

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
BACHARELADO EM MEDICINA

KELVYN LUCAS COSTA ALBUQUERQUE

**COVID-19 e hipertensão arterial sistêmica: características
clínicas e desfechos no Estado do Acre**

RIO BRANCO

2023

Kelvyn Lucas Costa Albuquerque

**COVID-19 e hipertensão arterial sistêmica: características
clínicas e desfechos no Estado do Acre**

Artigo apresentado à Universidade Federal do Acre como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Medicina.

Orientador: Dr. Sebastião Afonso Viana Macedo
Neves

RIO BRANCO

2023

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

A345c Albuquerque, Kelvyn Lucas Costa, 1997 -

Covid -19 e hipertensão sistêmica: características clínicas e desfechos no estado do Acre / Kelvyn Lucas Costa Albuquerque; orientador: Dr. Sebastião Afonso Viana Macedo Neves. – 2023.

10 f.: il.; 30 cm.

Artigo (Graduação) – Universidade Federal do Acre, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Bacharel em Medicina, Rio Branco, 2023.

Inclui referências bibliográficas.

1. Covid-19. 2. Hipertensão Arterial. 3. Fatores de risco. I. Neves, Sebastião Afonso Viana Macedo (Orientador). II. Título.

CDD: 610.73

COVID-19 E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS NO ESTADO DO ACRE

Kelvyn Lucas Costa Albuquerque

RESUMO

Fundamentos: A associação entre COVID-19 e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi extensivamente investigada no período pandêmico, muito embora os resultados obtidos são conflitantes, sendo ainda incerto a influência da hipertensão sobre a infecção por SARS-CoV-2. **Objetivo:** Descrever as características clínicas de pacientes hipertensos infectados por SARS-CoV-2 e investigar a associação entre COVID-19 e Hipertensão Arterial Sistêmica no Estado do Acre. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo analisou 2825 pacientes adultos com COVID-19, notificados no Estado do Acre, no período de 17 de março a 26 de agosto de 2020. Para as análises utilizamos o software SPSS, versão 20. O nível de significância adotado para análise estatística foi de 0,05. **Resultados:** Foram analisados 2825 pacientes, sendo que 617 (21,8%) referiram hipertensão. Entre os hipertensos, 58,8% eram mulheres, em idade média de 51,37 anos ($\pm 14,5$), frequentemente obesos (45,7%), sedentários (59,6%) e portadores de outras comorbidades (42,7%). A prevalência de mortalidade e internação entre hipertensos foi, respectivamente, 6,6% e 19,8%. Na análise multivariada de HAS e piores desfechos, o risco relativo ajustado para idade, em comparação ao não ajustado, apresentou diferença maior de 10% para internação (2,28 vs. 3,84) e mortalidade (2,29 vs. 6,47). A associação entre hipertensão e piores desfechos na COVID-19 quando analisado hipertensão isoladamente, sem outras comorbidades, não foi estatisticamente significativa ($p > 0,5$). **Conclusão:** Hipertensão isoladamente não aumentou risco para internação e mortalidade na COVID-19. HAS é a comorbidade mais prevalente entre os indivíduos infectados por SARS-CoV-2. Os hipertensos são, em geral, mais velhos, obesos, sedentários e portadores de outras comorbidades.

Palavras-chave: Covid-19; Hipertensão Arterial; Fatores de risco.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, foram identificados os primeiros casos de Covid-19, infecção respiratória aguda, caracterizada por alto índice de disseminação e mortalidade.¹ Doença causada pela síndrome respiratória aguda grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), a infecção rapidamente se alastrou pelo mundo, sendo considerada uma pandemia no dia 11 de março de 2020, pela Organização Mundial de Saúde (WHO).^{2,3} No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi diagnosticado em 26 de fevereiro de 2020, totalizando, até dezembro de 2022, 36.331.281 infectados e 693.853 óbitos, sendo o segundo país com maior número de mortes no mundo.^{4,5}

