

MORTALIDADE EM DOENTES INTERNADOS COM SARS-COV-2: FATORES INFLUENCIADORES

MORTALITY IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH SARS-COV-2: INFLUENCING FACTORS

MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON SARS-COV-2: FACTORES QUE INFLUYEN

Helder Patrício¹
Tiago Machado²
Ana Catarina Pereira³
Elisabete Figueiredo⁴
Madalena Cunha⁵

¹Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal (patricio_helder@hotmail.com)

²Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal (enf.tiagomachado@gmail.com)

³Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal (ana.catper@gmail.com)

⁴Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal (betafig@gmail.com)

⁵Escola Superior de Saúde- Instituto Politécnico de Viseu Portugal; Health Sciences Research Unit: Nursing, Nursing School of Coimbra, Portugal; SIGMA – Phi Xi Chapter, ESEnC, Coimbra, Portugal; CIEC- UM, Braga, Portugal (<https://orcid.org/0000-0003-0710-9220>) | <https://orcid.org/0000-0003-0710-9220>

Corresponding Author
Helder Filipe Fernandes Patrício
Rua Olival Santa Eulália nº63
3500-685 Viseu, Portugal
patricio_helder@hotmail.com

RECEIVED: 31st January, 2023

ACCEPTED: 13th February, 2023

PUBLISHED: 6th March, 2023

Servir, 2(04), e29447

DOI:10.48492/servir0204.29447

2023



RESUMO

Introdução: Desde o surgimento dos primeiros casos, na China, que o tratamento de doentes com COVID-19 revelou ser um desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo, iniciando-se um esforço global no sentido de investigar os aspetos clínicos, epidemiológicos e fatores prognósticos da doença (Galvão et al. 2020).

Objetivo: Determinar os fatores influenciadores da mortalidade nos doentes internados com Sars-Cov-2.

Métodos: Estudo descritivo, retrospectivo e correlacional, em coorte transversal, numa amostra não probabilística por conveniência de 1687 doentes com Sars-Cov-2 internados no CHTV, no período de 17/03/2020 a 31/08/2021.

Resultados: A taxa de mortalidade global foi de 26%, sendo superior em doentes com idades mais elevadas. Na admissão, a presença de oxigénio e os valores gasométricos arteriais tiveram uma relação estatisticamente significativa com a mortalidade. Verificou-se um aumento da mortalidade de 42% em pessoas internadas na UCI (Unidade de Cuidados Intensivos) e a presença de pelo menos uma infeção bacteriana aumentou o risco de morte em 50%. A necessidade de VNI (Ventilação não Invasiva) aumentou para o dobro a probabilidade de morrer. A taxa de mortalidade aumentou proporcionalmente com o número de comorbidades, sendo que a presença de pelo menos uma, aumenta em 55% o risco de falecer.

Conclusão: A compreensão dos fatores influenciadores da mortalidade em doentes com Sars-Cov-2 é, ainda hoje, um desafio. Os resultados deste estudo reforçam as evidências já existentes sobre os fatores de risco que influenciam a mortalidade em vítimas com Sars-Cov-2 e alertam os profissionais de saúde para a necessidade de implementar, de forma precoce, uma atuação dirigida à singularidade do estado clínico de cada pessoa.

Palavras-chaves: SARS-CoV-2; fatores de risco; comorbidade; hospitalização; mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Since the emergence of the first cases in China, the treatment of patients with COVID-19 has proved to be a challenge for health systems around the world, initiating a global effort to investigate the clinical, epidemiological aspects and factors disease prognosis (Galvão et al. 2020).

Objective: Determine the factors that influence mortality in patients hospitalized with Sars-Cov-2.

Methods: Descriptive, retrospective and correlational study, in a cross-sectional cohort, in a non-probabilistic convenience sample of 1687 patients with Sars-Cov-2 admitted to the CHTV, from 03/17/2020 to 08/31/2021.

Results: The overall mortality rate was 26%, being higher in older patients. On admission, the presence of oxygen and arterial blood gas values had a statistically significant relationship with mortality. There was a 42% increase in mortality in people admitted to the ICU (Intensive Care Unit) and the presence of at least one bacterial infection increased the risk of death by 50%. The need for NIV (Non-Invasive Ventilation) doubled the likelihood of dying. The mortality rate increased proportionally with the number of comorbidities, with the presence of at least one increasing the risk of dying by 55%.

Conclusion: Understanding the factors that influence mortality in patients with Sars-Cov-2 is, even today, a challenge. The results of this study reinforce the existing evidence on the risk factors that influence mortality in victims with Sars-Cov-2 and alert health professionals to the need to implement, at an early stage, an action aimed at the uniqueness of the clinical state of each person.

Keywords: SARS-CoV-2; risk factors; comorbidity; hospitalization; mortality.

RESUMEN

Introducción: Desde la aparición de los primeros casos en China, el tratamiento de pacientes con COVID-19 ha demostrado ser un desafío para los sistemas de salud de todo el mundo, iniciando un esfuerzo global para investigar los aspectos clínicos, epidemiológicos y los factores pronósticos de la enfermedad (Galvão et al. . 2020).

Objetivo: Determinar los factores que influyen en la mortalidad en pacientes hospitalizados con Sars-Cov-2.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y correlacional, en una cohorte transversal, en una muestra no probabilística por conveniencia de 1687 pacientes con Sars-Cov-2 ingresados en el CHTV, del 17/03/2020 al 31/08/2021.

Resultados: La tasa de mortalidad global fue del 26%, siendo mayor en pacientes de mayor edad. Al ingreso, la presencia de oxígeno y los valores de gases en sangre arterial tuvieron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad. Hubo un aumento del 42% en la mortalidad de las personas ingresadas en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) y la presencia de al menos una infección bacteriana aumentó el riesgo de muerte en un 50%. La necesidad de VNI (Ventilación No Invasiva) duplicó la probabilidad de morir. La tasa de mortalidad aumentó proporcionalmente con el número de comorbidades, con la presencia de al menos una aumentando el riesgo de morir en un 55%.

Conclusión: Comprender los factores que influyen en la mortalidad de los pacientes con Sars-Cov-2 es, aún hoy, un desafío. Los resultados de este estudio refuerzan la evidencia existente sobre los factores de riesgo que influyen en la mortalidad en víctimas con Sars-Cov-2 y alertan a los profesionales de la salud sobre la necesidad de implementar, en una etapa temprana, una acción dirigida a la singularidad del estado clínico de cada persona.

