

Avaliação do perfil clínico-epidemiológico dos óbitos por COVID-19 em homens e mulheres adultos no estado do Maranhão

Evaluation of the clinical-epidemiological profile of deaths by COVID-19 in adult men and women in the state of Maranhão

Recebido: 11/08/2022 | Revisado: 18/08/2022 | Aceito: 20/08/2022 | Publicado: 21/08/2022

Gustavo Soares Gomes Barros Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7287-1409>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: gustavosgbf@gmail.com

Rodrigo Sevilla Noletto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7736-9848>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: rodrigo.noletto@me.com

Luciana Martinuzzi Breitenbach

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-4221>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: luciana_martinuzzi@hotmail.com

Heloisa Silva Leal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2277-5910>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: heloisa.leal@outlook.com

Maria Eduarda de Carvalho Penha Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1070-3477>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: meduardacarvalhoc@gmail.com

Lindomar Faria de Freitas Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2821-3943>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: lindomarfaria@hotmail.com

Felipe Teixeira Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5432-2449>
Universidade de Fortaleza, Brasil
E-mail: felipecosta85@yahoo.com.br

Ana Emanuelle Ribeiro Nunes Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7590-0191>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: ana-emanuelle@hotmail.com

Fabricia Carvalho Dourado Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6918-0463>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: fabriaciadourado@gmail.com

Victor Matheus Santos da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8637-0824>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: victormatheus.5000@gmail.com

Maria Luiza Tenório Dantas Britto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3413-6825>
Universidade CEUMA, Brasil
e-mail: malutdbritto@hotmail.com

Yasmin de Matos Capistranio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2087-674X>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: yasmincapistranio14@gmail.com

Priscilla Leite Cordeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9537-0722>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: priscilla.lcordeiro@live.com

Myrela Murad Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2157-0646>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: myrelamuradsampaio@gmail.com

Lorena Cristina Lima Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6382-8444>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: loorenalimab@gmail.com

Larissa Lima Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8255-3765>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: larissa_790@hotmail.com

Amanda Karen de Oliveira Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-011X>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: amandakaren_15@hotmail.com

Eduardo Willker Teixeira de Rezende

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8665-9169>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: eduardo_willker@hotmail.com

Maria Tenório Dantas Britto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6662-7066>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: mariabritto@gmail.com

Lohanne de Lima Brustolon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-8019>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: lohanne_brustolon@hotmail.com

José Elias Moreira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2460-8603>
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil
E-mail: elias.m.gomes@hotmail.com

Gabriella Rodrigues Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0137-3573>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: gabriellarodrigues@hotmail.com

Victor de Castro Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3871-6330>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: victorcastroaraujo@gmail.com

Marco Antonio Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7031-4660>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: marcoaleite08@gmail.com

Jusciellyson da Silva Nava

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4147-5577>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: jusciellysonnava@gmail.com

Ianca Thais Lopes Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7676-4141>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: iancathays@hotmail.com

Resumo

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) disseminou-se mundialmente e causou a Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) em aproximadamente 46 milhões de pessoas até novembro de 2020, configurando uma pandemia após um chamado de alerta da Organização Mundial da Saúde. As comorbidades mais prevalentes dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 são a hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*. Tais pacientes que frequentemente realizam o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina 2 ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II tipo I possuem um aumento considerável na expressão dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), facilitando a entrada do coronavírus. Esses mesmos pacientes acabam desenvolvendo um pior prognóstico da patologia, que pode ser letal. Outros estudos mostraram que mulheres e homens adultos respondem diferentemente à infecção pelo SARS-CoV-2. A expressão da ECA2 é influenciada por hormônios sexuais, dessa forma, seria uma das razões da maior prevalência masculina. No Maranhão, os casos de infecção foram inicialmente investigados no final de fevereiro, com duas suspeitas. Em relação à mortalidade, o sexo masculino apresentou maior taxa (62%), o que evidencia a relevância do gênero no prognóstico. A presente pesquisa pretende analisar, através de um levantamento de dados, o perfil clínico-epidemiológico dos óbitos por COVID-19 em homens e mulheres adultos no estado do Maranhão, estabelecendo um comparativo entre a sintomatologia da COVID-19, ao considerar não apenas o perfil epidemiológico, como também o sociodemográfico e morbidades associadas, além de discorrer sobre a incidência das formas de gravidade da doença em ambos os sexos.

Palavras-chave: COVID-19; Enzima conversora de angiotensina 2; Estrogênio.

