

**COMORBIDADES E EVOLUÇÃO CLÍNICA EM PACIENTES CRÍTICOS COM
COVID-19 ATENDIDOS EM HOSPITAL REGIONAL DO PLANALTO NORTE
CATARINENSE****COMORBITIES AND CLINICAL EVOLUTION OF CRITICAL PATIENTS WITH
COVID-19 ASSISTED AT A REGIONAL HOSPITAL IN PLANALTO NORTE
CATARINENSE**

Cunha, R.P.C.¹; Reimann, O.N.²; Lindner, S.³; Moreira, S.⁴; Nones, D. P.⁵; Valli, D.A.B.⁶; Oliveira, A.A.⁷; Peres, G.H.⁸; Cabral, F.L.⁹; Steclan, C.A.¹⁰; Silva, R. B. Longuinho.¹¹; Lang, M.R.¹²

RESUMO

Quanto ao cenário epidemiológico de enfrentamento da COVID-19, é importante considerar a importância e carência de dados epidemiológicos regionais de Santa Catarina (SC) – Brasil. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo estudar e discutir comorbidades, dados

¹Acadêmico do curso de Medicina, campus Mafra, Universidade do Contestado. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4132-5181>. E-mail: renan_p.carneiro@hotmail.com

²Médico especialista em Neurologia, Hospital São Vicente de Paulo e Grupo Neuromax, Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0017-7167>. E-mail: oscarreimann@hotmail.com

³Médica especialista em Neurocirurgia, Hospital São Vicente de Paulo e Grupo Neuromax, Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8486-6386>. E-mail: steph_lindner@hotmail.com

⁴Médico especialista em Neurologia, Hospital São Vicente de Paulo e Grupo Neuromax, Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8605-5197>. E-mail: stefangbm@gmail.com

⁵Médico especialista em Neurologia, Hospital São Vicente de Paulo e Grupo Neuromax, Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0396-8407>. E-mail: dpasqneuro@gmail.com

⁶Médico especialista em Neurocirurgia, Hospital São Universitário Santa Terezinha, Joaçaba-SC e Grupo Neuromax. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6534-1928>. Email: mddanielvalli@gmail.com

⁷Médico especialista em Neurocirurgia, Hospital São Universitário Santa Terezinha, Joaçaba-SC e Grupo Neuromax. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3498-3725>. E-mail: arlindoneuro@gmail.com

⁸Médico especialista em Neurocirurgia, Hospital Beatriz Ramos, Indaial-SC e Grupo Neuromax. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3476-854X>. E-mail: gabrielhoherperes@gmail.com

⁹Médico especialista em Neurocirurgia, Hospital Beatriz Ramos, Indaial-SC e Grupo Neuromax. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1374-3930>. E-mail: filipeneuro@gmail.com

¹⁰Doutora em Biologia celular e molecular; Docente do curso de Medicina, campus Mafra, Universidade do Contestado e pesquisadora do grupo de pesquisa NUPESC e Grupo Neuromax. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1973-9396>. E-mail: chelin@unc.br

¹¹Médico especialista em Medicina Intensiva, Hospital Beatriz Ramos, Indaial-SC e Grupo Neuromax. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6027-5821>. E-mail: rolonguinho@yahoo.com.br

¹²Médico especialista em Neurocirurgia, Hospital São Vicente de Paulo e Grupo Neuromax, Mafra-SC; Docente do curso de Medicina, campus Mafra, Universidade do Contestado e pesquisador do grupo de pesquisa NUPESC. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7990-8131>. E-mail: michaelricardolang@gmail.com

epidemiológicos e desfecho em pacientes com COVID19 atendidos e internados em unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital regional de planalto norte catarinense (SC). Por meio de análise investigativa e descritiva, do tipo retrospectiva, utilizando-se de dados indexados em prontuários médicos (de março à dezembro de 2020) de pacientes internados em UTI-Covid19, estudou-se sobre as características clínicas e evoluções intra hospitalar. Nessa população, verificou-se que indicadores epidemiológicos como sexo, fatores de risco e mortalidade estão de acordo com os mundialmente descritos, os quais foram: maior prevalência de indivíduos do sexo masculino, sem diferenças significativas em relação à faixa etária em relação ao sexo feminino. No entanto, houve diferença significativa em relação à média de idade da população que evoluiu para óbito em relação à população que evoluiu para alta hospitalar. Estudos epidemiológicos regionais apoiam indicadores de saúde, doença e dados do mercado de saúde que são sumariamente importantes para o desenvolvimento de estratégias e planejamento de saúde. Dessa forma, o presente estudo visa contribuir para o conhecimento desse cenário na região de saúde em questão, bem como do cenário epidemiológico mundial dessa condição de doença.

