

MESTRADO INTEGRADO

MEDICINA

**A evolução do tratamento de doentes COVID-19
durante as várias fases da Pandemia num Hospital
Central Português – Uma retrospectiva**

Telmo Alexandre Azevedo Vieira

M

2022



A evolução do tratamento de doentes COVID-19 durante as várias fases da Pandemia num Hospital Central Português – Uma retrospectiva

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Estudante: Telmo Alexandre Azevedo Vieira

Aluno do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

vieira_telmo@hotmail.com

Orientador: Dr. Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu

Médico no Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Assistente Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

migaraujoabreu@gmail.com

Coorientador: Prof. Dr. Isabel Almeida

Diretora do Serviço de Urgência do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Catedrática Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade
do Porto

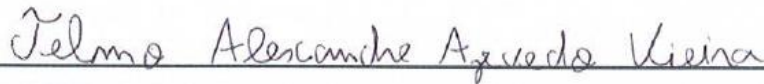
Diretora.su@chuporto.min-saude.pt

Maio de 2022

**A evolução do tratamento de doentes COVID-19 durante as várias fases da
Pandemia num Hospital Central Português – Uma retrospectiva**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Estudante:



(Telmo Alexandre Azevedo Vieira)

Orientador:



(Dr. Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu)

Coorientador:



(Dra. Isabel Almeida)

Maio de 2022

Agradecimentos

O presente trabalho não teria sido realizado sem o apoio de várias pessoas a que deixo um sentido agradecimento.

Ao meu orientador de tese, o Doutor Miguel Abreu, que apesar de uma vida difícil e ocupada, sempre arranjou tempo, disponibilidade e paciência para dar o importante apoio e esclarecer questões na realização deste trabalho, sem as quais este não seria possível.

À Paula Fonseca que prestou auxílio na realização da aturada e extensa análise estatística incluída neste trabalho.

Aos meus amigos pelo apoio incansável durante estes tempos difíceis e por me oferecerem um escape nos mesmos.

À minha família, por investirem em mim e no meu sucesso não só a nível monetário, mas também emocional, apoiando-me nas alturas mais complicadas.

Por fim, mas não menos importante, à Carolina, pelo apoio incondicional, que comigo partilhou diretamente os períodos mais difíceis da realização deste trabalho e que também disponibilizou um importantíssimo auxílio direto na sua redação.

Resumo

Introdução: A *Coronavirus disease 2019* veio trazer uma grande quantidade de doentes com uma nova doença pouco compreendida, sendo necessário estratificar e tratar estes doentes.

Objetivos: Esta investigação procura contribuir para o discernimento da estratificação dos doentes internados com *Coronavirus disease 2019* avaliando os seus fatores de risco e averiguando quais deles conferem internamentos mais longos e maior mortalidade. O estudo pretende também uma análise comparativa das várias terapêuticas utilizadas durante as diversas vagas da pandemia.

Métodos: Foi feita uma análise retrospectiva dos doentes internados nas unidades dedicadas ao tratamento dos doentes com *Coronavirus disease 2019* no Centro Hospitalar Universitário do Porto desde março de 2020 a maio de 2020, sendo feita uma análise comparativa dos perfis dos doentes à admissão, incluindo idade, sexo, comorbilidades, sobreinfecções com outros agentes e o meio em que a infeção foi contraída. Foram também compiladas as terapêuticas instituídas nestes doentes durante este período.

Resultados: Não se detetou nenhuma diferença de prognóstico entre os sexos, contudo a idade revelou ser um importante preditor, obtendo uma diferença significativa na maioria das estratificações clínicas. Em nenhuma das comorbilidades se registaram diferenças significativas em relação ao tempo de internamento e mortalidade. Na ausência destas verificou-se um efeito protetor, com diferenças de 15,9% na mortalidade e em média uma diferença de 5,7 dias de internamento ($p=0,004$). Doentes internados com *Coronavirus disease 2019* adquirida em meio intra-hospitalar tiveram internamentos mais longos (em média, mais 9,4 dias) e maior mortalidade (21,6%) ($p<0,001$). Os doentes sobreinfetados com agentes nosocomiais ou adquiridos na comunidade também tiveram aumentos significativos ao nível da mortalidade e tempos de internamento. O tamanho reduzido da amostra não permitiu a análise comparativa das terapêuticas dirigidas ao tratamento da *Coronavirus disease 2019*, sendo que a grande maioria dos doentes foi alvo de cloroquina e hidroxiclороquina (57,1%).

Conclusão: O presente estudo conclui que é necessário proteger os doentes mais idosos da *Coronavirus disease 2019*, uma vez que estes apresentam piores prognósticos. Ainda que não se tenha observado um impacto importante no *outcome* nas comorbilidades em particular, a sua ausência em geral revelou desfechos significativamente mais favoráveis. A sobreinfecção por outros agentes tem de ser tida em consideração no tratamento dos doentes e a propagação da infeção em meio intra-hospitalar terá de ser prevenida. A eficácia comparativa dos vários fármacos terá de ser averiguada num futuro estudo.

Palavras-Chave: COVID-19, fatores de risco, nosocomial, sobreinfecção, tratamento

Abstract

Introduction: The Coronavirus disease 2019 brought a great quantity of patients to the wards with a new, not fully understood infectious disease, being necessary to stage and treat those patients.

Objectives: This study aims to contribute to the staging of the inpatients in the wards of *Centro Hospitalar Universitario do Porto* dedicated to the treatment of the Coronavirus disease 2019, evaluating their risk factors and comparing them in mortality and length of hospital stay. It also aims to provide a comparative analysis of the different medications used in the treatment of this disease in the various waves of the pandemic.

Methods: It was made a retrospective analysis of the inpatients of the Coronavirus disease 2019 dedicated wards of *Centro Hospitalar Universitario do Porto* from March 2020 to May 2020 compiling and comparing inpatients characteristics such as age, sex, comorbidities, coinfections with other microorganisms and where the virus was acquired. Treatments used in that time frame were also registered.

Results: The present investigation did not find any difference in the prognosis of inpatients in relation to their sex, however their age proved to be a significant predictor of their prognosis, being observed a difference in most clinical stages on admission. In terms of comorbidities, none showed statistically relevant differences, but the absence of comorbidities was found to be a protective factor in the prognosis of inpatients, scoring differences of 15,9% in mortality and a medium difference in length of hospital stay of 5,7 days ($p=0,004$). Inpatients with nosocomial Coronavirus disease 2019 registered in average longer hospital stay (9,4 days difference) and higher mortality (21,6% difference) ($p<0,001$). Inpatients with coinfections with other microorganisms also saw significantly higher lengths of stay and mortality. The sample size used in this study did not allow for a comparative analysis of the various treatments used, as most inpatients were treated with chloroquine and hydroxychloroquine (57,1%).

Conclusion: This study concludes that is necessary to protect elderly patients against Coronavirus disease 2019, as the prognosis significantly worsens with age. The fact that there is a protective effect of the absence of comorbidities may indicate that these risk factors may all have a role to play in worsening prognosis. Other microorganisms' coinfections must be considered in the treatment of these inpatients. The dissemination of Coronavirus disease 2019 inside hospitals must be contained. The efficacy of the various treatments must be evaluated in future studies.

Keywords: COVID-19, risk factors, nosocomial, coinfection, treatment

Lista de abreviações

SARS-CoV - *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*

MERS-CoV - *Middle east respiratory syndrome coronavirus*

SARS-CoV-2- *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

COVID-19 - *Coronavirus disease 2019*

CHUPorto - Centro Hospitalar Universitário do Porto

ARDS - *acute respiratory distress syndrome*

VIH - vírus da imunodeficiência humana

HTA - Hipertensão arterial

DM - Diabetes Mellitus

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DGS – Direção Geral de Saúde

n – Frequência Absoluta

DP – Desvio Padrão

H0 – Hipótese Nula

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de abreviações	iv
Índice.....	v
Lista de tabelas.....	vii
1. Introdução	1
1.1 Gestão de doentes internados	2
1.1.2 Cloroquina e Hidroxicloroquina	2
1.1.2 Suporte respiratório	2
1.1.3 Antivíricos.....	3
1.1.4 Imunomoduladores	3
1.1.5 Corticosteroides	3
1.1.6 Heparina e derivados	3
1.2 Fatores de risco	4
1.3 Sobreinfecção com outros agentes microbianos.....	4
1.4 Covid-19 nosocomial	5
1.5 Objetivos	5
2. Materiais e Métodos	6
2.1 Desenho do estudo e participantes	6
2.2 Colheita de dados e definição de variáveis	6
2.3 Análise estatística.....	7
2.4 Considerações éticas	8
3. Resultados	8
3.1 Caracterização da população	8
3.2 Fatores de risco	9
3.3 COVID-19 nosocomial e sobreinfecções com outros agentes.	10
3.4 Terapêuticas adotadas	11
4. Discussão.....	11
4.1 Perfil do doente à admissão.....	11
4.2 COVID-19 nosocomial.....	13
4.3 Sobreinfecção com outros agentes	13
4.4 Terapêutica.....	14
5. Conclusão	15

Apêndices	16
Apêndice I – Formulário de registo de dados	17
Apêndice II – Tabela de classificação de gravidade à entrada pela DGS	26
Apêndice III - Tabelas	27
Bibliografia	39

Lista de tabelas

1. Tabela 1 – Caracterização da população
2. Tabela 2 – Comparação do tempo de internamento entre o sexos por cada grau de gravidade á admissão
3. Tabela 3 – Associação entre o sexo e o outcome primário em cada grau de gravidade á admissão
4. Tabela 4 – Coeficiente de correlação entre a idade e o tempo de internamento, em cada grau de gravidade à admissão
5. Tabela 5 - Comparação da idade em função do Outcome primário, em cada grau de gravidade à entrada.
6. Tabela 6 – Mortalidade e tempo de internamento médio dos vários fatores de risco
7. Tabela 7 – Caracterização do internamento dos doentes por sexo e faixa etária
8. Tabela 8 - Associação entre o Outcome primário e a COVID Nosocomial
9. Tabela 9 – Comparação do tempo de internamento entre os vários tipos de sobreinfecção
10. Tabela 10 – Associação entre o outcome primário e os tipos de sobreinfecção
11. Tabela 11 – Terapêuticas adotadas por sexo e faixa etária
12. Tabela 12 – Terapêuticas adotadas por grau de gravidade á entrada