O SARS-CoV-2 é um RNA-vírus envelopado de cadeia simples e senso positivo, pertencente à família Coronavírus, a qual é conhecida desde a década de 60, frequentemente associada a infecções respiratórias e com alto potencial de acometimento de outros sistemas do organismo.⁶ O vírus utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente em maior quantidade no epitélio alveolar, como receptor de entrada na célula hospedeira, sendo tal enzima um componente essencial do sistema de regulação da pressão arterial.^{6,7} Nesse sentido, estudos apontam um maior comprometimento do sistema cardiovascular na infecção pelo novo coronavírus, situação agravada quando somada à presença de doenças cardiovasculares pré-existentes.^{7,8}

A infecção por SARS-CoV-2, na grande maioria dos casos, caracteriza-se por quadros respiratórios autolimitados de intensidade leve a moderada, sendo os casos graves mais comuns entre pacientes idosos e com comorbidades, destacando-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS).⁸⁻¹⁰ Nesse contexto, estudos prévios identificaram inúmeros fatores de risco para pior evolução da COVID-19, como idade e outras condições, muito embora os achados sobre hipertensão são controversos, sendo classificada como possível fator de risco pela *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).¹¹

Dessa forma, nosso estudo tem como objetivo analisar os dados clínicos e demográficos dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 no Estado do Acre, entre março e agosto de 2020, analisando a associação entre COVID-19 e hipertensão arterial sistêmica – doença com prevalência autorreferida na capital acreana de 23,1%, sob a hipótese de que pacientes hipertensos apresentam maior risco de hospitalização e morte em comparação à população normotensa.¹²

2 MÉTODOS

Estudo e amostra

Trata-se de um estudo qualitativo prospectivo do tipo coorte, o qual acompanhou 2.923 pacientes adultos com diagnóstico laboratorial de COVID-19, notificados no Estado do Acre, no período de 17 de março a 26 de agosto de 2020. Destes, foram incluídos em nossa análise 2.825 indivíduos.

Os dados iniciais dos pacientes diagnosticados laboratorialmente com COVID-19 foram fornecidos pelas Secretaria Estadual de Saúde do Acre e Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco. Os pacientes, ou responsáveis, foram contactados por via telefônica em dois momentos da doença: durante os primeiros dias da infecção e, posteriormente, no trigésimo dia de evolução. Após consentimento, respondiam sistematicamente o questionário da pesquisa, ao qual os entrevistadores, acadêmicos de medicina da Universidade Federal do Acre, foram treinados para obtenção uniforme dos dados e preenchimento adequado destes no Software REDcap.

Foram incluídos nas análises todos os pacientes adultos, procedentes do Estado do Acre, que possuíam prova laboratorial positiva para infecção pelo vírus SARS-CoV-2, por RT-PCR, teste rápido ou exame sorológico. Foram excluídos deste estudo indígenas, indivíduos menores de 18 anos, pessoas privadas de liberdade, bem como aquelas que não tinham número de telefone cadastrado e fornecido pelas Secretarias de Saúde.

Variáveis e desfechos

Os dados sociodemográficos, informações do quadro clínico relacionadas à COVID-19 e a condições clínicas anteriores à infecção por SARS-CoV-2 foram coletadas através das entrevistas telefônicas. Os dados analisados foram: idade, gênero, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, sedentarismo, comorbidades (hipertensão, diabetes, doença cardíaca, doença pulmonar e doença renal crônica), sintomas, resolução completa dos sintomas em até 14 dias, tratamento em regime domiciliar ou hospitalar e desfecho do caso.

Análise estatística

Os dados contínuos com distribuição normal e não normal foram descritos por média e desvio padrão (\pm DP), sendo as variáveis idade e IMC categorizadas para a análise estatística. Os dados categóricos foram apresentados com frequências e proporções, e analisadas pelo teste Qui-quadrado de Pearson, para comparação de frequência, e risco relativo (*RR*), como medida de associação. O método multivariado de Mantel-Haenszel foi aplicado para ajuste de fatores de confusão. Os dados foram analisados pelo software *Statistical Package for the Social*

Sciences (SPSS) versão 20. O valor de *p* menor que 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.