Palavras-Chave: COVID19; Evolução clínica; Fatores de Risco; Mortalidade.

ABSTRACT

Regarding the epidemiological scenario of coping with COVID-19, it is important to consider the importance and lack of regional epidemiological data in Santa Catarina (SC) – Brazil. Therefore, the present study aimed to study and discuss comorbidities, epidemiological data, and outcome in patients with COVID19 treated and hospitalized in the intensive care unit (ICU) of a regional hospital in the northern plateau of Santa Catarina (SC). Through retrospective investigative and descriptive analysis, using data indexed in medical records (from March to December 2020) of patients hospitalized in ICU-Covid19, we studied the clinical characteristics and intra-hospital evolutions. In this population, it was found that epidemiological indicators such as gender, risk factors and mortality agree with those described worldwide, which were: higher prevalence of males, without significant differences in relation to age in relation to females. However, there was a significant difference in relation to the mean age of the population that evolved to death in relation to the population that evolved to hospital discharge. Regional epidemiological studies support health, disease, and health market data indicators that are summarily important for the development of health strategies and planning. Thus, the present study aims to contribute to the knowledge of this scenario in the health region in question, as well as the global epidemiological scenario of this disease condition.

Key words: COVID19; Clinical evolution; Risk Factors; Mortality.

Artigo recebido em: 17/11/2022

Artigo aceito em: 25/08/2023

Artigo publicado em: 02/10/2023

1 INTRODUÇÃO

Diante do cenário epidemiológico atual, frente ao enfrentamento da COVID-19, a literatura expõe a possibilidade de diversas manifestações no pós imediato e a longo prazo, durante e concomitantemente a Síndrome Respiratória Aguda Grave, sendo dentre estas, a possibilidade de manifestações neurológicas^{1,2}. Isto justifica-se devido as principais células alvo do corona vírus-2 (CoV-2) serem aquelas com receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que são expressas em grande diversidade de tecidos, por exemplo, no parênquima pulmonar e epitélio respiratório, células do miocárdio, células renais, trato gastrointestinal, endotélio dos vascular e em todo sistema nervoso central como em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos³.

Pacientes com COVID-19, internados em unidade de tratamento intensivo (UTI), evidenciaram o aparecimento de alguns sintomas isolados, como: delírio ou estado confusional inespecífico, principalmente em pacientes mais velhos (53 – 75 anos) ou com comorbidades⁴. Ademais, evoluções como encefalites durante ou pós-infecção pelo SARS-CoV-2 também vem sendo relatado⁵. Interessantemente, durante a necropsia, através da reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR), foi observado disfunção endotelial ocasional, micro trombos, sinais de hipóxia aguda do sistema nervoso central (SNC) em todos os pacientes⁴. Casos raros sugerem uma invasão no SNC que supostamente podem ocorrer em nível de nervo olfatório, através do endotélio vascular, por transferência trans sináptica interneurônios infectados ou ainda pela migração de glóbulos brancos contaminados que passam pela barreira hematoencefálica⁶. Desta forma, acredita-se que estas manifestações podem estar associadas a alterações teciduais causadas pela extensa resposta inflamatória e consequentemente, hemodinâmica local.

Além disso, outras manifestações neurológicas pós-infecção também foram observadas nesse período, como: síndrome de Guillain-Barré e distúrbios musculares caracterizado por mialgias e níveis elevados de creatina quinase no soro sanguíneo. “Atualmente, acredita-se que a maioria das complicações neurológicas se deve aos efeitos sistêmicos através da liberação de citocinas, respostas inflamatórias imunomediadas e hipercoagulabilidade; entretanto, se uma proporção substancial de pacientes expressarem o vírus ativo no SNC⁷. Entretanto, considerando as evidências na literatura, percebe-se que a grande maioria indica a necessidade de mais estudos para elucidar as reais manifestações prevalente e frequentes associadas a COVID-19⁸, e, é importante considerar a escassez de obras sobre o cenário epidemiológico