Palabras Clave: SARS-CoV-2; factores de riesgo; comorbilidad; hospitalización; mortalidad.

Introdução

A história da humanidade está repleta do aparecimento de novas doenças que necessitaram de ser compreendidas, para que, dentro dos limites da ciência, pudessem ser prevenidas ou controladas. A investigação nesta área permite compreender estas doenças, assim como adotar medidas e estratégias, baseadas em evidência, que controlem ou previnam os seus efeitos negativos na saúde das populações.

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, na China, reportou um surto de pneumonia de causa desconhecida que rapidamente se espalhou pelo país e pelo mundo. O agente patogénico da doença foi identificado como um novo coronavírus, denominado de SARS-CoV-2, ou coronavírus da síndrome respiratória aguda grave. A doença causada pelo novo vírus foi denominada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de COVID-19, tendo sido declarada uma emergência de saúde pública de importância internacional e, em 11 de março de 2020, como uma pandemia (Sousa, et al, 2021). De acordo com a Comissão Nacional de Saúde da China, a taxa de mortalidade entre os casos confirmados na China era de 2,1% (Fevereiro 2020) e entre os casos admitidos no hospital era de 11% a 15% (Harapan et al. 2020).

Em Portugal, os primeiros casos confirmados de infeção por SARS-CoV-2 surgiram apenas no início de Março de 2020, de uma forma mais lenta que noutros países. A pior fase nacional da pandemia ao nível da mortalidade compreendeu o período de Novembro de 2020 a finais de Fevereiro 2021, contabilizando-se desde o início da pandemia até esta altura 16.317 mortos, segundo a Direção Geral da Saúde (DGS) (DGS, 2021).

As manifestações da infeção por COVID-19 caracterizaram-se por febre, tosse, dispneia e infiltração pulmonar bilateral (Hobbs et al. 2021; Giannouchos et al. 2020).

O atendimento e tratamento de doentes com COVID-19 revelou-se um desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo, dado o rápido aumento do número de casos, resposta ineficaz aos tratamentos implementados, recursos humanos limitados e insuficientes equipamentos e materiais de consumo clínico (Galvão & Roncalli, 2020.; Honardoost et al. 2021). Dado o desconhecimento e complexidade deste novo coronavírus, com a elevada pressão sentida nos hospitais no atendimento dos doentes com COVID-19, iniciou-se um esforço global na produção de informações com a finalidade de desvendar os aspetos clínicos, epidemiológicos e fatores prognósticos da doença (Galvão & Roncalli, 2020).

Até ao momento, a maior parte dos estudos publicados foca-se essencialmente na prevenção e tratamento da doença grave, que pode desenvolver falência respiratória e culminar na morte deste tipo de doentes (Shafran et al. 2021). Muitos destes estudos visaram especificamente a compreensão dos fatores de risco associados a formas de evolução mais grave da COVID-19, que invariavelmente aumentam o risco de mortalidade. A idade é o fator de risco mais preponderante para formas mais graves da doença (CDC, 2022). O risco de mortalidade em doentes internados em hospitais duplica a cada década de idade, sendo que o género masculino e a presença de doenças cardiovasculares foram identificados como fatores influenciadores de doença severa e mortalidade em doentes com COVID-19 no Sudeste dos Estados Unidos (Hobbs et al, 2021).

A presença de comorbilidades durante uma infeção por Sars-Cov-2 está associada a um pior prognóstico para o doente. A doença cerebrovascular é a comorbilidade mais preditiva de doença severa de COVID-19 seguida da doença cardiovascular, doença pulmonar crónica, cancro, diabetes e hipertensão arterial (Honardoost et al, 2021). As comorbilidades mais prevalentes nos doentes hospitalizados são a hipertensão arterial, a DM (Diabetes mellitus) a obesidade, e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) (Giannouchos et al. 2020). Nos doentes falecidos com COVID-19, a hipertensão é a comorbilidade mais prevalente, seguida de doença cardiovascular, cerebrovascular e doença renal crónica (Lee et al. 2021).

A par de Souza (2021), decidimos incluir o estudo da asma tendo em conta que esta, por ser uma patologia do foro respiratório, pode ter um efeito sinérgico na progressão da COVID-19.



Apesar do tabagismo ser um fator de risco recorrente nas doenças respiratórias e na sua pior evolução, o estudo de Giannouchos et al. (2020), exclui o tabagismo ativo, como estando relacionado a um pior prognóstico.

Outros aspetos de carácter clínico têm sido estudados na tentativa de predizer o risco de evolução para formas mais graves de doença, como a presença de infeções bacterianas, apurando-se que estas, sendo secundárias a infeções virais, são uma das complicações conhecidas que aumentam a taxa de mortalidade e morbidade dos doentes (McCullers, J. A, 2014). Doentes com COVID-19 com pelo menos uma infeção bacteriana associada têm uma taxa de mortalidade de cerca de 50% (Shafran et al. 2021). A presença de pelo menos uma coinfecção bacteriana é, assim, um forte indicador preditivo de mortalidade quando associada à COVID-19. Para além das variáveis demográficas e das comorbilidades, neste estudo serão incluídas algumas variáveis clínicas e analíticas.

Em suma, a literatura científica torna evidente que é primordial conhecer melhor os fatores influenciadores da mortalidade nos doentes infetados com Sars-Cov-2, para que, nos doentes internados, possam ser delineadas estratégias de tratamento e monitorização, de uma forma mais precoce, a fim de prevenir a evolução mais trágica da doença.

Decorrente destas evidências, foi formulada a seguinte questão de investigação “Que fatores influenciadores da mortalidade estavam presentes nos doentes internados com Sars-Cov-2 no Centro Hospitalar Tondela-Viseu (CHTV) no período de 17/03/2020 a 31/08/2021?”

Para responder a esta questão, foi traçado o seguinte objetivo geral:

- Determinar os fatores influenciadores da mortalidade nos doentes internados com Sars-Cov-2 no CHTV no período de 17/03/2020 a 31/08/2021

Os objetivos específicos deste estudo são:

- Traçar o perfil clínico do doente internado com Sars-Cov-2;
- Analisar a relação dos fatores demográficos e clínicos com a mortalidade.