Aspectos éticos

O presente estudo possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre, Brasil, segundo o parecer n. 4.012.361, de 06 de maio de 2020 – CAAE: 30781620.5.0000.5010.

3 RESULTADOS

O estudo incluiu 2.825 pacientes diagnosticados com COVID-19 no Estado do Acre, dentre os quais, 617 (21,8%) tinham diagnóstico prévio de hipertensão. Na população em geral, 34,7% dos indivíduos encontram-se na faixa etária de 30 a 39 anos, sendo a idade média 40,9 anos (DP±13,1). Mulheres e homens representam, respectivamente, 51,4% e 48,6%. Em relação ao IMC, sobrepesos apresentam maior proporção, de 40,6%. Tabagismo e sedentarismo está presente em 6,6% e 53,8% da população, respectivamente, e 635 indivíduos (22,5%) referiram comorbidade prévia, sendo HAS a mais frequente (21,8%), seguido por diabetes mellitus (7,0%). Quanto à sintomatologia, quadro sintomático foi majoritário, sendo cefaleia (78,4%), anosmia (76%), ageusia (73,8%), febre (71,4%) e fadiga (70%) os sintomas com maior proporção entre os indivíduos. Após 14 dias de doença, 40,6% ainda apresentavam algum sintoma residual. Quanto à evolução clínica, 255 pacientes (9%) necessitaram de internação hospitalar e 65 (2,3%) evoluíram para morte por complicações da COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil demográfico e clínico dos pacientes com COVID-19

Variável	Hipertensos No (%)	Normotensos No (%)	Total No (%)
Total	617 (21,84)	2208 (78,15)	2825 (100)
Idade (em anos)			
<30 anos	25 (4,1)	483 (21,9)	508 (18,0)
30-39 anos	113 (18,3)	867 (39,3)	980 (34,7)
40-49 anos	165 (26,7)	549 (24,9)	714 (25,3)
50-59 anos	143 (23,2)	205 (9,3)	348 (12,3)
>60 anos	171 (27,7)	104 (4,7)	275 (9,7)
Idade média (±DP)	51,37 (±14,5)	38,01 (±11,1)	40,9 (±13,1)
Gênero			
Feminino	363 (58,8)	1088 (49,3)	1451 (51,4)
Masculino	254 (41,2)	1120 (50,7)	1374 (48,6)
IMC*			
Baixo peso	3 (0,5)	21 (1,0)	24 (0,8)
Eutrofia	94 (16,3)	546 (24,7)	640 (22,7)
Sobrepeso	198 (34,3)	948 (42,9)	1146 (40,6)
Obesidade grau I	167 (28,9)	446 (20,2)	613 (21,7)

Obesidade grau II	71 (12,3)	119 (5,4)	190 (6,7)
Obesidade grau III	44 (7,6)	44 (2,0)	88 (3,1)
Tabagismo			
Sim	50 (8,1)	137 (6,2)	187 (6,6)
Não	567 (91,9)	2071 (93,8)	2638 (93,4)
Sedentarismo			
Sim	368 (59,6)	1152 (52,2)	1520 (53,8)
Não	249 (40,3)	1056 (47,8)	1305 (46,2)
Comorbidades			
Sim	263 (42,7)	358 (16,3)	635 (22,5)
Não	354 (57,3)	1850 (83,7)	2190 (77,5)
Doenças			
HAS	-	-	617 (21,8)
Insuficiência cardíaca	19 (3,1)	6 (0,3)	25 (0,9)
Outras cardiopatias	58 (9,4)	35 (1,6)	93 (3,3)
Diabetes mellitus	138 (22,4)	59 (2,7)	197 (7,0)
Pneumopatias crônica	24 (3,9)	95 (4,3)	119 (4,2)
Doença renal crônica	23 (3,7)	15 (0,7)	38 (1,3)
Outras comorbidades	74 (12)	153 (6,9)	227 (8,0)
Quadro clínico			
Sintomático	612 (99,2%)	2179 (98,7)	2791 (98,8)
Assintomático	5 (0,8%)	29 (1,3)	34 (1,2)
Sintomas			
Cefaleia	486 (78,8)	1729 (78,3)	2215 (78,4)
Anosmia	455 (73,7)	1691 (76,6)	2146 (76,0)
Ageusia	460 (74,6)	1625 (73,6)	2085 (73,8)
Febre	458 (74,2)	1560 (70,7)	2018 (71,4)
Fadiga	465 (75,4)	1513 (68,5)	1978 (70,0)
Mialgia e artralgia	438 (71)	1466 (66,4)	1904 (67,4)
Tosse	418 (67,7)	1252 (56,7)	1670 (59,1)
Adinamia	337 (54,6)	1046 (47,4)	1383 (49,0)
Dor torácica	317 (51,4)	1023 (46,3)	1340 (47,4)
Dispneia	316 (51,2)	902 (40,9)	1218 (43,1)
Odinofagia	278 (45,1)	940 (42,6)	1218 (43,1)
Dor retro-orbitária	263 (42,6)	942 (42,7)	1205 (42,7)
Diarreia	279 (45,2)	824 (37,3)	1103 (39,0)
Coriza	201 (32,6)	723 (32,7)	924 (32,7)
Náuseas	134 (21,7)	333 (15,1)	467 (16,5)
Saturação<95%	26 (4,2)	55 (2,5)	81 (2,9)
Resolução dos sintomas em 14 dias			
Não	317 (51,4)	830 (37,6)	1147 (40,6)
Sim	300 (48,6)	1378 (62,4)	1678 (59,4)