1. Introdução

No final do mês de dezembro de 2019, vários estabelecimentos de saúde na cidade chinesa de Wuhan, na província de Hubei, reportaram vários casos de uma pneumonia atípica causada por um agente indeterminado.(1) Clinicamente, esta manifestava-se com febre, tosse, desconforto torácico e, em alguns casos mais graves, com dispneia grave e infiltrados pulmonares bilaterais em exames de imagem. Estes aspetos sugeriam fortemente uma etiologia viral, à semelhança de outros coronavírus precedentes, nomeadamente o *Severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) e o *Middle east respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV).(1,2) Nos dias que se seguiram, investigações foram feitas no sentido de determinar a origem deste novo coronavírus, as quais direcionaram as autoridades de saúde de Wuhan para o mercado “Huanan South China Seafood Market”, que foi subseqüentemente fechado e descontaminado.(3) A 24 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou que esta nova estirpe, hoje denominada de *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), causadora da doença *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), tinha um grande potencial para se propagar globalmente.(4) Com efeito, esta disseminou-se pelo mundo, tendo sido declarada uma pandemia a 11 de Março de 2020.(5)

O novo SARS-CoV-2 está incluído no grupo dos beta-coronavírus, da família *Coronaviridae*, juntamente com os demais coronavírus que já estiveram na origem de outras pandemias, o MERS-CoV e o SARS-CoV, partilhando 75-80% do seu genoma viral com os mesmos.(6,7) Filogeneticamente, tem alta semelhança com outros coronavírus encontrados em morcegos e pangolins, sendo essa a origem especulada deste vírus.(8)

A transmissão do SARS-CoV-2 pode ser conseguida entre pessoas através do contacto com gotículas respiratórias provenientes de um indivíduo infetado, de forma semelhante à reportada nas transatas pandemias por outros coronavírus.(9,10) Essas gotículas podem chegar ao seu recetor através de tosse ou esternutos, que colocam gotículas infetadas no ar e que depois são inaladas por um indivíduo recetor (11,12), ou por contacto direto através de objetos ou superfícies contendo as referidas gotículas e subseqüente contacto das mãos com regiões próximas da via aérea.(13)

Clinicamente, a COVID-19 manifesta-se com um largo espetro de sintomas e gravidade, podendo causar desde infeções assintomáticas a quadros de pneumonia vírica grave, com estados hiperinflamatórios de *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) que obrigam a internamento em unidades de cuidados intensivos.(14,15) A gravidade da doença depende de uma série de fatores de risco que serão abordados mais adiante. Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse seca e astenia, sendo por vezes reportados casos que cursam com diarreia, anorexia, anosmia, odinofagia, dor torácica, entre outros.(15–18)

Hoje, a pandemia COVID-19 está presente em todo o mundo, confirmando-se mais de 6 milhões de mortos.(19)

Em Portugal, a pandemia COVID-19 teve início a um de março de 2020 com a entrada de dois casos positivos no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), vindo de Itália, onde, à data, a pandemia registava números recordistas a nível mundial.(20)

1.1 Gestão de doentes internados

Com um grande número de doentes internados, um largo espectro clínico e uma elevada mortalidade, rapidamente surgiu a necessidade de criar um esquema de tratamento adequado em doentes internados. Numa fase inicial, nenhum fármaco específico para o tratamento da COVID-19 existia (21–23), portanto vários fármacos foram utilizados em modo *off-label*, os quais tinham demonstrado eficácia *in vitro* ou no controlo das outras pandemias transatadas por coronavírus.(24,25)

1.1.2 Cloroquina e Hidroxicloroquina

A Cloroquina e a hidroxicloroquina são fármacos antimaláricos com um perfil de segurança relativamente bom e com características imunomoduladoras e anti-inflamatórias que se provaram úteis no controlo e gestão de doenças reumatológicas como a artrite reumatoide.(26–28)

Numa fase inicial, vários estudos foram feitos acerca da sua eficácia no tratamento de doentes com COVID-19 moderada a grave, os quais demonstram alguma eficácia, ainda que limitada, sendo muitos deles incapazes de evidenciar reduções no tempo de internamento ou uma diminuição da mortalidade.(29–31) Uma das grandes preocupações era a sua extensa lista de efeitos adversos neste tipo de doentes, o que levava à interrupção do fármaco devido ao alargamento do intervalo QT e a uma cardiotoxicidade geral.(32) Macrólidos como a azitromicina teriam, em teoria, potencial para atuar em sinergia com a hidroxicloroquina, no entanto, essa associação demonstrou resultados limitados.(31,33,34)

1.1.2 Suporte respiratório

Durante a COVID-19 é possível haver falta de aporte de oxigénio, sendo necessária à sua suplementação por meio de ventilação não invasiva. Esta abordagem é semelhante à de muitas outras infeções respiratórias e integra os protocolos de terapia de suporte utilizados atualmente. Para além do normal suporte não invasivo, nos casos em que não são atingidas saturações adequadas, a ventilação mecânica por intubação orotraqueal pode ser prontamente necessária, sendo que, nestes casos, ela pode mesmo ser indispensável para impedir o agravamento do estado clínico e consequente morte do doente.(35–38)

1.1.3 Antivíricos

Simultaneamente, vários agentes antivíricos foram testados, como alternativa aos antimaláricos, demonstrando graus diferentes de eficácia. Os mais utilizados incluem o remdesivir, o lopinavir/ritonavir e favipiravir.(39–41)

O remdesivir foi um dos antivíricos usados no controlo da epidemia do vírus Ébola em África em 2013. Vários estudos têm demonstrado que este é eficaz na diminuição do tempo internamento e no aumento da velocidade de recuperação dos doentes infetados por SARS-CoV-2, quando comparados com os respetivos grupos placebo.(42–44)

O lopinavir/ritonavir demonstrou-se ser eficaz *in vitro* contra os vírus responsáveis pelas transmissões pandémicas por outros coronavírus e dada proximidade filogenética com o vírus da atual pandemia, foram desenhados estudos para verificar a sua eficácia no tratamento da COVID-19. Apesar de este ser capaz de diminuir a carga viral *in vitro* (45), não foram observadas melhorias clínicas substanciais com o uso deste fármaco.(46)

O favipiravir foi um fármaco desenhado para o tratamento do influenza e que também revelou ser eficaz no tratamento de vários vírus como o Ébola e o Zika. A evidência para a sua eficácia no tratamento da infeção por SARS-CoV-2 é limitada.(40)

1.1.4 Imunomoduladores

Dentro dos imunomoduladores, o mais usado foi o tocilizumab, um inibidor da interleucina-6, aprovado e utilizado em Itália, no início da pandemia. Contudo, para além da sua eficácia limitada, este fármaco aumentava o risco de sobreinfeções secundárias devido ao forte seu efeito imunossupressor.(39,47)

1.1.5 Corticosteroides

O uso de corticoterapia foi equacionado no contexto de doentes com ARDS devida a COVID-19, dada a natureza hiperinflamatória da síndrome.(48) Foram feitos vários estudos com o objetivo de testar a eficácia do uso de diferentes corticosteroides, mais concretamente a dexametasona, a hidrocortisona e a metilprednisolona.(40,49–51) Concluiu-se que o uso de corticosteroides diminui a mortalidade em doentes COVID-19, independentemente do seu tipo ou dosagem, tanto em casos de ARDS sob ventilação mecânica, como em casos sem ARDS (49), ainda que o seu uso não esteja preconizado em doentes não graves.(52)

1.1.6 Heparina e derivados

O estado hiperinflamatório conferido pela COVID-19 aumenta o risco de eventos trombóticos.(53) Ainda que não seja um grupo de fármacos específico para o tratamento da infeção propriamente

dita, a heparina e os seus derivados têm sido fundamentais para o controlo de fenómenos tromboticos neste contexto e pilares na profilaxia da trombose venosa profunda, visto que muitos dos internamentos de doentes com COVID-19 acabam por ser longos.(39,53)

1.2 Fatores de risco

O discernimento dos fatores de risco capazes de predizer um mau prognóstico num doente COVID-19 é difícil. Um estudo realizado em janeiro de 2021 compilou várias bases de dados criadas em hospitais em diferentes regiões da China com doentes COVID-19, em que foram registadas várias comorbilidades, entre as quais as seguintes revelaram ser capazes de alterar significativamente o prognóstico dos doentes: hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), doença cardiovascular, doença pulmonar crónica, doença hepática crónica, doenças cerebrovasculares e doenças malignas. De todas, a HTA foi a que mais contribuiu para um desfecho negativo.(54) Os resultados deste estudo corroboraram os de uma revisão realizada em novembro de 2020, a qual também testou outros fatores de risco. Este defendia que fatores adicionais como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), a obesidade, a imunossupressão, a idade e o sexo masculino eram igualmente preditores de mau prognóstico. Este estudo também apontou as alergias e a asma como sendo fatores de risco, apesar de admitirem que a sua capacidade preditora de prognóstico era controversa.(55) Por fim, de acordo com vários estudos, o tabagismo ativo é também um fator de risco importante para a progressão para doença grave.(56,57)

1.3 Sobreinfecção com outros agentes microbianos

No caso de vírus respiratórios como o influenza, está bem documentado que a sobreinfecção com outros agentes microbianos aumenta a mortalidade e estende os tempos de internamento em doentes graves.(58) Em relação à infeção COVID-19, essa relação não está tão bem estabelecida. Estudos mais recentes revelam que doentes com COVID-19 tendem a ficar sobreinfetados com maior frequência e que essa sobreinfecção condiciona um pior prognóstico e extensão dos tempos de internamento, podendo mesmo ser necessária referenciação para unidades de cuidados intensivos. No entanto, essa relação não é tão forte como aquela que vemos com outros vírus respiratórios como o influenza.(59–61)

Em termos hospitalares, tem-se observado que a frequência de coinfeção por agentes hospitalares em doentes com COVID-19 é baixa, quando comparada com taxas observadas noutras pneumonias víricas, nomeadamente o influenza. A prevalência de coinfeção bacteriana é maior no caso de necessidade de ventilação mecânica e/ou internamento em unidade de cuidados intensivos, mas, mais uma vez, os números ficam sempre aquém dos observados nas pandemias por outros vírus respiratórios.(62,63) Perante as baixas taxas relativas de sobreinfecção bacteriana em doentes CO-

VID-19, vários estudos alertam para a possibilidade de uma sobreprescrição de antibioterapia empírica e mesmo profilática.(64)

1.4 Covid-19 nosocomial

A disseminação da infeção por via nosocomial é preocupante, uma vez que existe um elevado número de formas de transmissão. Esta pode ser através de profissionais de saúde ou pelos instrumentos que estes usam, sendo que, muitas vezes, essa infeção acaba por afetar doentes hospitalizados que sofrem de múltiplas patologias e que são mais vulneráveis.(65,66)

O efeito na mortalidade e no tempo de internamento em doentes com COVID-19 nosocomial é difícil de avaliar. Um estudo realizado a julho de 2021 não encontrou diferenças entre a mortalidade de doentes com COVID-19 nosocomial e COVID-19 adquirido na comunidade, apesar da maior vulnerabilidade da primeira população, no entanto, este alertou para a fragilidade dos achados.(67)

1.5 Objetivos

Como vimos, a multiplicidade de terapêuticas disponíveis para o tratamento de doentes com COVID-19 é extensa e, apesar de existirem vários estudos que averiguaram a eficácia relativa de cada fármaco, esta não é totalmente conhecida, permanecendo muitas dúvidas sobre qual será a melhor forma de tratar o doente internado com COVID-19.