1. Métodos

Estudo de natureza quantitativa, de análise descritiva e correlacional, em coorte transversal realizado numa amostra não probabilística por conveniência, de doentes com teste positivo para Sars-Cov-2.

2.1 Participantes

O estudo incluiu 1867 doentes do CHTV, com idades compreendidas entre os 18 e 101 anos e uma média de 72.91 anos (Dp=16.076). A distribuição por género aporta 53.3% de homens e 46.7% de mulheres.

2.1.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão dos participantes no estudo foram: idade ≥ 18 anos, com teste positivo para Sars-Cov-2 e com internamento em enfermaria COVID no Centro Hospitalar Tondela-Viseu entre 17/03/2020 e 31/08/2021.

2.1.2 Critérios de exclusão

Para o estudo do grupo das variáveis “caracterização da admissão”, foram excluídos os doentes com teste positivo para Sars-Cov-2 durante o internamento.

2.2 Instrumentos de recolha de dados

A técnica de recolha de dados utilizada nesta investigação foi a documental, através da consulta dos processos clínicos. Para o efeito foi elaborada uma ficha clínica estruturada em 5 componentes: caracterização demográfica; presença de comorbilidades; caracterização da admissão; caracterização do internamento; desfecho clínico- óbito.

Caracterização demográfica

As variáveis escolhidas foram a “Idade” e o “Género”.

Presença de comorbilidades

Suportados nas evidências científicas expressas na bibliografia consultada, foram incluídas as seguintes: Hipertensão Arterial (HTA), Insuficiência Cardíaca (IC), Diabetes Mellitus (DM), DPOC, asma, obesidade e neoplasia.

Caracterização da admissão

Foram incluídas as variáveis “oxigenoterapia à entrada” e “valores gasométricos arteriais à entrada”. Ambas dizem respeito ao momento de admissão ao serviço de urgência do CHTV.

A gasometria é um exame que permite obter uma avaliação da função respiratória do doente, tornando-se particularmente relevante na abordagem a patologias do foro respiratório. Assim, foram incluídos os “valores gasométricos arteriais à entrada” tais como o “pH”, a “Pressão parcial de Dióxido de Carbono” (PCO₂), a “Pressão parcial de Oxigénio” (PO₂), “Lactatos” e “Saturação periférica de Oxigénio” (SpO₂). Apenas foi considerada a primeira gasometria arterial realizada no serviço de urgência, uma vez que é a que retrata o status funcional respiratório do doente à chegada ao hospital.

Caracterização do estado clínico dos doentes durante o internamento

Para esta caracterização foram incluídas as variáveis: “Infeção bacteriana”; “VNI em enfermaria COVID”; “Internamento em Unidade de Cuidados Intensivos”; “Numero total de dias de internamento”; “Número de dias de internamento em enfermarias COVID”.

A “Infeção bacteriana” representa as infeções bacterianas objetivadas em achados microbiológicos após a infeção por Sars-Cov-2.

A “VNI em enfermaria COVID” diz respeito apenas à presença da ventilação não invasiva durante o tempo de internamento na enfermaria COVID.

O “Internamento em UCI” refere-se à identificação dos doentes que tenham internamento nos cuidados intensivos.

O “Número total de dias de internamento” é calculado desde o primeiro dia de internamento em enfermaria COVID até ao momento da alta hospitalar.

No “Número de dias de internamento em enfermarias COVID” foram incluídos apenas os dias em que o doente esteve internado na enfermaria COVID.

Na última parte da ficha clínica foi incluída a variável “Desfecho clínico- óbito”, sob forma de questão dicotómica (Sim/Não).

2.3 Procedimentos legais e éticos

O estudo obteve parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do CHTV em 16 de dezembro de 2022 e autorização para recolha de dados do Conselho de Administração do CHTV em 21 de dezembro de 2022.

2. Resultados

Caracterização demográfica

A nossa amostra ficou constituída por 1687 participantes, sendo 899 homens (53.3%) e 788 mulheres (46.7%), com uma taxa de mortalidade global de 26.0% (439 óbitos). A percentagem de óbitos foi ligeiramente superior nos homens comparativamente com as mulheres (respetivamente 26.4% e 25.6%), sendo que não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ($p=0.734$), (cf. Tabela 1).



Tabela 1 – Caracterização da “mortalidade” por gênero

Gênero	Óbitos		Sobreviventes		Total		Residuais	
	n	%	n	%	n	%	Óbitos	Sobreviventes
Masculino	237	26.4	662	73.6	899	100.0	0.3	-0.3
Feminino	202	25.6	586	74.4	788	100.0	-0.3	0.3
Total	439	26.0	1248	74.0	1687	100.0		

Qui-Quadrado: $\chi^2=0.116$; $p=0.734$

O estudo da “mortalidade” em função da “idade” revelou que os doentes que morreram tinham uma média de idades bem superior aos sobreviventes (respetivamente 81.57 e 69.86), sendo as diferenças estatísticas significativas ($p=0.000$), (cf. Tabela 2).

Tabela 2 – Caracterização da “idade” e sua relação com a “mortalidade”

Idades	n (%)	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	CV (%)	t de student
Pessoas falecidas	439 (26.0)	40	101	81.57	10.048	12.32	t=-17.401 p=0.000
Sobreviventes	1248 (74.0)	18	101	69.86	16.667	23.86	
Total	1687 (100.0)	18	101	72.91	16.073	22.04	

A amostra foi estratificada em grupos etários homogêneos, constando-se que no grupo etário dos 18-64 anos faleceram 6,8% dos doentes, no dos 65 aos 74 anos faleceram 20,8%, no dos 75 aos 84 anos faleceram 31,1% e no dos 85 ou mais anos faleceram 42,9%, (cf. Tabela 3).

Tabela 3 – Caracterização dos grupos etários e sua relação com a “mortalidade”

Grupos etários	Óbitos		Sobreviventes		Total		Residuais	
	n	%	n	%	n	%	Óbitos	Sobreviventes
18- 64 anos	30	6.8	412	93.2	442	100.0	-10.7	10.7
65- 74 anos	65	20.8	248	79.2	313	100.0	-2.3	2.3
75- 84 anos	147	31.1	326	68.9	473	100.0	3.0	-3.0
≥ 85 anos	197	42.9	262	57.1	459	100.0	9.7	-9.7

Qui-Quadrado: $\chi^2=163.795$; $p=0.000$

Comorbilidades

Para o estudo das comorbilidades, do total de 1687 indivíduos da nossa amostra, foram excluídos 20 por não existir referência no processo clínico da presença ou ausência de antecedentes relevantes. Assim, do total de indivíduos com comorbilidades ($n=1667$), apurou-se a existência de: 985 com HTA (59%), 216 com IC (13%), 495 com DM (30%), 180 com DPOC (11%), 292 com obesidade (18%), 52 com asma (3%) e 250 com neoplasia (15%), (cf. Tabela 4).