brasileiro. Tendo isso, o presente estudo teve como objetivo discorrer sobre dados epidemiológicos, de comorbidades, e de possíveis manifestações neurológicas em pacientes COVID-19 atendidos e internados em UTI-Covid19 do único hospital regional do Planalto Norte Catarinense.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, investigativo, descritivo, observacional, com base em informações contidas em prontuário médico. Objetivou-se estudar prontuários de pacientes que atenderem os seguintes critérios de inclusão: positivos para COVID-19 com confirmação laboratorial da SARS-CoV-2 por RTPCR, e internados em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) Covid19; entre os períodos de março a dezembro de 2020 no hospital regional do Planalto Norte Catarinense – SC. Pesquisa aprovada pelo comitê de ética em pesquisa com humanos, sob número de parecer CAAE: 5.511.267, via Plataforma Brasil.

Sobre prontuários, estudou-se a presença dos seguintes sinais e sintomas neurológicos: cefaleia, anosmia, aglossia, alterações neurológicas centrais e/ou periféricas, manifestações musculares, convulsões, ataxia, acidente vascular cerebral, perda de consciência, tontura, turvação visual, doenças cerebrovasculares agudas, priapismo, perda de tato, dores nevralgias dentre outros. Além destas variáveis neurológicas, buscou-se coletar informações epidemiológicas como: sexo, idade e outras comorbidades não neurológicas⁹. A partir dos resultados amostrais, analisou-se a prevalência e incidência dos sintomas neurológicos, considerando se precoce ou tardio, assim como, se associados com desfecho negativo e dentre outros.

3 RESULTADOS

A população de pacientes COVI-19 internados em UTI que compuseram o presente estudo foi de 50 indivíduos, que perfaz 53% do total de pacientes COVID-19 que estiveram internados em UTI durante o período de março a dezembro de 2020 na instituição hospitalar pesquisada. Desta população, 69,39% eram homens, com média etária para ambos os sexos de 65,73±12,24 anos, sendo que para homens e mulheres foi de 65,73±9,7 anos e 65,74±17 anos, respectivamente (figura 01).

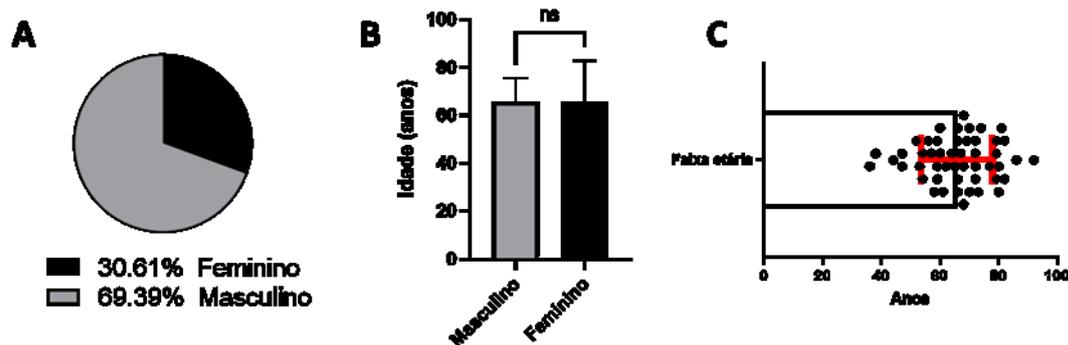


Figura 01: A, Gráfico da distribuição de pacientes em relação ao sexo (% , porcentagem); B, média etária da população de homens e mulheres, considerando o desvio padrão; C, média etária geral da população estudada com a apresentação da distribuição dos indivíduos. Não houve diferença significativa entre os valores médios encontrados por meio de análise pareada (*t test*) em B. Produção gráfica e análise estatística realizada em GraphPadPrism 9.0.

Além disso, é importante ressaltar que o perfil epidemiológico, tais como, socioeconômico e de acesso a saúde, foram e são determinantes para o desfecho clínico independentemente da condição de doença. Diante disso, pode-se constatar grande miscelânea em relação a municipalidade destes pacientes (figura 02). Possivelmente, devido ao sistema de regulação de leitos de SC durante o período da pandemia.