Para além da gestão intrahospitalar destes doentes, a preponderância de cada fator de risco na previsão do prognóstico dos mesmos não está completamente esclarecida, sendo esta importante para discernir que tipo de tratamento aplicar, qual o grau de vigilância a adotar e em que unidade internar os doentes.

O presente estudo visa contribuir para a discussão destes dois tópicos. Para isto, estudou-se a população internada com COVID-19 no CHUPorto, um dos principais hospitais do Norte do país, desde o início da pandemia em Portugal, a março de 2020, recolhendo e tratando dados acerca dos seus fatores de risco, tratamentos adotados em internamento, o tempo de internamento e a mortalidade observada. Deste modo tenta-se responder as seguintes questões:

- De que forma evoluiu o tratamento dos doentes internados com COVID-19?
- Quais os fármacos que contribuíram para um maior número de desfechos favoráveis?
- Quais as comorbilidades que mais influenciaram o internamento dos doentes?
- De que modo a sobreinfeção com outros agentes microbianos (nosocomiais ou não) influenciou o prognóstico destes doentes?

- Quais as diferenças entre os doentes internados com COVID-19 nosocomial e com vírus adquirido na comunidade?

O pretendido era compilar a informação referente a todos os doentes internados entre março de 2020 e setembro de 2021, no entanto, devido a limitações de tempo, apenas foi possível recolher dados até maio de 2020, correspondente ao período da primeira vaga da pandemia em Portugal. Este facto tem repercussões no tipo de fármacos utilizados e no tipo de doentes internados, uma vez que as *guidelines* para seleção de doentes para internamento e de tratamento aplicado foram alterando ao longo dos tempos.

2. Materiais e Métodos

2.1 Desenho do estudo e participantes

Este estudo consiste numa análise retrospectiva dos doentes internados no CHUPorto com COVID-19 entre 1 de março de 2020 e 31 de maio de 2020, o período correspondente à primeira vaga de doentes COVID-19. Aqueles que estiveram internados exclusivamente no Serviço de Hospital Domiciliário foram excluídos do estudo.

2.2 Colheita de dados e definição de variáveis

Os dados foram recolhidos a partir de registos médicos eletrónicos no *software* SClinico, com recurso ao formulário de registo de dados (Apêndice I). A informação foi recolhida pelo autor e revista pelo orientador do projeto.

Para cada doente incluído no estudo foram registados o sexo e a idade. Seguidamente foram compiladas as seguintes comorbilidades que, segundo a literatura revista, teriam uma relação com a evolução no internamento: DM, HTA, tabagismo, DPOC, asma, obesidade, doenças hepáticas crónicas (como a cirrose hepática e as hepatites víricas), doença renal crónica, doenças cardíacas (como insuficiência cardíaca ou arritmias), imunossuprimidos (tendo-se diferenciado entre as causas de imunossupressão: VIH, doenças autoimunes e transplantados) e cancro. Foram também registados os doentes sobreinfetados com outros microrganismos, tendo-se diferenciado entre agentes nosocomiais e agentes da comunidade. Os doentes que contraíram COVID-19 em meio intra-hospitalar também foram discriminados.

Os doentes foram estratificados consoante a sua gravidade clínica à altura de admissão. A estratificação foi feita com recurso à escala recomendada pelas *guidelines* da Direção Geral de Saúde portuguesa (DGS) mais recentes à redação da realização do estudo (Apêndice II).

Para além da caracterização dos doentes, foram também registados os vários tratamentos oferecidos, capazes de influenciar o prognóstico da doença, segundo a literatura, sendo estes: Ventilação mecânica, cloroquina e hidroxiclороquina, bem como a sua associação com macrólidos, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, tocilizumab e os corticosteroides hidrocortisona, dexametasona e metilprednisolona. A administração de heparina e a aplicação de antibioterapia empírica também foi registada.

O tempo de internamento foi registado em dias correspondendo à diferença entre a data de internamento e a data do *outcome* de cada doente. Os *outcomes* considerados foram a alta (seja para o domicílio, ou transferência para outra unidade do hospital não dedicada para doentes COVID-19) ou morte. No que diz respeito à comparação do número de dias de internamento, apenas foram considerados os doentes cujo *outcome* primário foi de “alta”, dado que muitos dos doentes que faleceram tiveram internamentos curtos, o que iria afetar inadequadamente o resultado das comparações. As comparações foram feitas tendo em consideração o grau de gravidade à entrada sempre que possível, de forma a normalizar o peso que esta teria na predição do prognóstico. Quando este tipo de agrupamento não disponibilizou grupos suficientemente substanciais para demonstrar significância estatística, optou-se por fazer comparações sem considerar este facto.

2.3 Análise estatística

Foi feita uma análise descritiva dos fatores de risco, medicação utilizada e características do internamento dos doentes hospitalizados com COVID-19 durante a primeira vaga da pandemia.

Para realização da análise descritiva, as variáveis categóricas foram apresentadas na forma de frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) e as variáveis numéricas foram expostas através do desvio padrão (DP) e da média.

Para realização da análise inferencial, tendo em consideração o cumprimento dos critérios necessários para a realização de testes paramétricos e após realizado o teste da normalidade de Kolmogorov Smirnov, cuja Hipótese Nula (H0) considera que os dados estão normalmente distribuídos, chegou-se ao resultado do *p-value* inferior a 0,05 para as variáveis em estudo. Portanto rejeitamos a Hipótese Nula (H0) e assumimos que a amostra não segue uma distribuição normal. Nesse sentido, foram utilizados testes não-paramétricos.

Para comparar as variáveis em estudo em função de dois grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney, que é o teste não-paramétrico adequado para comparar as funções de distribuição de uma variável pelo menos ordinal medida em duas amostras independentes.(68)

Para comparar as variáveis em estudo em função de mais de dois grupos foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis. (68)

Para correlacionar a idade e o tempo de internamento, em cada grau de gravidade à admissão, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman que é uma medida de associação não paramétrica entre duas variáveis pelo menos ordinais.(68)

Para associar as variáveis qualitativas categóricas foi aplicado o teste do Qui-Quadrado, que serve para testar se duas ou mais populações (ou grupos) independentes que diferem relativamente a uma determinada característica. Nos casos em que uma ou mais células esperavam uma contagem menos que cinco, recorreu-se ao teste exato de Fisher.(68)

Para a apresentação dos dados recorreu-se ao uso de tabelas com os dados estatísticos antecedidos de análise.

A análise dos dados foi realizada através de estatística descritiva e inferencial, utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 28.0.1.

2.4 Considerações éticas

Sendo este estudo uma análise retrospectiva com anonimização de dados, dispensou-se a obtenção de consentimento informado. O estudo obteve aprovação pela Comissão de Ética do CHUPorto/Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) [2021.326(271-DEFI/279-CE)].

3. Resultados

3.1 Caracterização da população

A amostra total foi constituída por 315 participantes, com idade compreendida entre os 20 e os 101 anos, média 70,6 anos e desvio-padrão de 1,2. Cerca de metade dos participantes era do sexo masculino (51,1%) e os restantes do sexo feminino (48,9%). A mortalidade da amostra total avaliada foi de 21,9%. O tempo médio de internamento da amostra foi de 17,5 dias. A apresentação clínica dos doentes à admissão no internamento mais comum foi a de doença ligeira, contando com 38,1% dos doentes, seguida da doença moderada (33,7%) e doença grave (13,3%). Começou-se por averiguar se haveria diferenças entre os sexos e as várias faixas etárias no que diz respeito ao tempo de internamento e à mortalidade verificada. (Tabela 1)

Na comparação entre os sexos não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em relação aos tempos médios de internamento, quando considerados os vários graus de gravidade à admissão (Tabela 2). No que diz respeito à mortalidade, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa no grau de gravidade “crítico” ($p = 0,033$), no entanto, o número de células com

contagem menor que cinco não foi menor a 20%. Sendo este um critério essencial para validar a significância do teste do qui-quadrado, não se pôde considerar este valor significativo. (Tabela 3)

Da correlação entre a idade e o número médio de dias de internamento, em cada grau de gravidade à admissão DGS existem correlações positivas estatisticamente significativas. A idade está correlacionada positivamente com o nº de dias de internamento no grau de gravidade à admissão “Assintomático” ($r=,440^*$; $p=0,05$), “Ligeiro” ($r=,381^*$; $p=0,01$) e “Moderado” ($r=,216^*$; $p=0,05$). (Tabela 4)

Da comparação da idade em função da mortalidade, em cada grau de gravidade à admissão DGS existem também diferenças estatisticamente significativas, nomeadamente no grau de gravidade à admissão “Assintomático” ($p=0,000$), “Ligeiro” ($p=0,001$), “Moderado” ($p=0,008$) e “Grave” ($p=0,049$), cujas médias de idade foram superiores no outcome primário de “Morte”. (Tabela 5)

3.2 Fatores de risco

Na generalidade, a comorbilidade mais observada na amostra foi a HTA estando presente em 63,5% dos doentes, seguido de DM, contabilizando 35,6% dos doentes e da doença cardíaca que afeta 30,2% dos doentes. 84,8% de todos os doentes contava com pelo menos um fator de risco, sendo que o número médio de fatores de risco de todos os doentes foi 2,17. A análise descritiva completa da prevalência dos vários fatores de risco considerados no estudo pelos sexos e faixas etárias esta presente na tabela 1.

A agregação e comparação dos vários fatores de risco tendo em conta o grau de gravidade a admissão não foi possível, dado que os grupos criados iriam ter tamanhos muito reduzidos para retirar alguma conclusão substancial.