A variabilidade da mortalidade em função das comorbilidades mostra que dos 985 doentes com “HTA”, 28.8% faleceu, em contraste com a percentagem de 21.8% dos 682 doentes que não apresentaram “HTA” ($p=0.001$). Relativamente à “IC”, dos 216 doentes com insuficiência cardíaca 38.0% faleceram, enquanto dos 1451 doentes que não sofriam de insuficiência cardíaca faleceram 24.2% ($p=0.000$). Dos 308 obesos, faleceram 18.8%, contrastando com os 27.6% que faleceram e não apresentavam obesidade ($p=0.002$). Dos 250 doentes diagnosticados com neoplasia faleceram 85 (34%), enquanto dos não neoplásicos faleceram 348 (24.6%) ($p=0.002$), (cf. Tabela 4).

Nas restantes comorbilidades (DM, DPOC e Asma), apesar de em qualquer um deles se ter verificado um aumento na mortalidade, as diferenças não foram estatisticamente significativas (cf. Tabela 4).

Tabela 4 – Caracterização dos “comorbilidades” estudadas e sua relação com a mortalidade

Comorbilidades (n=1667)		Óbitos		Sobreviventes		Total		Residuais		Qui- Quadrado
		n	%	n	%	n	%	Óbitos	Sobreviventes	
HTA	Sim	284	28.8	701	71.2	985	100.0	3.2	-3.2	$\chi^2=10.225$ $p=0.001$
	Não	149	21.8	533	78.2	682	100.0	-3.2	3.2	
IC	Sim	82	38.0	134	62.0	216	100.0	4.3	-4.3	$\chi^2=18.548$ $p=0.000$
	Não	351	24.2	1100	75.8	1451	100.0	-4.3	4.3	
DM	Sim	144	29.1	351	70.9	495	100.0	1.9	-1.9	$\chi^2=3.556$ $p=0.059$
	Não	289	24.7	883	75.3	1172	100.0	-1.9	1.9	
DPOC	Sim	53	29.4	127	70.6	180	100.0	1.1	-1.1	$\chi^2=1.275$ $p=0.259$
	Não	380	25.6	1107	74.4	1487	100.0	-1.1	1.1	
Obesidade	Sim	58	18.8	250	81.2	308	100.0	-3.2	3.2	$\chi^2=10.027$ $p=0.002$
	Não	375	27.6	984	72.4	1359	100.0	3.2	-3.2	
Asma	Sim	16	30.8	36	69.2	52	100.0	0.8	-0.8	$\chi^2=0.642$ $p=0.423$
	Não	417	25.8	1198	74.2	1615	100.0	-0.8	0.8	
Neoplasia	Sim	85	34.0	165	66.0	250	100.0	3.1	-3.1	$\chi^2=9.851$ $p=0.002$
	Não	348	24.6	1069	75.4	1417	100.0	-3.1	3.1	

Para um estudo mais aprofundado da relação entre as “comorbilidades” e a “mortalidade”, foram criados 4 grupos mediante o número de comorbilidades presentes, como é descrito na tabela 5. Verifica-se que a mortalidade no grupo de doentes sem comorbilidades foi de 17,8%, nos que apenas apresentavam uma foi de 27,0%, nos afetados com duas foi de 28.8% e nos que padeciam de 3 ou mais foi de 30% (cf. Tabela 5).

Tabela 5 – Caracterização das “comorbilidades” por grupos e sua relação com a mortalidade

Número de comorbilidades	Óbitos		Sobreviventes		Total		Residuais	
	n	%	n	%	n	%	Óbitos	Sobreviventes
Sem comorbilidades	67	17.8	310	82.2	377	100.0	-4.1	4.1
Uma comorbilidade	143	27.0	386	73.0	529	100.0	0.7	-0.7
Duas comorbilidades	129	28.8	319	71.2	448	100.0	1.6	-1.6
Três ou mais comorbilidades	94	30.0	219	70.0	313	100.0	1.8	-1.8

Qui-Quadrado: $\chi^2=18.033$; $p=0.000$

Quando diferenciamos a nossa amostra em dois grupos, com e sem comorbilidades, verificou-se que a mortalidade no grupo de doentes sem comorbilidades foi de 17,8%, contrastando com os 28.4% de óbitos nos doentes com pelo menos uma comorbilidade (cf. Tabela 6).

Tabela 6 – Caracterização das “comorbilidades” por grupos e sua relação com a mortalidade

Número de comorbilidades	Óbitos		Sobreviventes		Total		Residuais	
	n	%	n	%	n	%	Óbitos	Sobreviventes
Sem comorbilidades	67	17.8	310	82.2	377	100.0	-4.1	4.1
Com comorbilidade	366	28.4	924	71.6	1290	100.0	4.1	-4.1

Qui-Quadrado: $\chi^2=17.049$; $p=0.000$

Caracterização da admissão

Os doentes com presença de oxigénio na primeira avaliação pela equipa de saúde do serviço de urgência vieram a falecer numa percentagem superior aos que se encontravam apenas com ar ambiente (56.7% e 43.3% respetivamente), com uma diferença estatística significativa ($p=0.000$) (cf. Tabela 7).



Tabela 7 – Caracterização da presença de “oxigenoterapia à entrada” e sua relação com a mortalidade

Oxigenoterapia à entrada	Óbitos		Sobreviventes		Residuais	
	n	%	n	%	Óbitos	Sobreviventes
Sim	219	56.7	291	25.8	11.1	-11.1
Não	167	43.3	838	74.2	-11.1	11.1
Total	386	100.0	1129	100.0		

Qui-Quadrado: $\chi^2=7.545$; $p=0.000$

A análise da relação entre os valores gasométricos no momento da primeira avaliação no Serviço de Urgência Geral e a sua influência na mortalidade revelou que de todos os valores gasométricos estudados, apenas o da “pCO₂” não foi estatisticamente significativo. Apesar da média de “pCO₂” nos doentes que morreram ser superior aos restantes (respetivamente 38.11 e 37.56), esta diferença não é estatisticamente significativa, ($p=0.368$), (cf. Tabela 8).