Abstract

The severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) has spread worldwide and caused Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in approximately 46 million people by November 2020, configuring a pandemic after an alert from the World Health Organization. The most prevalent comorbidities of patients infected with SARS-CoV-2 are systemic arterial hypertension and diabetes mellitus. Such patients who frequently undergo treatment with angiotensin-converting enzyme 2 inhibitors or angiotensin II type I receptor blockers have a considerable increase in the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, facilitating the entry of the coronavirus. These same patients end up developing a worse prognosis of the pathology, which can be lethal. Other studies have shown that adult women and men respond differently to SARS-CoV-2 infection. The expression of ACE2 is influenced by sex hormones, thus, it would be one of the reasons for the higher male prevalence. In Maranhão, cases of infection were initially investigated at the end of February, with two suspects. Regarding mortality, males had a higher rate (62%), which shows the relevance of gender in the prognosis. The present research intends to analyze, through a data collection, the clinical-epidemiological profile of deaths by COVID-19 in adult men and women in the state of Maranhão, establishing a comparison between the symptoms of COVID-19, considering not only the epidemiological profile, as well as the sociodemographic profile and associated morbidities, in addition to discussing the incidence of forms of severity of the disease in both sexes.

Keywords: COVID-19; Angiotensin-converting enzyme 2; Estrogen.

1. Introdução

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) disseminou-se mundialmente e causou a Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) em aproximadamente 46 milhões de pessoas até novembro de 2020, configurando uma pandemia após um chamado de alerta da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020). É fato que, geograficamente, o alcance da nova doença é muito mais amplo do que a da Síndrome da Angústia Respiratória Grave (SARS-CoV) de 2003, além de possuir maior potencial de transmissão (Hallal *et al.*, 2020; Souza *et al.*, 2021).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente através de aerossóis e durante o contato pessoal com secreções, como gotículas de saliva, espirro, tosse, toque, além de objetos ou superfícies contaminadas. Os sintomas iniciais da doença são a febre, tosse, mialgia e fadiga muscular. No entanto, pacientes podem contrair um quadro clínico menos frequente de cefaleia, diarreia e hemoptise (da Silveira Cespedes & Souza, 2020; Jiang *et al.*, 2020; Braga *et al.*, 2020).

Segundo a OMS (2020), aproximadamente 80% de homens e mulheres com COVID-19 não têm sintomas ou são oligossintomáticos (da Silveira Cespedes & Souza, 2020; Jiang *et al.*, 2020). No entanto, um quinto deles pode apresentar dificuldades respiratórias e necessitar, posteriormente, de ventilação mecânica em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (Jiang *et al.*, 2020; Mallapaty, 2020; Li *et al.*, 2022).

As comorbidades mais prevalentes dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 são a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus, devido a um mecanismo fisiopatológico de facilitação da entrada do vírus. Tais pacientes que frequentemente realizam o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II tipo I (BRA) possuem um aumento considerável na expressão dos receptores da ECA, facilitando a entrada do coronavírus. Esses mesmos pacientes acabam desenvolvendo um pior prognóstico da patologia, a qual pode ser letal (Souza *et al.*, 2021; da Silveira Cespedes & Souza, 2020; Shabbir *et al.*, 2020; Pirhadi *et al.*, 2020).

Outros estudos mostraram que mulheres e homens adultos respondem diferentemente à infecção pelo SARS-CoV-2. Pelo que foi analisado, o sexo masculino, além de possuir maior prevalência pela COVID-19, é fator de risco para doença mais grave, com forte associação entre o homem e óbito. A expressão da ECA2 é influenciada por hormônios sexuais, dessa forma, esta seria uma das razões da maior prevalência nos homens do que nas mulheres (Gómez-Ochoa *et al.*, 2020; Grandi *et al.*, 2020; Ghasemnejad-Berenji *et al.*, 2020; Di Vincenzo *et al.*, 2021).

É importante ressaltar que os hormônios sexuais são de fundamental importância para o desenvolvimento do sistema imunológico. Os homens possuem mais susceptibilidade ao vírus por reproduzirem fraca resposta imune devido à ação

imunossupressora da testosterona (T) em comparação às mulheres, as quais possuem o estrogênio (E2) como uma substância imunoestimulatória (Gómez-Ochoa *et al.*, 2020; Gargaglioni *et al.*, 2020; Gadi *et al.*, 2020).