O fator de risco que registou a maior mortalidade foi a imunossupressão por doenças autoimunes (43,8%), seguido da doença cardíaca (34,7%) e da DPOC (30,0%). Os doentes com tabagismo ativo (12,1%), asma (17,5%), doença hepática crónica (16,7%), doença renal crónica (18,5%) e imunossupressão por VIH (0,0%) registaram todos valores de mortalidade inferiores aos registados no total da amostra (21,9%). Destes valores, apenas a mortalidade da doença cardíaca mostrou ser estatisticamente diferente daquele registado na população geral ($p < 0,001$). Os doentes sem qualquer fator de risco registaram uma mortalidade de apenas 6,3% que demonstrou também ser significativamente diferente da mortalidade registada no total dos doentes avaliados ($p=0,004$). (Tabela 6)

No que toca ao tempo de internamento, foram os doentes com cancro que registaram um tempo médio de internamento superior, sendo ele de 22,7 dias, que demonstrou ser significativamente

diferente do tempo médio de internamento dos doentes sem esse fator de risco ($p < 0,001$). Ainda que a maioria dos fatores de risco tenham registado aumentos no tempo de internamento médio, nenhum deles mostrou ser estatisticamente significativo. Os doentes sem fatores de risco tiveram um tempo de internamento médio de 11,8 dias, que é significativamente diferente dos doentes internados com pelo menos um dos fatores de risco avaliados ($p = 0.047$). (Tabela 6)

3.3 COVID-19 nosocomial e sobreinfecções com outros agentes.

Dos doentes internados neste período, 19,4% contraíram a infeção por SARS-CoV-2 em meio intra-hospitalar. A média das idades destes doentes foi de 75,7 anos com um número de fatores de risco médios de 2,54. No que diz respeito à sobreinfecção por outros agentes infecciosos, 26,3% dos doentes deram entrada com infeções por outros agentes contraídos na comunidade, e 22,9% dos doentes contraíram outras infeções nosocomiais durante a sua estadia nos respetivos serviços COVID-19. 6,3% dos doentes tiveram os dois tipos de sobreinfecções em algum momento do seu internamento. A análise descritiva completa da caracterização do internamento dos doentes por sexo e faixa etária, assim como a mortalidade e tempo médio de internamento dos grupos está presente na tabela 7.

Os doentes que padeceram de COVID-19 nosocomial tiveram em média mais dias de internamento (25,0 dias) que os doentes de adquiriram a doença na comunidade (15,7 dias). Essa diferença mostrou ser estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Para além dos internamentos mais longos, os doentes com COVID-19 nosocomial registaram uma mortalidade superior (39,3) que os doentes com COVID-19 adquiridos na comunidade (17,7). Essa diferença foi também estatisticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabela 7 e 8)

Da comparação do tempo de internamento dos doentes com sobreinfecções com outros agentes infecciosos também se registaram diferenças significativas. Todos os doentes com sobreinfecções, não obstante da origem, viram aumentos estatisticamente significativos dos seus tempos de internamento quando comparados com os doentes internados sem qualquer tipo de sobreinfecção (média de 14,0 dias) ($p < 0,001$). Os doentes que tiveram o maior aumento foram os que contraíram infeções das duas origens (média de 38,0 dias), seguidos dos que tiveram coinfeções com agentes hospitalares (24,4 dias) e dos que tiveram coinfeções com agentes da comunidade (14,7 dias) (tabela 9). A mortalidade também teve uma associação estatisticamente significativa com a presença de coinfeção, independentemente da origem. Os doentes que registaram maior mortalidade foram os que tiveram coinfeção com agentes da comunidade (38,1%), seguidos dos doentes com os dois tipos de infeção (30,0%) e por último, os doentes com coinfeção com agentes hospita-

lares (28,8%). Os doentes sem qualquer tipo de coinfeção registaram uma mortalidade de 13,3%, muito inferior aquelas registadas por doentes coinfectados. (Tabela 7 e 10)

3.4 Terapêuticas adotadas

No que concerne às terapêuticas adotadas no internamento destes doentes, 41,0% dos doentes apenas receberam tratamento de suporte, sendo que os restantes foram alvo de terapêuticas dirigidas para a COVID-19. Dentro das terapêuticas de suporte, 15,9% dos doentes fizeram heparina ou derivados, 37,8% foram alvo de antibioterapia empírica, 12,7% foram alvo de ventilação mecânica invasiva e 6% foram transferidos para unidades de cuidados intensivos. Das terapêuticas dirigidas, 57,1% dos doentes foram alvo de cloroquina ou hidroxicloroquina, 6% fizeram tratamento adjuvante com macrólido, 5,1% fizeram pelo menos um dos três corticosteroides em estudo e apenas um doente fez remdesivir e lopinavir/ritonavir respetivamente. A distribuição dos tratamentos utilizados por sexo, faixa etária e grau de gravidade à admissão estão presentes nas tabelas 11 e 12. A comparação da eficácia dos fármacos não foi possível, dados os critérios aplicados à altura que fizeram com que a população fosse maioritariamente alvo de cloroquina/hidroxicloroquina e os doentes que a utilizaram tinham espectros de gravidade semelhante (grande maioria dos doentes com gravidade “Moderado” ou mais grave, receberam este mesmo fármaco (Tabela 12))

4. Discussão

A pandemia de COVID-19 apresentou uma sobrecarga sem precedentes nos serviços de saúde de doentes graves com uma infeção não totalmente compreendida, pelo que a estratificação dos doentes e a sua correta orientação terapêutica assim como os fármacos propriamente ditos são difíceis de discernir. Tudo isto num clima de grande incerteza, a exigir evidência científica sólida, de forma a compreender o rumo a tomar na orientação intra-hospitalar destes doentes, assim como a terapêutica a adotar. Estabelecer protocolos e saber com o que podemos contar na evolução destes doentes pode muito facilmente acelerar o tratamento dos mesmos e aliviar a sobrecarga sobre as unidades de internamento COVID-19.

4.1 Perfil do doente à admissão

Assim sendo, começemos por discutir de que maneira será possível entender o prognóstico do doente à admissão pelas suas características e fatores de risco. A literatura defende que existirá alguma diferença entre o prognóstico dos doentes com base no sexo, estabelecendo o sexo masculino como fator de risco (54). O presente estudo não estabeleceu quaisquer diferenças nem a nível de mortalidade, nem em tempos de internamento que fossem significativas, sendo que os

homens viram até em média um tempo de internamento inferior às mulheres (15,3 dias comparativamente aos 18,7 dias das mulheres). No entanto, os homens terão, em média mais fatores de risco que as mulheres (2,30 comparativamente com os 2,03 das mulheres), o que pode possivelmente explicar a associação do sexo masculino com pior prognóstico constatada na literatura. Talvez uma amostra de maior volume demonstrasse diferenças significativas.

No que concerne à idade, vemos que existe uma diferença significativa na maioria das classificações de gravidade, tanto a nível de mortalidade (exceto o grau “Crítico”) como de tempos de internamento (exceto nos graus “Grave” e “Crítico”). Estes achados corroboram a literatura que estabelece a idade como um importante fator de risco a considerar (54,55). Em adição, vemos um aumento marcado do número de fatores de risco médios à medida que vamos escalando nas faixas etárias, que corrobora também esta hipótese (Tabela 1). Desta forma, será importante ter em consideração a possibilidade de evoluções desfavoráveis de indivíduos idosos, não obstante da sua apresentação à entrada. Muitos doentes idosos poderão apresentar-se assintomáticos ou com doença ligeira, mas evoluir de forma desfavorável, dadas não só as suas comorbilidades, mas também a maior prevalência de sobreinfecções, que é superior nas faixas etárias mais avançadas e que como veremos mais à frente, são também importantes fatores a considerar na evolução clínica dos doentes. (Tabela 3)

Na análise aos vários fatores de risco em específico, todos eles estão descritos de uma forma ou de outra como preditores de prognóstico (54). Contudo, o presente estudo, não conseguiu estabelecer nenhuma relação significativa entre a maioria dos fatores de risco com o tempo de internamento ou com a mortalidade, mesmo quando não considerados os diferentes graus de gravidade (tabela 6). Os únicos fatores de risco com associações significativas foram o de doença cardíaca com a mortalidade e de cancro com o tempo de internamento. Para além disso, a ausência de fatores de risco teve uma associação significativa tanto com a mortalidade como com o tempo médio de internamento, registando diminuições importantes em relação à população geral ao nível destas duas métricas. Este facto poderá sugerir que dada uma amostra de maior volume, associações significativas poderão ser encontradas entre todos os fatores de risco e os *outcomes* em estudo. O papel destes fatores de risco ainda não é bem compreendido, assim como a sua interação com a doença. Existe especulação de que o estado hiperinflamatório verificado na COVID-19 possa eventualmente despoletar um agravamento destes fatores de risco, que muitos deles funcionam como doenças crónicas passíveis de descompensação, e que isso aumente a mortalidade e os tempos de internamento destes doentes, não necessariamente pela COVID-19, mas pela doença de base (69,70). Mais estudos terão de ser feitos nesse sentido de forma a entender a relação exata da fisiopatologia da COVID-19 com a descompensação destas doenças crónicas.

Na construção da base de dados houve uma noção de que poderia haver uma maior frequência de causas de morte derivadas à descompensação destas doenças de base e também do estabelecimento de sobreinfecções, do que propriamente de consequências derivadas diretamente do COVID-19 propriamente dito (como insuficiências respiratórias agudas originadas pelo ARDS). Este facto abre oportunidades para que novos estudos com incidência nesta mesma população sejam feitos, no sentido de discernir estas causas de morte.