A média do valor de “pH” nos doentes que faleceram foi inferior comparativamente com aqueles que não faleceram (7.44 vs 7.46), com diferença estatística significativa ($p=0.000$), (cf. Tabela 8).

O valor médio de “pO₂” é inferior nos doentes que faleceram (60.31 mmHg), comparativamente aos que não faleceram (62.85 mmHg), com valores estatisticamente significativos ($p=0.043$), (cf. Tabela 8).

A relação estatística entre os valores médios dos “Lactatos” e a mortalidade é significativa ($p=0.000$). Os doentes com valores médios mais elevados faleceram em maior percentagem, (cf. Tabela 8).

Por fim, os valores médios de “SpO₂” nas primeiras gasometrias realizadas aos doentes no serviço de urgência, foram inferiores nos doentes que faleceram, comparativamente com os demais (88.11 vs 90.63) e com diferenças estatísticas significativas ($p=0.000$), (cf. Tabela 8).

Tabela 8 – Caracterização dos parâmetros gasométricos à entrada no Serviço de Urgência e sua relação com a mortalidade

		n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	CV (%)	t de student
pH	Óbitos	361	7.05	7.59	7.44	0.076	1.02	t=-3.729 p=0.000
	Sobreviventes	971	6.80	7.78	7.46	0.068	0.91	
	Total	1332	6.80	7.78	7.45	0.070	0.94	
PCO ₂	Óbitos	360	15	119	38.11	11.615	30.48	t=0.815 p=0.416
	Sobreviventes	970	8	109	37.56	9.309	24.78	
	Total	1330	8	119	37.71	9.985	26.48	
PO ₂	Óbitos	362	23	234	60.31	20.102	33.33	t=-2.021 p=0.043
	Sobreviventes	973	20	292	62.85	20.515	32.64	
	Total	1335	20	292	62.16	20.428	32.86	
Lactatos	Óbitos	337	0.20	7.40	1.55	1.068	68.90	t=5.300 p=0.000
	Sobreviventes	909	0.10	13.40	1.20	0.964	80.33	
	Total	1246	0.10	13.40	1.29	1.005	77.91	
SPO ₂	Óbitos	328	40	100	88.11	9.262	10.51	t=-4.547 p=0.000
	Sobreviventes	923	37	100	90.63	6.634	7.32	
	Total	1251	37	100	89.97	7.493	8.33	

Caracterização do estado clínico dos doentes durante o internamento

Diagnosticaram-se 293 doentes (17.4%) com, pelo menos, uma infeção bacteriana documentada. Quanto à relação entre a “Infeção bacteriana” e a variável “Óbito”, constatou-se que a percentagem de doentes que morreu foi superior nos que adquiriram pelo menos uma infeção bacteriana, comparativamente com aqueles em que não foi documentada nenhuma infeção (36.2% vs 23.9%) ($p=0.000$), (cf. Tabela 9).

Tabela 9 – Caracterização da presença de infeções bacterianas e a sua relação com a mortalidade

Presença de infeções bacterianas	Óbitos		Sobreviventes		Total (n=1687)		Residuais	
	n	%	n	%	n	%	Óbitos	Sobreviventes
Sim	106	36.2	187	63.8	293	100.0	4.4	-4.4
Não	333	23.9	1061	76.1	1394	100.0	-4.4	4.4

Qui-Quadrado: $\chi^2=18.994$; $p=0.000$

A análise da relação entre a variável “VNI em enfermaria COVID” e a mortalidade, revelou uma relação estatística significativa ($p=0.000$). Os doentes submetidos a VNI, apresentaram uma taxa de mortalidade de 45.1%, enquanto os doentes sem VNI tiveram uma taxa de mortalidade inferior (22.4%), (cf. Tabela 10).

Tabela 10 – Caracterização da “VNI em enfermaria COVID” e sua relação com a mortalidade

VNI em enfermaria COVID	Óbitos		Sobreviventes		Total (n=1687)		Residuais	
	n	%	n	%	n	%	Óbitos	Sobreviventes
Sim	106	45.1	129	54.9	235	100.0	7.4	-7.4
Não	321	22.4	1109	77.6	1430	100.0	-7.4	7.4

Qui-Quadrado: $\chi^2=54.343$; $p=0.000$

O internamento em UCI verificou-se em 143 doentes, por evolução grave da doença COVID-19 que tiveram necessidade de tratamento e suporte em medicina intensiva. Neste grupo, a percentagem de doentes que faleceu foi de 35,7%, que contrasta com os 25,1% nos doentes que não tiveram necessidade de cuidados intensivos, com diferenças estatísticas significativas ($p=0,006$), (cf. Tabela 11).

Tabela 11 – Caracterização do “Internamento em UCI” e sua relação com a mortalidade

Internamento em UCI	Óbitos		Sobreviventes		Total (n=1687)		Residuais	
	n	%	n	%	n	%	Óbitos	Sobreviventes
Sim	51	35.7	92	64.3	143	100.0	2.7	-2.7
Não	388	25.1	1156	74.9	1544	100.0	-2.7	2.7

Qui-Quadrado: $\chi^2=7.545$; $p=0.006$

O “Número total de dias de internamento” variou entre um mínimo de 1 e um máximo de 143 dias, com uma média de 13.60 dias de internamento ($Dp=12.478$). Relativamente ao “número de dias de internamento em enfermaria COVID” obtivemos um mínimo de 1 dia e um máximo de 81 dias, com uma média total de 10.48 dias ($Dp=6.373$) (cf. Tabela 12). Quando analisamos os tempos de internamento dos doentes que faleceram, comparativamente com os outros, verificamos que aqueles que faleceram tiveram uma média de dias de internamento inferior (respetivamente 10.63 versus 14.65 dias no número total de dias de internamento e 8.37 versus 11.21 dias no número de dias de internamento em enfermaria COVID), tendo sido encontradas diferenças estatísticas significativas ($p=0.000$), (cf. Tabela 12).