O estudo demonstra a importância de se analisar as variáveis clínico-epidemiológicas dos óbitos por COVID-19 em homens e mulheres no estado do Maranhão no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2021, no qual foi realizada uma discussão detalhada a partir de uma análise estatística das variáveis relevantes aos óbitos por COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo analítico transversal dos casos de óbitos por COVID-19 ocorridos no estado do Maranhão, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2021 (Köche, 2016). Os dados da pesquisa foram coletados no estado do Maranhão, através da base de dados dos Sistemas de Informações de Mortalidade (SIM) e de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEPGripe) do Ministério da Saúde (MS), no período supracitado.

Para este estudo, foi utilizada uma amostra não probabilística dos óbitos ocorridos no Maranhão, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2021. Para que houvesse um contraste com adequado poder estatístico, foi considerado o nível de significância (α) de 5%, poder de teste de 80%, erro tolerável de 4%, mais 10% de possíveis perdas.

A análise estatística será executada no *software* STATA 15.0 (Stata Corp College Station, Texas, EUA). Na estatística descritiva, as variáveis quantitativas serão apresentadas por média e desvio-padrão; as variáveis categóricas, por outro lado, incluirão cálculo de frequências absolutas e relativas (percentuais). A coleta de dados da pesquisa e processamento das informações sobre os óbitos por COVID-19 foram obtidos na base de dados dos Sistemas de Informações de Mortalidade (SIM) e de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEPGripe) do Ministério da Saúde.

No segundo momento, foi realizada a busca ativa na base de dados pelos códigos da CID-10 (Classificação Internacional de Doenças): B34.2 (Infecção por coronavírus de localização não especificada), e U04.9 (Síndrome Respiratória Aguda Grave – SARS) para os óbitos ocorridos por doença respiratória aguda devido à COVID-19, ambos associados aos diagnósticos de COVID-19 como causa principal do óbito.

Foram inclusos na pesquisa todos os pacientes com diagnóstico de *causa mortis* (causa da morte) por COVID-19 registrada na base de dados do SIM no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2021. Para os critérios de exclusão, os selecionados foram pacientes com “suspeita” de causa da morte por COVID-19 ou com ausência de informações (“ignorada”) sobre a confirmação do diagnóstico.

Os dados coletados compuseram um banco de dados contendo informações dos pacientes que evoluíram para óbito por COVID-19, tais como: variáveis sociodemográficas (idade, sexo, estado civil, cidade de origem), variáveis clínicas (sinais e sintomas iniciais, evolução clínica), exames e testes realizados para o diagnóstico (sorologia para COVID-19, RT – PCR, tomografia computadorizada).

3. Resultados e Discussão

Quanto aos óbitos por COVID-19 no estado do Maranhão, os resultados obtidos e descritos na Tabela 1 apresentaram uma amostra não probabilística constituída de 2021.

Tabela 1 – Correlação entre os óbitos por COVID-19 e variáveis sociodemográficas e clínicas no Maranhão em 2021.

VARIÁVEIS	\bar{X}	DP
GÊNERO		
Masculino	5.012,75	1240,279
Feminino	3.405,417	899,5284
IDADE		
0 a 29	173,1667	45,06326
30 a 59	2.105,583	721,6695
Maior igual a 60	6.139	1375,994
RAÇA		
Amarela	260,5	17,48506
Branca	1.522	498,3491
Indígena	51,5	7,70478
Parda	9.797,5	1.6741,07
Preta	668,5833	183,754
Não identificada	810	0
PRICIPAIS TIPOS DE COMORBIDADES		
Pneumopatia	313,5	114,335
Oncológico	266,333	55,103
Obesidade	459,5	163,838
Doença renal	440,916	85,941
Neurológico	437,5	87,491
Cardiopatia	1.014,917	233,949
Diabetes mellitus	2.704,917	989,132
Hipertensão	4.270,75	1.009,422
Outros	969,166	210,674

Legenda: \bar{X} = Média; DP = Desvio-padrão; Correlação. Fonte: Autores (2022).

Nos últimos meses, o mundo entrou em colapso devido às centenas de milhares de casos de COVID-19, inicialmente relatados na província de Wuhan, China. Dessa forma, foi decretado o estado de pandemia pela OMS (2020), já que a doença se alastrou por centenas de países em um curto espaço de tempo. No estudo, a análise das variáveis sociodemográficas e clínicas associadas aos óbitos ocorridos por COVID-19 no estado do Maranhão busca a compreensão do comportamento do patógeno na população masculina e feminina.