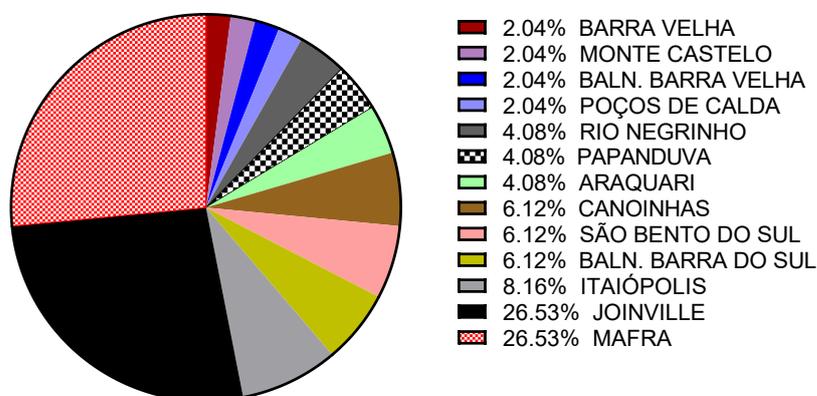


Figura 02: Distribuição percentual da municipalidade dos pacientes que compuseram a amostra. Produção gráfica e análise estatística realizada em GraphPadPrism 9.0.

Dentro da caracterização de comorbidades associadas nos pacientes, foi analisada a prevalência e frequência das comorbidades computadas na população (figura 03). Para estas, notou-se que as prevalentes foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), tabagismo, obesidade, cardiopatia, hipotireoidismo e doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC).

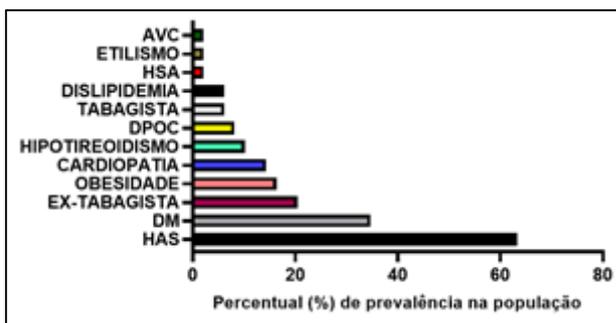


Figura 03: Apresentação da prevalência em percentual das comorbidades nos pacientes que compuseram a amostra. Produção gráfica e análise estatística realizada em GraphPadPrism 9.0.

No âmbito intra-hospitalar, a taxa de mortalidade de 40,82% (figura 04A). Porém, quando analisada subpopulações que evoluíram á óbito ou foram de alta hospitalar, pode-se verificar que na população que evoluiu a óbito houve frequência de duas ou mais comorbidades associadas no paciente, diferentemente da frequência de comorbidades nos pacientes que evoluíram com alta hospitalar, onde houve distribuição mais discreta entre zero a quatro comorbidades, sendo mais frequente a presença de uma à duas comorbidades associadas (figura 04B e 04C). Além disso, quando analisada a média etária destas duas populações, houve significativa diferença estatística (figura 05).