4.2 COVID-19 nosocomial

Ainda que a literatura à data não tenha chegado a associações relevantes, o presente estudo encontrou uma correlação estatisticamente significativa da COVID-19 nosocomial e a extensão dos tempos de internamento e aumento da mortalidade. A razão desta relação não é clara, mas é possível que seja porque a população que contraiu o vírus em meio intra-hospitalar era população de base mais fragilizada. Atentando na tabela 7, conseguimos entender que estes doentes se concentram em faixas etárias mais avançadas, apresentando uma idade média de 75,72 anos, quando comparados com a média de 70,6 anos da população total da amostra. Para além disso, estes doentes tiveram em média um maior número de fatores de risco que os da população geral, padecendo de em média 2,52 fatores de risco, comparativamente aos 2,17 da população geral. O maior número de fatores de risco e idades mais avançadas destes doentes confere a esta população um nível de fragilidade maior que pode explicar os resultados encontrados. Outro aspeto a considerar será o motivo prévio de internamento. Mais uma vez fica a dúvida sobre a possibilidade de que a COVID-19 possa destabilizar a doença que motivou o internamento primário deste doente e também de o manter em internamento durante mais tempo ou até mesmo de provocar a sua morte (69,70). Mostra-se imperativa a proteção dos doentes internados com outras patologias e a contenção do SARS-CoV-2 em unidades especializadas, para impedir a dispersão do agente por várias unidades do hospital, com o potencial de piorar o prognóstico dos doentes que lá se encontram. (66,67)

4.3 Sobreinfecção com outros agentes

No presente estudo foi constatado que a presença de outros agentes infecciosos concomitantes à COVID-19 pioram o prognóstico dos doentes, independentemente da sua fonte. Isto tem grande relevância, dado que uma percentagem significativa (26,3%) dos doentes que são internados com COVID-19 já vem com doenças infecciosas adquiridas na comunidade. Os grupos que registaram maiores tempos de internamento foram os que em qualquer momento padeceram dos dois tipos de microrganismos. Em contrapartida, aqueles que registaram uma maior mortalidade foram os que entraram no internamento já com infeções da comunidade concomitantes. Mais uma vez, o

papel da COVID-19 como adjuvante de outras doenças fica aqui em aberto, não se sabendo bem de que forma a presença do SARS-CoV-2 afeta o prognóstico de um doente já infetado com outro microrganismo (69). Talvez o estado hiperinflamatório causado pela COVID-19, amplifique também os efeitos inflamatórios já existentes causados pelo outro microrganismo, provocando um efeito sinérgico que agrave o estado clínico do doente (69,70). O que é claro, é a necessidade de proteger estes doentes contra agentes nosocomiais, pelo que a coinfeção com estes agentes aumenta significativamente a sua morbimortalidade. Reforça-se a importância de um correto isolamento destes doentes não só para evitar a propagação do novo coronavírus, mas também para evitar a coinfeção com estes agentes hospitalares. Medidas de higiene adequadas por parte dos profissionais de saúde são também essenciais para conter a COVID-19 e impedir que os já infetados contraíssem infeções com outros microrganismos que influenciem negativamente o seu prognóstico. (60,66)

Ainda que haja uma relação significativa entre o sobreinfeção com outros agentes e o pior prognóstico dos doentes COVID-19, a frequência deste acontecimento não será suficiente para justificar a aplicação de antibioterapia profilática, segundo a literatura (61,71). De facto, estudos demonstram que pandemias por outros vírus como o influenza chegaram a exceder taxas de 30% de coinfeção com agentes bacterianos da comunidade, sendo que mesmo assim, não foi encontrada razão para aplicar antibioterapia profilática que trouxesse benefício para o doente sem criar resistências nos agentes tratados (72). Apesar do presente estudo ter chegado a taxas de coinfeção bacterianas superiores a outros estudos (61,71), também elas ficaram aquém daquelas observadas nas antigas pandemias por outros vírus respiratórios, como o influenza, pelo que o uso de antibioterapia profilática não será recomendada.

4.4 Terapêutica

Foi na avaliação das terapêuticas que as limitações deste trabalho foram mais evidentes. Na primeira vaga da pandemia, uma grande maioria dos doentes que evidenciaram pneumonia (ou seja, classificação de gravidade “Moderado” ou mais elevado) em qualquer altura do internamento foram tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina, que na altura seria o fármaco que parecia mais promissor no controlo da COVID-19 (33). Doentes que entraram com graus mais baixos (“Assintomático” ou “Ligeiro”) mas que mais tarde evoluíram, já em internamento, para estados clínicos mais graves foram também alvo desta terapêutica. Deste modo, em 57,1% dos doentes foi utilizado este fármaco, sendo que nenhum outro fármaco dirigido para o tratamento da COVID-19 foi utilizado de forma substancial (tabela 11 e 12). Isto tornou impossível o agrupamento dos doentes de forma a comparar as eficácias das várias terapêuticas como se comprometeu o estudo a fazer. A comparação dos doentes que foram alvo da cloroquina ou hidroxicloroquina com os doentes

que só fizeram terapêutica de suporte também não seria adequada, dado que grande parte dos doentes com doença “Moderada” ou mais grave foi alvo desta terapêutica (87,2%) não deixando doentes com espectro clínico semelhante passíveis de utilizar como controlo. A única conclusão substancial possível de se retirar neste contexto, é que o CHU Porto seguiu as recomendações à data, que por sua vez se apoiavam no consenso da literatura contemporânea.(73)

Será necessário alargar este estudo a uma maior amostra de forma a poder serem retiradas conclusões substanciais acerca da eficácia de cada terapêutica no tratamento dos doentes internados com COVID-19 e a sua evolução pela várias vagas da pandemia.

5. Conclusão

A pandemia gerada pela COVID-19 revelou-se incrivelmente desafiante pela presença de uma doença infecciosa nova, rapidamente disseminada por todo o mundo, originando um número elevado de doentes graves a ocupar as unidades de internamento por múltiplos hospitais em todo o mundo, não sendo o CHU Porto uma exceção. Esta grande afluência exige uma eficaz estratificação dos doentes de forma a rapidamente anteciparmos o seu prognóstico e de que medidas terapêuticas estes irão beneficiar. O presente estudo contribui para esta discussão ao corroborar a importância dos vários fatores de riscos, verificados na literatura, na capacidade preditiva de prognóstico, salientando particularmente a idade como um dos mais importantes entre eles. Para além do referido, salienta-se a importância de conter a disseminação do SARS-CoV-2 em meio intrahospitalar, pois a sua aquisição em contexto nosocomial revelou ser nefasta em termos de prognóstico. Isto porque estes doentes tendem a ter mais comorbilidades, ser mais idosos e ter doenças graves de base, cujo prognóstico é altamente agravado pela presença da COVID-19 concomitante. Ainda que o SARS-CoV-2 seja um agente infeccioso por si só capaz de causar quadros de doença multissistémica, a importância de outros agentes infecciosos, sejam eles nosocomiais ou não, não pode ser negligenciada, sendo que a presença concomitante destes aumentou a morbimortalidade dos doentes COVID-19 em estudo. Por último, a grande limitação do estudo é revelada pela pequena amostra disponibilizada, não deixando espaço para a análise comparativa da eficácia dos vários fármacos utilizados ao longo do tempo. Contudo, o presente estudo evidencia a importância de responder a inúmeras questões através de trabalhos futuros, de forma a otimizar a gestão e o tratamento destes doentes que cada vez mais enchem várias unidades de múltiplos hospitais a nível nacional e mundial.

Apêndices

1. Apêndice I – Formulário de registo de dados
2. Apêndice II – Tabela de classificação de gravidade á entrada pela DGS
3. Apêndice III – Tabelas
 - a. Tabela 1 – Caracterização da população
 - b. Tabela 2 – Comparação do tempo de internamento entre o sexos por cada grau de gravidade á admissão
 - c. Tabela 3 – Associação entre o sexo e o outcome primário em cada grau de gravidade á admissão
 - d. Tabela 4 – Coeficiente de correlação entre a idade e o tempo de internamento, em cada grau de gravidade à admissão
 - e. Tabela 5 - Comparação da idade em função do Outcome primário, em cada grau de gravidade à entrada.
 - f. Tabela 6 – Mortalidade e tempo de internamento médio dos vários fatores de risco
 - g. Tabela 7 – Caracterização do internamento dos doentes por sexo e faixa etária
 - h. Tabela 8 - Associação entre o Outcome primário e a COVID Nosocomial
 - i. Tabela 9 – Comparação do tempo de internamento entre os vários tipos de sobreinfeção
 - j. Tabela 10 – Associação entre o outcome primário e os tipos de sobreinfeção
 - k. Tabela 11 – Terapêuticas adotadas por sexo e faixa etária
 - l. Tabela 12 – Terapêuticas adotadas por grau de gravidade á entrada

Apêndice I – Formulário de registo de dados

Variável	Descrição e valores possíveis
Sexo	Sexo do doente em estudo. <ul style="list-style-type: none">• Masculino• Feminino
Idade	Idade do doente à data do internamento.
Grupo etário	Os doentes foram divididos em grupos etários consoante a sua idade à data do internamento, em intervalos de 10 anos, enquadrando-se num dos seguintes grupos: <ul style="list-style-type: none">• ≤25;• 26-35;• 36-45;• 46-55;• 56-65;• 66-75;• 76-85;• ≥86.
Diabetes	Define-se como sendo a presença ou ausência de diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> à data de internamento. A tipologia da diabetes não foi especificada, sendo que esta variável inclui todos os tipos de diabetes. <ul style="list-style-type: none">• Não• Sim
HTA	Define-se como doente com diagnóstico de hipertensão arterial crónica anterior ao internamento atual.

	<ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Tabagismo	<p>Define-se como o doente sendo fumador ativo à data do internamento. A carga tabágica não foi especificada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
DPOC	<p>Define-se como o doente tendo doença pulmonar obstrutiva crónica à data do internamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Asma	<p>Define-se como o doente tendo asma à data do internamento. A tipologia de asma não foi especificada, sendo que esta variável inclui todos os tipos de asma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Obesidade	<p>Define-se como o doente tendo um índice de massa corporal superior a 30 kg/m².</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sim • Não
Doença hepática crónica	<p>Define-se como o doente tendo alguma doença hepática crónica, tal como hepatite vírica crónica, cirrose hepática ou esteatose alcoólica ou não alcoólica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim

Doença renal crónica	<p>Define-se como presença de diagnóstico de doença renal crónica. O estadio da doença não foi especificado, sendo que todos os estadios são tidos como positivo nesta variável.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Doença cardíaca	<p>Define-se como presença de diagnóstico de alguma doença cardíaca, como insuficiência cardíaca ou arritmias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Imunossupressão (VIH)	<p>Define-se como presença de diagnóstico de de VIH. A carga viral e contagem TCD4 não foi especificada, pelo que qualquer doente tido como portador de vírus VIH é incluído nesta variável.</p>
Imunossupressão (Transplantados)	<p>Inclui todos os doentes que estão sob fármacos imunossupressores devido a transplante. O tipo de transplante e o órgão em questão não foram especificados, sendo incluídos todos os doentes cujo transplante exija utilização de fármacos imunossupressores.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Imunossupressão (Autoimunes)	<p>Inclui todos os doentes que padecem de doenças autoimunes como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico ou doença</p>