Tabela 12 – Caracterização do “número total de dias de internamento” e do “número de dias de internamento em enfermaria COVID” e sua relação com a mortalidade

Variáveis		n	Minino	Máximo	Média	Desvio-padrão	CV (%)	t de student
Número total de dias de internamento	Óbito	439	1	81	10.63	9.326	87.73	t=-5.872 p=0.000
	Sobreviventes	1248	1	143	14.65	13.257	90.49	
	Total	1687	1	143	13.60	12.478	91.75	
Número de dias de internamento em enfermaria COVID	Óbito	427	1	81	8.37	6.249	74.66	t=-8.093 p=0.000
	Sobreviventes	1238	1	48	11.21	6.255	55.80	
	Total	1665	1	81	10.48	6.373	60.81	



3. Discussão

O presente estudo foi realizado numa amostra de 1687 doentes, com idades compreendidas entre os 18 e os 101 anos, média de 72,91 anos e maioritariamente do género masculino (53.3%). Estes resultados estão em linha com os do estudo de Vahey et al. (2021), em que alguns fatores como idade >65 anos e ser do género masculino foram associados a uma maior probabilidade de hospitalização de doentes por COVID-19. Resultados semelhantes também foram obtidos por Petrilli et al. (2020), Chen et al. (2020) e Ko et al. (2021).

A taxa de mortalidade nos participantes do nosso estudo foi de 26.0%, sendo mais elevada do que a referenciada por Harapan et al. (2020), que era de 11 a 15% em fevereiro de 2020.

Os doentes que faleceram tiveram uma média de idades superior em quase 12 anos comparativamente aos restantes ($p=0,000$), pelo que se pode inferir que a idade foi um fator preditivo da mortalidade neste estudo. Estes resultados vão ao encontro dos que foram consultados na bibliografia (Vahey et al. 2021; Souza et al. 2021), em que a idade é um dos fatores mais influenciadores da mortalidade.

Na análise dos grupos etários e da sua relação com a mortalidade, verificou-se que o risco de falecer foi mais elevado em grupos etários mais elevados, atingindo taxas de mortalidade de 42.9% e 31,1% nos grupos etários dos mais velhos (>85 anos) e dos 75 aos 84 anos, respetivamente. Estes resultados corroboram os de outros estudos citados na bibliografia, tais como o CDC (2022) e Vahey et al. (2021). Estes salientam que a idade é um dos fatores de risco mais preponderantes para formas mais graves da doença. Também Hobbs et al. (2021) refere que o risco de mortalidade em doentes internados em hospitais duplica a cada década de idade.

Na relação do género com a mortalidade não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, apesar da percentagem de óbitos ter sido ligeiramente superior nos homens (26.4% versus 25.6%). Galvão & Roncalli (2020) e Hobbs et al. (2021) tiveram resultados semelhantes, em que os homens pontuaram com maior probabilidade de falecer por COVID-19.

A análise das comorbilidades mostra que as mais prevalentes na nossa amostra foram a HTA (59%) e a DM (30%). Também Giannouchos (2020) obteve uma amostra onde a HTA e a DM estavam entre as comorbilidades mais prevalentes em doentes com COVID-19.

Das relações de cada comorbilidade com a mortalidade e que foram estatisticamente significativas, podemos inferir que a presença de HTA, IC ou neoplasia, isoladamente, estiveram associadas a um maior risco de morte. Vahey (2021), Petrilli et al. (2020) e Ko et al (2020), indicam a HTA e DM como sendo dois dos fatores mais influenciadores da morte em doentes infetados com Sars-Cov-2. Também Atkins et al. (2020) acrescenta a DPOC como sendo influenciadora da mortalidade. No entanto, neste estudo, apesar de tanto a DM como a DPOC estarem associadas a um aumento de óbitos, a influência estatística não foi significativa. Estes resultados corroboram ainda os de Xu et al. (2021) e Honardoost et al. (2021), em que pessoas pré-diagnosticadas com cancro e que adquiram Sars-Cov-2 têm maior probabilidade de falecer. Quantificado este aumento, por forma a contrastar o risco de morte em pessoas com ou sem uma destas comorbilidades, obtivemos os seguintes resultados: a presença de HTA, por si só, aumentou em 32% o risco de morte, a presença de IC, em 57% e a presença de neoplasia, em 38%.

Apurou-se ainda que a taxa de mortalidade entre os doentes obesos foi menor que nos restantes. Autores como Vahey et al. (2021) salientam que a obesidade é um fator importante que aumenta a hospitalização destes doentes e Souza et al. (2021) refere mesmo que um doente obeso tem maior probabilidade de falecer. No entanto, importa salientar a elevada probabilidade de existir um viés do estudo no que diz respeito à documentação desta comorbilidade nos processos clínicos. A ausência de informação relativa à obesidade, não significa que a mesma não esteja presente, uma vez que essa avaliação não é documentada como, por exemplo, na UCI.

Analisando a relação da presença ou ausência de comorbilidades com a mortalidade, verifica-se que a taxa de mortalidade nos doentes com comorbilidades foi superior em 55% que nos doentes sem qualquer comorbilidade, sendo a diferença estatística significativa. Quando relacionámos a quantidade de comorbilidades com a mortalidade, verificou-se que quanto maior o número de comorbilidades presentes, maior o risco de falecer. Estes resultados foram estatisticamente significativos e estão de acordo com outros encontrados na bibliografia consultada. Honaradoost et al. (2021), e Galvão & Roncalli (2020) referem que a presença de comorbilidades durante uma infeção por SarsCov-2 está associada a um pior prognóstico para o doente. Também Chan et al. (2020) corroboram os resultados, quando relatam que a presença de 2 ou mais comorbilidades está associada a uma maior fatalidade.

Na relação entre a presença de oxigenoterapia à entrada do serviço de urgência e a ocorrência de óbito, podemos verificar que esta variável atuou como fator preditivo da mortalidade, uma vez que os resultados obtidos foram estatisticamente significativos. A explicação para estes resultados poderá consistir na associação entre um estadio mais avançado e grave da doença e a necessidade de compensação respiratória com oxigenoterapia. Infere-se por isso que um doente com Sars-Cov-2 tem maior probabilidade de vir a falecer, se na primeira avaliação no serviço de urgência, tiver necessidade de aporte de oxigénio.