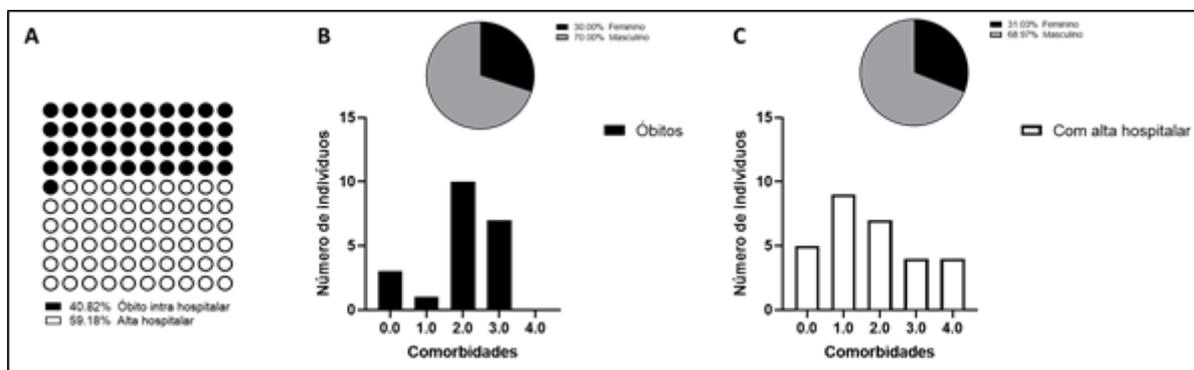


Figura 04: Mortalidade versus comorbidades nos pacientes que compuseram a amostra. **A**, percentual de óbito e alta hospitalar; **B**, dos pacientes que evoluíram para óbito, há a apresentação relação entre o número de indivíduos por número de comorbidades, havendo ainda a apresentação do percentual em relação ao sexo; **C**, dos pacientes que evoluíram para alta hospitalar, há a apresentação da relação do número de indivíduos por número de comorbidades, havendo ainda a apresentação do percentual em relação ao sexo. Produção gráfica e análise estatística realizada em GraphPadPrism 9.0.

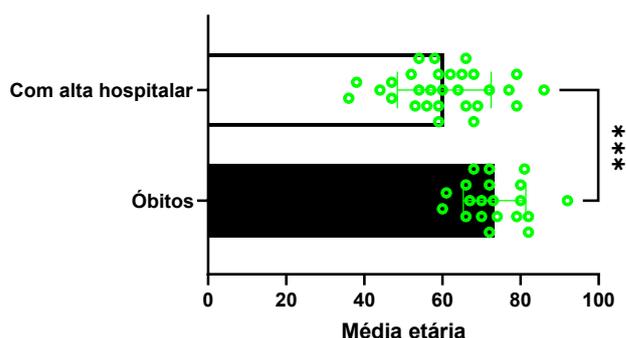


Figura 05: Mortalidade versus média etária nos pacientes que compuseram a amostra. Produção gráfica e análise estatística realizada em GraphPadPrism 9.0.

Tendo isso, o presente estudo apontou as comorbidades prevalentes em pacientes COVID19 internados em UTI e o cenário da evolução clínica, se óbito ou alta hospitalar, de acordo com a média etária. Entretanto, no presente estudo não foram encontrados dados em prontuário médico que apontassem manifestações neurológicas ou sequelas neurológicas na população estudada. Este dado sugere que estas evidências possivelmente possam ser computadas nos pós alta hospitalar, o que não previa o presente estudo. Ou até mesmo, que pudessem ser computadas durante o período de internamento em enfermaria, o que não foi objeto da presente pesquisa.

4 DISCUSSÃO

Mundialmente hoje se reconhece que a idade avançada, sexo masculino, diabetes e hipertensão estão de fato associados a maior mortalidade por COVID19¹⁰. Na presente população então, constatou-se ausência de diferença na média etária entre homens e mulheres, contudo, com maior variação etária na população de mulheres (figura 01B). Estes dados quanto a média etária refletem sobre os achados mundiais, onde é sabido que há maior manifestação de sintomas e internamento por COVID19 em indivíduos com mais de 50 anos, sendo ainda a mortalidade maior em homens^{10,11,12}. Estes dados corroboram ao encontrado aqui, porém, foram válidos para aqueles indivíduos que evoluíram para óbito e alta hospitalar. Estudos recentes sugerem que os hormônios sexuais de fato podem influenciar o processo de infectividade viral, e que possivelmente é devido a sensibilidade androgênica destes, causando pré-disposição para a gravidade da doença COVID19^{13,14}. Neste estudo, não se pode observar a relação entre a etnia e condição socioeconômica com a prevalência de infecção, contudo, sabe-se que estes dados são variáveis¹⁵.

Sobre a ótica de saúde regional, considerando que o local de estudo se tratou de um hospital regional de Santa Catarina, e que este cobre aproximadamente 380 mil habitantes, analisou-se também a municipalidade de proveniência dos pacientes (figura 02). Sobre esta análise, constatou-se que significativa parcela da amostra era proveniente de fora da região atendida pela instituição hospitalar em questão. Tendo isso, estes dados vão de acordo com aqueles mundialmente apresentados, nos quais a disparidade do mercado e assistência em saúde levaram ao manejo e mobilidade de pacientes para regiões distantes do município de origem, o que causou não apenas o isolamento afetivo destes, mas também reflexo sobre os custos de manejo e cuidado destes pacientes^{16,17,18}.