No Maranhão, os casos de infecção pela doença foram inicialmente investigados no final de fevereiro de 2020, com dois casos suspeitos. Em um mês, a doença disseminou-se rapidamente, visto que já havia mais de 4 mil casos suspeitos e 2 mil casos confirmados, segundo o Boletim Epidemiológico do Estado do Maranhão.

A doença manifesta-se diferentemente em diferentes grupos de pessoas. A priori, considerava-se que pacientes idosos (> 60 anos) e/ou comórbidos, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, teriam maior susceptibilidade a complicações no quadro clínico pelo SARS-CoV-2. Por outro lado, estudos apontam que adultos do sexo masculino, quando comparados às mulheres, são mais suscetíveis a um agravamento no prognóstico da COVID-19 (Freitas *et al.*, 2020; Gómez-Ochoa *et al.*, 2020; Gargaglioni *et al.*, 2020; Gadi *et al.*, 2020).

Em suma, mulheres tendem a ter um estudo de vida mais saudável do que homens, com menor prevalência de tabagismo e etilismo. Dessa forma, os fatores de risco cardiovasculares são menores. Além disso, elas tendem a ter melhores práticas de higiene e cautela, o que diminui a transmissibilidade no sexo feminino (Arianna Di Stadio *et al.*, 2020; Gómez-Ochoa *et al.*, 2020).

Em relação à mortalidade, o sexo masculino apresentou maior taxa (62%), o que evidencia a relevância do gênero no mau prognóstico da patologia (Almeida *et al.*, 2020). A variável óbitos por gênero apresentou maior média \bar{X} para o sexo

masculino (5012,75) com desvio-padrão (DP \pm 1240,279), já a análise de correlação linear apresentou 0,9950. Já a \bar{X} feminina, além de menor, possuía uma DP também menor, com significância estatística de que os óbitos é maior nos homens por haver maior susceptibilidade ao vírus por reproduzirem fraca resposta imune devido a uma possível ação imunossupressora da testosterona (T) e, nas mulheres, uma possível proteção hormonal, baseada no estrogênio como uma substância imunoestimulatória (Ortona et al., 2021; Gómez-Ochoa et al., 2020; Gargaglioni et al., 2020; Gadi et al., 2020).

Sob outra perspectiva, a idade de 30 a 59 anos apresentou a maior média \bar{X} (2.105,583) com Desvio-Padrão (DP \pm 721,6695) e na correlação linear de Pearson o valor (0,9894) evidencia uma correlação positiva e moderada. Isso se deve a essa população constituir um grupo que se apresenta a um maior risco de infecção por exposição ao vírus devido às atividades laborais da rotina.

Por outro lado, a variável raça parda apresentou a média \bar{X} maior, com 9.797,5; Desvio-Padrão (DP \pm 1.6741,07). A verificação da existência do grau de correlação entre as variáveis para designar a força da relação apresentou um valor de 0,9939. Na presente pesquisa, esta variável não obteve significância estatística ($p = 0,327$), assim sendo, não foi observada uma correlação direta entre raça/cor como um fator de risco para as mortes ocorridas pelo novo coronavírus.

Já em relação à variável para hipertensão como comorbidade para óbito por COVID-19, esta apresentou maior média com valor (4.270,75); com desvio-padrão (DP \pm 1.009,422) e na correlação linear de Pearson o valor (0,9997) evidencia uma correlação positiva e moderada. Pacientes em uso de iECAs ou de BRAs possuem maior expressão dos receptores da ECA, os quais são uma porta de entrada para o coronavírus, ou seja, há maior suscetibilidade de entrada do patógeno no organismo, além de desenvolverem pior prognóstico da patologia (de Souza Oliveira & De Moraes, 2020; da Silveira Cespedes & Souza, 2020).

4. Conclusão

O novo vírus, altamente contagioso, é o maior desafio de saúde pública da atualidade. Os achados deste estudo expõem o complexo comportamento da COVID-19 entre os maranhenses no período estudado, o que pode ser útil para definir se o sexo masculino é mais suscetível que o feminino a evoluir ao óbito por fatores imunológicos conhecidos.

De acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas estudadas, foi visto que o perfil mais comum de óbitos na população do estado do Maranhão foi o de homens entre 30 a 59 anos, de cor parda com hipertensão arterial sistêmica, embora a raça/cor não tenha tido significância estatística.

No entanto, os óbitos femininos foram menores do que os masculinos, possivelmente explicado pelo estrogênio (E2) possuir um mecanismo de ação imunoestimulatório, ao contrário dos homens, que possuem mais susceptibilidade ao vírus por reproduzirem fraca resposta imune devido à ação imunossupressora da testosterona (T).