IMC*= 124 casos com dados **ausentes**

Fonte: Albuquerque e Neves (2023)

Analisando comparativamente a coorte de hipertensos e normotensos, identifica-se que o grupo com hipertensão tem, consideravelmente, mais idade ($51,37 \pm 14,5$ vs. $39,01 \pm 11,1$), sendo que 27,7% desses indivíduos encontravam-se na faixa etária com mais de 60 anos. Observa-se, ainda, uma prevalência de mulheres (58,8% vs. 49,3%), assim como uma

quantidade crescente de indivíduos no perfil de obesidade (45,7% vs. 27,5%). Em relação aos hábitos de tabagismo e sedentarismo, os grupos não apresentaram diferença significativa, muito embora a coorte de hipertensos apresente maior proporção de indivíduos com outras comorbidades (42,7% vs. 16,3%), destacando-se a associação com diabetes mellitus (22,4% vs. 2,7%). Os hipertensos, assim como os normotensos, apresentaram majoritariamente quadro infeccioso sintomático, com prevalência similar dos sintomas (Tabela 1).

Tabela 2. Comparação de curso clínico da doença COVID-19 entre hipertensos e normotensos

Variáveis	Hipertensos N (%)	Normotensos N (%)	X ²	Valor de P	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)
Acompanhamento			111,021*	<0.001	3,845 (2,95-5,01)	2,28 (1,68- 3,08)
Domiciliar	495 (80,2)	2075 (94)				
Internação	122 (19,8)	133 (6,0)				
Desfecho			66,272*	<0.001	6,47 (3,88-10,80)	2,29 (1,31-3,98)
Cura	576 (93,4)	2184 (98,9)				
Óbito	41 (6,6)	24 (1,1)				
Total	617 (100%)	2208 (100%)				

*Qui-quadrado

Fonte: Albuquerque e Neves (2023)

Os grupos apresentaram diferença em relação ao tempo de doença, de forma que os hipertensos tiveram uma menor proporção de resolução em até 14 dias dos sintomas da COVID-19 (48,6% vs. 62,4%), ($p < 0,001$). Além disso, identificamos que há uma maior proporção, entre os hipertensos, de internação (19,8% vs. 6%) e óbito (6,6% vs. 1,1%), quando comparado aos normotensos. Assim, em uma primeira análise, o teste de Qui-quadrado indicou uma associação estatisticamente significativa entre hipertensão e piores desfechos, observando-se um maior risco de internação e mortalidade associada a esta doença, como indicado na Tabela 2.