Quando analisada a mortalidade em relação ao sexo e presença de comorbidades, a população também corrobora aos achados na literatura médica. Sendo a hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, cardiopatias, doenças pulmonares e idade considerados os fatores de risco mais significativos em relação ao desfecho da evolução clínica¹⁹. Estes achados são resultado dos distúrbios hemodinâmicos e teciduais causados pela alta resposta inflamatória local, levando a frequência significativamente alta de HSA em vários outros estudos populacionais^{20,11}. Dentre as outras comorbidades mais prevalentes e frequentes, sabe-se que o aumento da gravidade e/ou mortalidade da doença está associado a idade > 55 anos, com múltiplas comorbidades pré-existentes, hipóxia, achados específicos de tomografia computadorizada indicativos de envolvimento pulmonar extenso, diversas anormalidades em testes laboratoriais e biomarcadores de disfunção de órgãos-alvo como o sistema renal^{21,22}. Ressalta-se ainda, que a prevalência de comorbidades como HAS, DM, tabagismo e obesidade foram confirmadas no presente estudo, assim como, em diversos outros estudos mundiais^{23,24,25}.

Quando analisada a mortalidade em relação ao sexo e número de comorbidades, constatou-se ausência de diferença quanto a distribuição de indivíduos por sexo, porém, o desfecho fatal foi maior quando presente de duas a quatro comorbidades, além de apresentarem média etária maior. Pesquisas recentes descrevem infinidade de fatores do paciente - incluindo achados demográficos, clínicos, imunológicos, hematológicos, bioquímicos e radiográficos - que podem ser úteis para prever a gravidade e a mortalidade por COVID19^{26,27}. Sendo que a idade foi um dos fatores de risco mais comentados e discutidos dentro do cenário da COVID19, sendo inclusive utilizada como critério de tratamento e até mesmo fator preditor de morte^{28,29,30,31}. Importante constar que a mortalidade pós alta hospitalar não foi aqui estudada.

5 CONCLUSÃO

Constatou-se com o presente estudo que pacientes COVID19 em estado grave internados em UTI, atendidos na região do planalto norte catarinense, possuem indicadores epidemiológicos como sexo, fatores de risco e mortalidade de acordo com aqueles previstos e preditos mundialmente. Neste cenário, houve maior prevalência de indivíduos do sexo masculino, sem diferenças significativas em relação a faixa etária com o sexo feminino. Contudo, pode-se observar aqui, diferença significativa em relação a média etária para a população que evoluiu a óbito em relação a população que evoluiu para alta hospitalar.

Estudos regionais levam a caracterização epidemiológica específica de determinadas populações, alcançando indicadores que levem ao entendimento das condições de saúde e mercado de saúde locais, os quais são sumariamente comprovados como impactantes nesse cenário. Desta forma, o presente estudo visa contribuir para o conhecimento desta região de saúde, assim como, o cenário epidemiológico mundial dessa condição de doença.

REFERÊNCIAS

1. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944. PMID: 34312178.
2. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, Corruble E, Beurnier A, Jutant EM, Pham T, Lecoq AL, Papon JF, Figueiredo S, Harrois A, Humbert M, Monnet X; COMEBAC Study Group. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev*. 2022 Mar 9;31(163):210185. doi: 10.1183/16000617.0185-2021. PMID: 35264409; PMCID: PMC8924706.
3. Chen R, Wang K, Yu J, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and celltype distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. Published April 9, 2020. Accessed May 18, 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.030650v1>.
4. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*. Publicado online em 12 de junho de 2020. doi: 10.1056 / NEJMc2019373 PubMed / Google Scholar.
5. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020 Oct;41(10):2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32725449; PMCID: PMC7385206.