Dos 5 parâmetros gasométricos avaliados à entrada no Serviço de Urgência, 4 tiveram uma relação estatisticamente significativa com a mortalidade. Verificou-se um aumento da mortalidade nos doentes com uma média de “pH”, “pO₂” e “SpO₂” mais baixos e “lactatos” mais alta. Não foi possível comparar estes resultados com os de outros estudos, pois na bibliografia consultada não foram encontrados achados semelhantes passíveis de comparação.

Os doentes submetidos a “VNI em enfermaria COVID”, somaram uma taxa de mortalidade superior em relação aos restantes (45.1% versus 22.4%). Na bibliografia consultada foram encontrados resultados muito díspares. Enquanto no estudo de Menzella et al. (2021), a taxa de mortalidade para doentes com necessidade de VNI foi de 25.3%, no estudo de Yang et al. (2020) esta taxa foi muito superior, com 57%, pelo que se considera não existir consenso. Esta disparidade de resultados pode ser explicada pela diferença de critérios utilizados para a introdução de VNI, nos diversos países e mesmo durante o período de realização deste estudo.

Dos 143 doentes (8.48%) que necessitaram de internamento nos cuidados intensivos a taxa de mortalidade foi de 35.7%. Estes resultados são superiores aos obtidos por Auld et al. (2020), 30.9%, e inferior aos obtidos por Roomi et al. (2020) com 39%. A taxa de mortalidade nos doentes que não tiveram internamento em UCI foi inferior, em cerca de 10 pontos percentuais (25.1%), sendo justificado pela menor gravidade da doença. Estas diferenças estatísticas foram significativas ($p=0.006$), inferindo-se que um doente com necessidade de internamento na UCI com Sars-Cov-2 tem uma probabilidade aumentada de vir a falecer.

Shafran et al. (2021) afirma que um doente com COVID-19 tem maior probabilidade de adquirir uma infeção bacteriana, constando 12.6% de infeções bacterianas nos doentes com Sars-Cov-2. No nosso estudo obtivemos um valor superior (17.4%), sendo que a taxa de mortalidade nos doentes que apresentaram pelo menos uma infeção bacteriana, foi bastante superior (36.2%), comparativamente aos doentes sem qualquer infeção bacteriana documentada (23.9%). Os doentes com Sars-Cov-2 com uma infeção bacteriana têm uma probabilidade aumentada de falecer (Zhou et al. 2020; Wang et al. 2020; Ferrando et al. 2020).

A média de tempo de internamento em enfermaria COVID foi de 10.48 dias e o número total de dias de internamento neste estudo foi de 13.60 dias. Ou seja, o doente esteve em média, aproximadamente mais 3 dias internado no hospital após a saída da enfermaria COVID. Este facto poderá ter tido origem em diversos fatores, dos quais salientamos complicações da própria doença e demora de resposta social.

Os doentes que faleceram tiveram, em média, aproximadamente menos 4 dias de internamento em enfermaria COVID e menos 3 dias no tempo total de internamento hospitalar. Estas diferenças estatísticas foram significativas ($p=0.000$),



pelo que se poderá considerar que, apesar da previsibilidade dos resultados, os doentes com diagnóstico de COVID-19 que faleceram tiveram tempos de internamento mais curtos.

Por forma a traçarmos um perfil tipo do doente internado no CHTV com Sars-Cov-2, tivemos em consideração os resultados maioritários de cada variável, excluindo os valores das gasometrias pela sua especificidade e irrelevância para esta finalidade. Assim, apuramos que a maioria da nossa amostra foi do sexo feminino, com uma idade aproximada de 73 anos, com pelo menos uma comorbilidade, internada durante 14 dias, dos quais 10 dias foram passados em enfermaria COVID, sem necessidade de VNI ou de internamento na UCIP, sem oxigénio à entrada, sem infeções bacterianas e que sobreviveu à doença COVID-19. Assim, percebemos que a maioria dos doentes admitidos no internamento com Sars-Cov-2 são sobretudo idosos, que pela ausência quer de complicações, quer de necessidade de terapias de suporte mais avançadas, tiveram alta após resolução do quadro.

Conclusão

A doença por Sars-Cov-2 foi impactante nos internamentos hospitalares, com um máximo de 280 doentes internados no dia 2 de fevereiro de 2021 no CHTV, cerca de 45% da sua capacidade total para adultos.

Com base nos objetivos delineados, constata-se que o perfil do doente internado no CHTV com Sars-Cov-2 durante o período estudado foi: doente do sexo feminino, com uma idade aproximada de 73 anos, com pelo menos uma comorbilidade, internada durante 14 dias, dos quais 10 dias foram passados em enfermaria COVID, sem necessidade de VNI ou de internamento na UCIP, sem oxigénio à entrada, sem infeções bacterianas e que sobreviveu à doença COVID-19.

A taxa de mortalidade encontrada foi de 26.0%, considerada elevada tendo em conta a referida por outros estudos consultados.

A idade revelou ser uma variável influenciadora da mortalidade, na medida em que os doentes nos grupos etários de idades mais elevadas faleceram em maior percentagem.

No estudo das comorbilidades, as mais prevalentes foram a HTA e DM. As que se revelaram mais influenciadoras da mortalidade foram a IC, seguida da neoplasia e HTA. Quanto à relação entre o número de comorbilidades e a mortalidade, quanto maior o número destas, maior o risco de morte. Também se verificou que a presença de pelo menos uma comorbilidade aumenta em 55% a taxa de mortalidade.

Das variáveis que fizeram parte da “caracterização da admissão”, todas se mostraram influenciadoras da mortalidade. Assim, verificou-se que os doentes com aporte de oxigénio à entrada no serviço de urgência, com uma infeção bacteriana e com necessidade de VNI durante o internamento, faleceram em maior percentagem, sendo mais significativo nas duas últimas. Ter uma infeção bacteriana aumenta o risco de morte em 50%, sendo este o dobro nos doentes sujeitos a VNI.

Dos valores obtidos na primeira gasometria colhida no serviço de urgência, constata-se que nos doentes que morreram, as médias de pH, PO₂ e SPO₂ foram inferiores, já a média dos lactatos foi superior.

O doente com internamento em UCI aumenta em mais de 40% a probabilidade de vir a falecer, comparativamente a outro que apenas teve internamento em enfermaria COVID.

Tal como seria expectável, os doentes que faleceram tiveram médias de internamento inferiores aos demais, tanto em enfermaria COVID, como no tempo total de internamento. A par de outros estudos, os doentes com internamento nos cuidados intensivos, têm uma taxa de mortalidade muito superior aos restantes.

