até a presente data, 154.748 pessoas foram infectadas pela COVID-19 em todo estado. Esses dados demonstram que muitos idosos foram acometidos pela COVID-19 e podem apresentar uma ou mais morbidades dificultando a recuperação da doença e aumentando o risco de sequelas de longo prazo.

Na literatura pesquisada, nenhum estudo com idosos brasileiros foi encontrado tentando rastrear as sequelas pós COVID-19, o que significa que pouco se sabe sobre essa ocorrência em idosos. Dessa forma, esse pode ser o primeiro estudo a investigar os fatores cardiovasculares associados à ocorrência de sequelas, tornando a presente pesquisa ainda mais relevante. Essa pesquisa é importante para a literatura global que ainda carece de informações, e para o Brasil que ainda dispõe de poucas informações sobre a COVID-19 em idosos brasileiros. Nesse sentido, as informações sobre as sequelas nos idosos do estado de Roraima se configuram como extremamente relevantes uma vez que agregarão ao conhecimento já adquirido sobre as consequências de longo da pandemia, especialmente em idosos.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo geral

- Analisar os sintomas do COVID Longo associados à infecção por COVID-19 e fatores de risco cardiovascular em idosos com dados cadastrados num sistema de controle interno do Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde de Roraima.

### 4.2. Objetivos específicos

- Estimar a prevalência de COVID Longo associadas à COVID-19 em idosos com dados cadastrados num sistema de controle interno do Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde de Roraima.
- Estimar a ocorrência dos fatores de risco cardiovascular pré-existentes nos idosos com dados cadastrados num sistema de controle interno do Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde de Roraima.
- Verificar a associação entre os sintomas do COVID Longo decorrentes da COVID-19 e os fatores de risco cardiovascular pré-existentes.

**5. ARTIGO**

## 6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo mostrou que em cada dez idosos seis apresentaram pelo menos uma seqüela pós-aguda da COVID-19 após os três meses de acompanhamento. As seqüelas mais prevalentes foram palpitações e aperto no peito. Os fatores de riscos cardiovascular mais frequentes nos idosos infectados pelos SARS-CoV-2 foram a hipertensão, hipercolesterolemia e o diabetes mellitus. Todos os fatores de risco cardiovascular aumentaram o risco de seqüelas pós-aguda da COVID-19 nos idosos investigados, destacando-se o diabetes mellitus, hipertensão e hipercolesterolemia.

Como visto ao longo desse trabalho, os idosos infectados pelo SARS-CoV-2 e com comorbidade pré-existent precisam da atenção redobrada na saúde, pois, é um grupo que carrega maior fardo da COVID-19. Diante disso, sugere-se que novos estudos investiguem os principais mecanismos envolvidos na relação entre os fatores de risco cardiovascular e seqüelas pós-aguda da COVID-19 em idosos. Além disso, intervenções farmacológicas e de estilo de vida deverão ser investigados em estudos futuros com foco nas seqüelas da COVID-19. Assim, será possível formular políticas públicas de saúde voltadas para o público geriátrico.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Munhoz RP, Pedroso JL, Nascimento FA, Almeida SMD, Barsottini OGP, Cardoso FEC, & Teive HAG, (2020). Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78, 290-300.
2. Covid, C. D. C., Team R, Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N., ... & Sauber-Schatz, E. (2020). Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*, 69(12), 343.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331497> Acesso em: 20.03.2022
4. Fang X, Ming C, Cen Y, Lin H, Zhan K, Yang S, ... & Ma X. (2022). Post-sequelae one year after hospital discharge among older COVID-19 patients: A multi-center prospective cohort study. *Journal of Infection*, 84(2), 179-186.
5. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, Iossa D, Ursi MP, ... & Galdieri N. (2021). Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(9), 1250-1261.
6. Al-Aly Z, Xie Y, & Bowe B. (2021). High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 594(7862), 259-264.
7. Di Toro A, Bozzani A, Tavazzi G, Urtis M, Giuliani L, Pizzoccheri R, ... & Arbustini E. (2021). Long COVID: long-term effects?. *European Heart Journal Supplements*, 23(Supplement\_E), E1-E5.
8. Chippa V, Aleem A, & Anjum F. (2021). Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome. COVID, Gemelli Against et al. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging clinical and experimental research*, p. 1, 2020.
9. Badawi A, & Ryoo SG. (2016). Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 49, 129-133.
10. Cai R, Zhang J, Zhu Y, Liu L, Liu Y, & He Q. (2021). Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 53, 1623-1629.
11. Yang J, Hu J, & Zhu C. (2021). Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 93(1), 257-261.
12. Bae S, Kim SR, Kim MN, Shim WJ, & Park SM. (2021). Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 107(5), 373-380.