Sob outra perspectiva, foi visto que a hipertensão arterial sistêmica, como comorbidade para os óbitos por COVID-19, possui alta significância estatística e isso pode ser explicado pela predisposição de pacientes hipertensos em uso de iECAs e BRAs a se infectarem pelo vírus, devido a expressão de receptores de ECA ser maior nesses pacientes, levando ainda a um pior prognóstico e evolução para o óbito.

Referências

- Almeida, J. S., Cardoso, J. A., & Cordeiro E. C., et al. Caracterização epidemiológica dos casos de COVID-19 no Maranhão: Uma breve análise. SciELO Preprints; 2020
- Arianna Di Stadio et al. (2020). Gender differences in COVID-19 infection. The estrogen effect on upper and lower airways. Can it help to figure out a treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(10), 5195-6.
- Braga, I. O., Cunha, C. C., Palácio, M. A. V., Brito, S. B. P., & Takenami, I. (2020). Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, 8(2), 54-63.
- da Silveira Cespedes, M., & Souza, J. C. (2020). SARS-CoV-2: uma revisão para o clínico.

- de Souza Oliveira, E., & de Moraes, A. C. L. N. (2020). Covid-19: uma pandemia que alerta à população. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, 3, 1-7.
- Di Vincenzo, A., Andrisani, A., Vettor, R., & Rossato, M. (2021). Estrogen and COVID-19: friend or foe? *Annals of Oncology*, 32(7), 933.
- Freitas, A. R. R., Napimoga, M., & Donalisio, M. R. (2020). Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. *Epidemiologia e serviços de saúde*, 29, e2020119.
- Gadi, N., Wu, S. C., Spihlman, A. P., & Moulton, V. R. (2020). What's sex got to do with COVID-19? Gender-based differences in the host immune response to coronaviruses. *Frontiers in Immunology*, 2147.
- Gargaglioni, L. H., & Marques, D. A. (2020). Let's talk about sex in the context of COVID-19. *Journal of applied physiology*, 128(6), 1533-1538.
- Ghasemnejad-Berenji, M., Pashapour, S., & Ghasemnejad-Berenji, H. (2020). Therapeutic potential for clomiphene, a selective estrogen receptor modulator, in the treatment of COVID-19. *Medical Hypotheses*, 145, 110354.
- Gómez-Ochoa, S. A., Van Poll, N., & Franco, O. H. (2020). COVID-19: Is there a weaker sex? *Case reports in women's health*, 28.
- Grandi, G., Facchinetti, F., & Bitzer, J. (2020). The gendered impact of coronavirus disease (COVID-19): do estrogens play a role? *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 25(3), 233-234.
- Hallal, P. C., Horta, B. L., Barros, A. J., Dellagostin, O. A., Hartwig, F. P., Pellanda, L. C., ... & Victora, C. G. (2020). Evolução da prevalência de infecção por COVID-19 no Rio Grande do Sul, Brasil: inquéritos sorológicos seriados. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25, 2395-2401.
- Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C. W., & Xia, Z. (2020). Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of general internal medicine*, 35(5), 1545-1549.
- Köche, J. C. (2016). *Fundamentos de metodologia científica*. Editora Vozes.
- Li, F., Boon, A., Michelson, A. P., Foraker, R. E., Zhan, M., & Payne, P. R. (2022). Estrogen hormone is an essential sex factor inhibiting inflammation and immune response in COVID-19. *Scientific Reports*, 12(1), 1-12.
- Mallapaty, S. (2020). Meet the scientists investigating the origins of the COVID pandemic. *nature*, 588(7837), 208-209.
- Ortona, E., Buonsenso, D., Carfi, A., & Malorni, W. (2021). Long COVID: an estrogen-associated autoimmune disease? *Cell Death Discovery*, 7(1), 1-3.
- Pirhadi, R., Talaulikar, V. S., Onwude, J., & Manyonda, I. (2020). Could estrogen protect women from COVID-19? *Journal of clinical medicine research*, 12(10), 634.
- Shabbir, S., Hafeez, A., Rafiq, M. A., & Khan, M. J. (2020). Estrogen shields women from COVID-19 complications by reducing ER stress. *Medical Hypotheses*, 143, 110148.
- Souza, A. S. R., Amorim, M. M. R., Melo, A. S. D. O., Delgado, A. M., Florêncio, A. C. M. C. D., Oliveira, T. V. D., & Katz, L. (2021). Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 21, 29-45.