Tabela 3. Associação entre hipertensão e desfechos clínicos conforme presença de outras comorbidades

Variáveis	Apenas hipertensos N (%)	Valor de P	Hipertensos com outras comorbidades N (%)	X ²	Valor de P
Internação N (%)	43 (12,1)	>0,05	79 (30,0)	172,79*	<0,001
Óbito N (%)	8 (2,3)	>0,05	33 (12,5)	136,352*	<0,001

*Qui-quadrado

Fonte: Albuquerque e Neves (2023)

Em análise multivariada ajustada pelo método Mantel-Haenszel, o risco relativo de internação ajustado para idade foi de 2,28 ([IC 95%: 1,68-3,08], $p < 0,001$) e, para mortalidade,

obtivemos o valor de 2,29 ([IC 95%: 1,31-3,98], $p < 0,05$). Ainda nesse contexto, uma diferença expressiva foi identificada no curso clínico da COVID-19 quando analisado, comparativamente, os hipertensos sem outras comorbidades e a hipertensão associada a outras patologias. Dessa maneira, a associação pelo método Qui-Quadrado entre hipertensão isolada e piores desfechos não foi estatisticamente significativa ($p > 0,5$), apenas quando somada a outras comorbidades (Tabela 3).

4 DISCUSSÃO

O mundo ainda se encontra em processo de recuperação dos efeitos catastróficos causados pela pandemia da COVID-19. Durante esse período, inúmeros estudos buscaram identificar os fatores de risco para pior evolução e desfecho da COVID-19, de forma que, atualmente, há fortes evidências para fatores como idade maior de 65 anos, tabagismo e certas comorbidades, como diabetes mellitus, nefropatias e neoplasias. A HAS, por sua vez, apresentou resultados conflitantes entre as pesquisas, haja vista que algumas identificaram algum grau de associação, enquanto as mais recentes não obtiveram dados estatisticamente significativos.^{11,13,17}

Em nosso estudo, a hipertensão foi a comorbidade mais prevalente, atingindo 21,8% dos indivíduos, resultado similar ao de um estudo multinacional de coorte retrospectivo com 2.851.035 participantes.¹⁴ Identificamos, também, que hipertensos em comparação aos normotensos, são em média 13 anos mais velhos, frequentemente sedentários e obesos (45,7% vs. 27,5%), características já conhecidas como fatores de risco para pior evolução da COVID-19.¹¹ Além disso, em nossa população, os hipertensos usualmente apresentam outras comorbidades (42,7% vs. 16,3%), destacando-se a diabetes mellitus e outras cardiopatias.

Estudos anteriores sobre repercussões da infecção pelo SARS-CoV-2 identificaram diversos danos multissistêmicos produzidos pelo vírus, com registros de comprometimento cardiovascular, gastrointestinal, imunológico, pulmonar, endócrino, neurológico e outros. Especificamente, a lesão ao sistema cardiovascular se dá por diversas vias, destacando-se os mecanismos autoimunes e inflamatórios.^{13,15} Assim, a via de invasão das células hospedeiras pelo vírus, por meio da ECA2, desencadeia o acúmulo de angiotensina II, com efeitos pró-inflamatórios.^{15,16} Nesse contexto, um estudo realizado em Wuhan, China, evidenciou que indivíduos hipertensos apresentavam maiores níveis de biomarcadores inflamatórios e maior grau de comprometimento da função hepática, pulmonar, renal e cardíaca.¹³

Assim, em uma análise inicial e superficial, os dados podem sugerir uma associação entre HAS e piores desfechos, com risco aumentado para hospitalização e mortalidade.

Entretanto, como observado em nossos resultados, pacientes com hipertensão usualmente apresentam sobreposição de outros fatores de risco, os quais devem ser considerados como possíveis confundidores estatísticos. Dessa forma, como apresentado na Tabela 2, com o ajuste para fator de idade, obtivemos um risco menor de internação e mortalidade entre os hipertensos, com diferença maior de 10% do valor não ajustado, sugerindo um viés de confusão.