13. Brazão M, & Nóbrega S. (2021). Complicações/Sequelas Pós-Infeção por SARS-CoV-2: Revisão da Literatura. *Medicina Interna*, 28(2), 184-194.
14. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, ... & Ma X. (2020). Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (albania NY)*, 12(13), 12493.
15. Li L, Fang X, Cheng L, Wang P, Li S, Yu H, ... & Ma X. (2021). Development and validation of a prognostic nomogram for predicting in-hospital mortality of COVID-19: a multicenter retrospective cohort study of 4086 cases in China. *Aging (Albany NY)*, 13(3), 3176.
16. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, ... & Writing Committee for the COMEBAC Study Group. (2021). Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *Jama*, 325(15), 1525-1534.
17. van Gassel RJ, Bels JL, Raafs A, van Bussel BC, van de Poll MC, Simons SO, ... & van Santen S. (2021). High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203(3), 371-374.
18. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Mentré F, Bachelet D, & Laouénan C. (2021). Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(7), 1041-e1.
19. Hua-Huy T, Lorut C, Aubourg F, Morbieu C, Marey J, Texereau J, ... & Dinh-Xuan AT. (2021). Persistent nasal inflammation 5 months after acute anosmia in patients with COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(10), 1319-1322.
20. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, ... & Merle U. (2022). Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clinical infectious diseases*, 74(7), 1191-1198.
21. EIROS, Rocio et al. Pericarditis and myocarditis long after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in health-care workers. 2020. Disponível em: <https://www.revespcardiol.org/en-pericardial-myocardial-involvement-after-sars-cov-2-avance-S1885585721003248> Acesso em: 22.03.2022
22. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, ... & Banerjee A. (2021). Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ open*, 11(3), e048391.
23. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, ... & Xia L. (2020). Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *Cardiovascular Imaging*, 13(11), 2330-2339.
24. Allegrante JP, Auld ME, & Natarajan S. (2020). Preventing COVID-19 and its sequela: "there is no magic bullet... it's just behaviors". *American journal of preventive medicine*, 59(2), 288-292.

25. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, & Prescott HC. (2021). Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Annals of internal medicine*, 174(4), 576-578.
26. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, ... & Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397(10270), 220-232.
27. Meije Y, Duarte-Borges A, Sanz X, Clemente M, Ribera A, Ortega L, ... & Vila A. (2021). Long-term outcomes of patients following hospitalization for coronavirus disease 2019: a prospective observational study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(8), 1151-1157.
28. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, & Siddique R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 24, 91-98.
29. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, & Cao JM. (2020). SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 587269.
30. Zhang J, Xiao T, Cai Y, & Chen B. (2021). Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Current opinion in virology*, 50, 173-182.
31. Arjmand B, Alavi-Moghadam S, Parhizkar Roudsari P, Rezaei-Tavirani M, Rahim F, Gilany K, ... & Larijani B. (2021). COVID-19 pathology on various organs and regenerative medicine and stem cell-based interventions. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 675310.
32. Patel KP, Vunnam SR, Patel PA, Krill KL, Korbitz PM, Gallagher JP., ... & Vunnam RR. (2020). Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39, 2005-2011.
33. Yang J, Chen X, Deng X, Chen Z, Gong H, Yan H, ... & Yu PH. (2020). Disease burden and clinical severity of the first pandemic wave of COVID-19 in Wuhan, China. *Nature communications*, 11(1), 5411.
34. Miller IF, Becker AD, Grenfell BT, & Metcalf CJE. (2020). Disease and healthcare burden of COVID-19 in the United States. *Nature Medicine*, 26(8), 1212-1217.
35. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, ... & Agha R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery*, 76, 71-76.
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Painel coronavírus: Covid-19. 02 mar. 2023c. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 02 mar. 2023.
37. James N, Menzies M, & Bondell H. (2022). Comparing the dynamics of COVID-19 infection and mortality in the United States, India, and Brazil. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 432, 133158.

38. WHO (The World Health Organization). Fonte: <https://covid19.who.int/>; Acesso em: 23 de Fevereiro de 2023.
39. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, ... & Zhong NS. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
40. D'amico F, Baumgart DC, Danese S, & Peyrin-Biroulet L. (2020). Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clinical Gastroenterology and hepatology*, 18(8), 1663-1672.
41. Aquino EM, Silveira IH, Pescarini JM, Aquino R, Souza-Filho JAD, Rocha ADS., ... & Lima RTDRS. (2020). Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: potential impacts and challenges in Brazil. *Ciencia & saude coletiva*, 25, 2423-2446.
42. Santos GN, Guedes MCC, da Rocha HDS, Goulart MCL, Bezerra FG, Pereira NMV, ... & Pereira FMV. (2022). Medidas de prevenção contra a covid-19 adotadas entre profissionais de saúde no contexto da pandemia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102547.
43. Busetto L, Bettini S, Fabris R, Serra R, Dal Pra C, Maffei P, ... & Vettor R. (2020). Obesity and COVID-19: an Italian snapshot. *Obesity*.
44. Yang J, Zheng Y, & Gou X. (2020). March 2020. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* [https://doi.org/10.1016/j.ijid, 17](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.037).
45. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, & Akbari A. (2020). Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Archives of academic emergency medicine*, 8(1)..
46. Dadras O, Shahrokhnia N, Borran S, Asadollahi-Amin A, & SeyedAlinaghi S. (2021). Factors associated with COVID-19 morbidity and mortality: a narrative review. *Journal of Iranian Medical Council*.
47. BRASIL, Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. 2020f. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/> . Acesso em: 23 Jan. 2023.
48. Posso M, Comas M, Román M, Domingo L, Louro J, González C, ... & Castells X. (2020). Comorbidities and mortality in patients with COVID-19 aged 60 years and older in a university hospital in Spain. *Archivos de bronconeumologia*, 56(11), 756.
49. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, ... & Cao B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
50. Zhou Z, Zhang M, Wang Y, Zheng F, Huang Y, Huang K, ... & Gong G. (2020). Clinical characteristics of older and younger patients infected with SARS-CoV-2. *Aging (Albany NY)*, 12(12), 11296.
51. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, ... & Shang Y. (2020). Clinical course and

outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The lancet respiratory medicine*, 8(5), 475-481.