	<p>de Crohn que exija a utilização crónica de fármacos imunossupressores. A doença específica bem como o fármaco em questão não foram tidos em consideração para a positividade desta variável.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Cancro	<p>Inclui todos os doentes que padeçam de doença oncológica. O tipo de cancro bem como o seu estadiamento não foi especificado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Número médio de fatores de risco	<p>Corresponde à média de todos os fatores de risco averiguados no estudo dos doentes incluídos no grupo em questão.</p>
Sobreinfecção com outros agentes infecciosos provenientes da comunidade	<p>Define os doentes que estiveram infetados por agentes infecciosos, que não o SARS-CoV-2, adquiridos na comunidade, ou seja, antes de serem internados e até 2 dias do seu internamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Sobreinfecção com outros agentes infecciosos de origem hospitalar	<p>Define os doentes que foram infetados por outros agentes infecciosos, que não o SARS-CoV-2, que foram adquiridos em meio hospitalar, ou seja, 2 dias depois de ter sido internado, 3 dias após ter tido alta ou 30 dias</p>

	<p>após uma cirurgia (seja antes ou depois de ser redirecionado para unidade COVID-19).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Infeção COVID-19 contraída em meio hospitalar	<p>Define todos os doentes que contraíram a infeção COVID-19 em meio intrahospitalar, ou seja, 2 dias depois de ter sido internado, 3 dias após ter tido alta ou 30 dias após uma cirurgia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Classificação da gravidade da doença à admissão	<p>Classificação da doença COVID-19 segundo a mais recente classificação disponibilizada á data da realização do estudo pela DGS (Apêndice II). Salvaguarda-se que esta classificação apenas tem em conta aspetos diretamente filiados a COVID-19, sendo que sintomas comprovados como tendo fonte em outras patologias não irão contribuir para esta estratificação.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assintomático • Ligeiro • Moderado • Grave • Crítico
Ventilação mecânica	<p>Doentes que foram submetidos a ventilação mecânica invasiva em qualquer momento do seu internamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim

Cloroquina ou hidroxiclороquina	<p>Doentes que receberam tratamento com hidroxiclороquina ou cloroquina em qualquer momento do seu tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Macróliдо	<p>Doentes que receberam tratamento com macrólidos como a azitromicina ou a claritromicina em qualquer momento do seu internamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Remdesivir	<p>Doentes que receberam tratamento com remdesivir em qualquer momento do seu tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Lopinavir/ritonavir	<p>Doentes que receberam tratamento com lopinavir/ritonavir em qualquer momento do seu tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Favipiravir	<p>Doentes que receberam tratamento com favipiravir em qualquer momento do seu tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Tocilizumab	<p>Doentes que receberam tratamento com</p>

	<p>tocilizumab em qualquer momento do seu tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Hidrocortisona	<p>Doentes que receberam tratamento com hidrocortisona em qualquer momento do seu tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Dexametasona	<p>Doentes que receberam tratamento com dexametasona em qualquer momento do seu tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Metilprednisolona	<p>Doentes que receberam tratamento com metilprednisolona em qualquer momento do seu tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Qualquer corticosteroide	<p>Doentes que receberam qualquer 1 dos 3 corticosteroides em estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Heparina	<p>Doentes que receberam tratamento com heparina ou derivados de heparina como enoxaparina e heparina de baixo peso molecular em qualquer momento do seu trata-</p>

	<p>mento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Antibioterapia empírica	<p>Doentes que receberam antibioterapia empírica na suspeita da presença de um agente microbiano sobreinfetado. Nesta variável não estão incluídos doentes que fizeram antibioterapia dirigida para agentes confirmados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sim • Não
Internamento em cuidados intensivos	<p>Doentes que foram transferidos para uma unidade de cuidados intensivos em qualquer momento do seu internamento com a doença COVID-19.</p>
Apenas suporte	<p>Doentes que não receberam qualquer terapêutica dirigida contra a COVID-19 e apenas receberam terapêuticas de suporte sintomático e gestão intrahospitalar. Em suma, estão incluídos no “sim” todos os doentes que não receberam terapêutica com hidroxiclороquina, cloroquina, ou adjuvancia com macrólidos, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, tocilizumab ou corticosteroides.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
<i>Outcome</i> primário	<p>Define-se como <i>outcome</i> o desfecho do internamento presente como um dos seguin-</p>

	<p>tes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alta: Alta para o domicílio ou para unidade não COVID-19. Em doentes que tiveram alta clínica, mas que permaneceram internados na mesma unidade foi considerado o <i>outcome</i> no momento em que lhes foi declarada a alta clínica; • Morte: Apenas óbitos decorridos no internamento COVID-19 foram considerados. Doentes que faleceram após a alta clínica da unidade COVID-19 foram declarados como altas.
Data de internamento	Registo da data de início do internamento em unidade COVID-19.
Data de desfecho	Registo da data em que ocorreu o desfecho do internamento. Para a data de alta foi considerada a data de alta clínica, para a data de morte, foi considerada a data do óbito.
Tempo de desfecho	Dias entre a data de internamento e a data de desfecho. Para cálculos de tempos médios de internamento, apenas foram considerados os tempos de desfecho dos doentes cujo <i>outcome</i> primário foi “Alta”.

Apêndice II – Tabela de classificação de gravidade à entrada pela DGS

Gravidade da apresentação clínica ^{2:}
<ol style="list-style-type: none">1. Doença ligeira: sintomas ligeiros sem evidência de pneumonia ou hipoxemia;2. Doença moderada: pneumonia (febre, tosse, dispneia, taquipneiaⁱ⁾) mas com saturação periférica de O₂ ≥ 90% em ar ambiente, e sem instabilidade hemodinâmica;3. Doença grave: pneumonia e, pelo menos, um dos seguintes critériosⁱⁱ⁾:<ol style="list-style-type: none">a. Taquipneia superior a 30 ciclos por minuto;b. Dificuldade respiratória;c. SpO₂ inferior a 90% em ar ambiente;d. Instabilidade hemodinâmica;4. Doença crítica: síndrome de dificuldade respiratória aguda com PaO₂/FIO₂<100 ou choque séptico.

Fonte: Norma DGS 004/2020, atualizada a 14/10/2020

Apêndice III - Tabelas

Tabela 1 – Caracterização da população

Fatores de risco	Total (%)	Sexo		Faixa etária							
		Masculino (%)	Feminino (%)	≤25 (%)	26-35 (%)	36-45 (%)	46-55 (%)	56-65 (%)	66-75 (%)	75-85 (%)	≥86 (%)
DM	112 (35,6)	55 (34,2)	57 (37,0)	0	0	2 (10,0)	2 (7,7)	25 (44,6)	20 (34,5)	46 (54,1)	17 (27,4)
HTA	200 (63,5)	99 (61,5)	101 (65,6)	0	0	6 (30,0)	6 (23,1)	37 (66,1)	37 (63,8)	70 (82,4)	44 (71,0)
Tabagismo	33 (10,5)	30 (18,6)	3 (1,9)	0	2 (40,0)	1 (5,0)	2 (7,7)	11 (19,6)	6 (10,3)	9 (10,6)	2 (3,2)
DPOC	30 (9,5)	21 (13,0)	9 (5,8)	0	0	0	1 (3,8)	8 (14,3)	6 (10,3)	9 (10,6)	6 (9,7)
Asma	17 (5,4)	5 (3,1)	12 (7,8)	0	0	4 (20,0)	4 (15,4)	2 (3,6)	2 (3,4)	4 (4,7)	1 (1,6)
Obesidade	59 (18,7)	24 (14,9)	35 (22,7)	0	2 (40,0)	4 (20,0)	6 (23,1)	14 (25,0)	10 (17,2)	16 (18,8)	7 (11,3)
Doença Hepática Crônica	18 (5,7)	14 (8,7)	4 (2,6)	0	0	1 (5,0)	2 (7,7)	6 (10,7)	3 (5,2)	5 (5,9)	1 (1,6)
Doença Renal Crônica	54 (17,1)	30 (18,6)	24 (15,6)	0	0	2 (10,0)	3 (11,5)	6 (10,7)	14 (24,1)	18 (21,2)	11 (17,7)
Doença Cardíaca	95 (30,2)	52 (32,3)	43 (27,9)	0	0	0	2 (7,7)	6 (10,7)	18 (31,0)	33 (38,8)	36 (58,1)
Imunossuprimidos (VIH)	3 (1,0)	3 (1,9)	0	0	0	0	0	2 (3,6)	0	1 (1,2)	0
Imunossuprimidos (Transplantados)	8 (2,5)	5 (3,1)	3 (1,9)	0	0	1 (5,0)	1 (3,8)	3 (5,4)	2 (3,4)	1 (1,2)	0
Imunossuprimidos (Doenças autoimunes)	19 (5,1)	7 (4,3)	9 (5,8)	0	0	1 (5,0)	2 (7,7)	1 (1,8)	5 (8,6)	2 (2,4)	5 (8,1)

Tabela 1 - Continuação

Fatores de risco		Total (%)	Sexo		Faixa etária							
			Masculino (%)	Feminino (%)	≤25 (%)	26-35 (%)	36-45 (%)	46-55 (%)	56-65 (%)	66-75 (%)	75-85 (%)	≥86 (%)
Cancro		39 (12,4)	25 (15,5)	14 (9,1)	0	0	0	1 (3,8)	8 (14,3)	8 (13,8)	13 (15,3)	9 (14,5)
Doentes com pelo menos 1 fator de risco		267 (84,8)	136 (84,5)	131 (85,1)	0	3 (60,0)	12 (60)	16 (61,6)	46 (82,1)	48 (82,8)	82 (96,5)	60 (96,8)
Doentes sem fatores de risco		48 (15,2)	25 (15,5)	23 (14,9)	3 (100,0)	2 (40,0)	8 (40)	10 (38,5)	10 (17,9)	10 (17,2)	3 (3,5)	2 (3,2)
Número médio de fatores de risco (n)		2,17	2,30	2,04	0	0,80	1,10	1,23	2,30	2,26	2,67	2,24
Gravidade à entrada (%)	Assintomáticos	37 (11,7)	18 (11,2)	19 (12,3)	0	1 (20,0)	1 (5,0)	5 (19,2)	9 (34,6)	6 (10,3)	7 (8,2)	8 (12,9)
	Ligeiros	120 (38,1)	60 (37,3)	60 (39,0)	2 (66,7)	3 (60,0)	14 (70,0)	9 (34,6)	23 (41,1)	15 (25,9)	33 (38,8)	21 (33,9)
	Moderados	106 (33,7)	56 (34,8)	50 (32,5)	1 (33,3)	1 (20,0)	5 (25,0)	6 (15,4)	17 (30,4)	27 (46,6)	30 (35,3)	20 (32,3)
	Graves	42 (13,3)	24 (14,9)	18 (11,7)	0	0	0	4 (15,4)	7 (12,5)	9 (15,5)	10 (16,1)	10 (16,1)
	Críticos	10 (3,2)	3 (1,9)	7 (4,5)	0	0	0	2 (7,7)	0	1 (1,7)	4 (4,7)	3 (4,8)
Tempo de internamento médio (dias)		17,5	15,3	18,7	10,7	9,4	9,2	13,2	15,8	14,7	20,8	23,9
Mortalidade (%)		69 (21,9)	40 (24,8)	29 (18,8)	0	0	0	1(3,8)	5 (8,9)	15 (25,9)	22 (25,9)	26 (41,9)
Total		315	161 (51,1)	154 (48,9)	3 (1)	5 (1,6)	20 (6,3)	26 (8,3)	56 (17,8)	58 (18,4)	85 (27)	62 (19,7)