A limitação deste estudo é decorrente da inexistência de registos e da heterogeneidade da pandemia, no que diz respeito à transmissibilidade do vírus, suscetibilidade da população e mesmo mortalidade associada. Há estudos que relatam uma diferença significativa da mortalidade por COVID-19 de uma fase inicial da pandemia para fases mais tardias, quer

pela aquisição de algumas estratégias de tratamento e suporte dos doentes e prevenção da transmissibilidade, quer pelo sucesso da implementação da campanha de vacinação que se iniciou em finais de 2020, quer pelas elevadas mutações que o vírus Sars-Cov-2 foi sofrendo ao longo do tempo, criando uma própria adaptação da nossa imunidade. No entanto, sendo este um estudo transversal, consideramos o intervalo de tempo estrito para suportar inferências mais robustas. Para além desta limitação, sendo uma investigação observacional existe sempre a hipótese de nem toda a informação clínica, com foco documental, estar corretamente registada, como se verificou, no caso da obesidade. Daí que sugerimos mapear os resultados de outros estudos, no sentido de procurar tendências padrão.

Referências bibliográficas

- Atkins, J. L., Masoli, J. A. H., Delgado, J., Pilling, L. C., Kuo, C. L., Kuchel, G. A., & Melzer, D. (2020). Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 75(11), 2224–2230. doi:10.1093/gerona/glaa183.
- Auld, S. C., Caridi-Scheible, M., Blum, J. M., Robichaux, C., Kraft, C., Jacob, J. T., ... Carpenter, D. (2020). ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine*, 48(9), e799–e804. doi:10.1097/CCM.0000000000004457
- Centers for Disease Control and Prevention [2022]. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals, [Acedido em 9 de nov. 2022] Recuperado de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.
- Chan, K. H., Thimmareddygar, D., Ramahi, A., Atallah, L., Baranetsky, N. G., & Slim, J. (2020). Clinical characteristics and outcome in patients with combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state associated with COVID-19: A retrospective, hospital-based observational case series. *Diabetes research and clinical practice*, 166:108279. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108279.
- Chen, R., Liang, W., Jiang, M., Guan, W., Zhan, C., Wang, T., ... Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*, 158(1), 97–105. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010
- Direção Geral da Saúde. Covid-19. Relatório de Situação nº363 de 28/02/2021. [Acedido no dia 03/01/2023] Recuperado de: https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/03/363_DGS_boletim_20210228_pdf-293kb.pdf
- Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Bordell, A., ... Red de UCI Española para COVID-19 (2020). Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, 67(8), 425–437. doi: 10.1016/j.redar.2020.07.003
- Galvão M. H. R., Roncalli A. G. (2020). Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [Acedido em 9 de nov. 2022] Recuperado de: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200106>.
- Giannouchos, Theodoros V., Sussman Roberto A., Mier José M., Poulas K., Farsalinos K. Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory-confirmed COVID-19 cases. (2021). *The European Respiratory Journal*, 57(3), 2002144. doi:10.1183/13993003.02144-2020
- Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H., ... Mudatsir, M. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*, 13(5), 667–673. doi:0.1016/j.jiph.2020.03.019
- Honardoost, M., Janani, L., Aghili, R., Emami, Z., & Khamseh, M. E. (2021). The Association between Presence of Comorbidities and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 50(2), 132–140. doi: .1159/000513288
- Hobbs, A. L. V., Turner, N., Omer, I., Walker, M. K., Beaulieu, R. M., Sheikh, M., ... Nelson, G. E. (2021). Risk factors for mortality and progression to severe COVID-19 disease in the Southeast region in the United States: A report from the SEUS Study Group. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 42(12), 1464–1472. doi: 10.1017/ice.2020.1435
- Ko, J. Y., Danielson, M. L., Town, M., Derado, G., Greenlund, K. J., Kirley, P. D., ... COVID-NET Surveillance Team (2021). Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clinical Infectious Diseases* 72(11), e695–e703. doi: 10.1093/cid/ciaa1419



- Lee, A. C., Li, W. T., Apostol, L., Ma, J., Taub, P. R., Chang, E. Y., ... Ongkeko, W. M. (2021). Cardiovascular, cerebrovascular, and renal co-morbidities in COVID-19 patients: A systematic-review and meta-analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 3755–3764. doi: 10.1016/j.csbj.2021.06.038
- Menzella, F., Barbieri, C., Fontana, M., Scelfo, C., Castagnetti, C., Ghidoni, G., ... Facciolongo, N. (2021). Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *The Clinical Respiratory Journal*, 15(7), 779–787. doi: 10.1111/crj.13361
- McCullers J. A. (2014). The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nature Reviews. Microbiology*, 12(4), 252–262. doi: 10.1038/nrmicro3231
- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., ... Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
- Roomi, S., Shah, S. O., Ullah, W., Abedin, S. U., Butler, K., Schiers, K., ... Jallo, J. (2021). Declining Intensive Care Unit Mortality of COVID-19: A Multi-Center Study. *Journal of Clinical Medicine Research*, 13(3), 184–190. DOI: 10.14740/jocmr4452.
- Shafran, N., Shafran, I., Ben-Zvi, H., Sofer, S., Sheena, L., Krause, I., Sklan, E. H. (2021). Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. *Scientific Reports*, 11(1), 12703. DOI: 10.1038/s41598-021-92220-0
- Sousa, L., Albuquerque, J. M., Cunha, M., Santos, E. J. F. (2021). Impacto psicológico da COVID-19 nos profissionais de saúde: revisão sistemática de prevalência. *Acta Paulista de Enfermagem*, 34, eAPE003775. DOI: 10.37689/actaape/2021AR03775
- Vahey, G. M., McDonald, E., Marshall, K., Martin, S. W., Chun, H., Herlihy, R., ... Colorado Investigation Team (2021). Risk factors for hospitalization among persons with COVID-19-Colorado. *PloS One*, 16(9), e0256917. DOI: 10.1371/journal.pone.0256917
- Wang, L., He, W., Yu, X., Hu, D., Bao, M., Liu, H., ... Jiang, H. (2020). Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *The Journal of Infection*, 80(6), 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
- Xu J., Xiao W., Shi L., Wang Y., Yang H. Is Wang, L., ... Jiang, H. (2020). Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *The Journal of infection*, 80(6), 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., ... 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.