52. Wang BX. (2020). Susceptibility and prognosis of COVID-19 patients with cardiovascular disease. *Open Heart*, 7(1), e001310.

53. Chen T, Wu DI, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, ... & Ning Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, 368.

54. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, & Song J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846-848.

55. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, & Wu JC. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 543-558.

56. Askin L, Tanrıverdi O, & Askin HS (2020). The effect of coronavirus disease 2019 on cardiovascular diseases. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 114, 817-822.

57. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, ... & Peng Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *jama*, 323(11), 1061-1069.

58. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, ... & Northwell COVID-19 Research Consortium. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, 323(20), 2052-2059.

59. Girão MMF, Paiva Coelho N, Barroso BS, & Gadelha MDSV. (2021). Perfil Epidemiológico dos Pacientes de SARS-COV-2 no Brasil. *Revista Multidisciplinar e Psicologia*. Disponível em:< <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/2605>>. Acesso em, 5.

60. Bezerra Pereira MP, Porto Sales AL, & de Santana de Souza Júnior X. (2020). Avanço da covid-19 no estado da paraíba e perfil dos pacientes que foram a óbito nos primeiros quarenta e cinco dias de casos registrados. *Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, 16.

61. dos Santos Caló R, de Assis JMV, Guenkka TM, Pires JCS, de Souza Andrade AC., & de Souza RAG. (2020). Perfil epidemiológico dos óbitos por Coronavírus (COVID-19) em Mato Grosso. *Saúde Coletiva* (Barueri), 10(56), 3044-3055.

62. Ramos RM. (2020). Análise do perfil epidemiológico dos óbitos por COVID-19 em Santa Catarina durante a pandemia de coronavírus até a 33ª semana epidemiológica do ano de 2020.

63. Galvão MHR, & Roncalli AG. (2021). Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23.

64. de Barros GM, & de Barros GM. (2020). COVID-19 no Nordeste brasileiro: características preliminares dos óbitos. *Research, Society and Development*, 9(11), e89291110166-e89291110166.
65. Hiscott J, Alexandridi M, Muscolini M, Tassone E, Palermo E, Soultsioti M, & Zevini A. (2020). The global impact of the coronavirus pandemic. *Cytokine & growth factor reviews*, 53, 1-9.
66. Dong E, Du H, & Gardner L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet infectious diseases*, 20(5), 533-534.
67. Dehingia N, & Raj A. (2021). Sex differences in COVID-19 case fatality: do we know enough?. *The Lancet Global Health*, 9(1), e14-e15.
68. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, ... & Schlagenhauf P. (2021). COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: a systematic review. *Travel medicine and infectious disease*, 40, 101995.
69. Garg M, Maralakunte M, Garg S, Dhooria S, Sehgal I, Bhalla AS, ... & Sandhu MS. (2021). The conundrum of 'long-COVID-19': a narrative review. *International journal of general medicine*, 2491-2506.
70. Shah W, Hillman T, Playford ED, & Hishmeh L. (2021). Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *bmj*, 372.
71. Mahase E. (2020). Covid-19: O que sabemos sobre "long covid"?. *bmj*, 370.
72. Callard F, & Perego E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social science & medicine*, 268, 113426. Outhoff, K. O. (2020). Sick and tired of COVID-19: long haulers and post viral (fatigue) syndromes. *South African General Practitioner*, 1(4), 132-134.
73. Mitrani RD, Dabas N, & Goldberger JJ. (2020). COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart rhythm*, 17(11), 1984-1990.
74. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, ... & Wan EY. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 27(4), 601-615.
75. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR., ... & Chinchilli, VM. (2021). Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA network open*, 4(10), e2128568-e2128568.
76. Carfi A, Bernabei R, & Landi F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama*, 324(6), 603-605.
77. Cheng D, Calderwood C, Skjellberg E, & Ainley A. (2021). Clinical characteristics and outcomes of adult patients admitted with COVID-19 in East London: a retrospective cohort analysis. *BMJ open respiratory research*, 8(1), e000813.
78. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, & Lim PB. (2021). Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management

strategies. *Clinical Medicine*, 21(1), e63.

79. Ludvigsson JF. (2021). Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatrica*, 110(3), 914-921.

80. Outhoff KO (2020). Sick and tired of COVID-19: long haulers and post viral (fatigue) syndromes. *South African General Practitioner*, 1(4), 132-134.

81. Whitaker, M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, ... & Elliott P. (2021). Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *Medrxiv*, 2021-06.

82. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, ... & Cairns P. (2021). Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(11), 1275-1287.

83. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, ... & Lehmann C. (2021). Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health-Europe*, 6, 100122.