Tabela 2 – Comparação do tempo de internamento entre o sexos por cada grau de gravidade à admissão

Gravidade à entrada	Dias de internamento	Sexo		Teste de Mann-Whitney U	
		Masculino	Feminino	Diferença	p
Assintomáticos	Número de doentes	12	16	2,21	0,499
	Média de dias	22,1	19,9		
	Desvio padrão	13,2	15,7		
Ligeiros	Número de doentes	47	51	-3,78	0,243
	Média de dias	10,9	14,6		
	Desvio padrão	10,6	13,8		
Moderados	Número de doentes	46	43	-5,98	0,082
	Média de dias	14,1	20,1		
	Desvio padrão	13,8	23,3		
Graves	Número de doentes	13	14	16,00	0,528
	Média de dias	22,5	27,0		
	Desvio padrão	24,1	20,7		
Críticos	Número de doentes	3	1	-4,46	0,655
	Média de dias	47,0	31,0		
	Desvio padrão	40,7	-		

Tabela 3 – Associação entre o sexo e o outcome primário em cada grau de gravidade à admissão

Gravidade à entrada	Outcome primário		Sexo		Total	Teste exato de Fisher
			Masculino	Feminino		p
Assintomático	Alta	Número de doentes	12	16	28	0,269
		Outcome (%)	42,9	57,1	100,0	
		Sexo (%)	66,7	84,2	75,7	
	Morte	Número de doentes	6	3	9	
		Outcome (%)	66,7	33,3	100,0	
		Sexo (%)	33,3	15,8	24,3	
Ligeiro	Alta	Número de doentes	47	51	98	0,480
		Outcome (%)	48,6	52	100,0	
		Sexo (%)	78,3	85,0	81,7	
	Morte	Número de doentes	13	9	22	
		Outcome (%)	59,1	40,9	100,0	
		Sexo (%)	21,7	15,0	18,3	
Moderado	Alta	Número de doentes	46	43	89	0,609
		Outcome (%)	51,7	48,3	100,0	
		Sexo (%)	82,1	86,0	84,0	
	Morte	Número de doentes	10	7	17	
		Outcome (%)	58,8	41,8	100,0	
		Sexo (%)	17,9	14,0	16,0	
Grave	Alta	Número de doentes	13	14	27	0,193
		Outcome (%)	48,1	59,9	100,0	
		Sexo (%)	54,2	77,8	64,3	
	Morte	Número de doentes	11	4	15	
		Outcome (%)	73,3	26,7	100,0	
		Sexo (%)	45,5	22,5	35,7	

Tabela 3 – Continuação

Gravidade à entrada	Outcome primario		Sexo		Total	Teste exato de Fisher
			Masculino	Feminino		p
Critico	Alta	Número de doentes	3	1	4	0,033(*)
		Outcome (%)	75,0	25,0	100,0	
		Sexo (%)	100,0	14,3	40,0	
	Morte	Número de doentes	0	6	6	
		Outcome (%)	0,0	100,0	100,0	
		Sexo (%)	0,0	85,7	60,0	

(*) 4 células (100,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,20.

Tabela 4 – Coeficiente de correlação entre a idade e o tempo de internamento, em cada grau de gravidade à admissão

Gravidade à entrada	Coeficiente de correlação (r)
Assintomático	0.440*
Ligeiro	0.381**
Moderado	0,216*
Grave	-0,036
Crítico	0,600

* A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral)

** A correlação é significativa no nível 0,01 (bilateral)

Tabela 5 - Comparação da idade em função do Outcome primário, em cada grau de gravidade à entrada

Gravidade à entrada	Idade	Outcome primário		Teste de Mann-Whitney U	
		Alta	Morte	Diferença	p
Assintomático	Número de doentes	28	9	-18,34	<0,001
	Média das idades	65,2	83,6		
	Desvio padrão	16,5	9,6		
Ligeiros	Número de doentes	98	22	-13,84	0,001
	Média das idades	65,1	78,9		
	Desvio padrão	18,3	10,3		
Moderado	Número de doentes	89	17	-9,73	0,008
	Média das idades	70,9	80,6		
	Desvio padrão	14,1	10,5		
Grave	Número de doentes	27	15	-9,12	0,049
	Média das idades	70,5	79,6		
	Desvio padrão	14,7	12,3		
Crítico	Número de doentes	4	6	-10,58	0,392
	Média das idades	71,3	81,8		
	Desvio padrão	20,9	7,2		

Tabela 6 – Mortalidade e tempo de internamento médio dos vários fatores de risco

	DM	HTA	Tabagismo	DPOC	Asma	Obesidade	Doença Hepática Crónica	Doença Renal Crónica	Doença Cardíaca
Mortalidade (%)	23,2	24,0	12,1	30,0	17,5	15,3	16,7	18,5	34,7
Significância (p)	0.676	0.236	0.151	0.260	1.000	0.171	0.772	0.509	<0.001
Tempo de internamento médio (dias)	20,3	19,1	13,6	13,6	12,7	19,9	14,7	19,3	20,5
Teste Mann-Whitney U (medianas)	0.837	0.251	0.918	0.900	0.435	0.109	0.281	0.543	0.748

	Imunossuprimidos (VIH)	Imunossuprimidos (Transplantados)	Imunossuprimidos (Doenças autoimunes)	Cancro	Doentes sem fatores de risco
Mortalidade (%)	0,0	25,0	43,8	33,3	6,3
Significância (p)	1.000	0.688	0.055	0.650	0.004
Tempo de internamento médio (dias)	13,3	13,0	15,1	22,7	11,8
Teste Mann-Whitney U (medianas)	0.861	0.864	0.603	<0.001	0.047

Tabela 7 – Caracterização do internamento dos doentes por sexo e faixa etária

	Total	Sexo		Faixa etária							
		Masculino	Feminino	≤25	26-35	36-45	46-55	56-65	66-75	75-85	≥86
Infeção COVID-19 contraída em meio hospitalar (%)	61 (19,4)	27 (16,8)	37 (22,1)	0	0	0	5 (19,2)	10 (17,9)	11 (19,0)	19 (22,4)	16 (25,8)
Sobreinfecção com outros agentes infecciosos provenientes da comunidade (%)	83 (26,3)	35 (21,7)	48 (31,2)	0	0	2 (10,0)	3 (11,5)	17 (30,4)	9 (15,5)	32 (37,6)	20 (32,3)
Sobreinfecção com outros agentes infecciosos de origem hospitalar (%)	72 (22,9)	35 (21,7)	37 (24,0)	0	1 (20,0)	0	5 (19,2)	8 (14,3)	15 (25,9)	21 (24,7)	22 (35,5)
Sobreinfecção com ambos agentes infecciosos de origem hospitalar e da comunidade (%)	20 (6,3)	5 (3,1)	15 (9,7)	0	0	0	1 (3,8)	3 (5,4)	2 (3,4)	5 (5,9)	9 (14,5)
Sem sobreinfecção (%)	180 (57,1)	96 (59,6)	84 (54,5)	3 (100,0)	4 (80,0)	18 (90,0)	19 (73,1)	34 (60,7)	36 (62,1)	37 (43,5)	29 (46,8)

	Infeção COVID-19		Sobreinfecção com outros agentes			
	Doentes com COVID-19 contraída em meio hospitalar	Doentes com COVID-19 contraída na comunidade	Doentes sobreinfetados com agentes adquiridos na comunidade	Doentes sobreinfetados com agentes nosocomiais	Doentes sobreinfetados com agentes de ambas as origens	Doentes não sobreinfetados
Tempo médio de internamento (dias)	25,0	15,6	20,9	28,16	38,00	14,0
Mortalidade (%)	39,3	17,7	16,8	29,2	30,0	13,3

Tabela 8 - Associação entre o outcome primário e a COVID Nosocomial

Contexto da infecção		Alta	Morte	Total	Teste do qui-quadrado (p)
Infeção COVID-19 contraída na comunidade	Número de doente	209	45	254	<0,001
	% de infectados	82,3	17,7	100,0	
	Outcome (%)	85,0	65,2	80,6	
Infeção COVID-19 contraída em meio hospitalar	Número de doente	37	24	61	
	% de infectados	60,7	39,3	100,0	
	Outcome (%)	15,0	34,8	19,4	
Total	Número de doente	246	69	315	
	% de infectados	78,1	21,9	100,0	
	Outcome (%)	100,0	100,0	100,0	

Tabela 9 – Comparação do tempo de internamento entre os vários tipos de sobreinfecção

Tipo de sobreinfecção			Teste Kruskal-Walls (p)
Sobreinfecção com outros agentes infecciosos provenientes da comunidade	Número de doentes	39	<0,001
	Média do tempo	14,7	
	Desvio padrão	10,997	
Sobreinfecção com outros agentes infecciosos de origem hospitalar	Número de doentes	37	
	Média do tempo	24,4	
	Desvio padrão	14,257	
Sobreinfecção com ambos agentes infecciosos de origem hospitalar e da comunidade	Número de doentes	14	
	Média do tempo	38,0	
	Desvio padrão	25,456	
Sem sobreinfecção	Número de doentes	156	
	Média do tempo	14,0	
	Desvio padrão	17,101	