Ademais, ressalta-se a alta prevalência de outras comorbidades entre a população hipertensa, sendo importante o estudo da hipertensão arterial sistêmica como fator isolado. Neste sentido, não obtivemos resultados estatisticamente relevantes, pelo teste Qui-quadrado, quando analisado desfechos clínicos e apenas hipertensão. Tais dados são compatíveis a um estudo prévio observacional prospectivo, com amostra de 9531 indivíduos, que realizou análise ajustada para idade e doenças associadas, identificando que HAS, sem sobreposição com outras comorbidades, não é fator de risco para hospitalização ou mortalidade, em concordância com resultados do nosso estudo.¹⁷

Compreendemos, entretanto, as limitações deste estudo, destacando-se os vieses de informação. Os dados foram obtidos por entrevistas telefônicas com pacientes ou responsáveis, de forma que o diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica foi autorreferido, sem comprovação clínica. Não foram analisados prontuários dos indivíduos incluídos na pesquisa, dificultando obtenção de dados clínicos e exames complementares. Análises estatísticas pela variável de tempo foram comprometidas pela inexatidão deste dado. E por fim, o acompanhamento longitudinal, com novo contato telefônico após 30 dias, foi uma dificuldade para composição de dados para a pesquisa.

5 CONCLUSÃO

A hipertensão arterial sistêmica é a comorbidade mais prevalente entre os indivíduos infectados com SARS-CoV-2. Pacientes hipertensos apresentam frequentemente mais idade, maior IMC, hábitos sedentários e outras comorbidades. Em nosso estudo, apenas HAS, em análise multivariada considerando fatores confundidores, não aumentou risco de internação e mortalidade na COVID-19. Por conseguinte, os resultados obtidos não são favoráveis à nossa hipótese inicial. Ainda assim, a identificação precisa dos fatores de risco para COVID-19 é de suma importância para compreensão do comportamento da doença no Estado do Acre, contribuindo para definição dos grupos de risco e, conseqüentemente, adequação das políticas de saúde.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos profissionais de saúde que atuaram com louvor na linha de frente de combate à pandemia. Como também, aos pacientes e familiares que contribuíram para nossa pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20.
2. Feng Z, Li Q, Zhang Y, Wu Z, Dong X, Ma H, et al. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2(8):113–22.
3. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Silva GA e, Jardim BC, Lotufo PA. Mortalidade por COVID-19 padronizada por idade nas capitais das diferentes regiões do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2021;37.
5. Coronavírus Brasil [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
6. Amirfakhryan H, Safari F. Outbreak of SARS-CoV2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2021;62(1):13–23.
7. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(9):543–58.
8. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(4): e21.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
10. Corrêa TD, Midega TD, Timenetsky KT, Cordioli RL, Barbas CS, Silva Júnior M, et al. Características clínicas e desfechos de pacientes com COVID-19 admitidos em unidade de terapia intensiva durante o primeiro ano de pandemia no Brasil: um estudo de coorte retrospectivo em centro único. *einstein (São Paulo)*. 2021;19:eAO6739.
11. CDC. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.
12. Vigitel Brasil 2021 - estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas — Ministério da Saúde [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de>

conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequecia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/view

13. Deng Y ping, Xie W, Liu T, Wang S yi, Wang M rong, Zan Y xing, et al. Associação da Hipertensão com a Gravidade e a Mortalidade de Pacientes Hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China: Estudo Unicêntrico e Retrospectivo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021 [citado 30 de janeiro de 2023]; Acessado em: <https://doi.org/10.36660/abc.20200733> doi: 10.36660/abc.20200733.
14. Reyes, Carlen, Andrea Pistillo, Sergio Fernández-Bertolín, Martina Recalde, Elena Roel, Diana Puente, Anthony G. Sena, et al. “Characteristics and Outcomes of Patients with COVID-19 with and without Prevalent Hypertension: A Multinational Cohort Study”. *BMJ Open* 11, nº 12. 2021.
15. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 13 de janeiro de 2023;1–14.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2): 271-280.
17. Shalaeva EV, Shadmanov A, Azizova FL, Mirakhmedova KT, Messerli FH, Franco OH, et al. Is Lone Hypertension a Risk Factor for More Severe COVID-19 Outcomes? *Global Heart*. 2022; 17(1).