84. Naik S, Halder SN, Soneja M, Mundadan NG, Garg P, Mittal A, ... & Wig N. (2021). Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. *Drug discoveries & therapeutics*, 15(5), 254-260.

85. Chopra N, Chowdhury M, Singh AK, Ma K, Kumar A, Ranjan P, ... & Wig N. (2021). Clinical predictors of long COVID-19 and phenotypes of mild COVID-19 at a tertiary care centre in India. *Drug discoveries & therapeutics*, 15(3), 156-161.

86. Mahmud R, Rahman MM, Rassel MA, Monayem FB, Sayeed SJB, Islam MS., & Islam M M. (2021). Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS One*, 16(4), e0249644.

87. Hossain MA, Hossain KA, Saunders K, Uddin Z, Walton LM, Raigangar V, ... & Jahid IK. (2021). Prevalence of long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective inception cohort study of COVID-19 survivors. *BMJ global health*, 6(12), e006838.

88. Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G, ... & Rizzi M. (2021). Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiology & Infection*, 149.

89. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppego P, Avanzi GC., ... & Pirisi M. (2021). Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA network open*, 4(1), e2036142-e2036142.

90. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, & Chu HY. (2021). Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA network open*, 4(2), e210830-e210830.

91. Hirschtick JL, Titus AR, Slocum E, Power LE, Hirschtick RE, Elliott MR., ... & Fleischer

- N. L. (2021). Population-based estimates of post-acute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection (PASC) prevalence and characteristics. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), 2055-2064.
92. Bell ML, Catalfamo, CJ, Farland LV, Ernst KC, Jacobs ET, Klimentidis YC., ... & Pogreba-Brown K. (2021). Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One*, 16(8), e0254347.
93. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, & Neubauer S. (2022). Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European heart journal*, 43(11), 1157-1172.
94. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, Nissen J, Cantwell L, Schwinn M, ... & Feldt-Rasmussen U. (2021). Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Scientific reports*, 11(1), 13153.
95. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, ... & TLC Study Group. (2021). Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 114(9), 428-442.
96. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, ... & Schlagenhauf P. (2021). COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: a systematic review. *Travel medicine and infectious disease*, 40, 101995.
97. Roca-Fernandez A, Wamil M, Telford A, Carapella V, Borlotti A, Monteiro D, Thomaidis-Brears H, Dennis A, Banerjee R, Robson MD, Lip GY. Cardiac impairment in Long Covid 1-year post SARS-CoV-2 infection. *European Heart Journal*. 2022 Oct;43(Supplement\_2):ehac544-219.
98. World Health Organization. WHO Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition – 16 December 2021. Available online at [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition?](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition?), Accessed date: 8 March 2023
99. Stavileci B, Özdemir E, Özdemir B, Ereren E, Cengiz M. De-novo development of fragmented QRS during a six-month follow-up period in patients with COVID-19 disease and its cardiac effects. *Journal of Electrocardiology*. 2022 May 1;72:44-8.
100. Grist JT, Collier GJ, Walters H, Kim M, Chen M, Abu Eid G, Laws A, Matthews V, Jacob K, Cross S, Eves A. Lung Abnormalities Detected with Hyperpolarized <sup>129</sup>Xe MRI in Patients with Long COVID. *Radiology*. 2022 Dec;305(3):709-17.
101. Greenhalgh, T., Knight, M., Buxton, M., & Husain, L. (2020). Management of post acute covid-19 in primary care. *bmj*, 370.
102. Antoniou, K. M., Vasarmidi, E., Russell, A. M., Andrejak, C., Crestani, B., Delcroix, M., ... & Spanevello, A. (2022). European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *European respiratory journal*, 60(2).
103. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Active ageing: A policy framework. World Health Organization, 2002.



104. Oliveira ATRD. (2016). Envelhecimento populacional e políticas públicas: desafios para o Brasil no século XXI. *Espaço e Economia. Revista brasileira de geografia econômica*, (8).
105. World Health Organization. (2018). Age-friendly environments in Europe: Indicators, monitoring and assessments (No. WHO/EURO: 2018-1088-40834-55192). World Health Organization. Regional Office for Europe.
106. Sander M, Oxlund B, Jespersen A, Krasnik A, Mortensen EL, Westendorp RGJ, & Rasmussen LJ. (2015). The challenges of human population ageing. *Age and ageing*, 44(2), 185-187.
107. Cristea M, Noja GG, Stefea P, & Sala AL. (2020). The impact of population aging and public health support on EU labor markets. *International journal of environmental research and public health*, 17(4), 1439.
108. YANG Yingzhu, ZHENG Rong, ZHAO Lexiang. Population aging, health investment and economic growth: Based on a cross-country panel data analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 4, p. 1801, 2021.
109. Lebrão ML. (2009). Epidemiologia do envelhecimento. *BIS. Boletim do Instituto de Saúde*, (47), 23-26.
110. Veras R. (2009). Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Revista de saúde pública*, 43, 548-554.
111. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, ... & Fratiglioni L. (2011). Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing research reviews*, 10(4), 430-439.
112. Bosnes I, Nordahl HM, Stordal E, Bosnes O, Myklebust TÅ, & Almkvist O. (2019). Lifestyle predictors of successful aging: A 20-year prospective HUNT study. *PloS one*, 14(7), e0219200.
113. Lafortune L, Martin S, Kelly S, Kuhn I, Remes O, Cowan A, & Brayne C. (2016). Behavioural risk factors in mid-life associated with successful ageing, disability, dementia and frailty in later life: a rapid systematic review. *PloS one*, 11(2), e0144405.
114. Krokstad S, Ding D, Grunseit AC, Sund ER, Holmen TL, Rangel V, & Bauman A. (2017). Multiple lifestyle behaviours and mortality, findings from a large population-based Norwegian cohort study-The HUNT Study. *BMC public health*, 17, 1-8.
115. Sabatino J, De Rosa S, Di Salvo G., & Indolfi C. (2020). Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. *PloS one*, 15(8), e0237131.
116. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (2021). Weekly updates by select demographic and geographic characteristics. Estados Unidos da América, 2021. Disponível em [https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid\\_weekly/index.htm#sexandage](https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm#sexandage). Acesso em 02 de fevereiro de 2021.

117. WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO – China Joint Mission . World Health Organization; 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Fev 2020. Disponível em [https://www.who.int/publications/i/item/reportof-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/reportof-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)). Acesso em Abr 2021.
118. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, & Tleyjeh IM. (2021). Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Frontiers in immunology*, 12, 686029.
119. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, & Villapol S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 16144.
120. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, ... & Wu MJ. (2020). Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020. *Morbidity and mortality weekly report*, 69(30), 993-998.
121. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, ... & Steves CJ. (2020). Attributes and predictors of long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. medRxiv. medRxiv.
122. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, & Fain MJ. (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*, 42, 505-514.
123. Luporini RL, Joice MDA, Kubota LT, Martin ACBM., Cominetti MR, de Freitas Anibal F, & Pott-Junior, H. (2021). IL-6 and IL-10 are associated with disease severity and higher comorbidity in adults with COVID-19. *Cytokine*, 143, 155507.
124. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADD M, ... & Nadruz W. (2021). Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 116, 516-658.
125. Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, Maki-Petaja KM, Booth AD, Cockcroft JR, & Wilkinson IB. (2007). Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*, 50(1), 228-233.
126. Li Y, Thijs L, Zhang ZY, Asayama K, Hansen TW, Boggia J, ... & International Database on Ambulatory and Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome Investigators\*. (2019). Opposing age-related trends in absolute and relative risk of adverse health outcomes associated with out-of-office blood pressure. *Hypertension*, 74(6), 1333-1342.
127. Del Pinto R, & Ferri C. (2019). Hypertension management at older age: an update. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 26, 27-36.
128. Chin YR, Lee IS, & Lee HY. (2014). Effects of hypertension, diabetes, and/or cardiovascular disease on health-related quality of life in elderly Korean individuals: a population-based cross-sectional survey. *Asian nursing research*, 8(4), 267-273.

129. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, & He J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The lancet*, 365(9455), 217-223.
130. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, ... & Yusuf S. (2013). PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Jama*, 310(9), 959-68.
131. Sarki AM, Nduka CU, Stranges S, Kandala NB, & Uthman OA. (2015). Prevalence of hypertension in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 94(50).
132. Scala LC, Magalhães LB, Machado A, & Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2015). Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. Moreira SM, Paola AV; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª. ed. São Paulo: Manole, 780-5.
133. Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Duncan BB, Andrade Lotufo P, Araújo Nobre A, ... & Mill JG. (2015). Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil Study. *PLOS one*, 10(6), e0127382.
134. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, & Webb RC. (2020). Hypertension and COVID-19. *American journal of hypertension*, 33(5), 373-374.
135. Amin MT, Hasan M, & Bhuiya NMA. (2021). Prevalence of Covid-19 associated symptoms, their onset and duration, and variations among different groups of patients in Bangladesh. *Frontiers in public health*, 9, 738352.
137. Milech A, Angelucci AP, Golbert A, Matheus A, Carrilho AJF, & Ramalho AC. (2016). Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016). São Paulo: AC Farmacêutica, 13.
138. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019. International Diabetes Federation, 2019.
139. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Editora Clannad, 2019.
140. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2013 Jan; 36(Supplement 1): S11- S66. <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>
141. Baynes, H. W. (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*, 6(5), 1-9.
142. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2007: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 136 p.: il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde). Disponível em:

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia\\_risco\\_doencas\\_inquerito\\_telefonico\\_2007.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_risco_doencas_inquerito_telefonico_2007.pdf). Acesso em: 14 dez. 2017.

143. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2015: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 170 p.: il. Disponível em:[http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais\\_para\\_pesquisa/Materiais\\_por\\_assunto/2015\\_vigitel.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/2015_vigitel.pdf). Acesso em: 14 dez. 2017

144. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2014, 180p. Disponível em:<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>. Acesso em: 18 set. 2015.

145. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, & Williams R. (2020). Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 162, 108078.

146. BAHIA LR, ARAUJO DV, SCHAAN BD, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*, v. 14, n. 5, Suppl. 1, s137-40, jun-aug 2011. 17.

147. Klafke A, Duncan BB, Rosa RDS, Moura LD, Malta DC, & Schmidt MI. (2014). Mortalidade por complicações agudas do diabetes mellitus no Brasil, 2006-2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23, 455-462.

148. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

149. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM, & Narayan KM. (2000). Diabetes and physical disability among older US adults. *Diabetes care*, 23(9), 1272-1277.

150. GREGG EW, BROWN A. Cognitive and physical disabilities and aging-related complications of diabetes. *Clinical Diabetes*, v. 21, n. 3, p. 113-8, 2003. Disponível em: <http://clinical.diabetesjournals.org/content/diaclin/21/3/113.full.pdf>. Acesso em: 18 set. 2015.

151. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, & Selvin E. (2010). Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2006. *Diabetes care*, 33(5), 1055-1060.

152. BRASIL. Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil: Relatório Final da Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. Rio de Janeiro; Fiocruz; abr. 2008. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/causas\\_sociais\\_iniquidades.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/causas_sociais_iniquidades.pdf).

153. Elamari S, Motaib I, Zbiri S, Elaidaoui K, Chadli A, & Elkettani C. (2020). Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2. The Pan

African medical journal, 37.

154. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, ... & Hu D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e3319.
155. Ceriello A. (2020). Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new?. *Diabetes research and clinical practice*, 167, 108383.
156. Lim S, Bae JH, Kwon HS, & Nauck MA. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 11-30.
157. Kaur R, Kaur M, & Singh J. (2018). Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 1-17.
158. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, & Stefanadis C. (2013). Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(8), 667-676.
159. Ioannidis JP, Axfors C, & Contopoulos-Ioannidis DG. (2020). Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environmental research*, 188, 109890.
160. Zhang P, Wang M, Wang Y, Wang Y, Li T, Zeng J, ... & Gong Y. (2021). Risk factors associated with the progression of COVID-19 in elderly diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*, 171, 108550.
161. Flor LS, Campos MR, Oliveira AFD., & Schramm JMDA. (2015). Diabetes burden in Brazil: fraction attributable to overweight, obesity, and excess weight. *Revista de saúde pública*, 49, 29.
162. Malta DC, Andrade SSC de A, Oliveira TP, Moura L de, Prado, RR do, & Souza, M de FM de. (2019). Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis, Brasil e regiões, projeções para 2025. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 22, e190030. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190030>
163. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, & Eckel RH. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 113(6), 898-918.
164. Backus R, & Wara A. (2016). Development of obesity: mechanisms and physiology. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(5), 773-784.
165. Busutil R, Espallardo O, Torres A, Martínez-Galdeano L, Zozaya N, & Hidalgo-Vega Á. (2017). The impact of obesity on health-related quality of life in Spain. *Health and quality of*

*life outcomes*, 15(1), 1-11.

166. ORGANISATION, WH. Obesity and overweight. January, 2015-2016. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

167. GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England journal of medicine*, 377(1), 13-27.

168. Stival C, Lugo A, Odone A, van den Brandt PA, Fernandez E, Tigova O, ... & TackSHS Project Investigators. (2022). Prevalence and correlates of overweight and obesity in 12 European Countries in 2017–2018. *Obesity Facts*, 15(5), 655-665.

169. Ministry of Health. 2020. Kingdom of Saudi Arabia World Health Survey 2019 Report. Riyadh: Ministry of Health

170. Malta DC, Stopa SR, Iser BPM, Bernal RTI, Claro RM, Nardi ACF., ... & Monteiro, CA. (2015). Risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey in capitals of Brazil, Vigitel 2014. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 18, 238-255.

171. Brasil, V. (2016). Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão. Brasília: Conselho Federal de Nutricionistas.

172. General Administration of sport of China National physique monitoring Bulletin 2014 Available from: <http://www.sport.gov.cn/n16/n1077/n1227/7328132.html>/Accessed November 25, 2015

173. Ariaratnam S, Rodzlan Hasani WS, Krishnapillai AD, Abd Hamid HA, Jane Ling MY, Ho BK, ... & Mohd Yusoff MF. (2020). Prevalence of obesity and its associated risk factors among the elderly in Malaysia: Findings from The National Health and Morbidity Survey (NHMS) 2015. *Plos one*, 15(9), e0238566.

174. Vigitel, B. (2018). Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde.

175. Brasil, A. (2016). Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. *Obesidade Mata*, 2(8).

176. McCrindle BW. (2015). Cardiovascular consequences of childhood obesity. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2), 124-130.

177. de SOUZA RGM, Gomes AC, do PRADO CMM, & Mota JF. (2014). Methods for body composition analysis in obese adults. *Rev Nutr*, 27(5), 569-83.

178. Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, Cooney MT, Kavousi M, Stevens G, ... & Di Angelantonio E. (2019). World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *The Lancet Global Health*, 7(10), e1332-e1345.

179. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, ... & Lonn E. (2016). Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *New England Journal*

*of Medicine*, 374(21), 2021-2031.

180. Jagannathan R, Patel SA, Ali MK, & Narayan KV. (2019). Global updates on cardiovascular disease mortality trends and attribution of traditional risk factors. *Current diabetes reports*, 19, 1-12.

181. Nilson EAF, Metzler AB, Labonté ME, & Jaime PC. (2020). Modelling the effect of compliance with WHO salt recommendations on cardiovascular disease mortality and costs in Brazil. *PLoS One*, 15(7), e0235514.

182. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, & Lavie CJ. (2019). Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand?. *Vascular health and risk management*, 89-100.

183. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, ... & Shekar M. (2020). Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity reviews*, 21(11), e13128.

184. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J, ... & Zheng C. (2020). Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection*, 48, 543-551.

185. Poly T N, Islam MM, Yang HC, Lin MC, Jian WS, Hsu MH, & Jack Li YC. (2021). Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*, 8, 620044.

186. Sattar N, McInnes IB, & McMurray JJ. (2020). Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*, 142(1), 4-6.  
113-Jordan RE, & Adab P. (2020). Who is most likely to be infected with SARS-CoV-2?. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(9), 995-996.

187. Gao M, Wang Q, Piernas C, Astbury NM, Jebb SA, Holmes MV, & Aveyard P. (2022). Associations between body composition, fat distribution and metabolic consequences of excess adiposity with severe COVID-19 outcomes: observational study and Mendelian randomisation analysis. *International Journal of Obesity*, 46(5), 943-950.

188. Dugail I, Amri EZ, & Vitale N. (2020). High prevalence for obesity in severe COVID-19: Possible links and perspectives towards patient stratification. *Biochimie*, 179, 257-265.

189. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, ... & Muntner P. (2017). Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *circulation*, 135(10), e146-e603.

190. Joshi SR, Anjana RM, Deepa M, Pradeepa R, Bhansali A, Dhandania VK, ... & ICMR–INDIAB Collaborative Study Group. (2014). Prevalence of dyslipidemia in urban and rural India: the ICMR–INDIAB study. *PloS one*, 9(5), e96808.

191. Htet AS, Kjøllesdal MK, Aung WP, Myint ANM, Aye WT, Wai MM., ... & Bjertness, E. (2017). Lipid profiles and determinants of total cholesterol and hypercholesterolaemia among 25–74 year-old urban and rural citizens of the Yangon Region, Myanmar: A cross-sectional

study. *BMJ open*, 7(11), e017465.

192. Hansson GK, & Hermansson A. (2011). The immune system in atherosclerosis. *Nature immunology*, 12(3), 204-212.

193. Faludi AA, Izar MCDO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A, ... & Salgado W. (2017). Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 109, 1-76.

194. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, ... & Peto R. (2016). Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*, 388(10059), 2532-2561.

195. Toth PP, Thanassoulis G, Williams K, Furberg CD, & Sniderman A. (2014). The risk-benefit paradigm vs the causal exposure paradigm: LDL as a primary cause of vascular disease. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(6), 594-605.

196. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, ... & Sabatine M. S. (2016). Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 316(12), 1289-1297.

197. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, ... & Catapano AL. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*, 38(32), 2459-2472.

198. Borén J, & Williams KJ. (2016). The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Current opinion in lipidology*, 27(5), 473-483.

199. Weber C, & Noels H. (2011). Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature medicine*, 17(11), 1410-1422.

200. AlQuaiz AM, Siddiqui AR, Kazi A, Batais MA, & Al-Hazmi AM. (2019). Sedentary lifestyle and Framingham risk scores: a population-based study in Riyadh city, Saudi Arabia. *BMC cardiovascular disorders*, 19, 1-11.

201. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, ... & Lootah SNAH. (2020). Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus*, 12(7).

202. Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, Bertolami M, Rocha-Faria J, Izar MC, ... & Bensenor IM. (2017). Self-reported high-cholesterol prevalence in the Brazilian population: analysis of the 2013 National Health Survey. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 108, 411-416.

203. Sanders DW, Jumper CC, Ackerman PJ, Bracha D, Donlic A, Kim H, ... & Brangwynne CP. (2021). SARS-CoV-2 requires cholesterol for viral entry and pathological syncytia formation. *Elife*, 10, e65962.



204. Tang Y, Hu L, Liu Y, Zhou B, Qin X, Ye J, ... & Zhang P. (2021). Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19. *International journal of medical sciences*, 18(15), 3533-3543.
205. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, & Havlik RJ. (1997). Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Annals of Internal Medicine*, 126(10), 753-760.
206. Hatmi ZN. (2021). A systematic review of systematic reviews on the COVID-19 pandemic. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 3(2), 419-436.
207. Vuorio A, & Kovanen PT. (2020). Prevention of endothelial dysfunction and thrombotic events in COVID-19 patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*.
208. Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, & Salvayre R. (2017). Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox biology*, 12, 18-34.
209. Julius U, Schatz U, Tselmin S, & Morawietz H. (2022). COVID-19 and lipid disorders. *Hormone and Metabolic Research*.
210. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, & Hsu CY. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*, 351(13), 1296-1305.
211. Kovesdy CP. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*, 12(1), 7-11.
212. Junior JER. (2004). Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J. Bras. Nefrol.*, 26(3 suppl. 1), 1-3.
213. Eknayan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, ... & Coresh JJ. (2013). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int*, 3(1), 5-14.
214. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Chronic kidney disease in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 3.
215. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, & Ritz E. (2005). Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 353(3), 238-248.
216. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, ... & Wen CP (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*, 382(9889), 339-352.
217. Slee AD (2012). Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease. *Nutrition & metabolism*, 9(1), 1-16.
145. Subbiah AK, Chhabra YK, & Mahajan S. (2016). Cardiovascular disease in patients with

chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia*, 8(2), 56-61.

218. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, & Zoccali C. (2019). A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(11), 1803-1805.

219. Harikrishnan S, Jeemon P, Mini GK, Thankappan KR, & Sylaja P. (2018). GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the *Global Burden of Disease Study 2017*.

220. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, & Martins CT. (2016). Inquérito brasileiro de diálise crônica 2014. *Brazilian Journal of Nephrology*, 38, 54-61.

221. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, & Martins CT. (2017). Brazilian chronic dialysis survey 2016. *Brazilian Journal of Nephrology*, 39, 261-266.

222. Neves PDMDM, Sesso RDCC, Thomé FS, Lugon JR, & Nasicmento MM. (2020). Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. *Brazilian Journal of Nephrology*, 42, 191-200.

223. Nerbass FB, Lima HDN, Thomé FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, & Sesso R. (2022). Censo Brasileiro de Diálise 2020. *Brazilian Journal of Nephrology*, 44, 349-357.

224. Kovesdy, C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*, 12(1), 7-11.

225. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, ... & Yang, C. W. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*, 382(9888), 260-272..

226. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HH, Mercer SW, ... & Jarvis CI. (2020). Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet Global Health*, 8(8), e1003-e1017.

227. Fernandez Villalobos NV, Ott JJ, Klett-Tammen CJ, Bockey A, Vanella P, Krause G, & Lange B. (2020). Quantification of the association between predisposing health conditions, demographic, and behavioural factors with hospitalisation, intensive care unit admission, and death from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2020-07.

228. Wingert A, Pillay J, Gates M, Guitard S, Rahman S, Beck A, ... & Hartling L. (2020). Risk factors for severe outcomes of COVID-19: a rapid review. *medRxiv*, 2020-08.

229. Jdiaa SS, Mansour R, El Alayli A, Gautam A, Thomas P, & Mustafa RA. (2022). COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *Journal of nephrology*, 1-17.

230. Couchoud C, Bayer F, Ayav C, Béchade C, Brunet P, Chantrel F, ... & Strullu B. (2020). Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney international*, 98(6), 1519-1529.

231. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, ... & Massy ZA. (2020). Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney international*, 98(6), 1540-1548.
232. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, ... & Nair VV. (2020). Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney international*, 98(6), 1530-1539.
233. Ikizler TA. (2020). COVID-19 and dialysis units: what do we know now and what should we do?. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(1), 1-3.
234. World Health Organization. (2017). WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. World Health Organization.
235. VIGITEL, Brasil. Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
236. RIDKER PM, LIBBY Peter, BURING JE. Risk markers and the primary prevention of cardiovascular disease. Braunwald's Heart Disease: *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, p. 876-909, 2019.
237. Prasad DS, Kabir Z, Dash AK, & Das BC. (2009). Smoking and cardiovascular health: a review of the epidemiology, pathogenesis, prevention and control of tobacco.
238. World Health Organization. (2013). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization.
239. Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz A, Alcaraz A, Rodriguez B, ... & Pichon-Riviere A. (2019). Carga do tabagismo no Brasil e benefício potencial do aumento de impostos sobre os cigarros para a economia e para a redução de mortes e adoecimento. *Cadernos de Saúde Pública*, 35.
240. Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abdoli A, ... & Gorini G. (2021). Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 397(10292), 2337-2360.
241. Allen L, Williams J, Townsend N, Mikkelsen B, Roberts N, Foster C, & Wickramasinghe K. (2017). Socioeconomic status and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review. *The Lancet Global Health*, 5(3), e277-e289.
242. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2018 Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2019.

243. Portes LH, Machado CV, Turci SRB, Figueiredo VC, Cavalcante TM, & Silva VLDC. (2018). A Política de Controle do Tabaco no Brasil: um balanço de 30 anos. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23, 1837-1848.
244. Parizadeh D, Momenan AA, Amouzegar A, Azizi F, & Hadaegh F. (2018). Tobacco smoking: findings from 20 years of the Tehran Lipid and Glucose Study. *International journal of endocrinology and metabolism*, 16(4 Suppl).
245. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, ... & Hu Y. (2020). Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese medical journal*, 133(09), 1032-1038.
246. Simons D, Shahab L, Brown J, & Perski O. (2021). The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*, 116(6), 1319-1368.
247. Nyunoya T, Mebratu Y, Contreras A, Delgado M, Chand HS, & Tesfaigzi Y. (2014). Molecular processes that drive cigarette smoke-induced epithelial cell fate of the lung. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 50(3), 471-482.
248. Young-Wolff KC, Slama N, Alexeeff SE, Sakoda LC, Fogelberg R, Myers LC, ... & Prochaska JJ. (2023). Tobacco smoking and risk of SARS-CoV-2 infection and disease severity among adults in an integrated healthcare system in California. *Nicotine and Tobacco Research*, 25(2), 211-220.
249. Prendki V, Tiseo G, & Falcone M. (2022). Caring for older adults during the COVID-19 pandemic. *Clinical Microbiology and Infection*.