Tabela 10 – Associação entre o outcome primário e os tipos de sobreinfecção

Tipo de sobreinfecção		Outcome		Total	Teste do qui-quadrado
		Alta	Morte		p
Sobreinfecção com outros agentes infecciosos provenientes da comunidade	Número de doentes	39	24	63	<0,001
	Sobreinfecção (%)	61,9	38,1	100,0	
	Outcome (%)	15,9	34,8	20,0	
Sobreinfecção com outros agentes infecciosos de origem hospitalar	Número de doentes	37	15	52	
	Sobreinfecção (%)	71,2	28,8	100,0	
	Outcome (%)	15,0	21,7	16,5	
Sobreinfecção com ambos agentes infecciosos de origem hospitalar e da comunidade	Número de doentes	14	6	20	
	Sobreinfecção (%)	70,0	30,0	100,0	
	Outcome (%)	5,7	8,7	6,3	
Sem sobreinfecção	Número de doentes	156	24	180	
	Sobreinfecção (%)	86,7	13,3	100,0	
	Outcome (%)	63,4	34,8	57,1	
Total	Número de doentes	246	69	315	
	Sobreinfecção (%)	78,1	21,9	100,0	
	Outcome (%)	100,0	100,0	100,0	

Tabela 11 – Terapêuticas adotadas por sexo e faixa etária

Terapêuticas adotadas	Total (%)	Sexo		Faixa etária							
		Masculino (%)	Feminino (%)	≤25 (%)	26-35 (%)	36-45 (%)	46-55 (%)	56-65 (%)	66-75 (%)	75-85 (%)	≥86 (%)
Apenas terapêutica de suporte (%)	126 (41,0)	64 (39,8)	65 (42,2)	1 (33,2)	4 (80,0)	9 (45,0)	10 (38,5)	17 (30,4)	20 (34,5)	36 (42,4)	32 (51,6)
Ventilação mecânica (%)	40 (12,7)	26 (16,1)	14 (9,1)	0	1	0	4 (15,4)	9 (16,1)	11 (19,0)	11 (12,9)	4 (6,5)
Cloroquina e Hidroxicloroquina (%)	180 (57,1)	94 (58,4)	86 (55,8)	2 (66,7)	0	11 (55,0)	16 (61,5)	38 (67,9)	36 (62,1)	47 (55,3)	30 (48,4)
Macrólido (%)	19 (6)	10 (6,2)	9 (5,9)	0	0	0	5 (19,2)	2 (3,6)	2 (3,4)	6 (7,1)	4 (6,5)
Remdesivir (%)	1 (0,3)	0	1 (0,6)	0	1 (20,0)	0	0	0	0	0	0
Lopinavir/Ritonavir (%)	1 (0,3)	0	1 (0,6)	0	0	0	0	0	0	1 (1,2)	0
Hidrocortisona (%)	3 (1,0)	1 (0,6)	2 (1,3)	0	0	0	1 (3,8)	0	1 (1,7)	0	1 (1,6)
Dexametasona (%)	6 (1,9)	4 (2,5)	2 (1,3)	0	0	0	1 (3,8)	1 (1,6)	4 (6,9)	0	0
Metilprednisolona (%)	9 (2,9)	4 (2,5)	5 (3,2)	0	0	0	1 (3,8)	2 (3,6)	2 (3,4)	2 (2,4)	2 (3,2)
Qualquer Corticosteroide (%)	16 (5,1%)	8 (5,0)	8 (5,2)	0	0	0	3 (11,5)	3 (5,4)	6 (10,3)	2 (2,4)	2 (3,2)
Heparina (%)	50 (15,9)	26 (16,1)	14 (15,6)	0	1 (20,0)	2 (10,0)	6 (23,1)	11 (19,9)	8 (13,8)	11 (12,9)	11 (17,7)
Antibioterapia empírica (%)	119 (37,8)	60 (37,3)	59 (38,3)	0	1 (20,0)	0	6 (23,1)	20 (35,7)	22 (37,9)	40 (47,1)	30 (48,4)
Internamentos em unidade de cuidados intensivos (%)	19 (6,0)	12 (7,5)	7 (4,5)	0	1 (20,0)	0	5 (19,2)	6 (10,7)	5 (8,6)	2 (2,4)	0

Tabela 12 – Terapêuticas adotadas por grau de gravidade à entrada

Terapêuticas adotadas	Classificação de gravidade da doença à admissão				
	Assintomático	Ligeiro	Moderado	Grave	Critico
Apenas terapêutica de suporte (%)	28 (75,7)	73 (60,8)	18 (17,0)	9 (21,4)	1 (10,0)
Ventilação mecânica (%)	1 (2,7)	6 (5,0)	12 (11,3)	16 (38,1)	5 (50,0)
Cloroquina e Hidroxicloroquina (%)	8 (21,6)	44 (36,7)	87 (82,1)	23 (76,2)	9 (90,0)
Macróido (%)	0	2 (1,7)	10 (9,4)	6 (14,3)	1 (10,0)
Remdesivir (%)	0	0	0	1 (2,4)	0
Lopinavir/Ritonavir (%)	0	0	1 (0,9)	0	0
Hidrocortisona (%)	0	0	0	3 (7,1)	0
Dexametasona (%)	1 (2,7)	1 (0,8)	2 (1,9)	1 (2,4)	1 (10,0)
Metilprednisolona (%)	0	2 (1,7)	2 (1,9)	5 (11,9)	0 (0,0)
Qualquer Corticosteroide (%)	1 (2,7)	3 (2,5)	7 (16,7)	1 (10,0)	4 (3,8)
Heparina (%)	4 (10,8)	10 (8,3)	21 (19,8)	12 (28,6)	3 (30,0)
Antibioterapia empírica (%)	9 (24,3)	38 (31,7)	40 (37,7)	28 (66,7)	4 (40,0)
Internamentos em unidade de cuidados intensivos (%)	0	1 (0,8)	8 (7,5)	9 (14,3)	4 (40,0)

Bibliografia

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb;382(8):727–33.
2. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020 Jan;12(2).
3. WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
4. COVID-19 Coronavirus Has Pandemic “Potential,” Says WHO [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.businessinsider.com/covid-19-coronavirus-has-pandemic-potential-says-who-2020-2?IR=T>
5. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
6. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. Vol. 382, *The New England journal of medicine*. 2020. p. 760–2.
7. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Vol. 25, *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2020. p. 278–80.
8. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536–44.
9. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(19):1814–20.
10. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug;14(8):523–34.
11. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. Vol. 201, *American journal of respiratory and critical care medicine*. United States; 2020. p. P7–8.
12. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care. *J Endod*. 2020 May;46(5):584–95.
13. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1343–5.
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr;323(13):1239–42.
15. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(18):1708–20.
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb;395(10223):507–13.
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020

Feb;395(10223):497–506.

18. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Vol. 71, *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. p. 889–90.
19. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://covid19.who.int/>
20. Portugal confirma dois casos de Covid-19 com ligações a Itália e Espanha [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.dn.pt/pais/confirmados-dois-primeiros-casos-de-coronavirus-em-portugal-11805920.html>
21. Shanmugaraj B, Malla A, Phoolcharoen W. Emergence of Novel Coronavirus 2019-nCoV: Need for Rapid Vaccine and Biologics Development. *Pathog (Basel, Switzerland)*. 2020 Feb;9(2).
22. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Feb;9(3).
23. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J allergy Immunol*. 2020 Mar;38(1):1–9.
24. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathog (Basel, Switzerland)*. 2020 Mar;9(3).
25. Yang Y, Peng F, Wang R, Yang M, Guan K, Jiang T, et al. Corrigendum to “The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China” [*J. Autoimmun*. 109C (2020) 102434]. *J Autoimmun*. 2020 Jul;111:102487.
26. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Aug;53(8):3416–21.
27. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Vol. 55, *International journal of antimicrobial agents*. 2020. p. 105932.
28. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today’s diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003 Nov;3(11):722–7.
29. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May;369:m1849.
30. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(21):2030–40.
31. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(21):2041–52.
32. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med*. 2018 Nov;16(1):200.

33. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul;56(1):105949.
34. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2020 Oct;396(10256):959–67.
35. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May;195(9):1253–63.
36. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(2):315–28.
37. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):582–5.
38. Rello J, Tejada S, Userovici C, Arvaniti K, Pugin J, Waterer G. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A critical care perspective beyond China. Vol. 39, *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2020. p. 167–9.
39. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020 Dec;889:173644.
40. Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Castillo Almeida NE, Gurram PR, Stevens RW, Razonable RR. Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof). *Mayo Clin Proc*. 2020 Jul;95(7):1454–66.
41. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020 Aug;288(2):192–206.
42. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(19):1827–37.
43. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(19):1813–26.
44. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun;382(24):2327–36.
45. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb;35(6):e79.
46. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May;382(19):1787–99.
47. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec;383(24):2333–44.
48. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(6):562–72.

49. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. Vol. 47, *Intensive care medicine*. 2021. p. 521–37.
50. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct;324(13):1317–29.
51. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct;324(13):1307–16.
52. WHO updates clinical care guidance with corticosteroid recommendations [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>
53. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094–9.
54. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2020;9:1107.
55. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 May 10];76(2):428–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14657>
56. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, Kc R, Dua K, Patel RP, et al. Smoking and COVID-19: What we know so far. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106237.
57. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2020 Aug;22(9):1653–6.
58. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol*. 2017;8:1041.
59. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020 Sep;104(18):7777–85.
60. Fattorini L, Creti R, Palma C, Pantosti A. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56(3):359–64.
61. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec;71(9):2459–68.
62. Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, Smith SB, Pesce LL, Grant RA, et al. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Oct;204(8):921–32.
63. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan;27(1):83–8.
64. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D, et al. Antibiotic

- prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Apr;27(4):520–31.
65. Soe WM, Balakrishnan A, Adhiyaman V. Nosocomial COVID-19 on a green ward. Vol. 20, *Clinical medicine (London, England)*. 2020. p. e282.
 66. Du Q, Zhang D, Hu W, Li X, Xia Q, Wen T, et al. Nosocomial infection of COVID-19: A new challenge for healthcare professionals (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Apr;47(4).
 67. Carter B, Collins JT, Barlow-Pay F, Rickard F, Bruce E, Verduri A, et al. Nosocomial COVID-19 infection: examining the risk of mortality. The COPE-Nosocomial Study (COVID in Older PEople). *J Hosp Infect*. 2020 Oct;106(2):376–84.
 68. Marôco J. *Análise Estatística: Com o SPSS Statistics*. 6ª ed. Lisboa; 2014.
 69. Gasmi A, Peana M, Pivina L, Srinath S, Gasmi Benahmed A, Semenova Y, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol*. 2021 Mar;224:108651.
 70. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1833–9.
 71. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):266–75.
 72. Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013 Sep;7 Suppl 2(Suppl 2):105–13.
 73. *Terapêuticas Experimentais no tratamento de COVID-19-infeção pelo SARS-CoV-2*. [cited 2022 May 28]; Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042020-de-23032020.aspx>

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