6. Adeel S. Zubair, Md1; Lindsay S. Mcalpine, Md1; Tova Gardin, Md, Mpp1; Et Al. Neuropathogenesis And Neurologic Manifestations Of The Coronaviruses In The Age Of Coronavirus Disease 2019. *Jama Neurol.* 2020;77(8):1018-1027. Doi:10.1001/Jamaneurol.2020.2065.
7. Josephson SA, Kamel H. Neurology e Covid-19. *JAMA.* 2020; 324 (12): 1139–1140. doi: 10.1001 / jama.2020.14254.
8. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JLS, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020 Sep;37:27-32. doi: 10.1016/j.npbr.2020.05.008. Epub 2020 May 31. PMID: 32834527; PMCID: PMC7261450.
9. Ling Mao; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China | Global Health | JAMA Neurology | JAMA Network.
10. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32790106; PMCID: PMC7436673.
11. Kanat A. Letter to the Editor Regarding "Subarachnoid Hemorrhage and COVID-19: An Analysis of 282,718 Patients". *World Neurosurg.* 2021 Nov;155:200-201. doi: 10.1016/j.wneu.2021.07.060. PMID: 34724737; PMCID: PMC8548283.
12. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, Armistead I, Kawasaki B, Meek J, Yousey-Hindes K, Anderson EJ, Openo KP, Weigel A, Ryan P, Monroe ML, Fox K, Kim S, Lynfield R, Bye E, Shrum Davis S, Smelser C, Barney G, Spina NL, Bennett NM, Felsen CB, Billing LM, Shiltz J, Sutton M, West N, Talbot HK, Schaffner W, Risk I, Price A, Brammer L, Fry AM, Hall AJ, Langley GE, Garg S; COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1081-1088. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e3. PMID: 32790664; PMCID: PMC7440125.
13. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec 1;116(14):2197-2206. doi: 10.1093/cvr/cvaa284. PMID: 33063089; PMCID: PMC7665363.
14. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine.* 2021 Jan;71(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33179220; PMCID: PMC7657570.

15. Yehia BR, Winegar A, Fogel R, Fakhri M, Ottenbacher A, Jessor C, Bufalino A, Huang RH, Cacchione J. Association of Race With Mortality Among Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at 92 US Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2020 Aug 3;3(8):e2018039. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18039. PMID: 32809033; PMCID: PMC7435340.
16. Kaye AD, Okeagu CN, Pham AD, Silva RA, Hurley JJ, Arron BL, Sarfraz N, Lee HN, Ghali GE, Gamble JW, Liu H, Urman RD, Cornett EM. Economic impact of COVID-19 pandemic on healthcare facilities and systems: International perspectives. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Oct;35(3):293-306. doi: 10.1016/j.bpa.2020.11.009. Epub 2020 Nov 17. PMID: 34511220; PMCID: PMC7670225.
17. Nabi G. Covid-19 pandemic, recovery, dark realities of healthcare and road ahead. *Scott Med J*. 2021 May;66(2):49-50. doi: 10.1177/00369330211009710. PMID: 33882741.
18. Ordu M, Kirli Akin H, Demir E. Healthcare systems and Covid19: Lessons to be learnt from efficient countries. *Int J Health Plann Manage*. 2021 Sep;36(5):1476-1485. doi: 10.1002/hpm.3187. Epub 2021 May 2. PMID: 33934402; PMCID: PMC8239712.
19. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3. PMID: 34418980; PMCID: PMC8380115.
20. Daly SR, Nguyen AV, Zhang Y, Feng D, Huang JH. The relationship between COVID-19 infection and intracranial hemorrhage: A systematic review. *Brain Hemorrhages*. 2021 Dec;2(4):141-150. doi: 10.1016/j.hest.2021.11.003. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34786548; PMCID: PMC8582085.
21. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32790106; PMCID: PMC7436673.
22. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020 Jul-Aug;14(4):295-300. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.002. Epub 2020 Jul 9. Retraction in: *Obes Res Clin Pract*. 2021 Jan-Feb;15(1):100. PMID: 32660813; PMCID: PMC7346803.
23. Gasmi A, Peana M, Pivina L, Srinath S, Gasmi Benahmed A, Semenova Y, Menzel A, Dadar M, Bjørklund G. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol*. 2021 Mar;224:108651. doi: 10.1016/j.clim.2020.108651. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333255; PMCID: PMC7833539.
24. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Feb;37(2):e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32588943; PMCID: PMC7361201

25. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32845042; PMCID: PMC7855377.
26. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3. PMID: 34418980; PMCID: PMC8380115.
27. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, Ilyas M, Tabri NA, Lihawa N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit.* 2021;35 Suppl 2:S530-S532. doi: 10.1016/j.gaceta.2021.10.085. PMID: 34929892; PMCID: PMC8677356.
28. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* 2022 Apr;54:46-57. Doi: 10.1016/j.ajem.2022.01.028. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35121478; PMCID: PMC8779861.
29. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022 Mar 15;434:120162. Doi: 10.1016/j.jns.2022.120162. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35121209; PMCID: PMC8798975.
30. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490- 502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003PubMedGoogle Scholar.
31. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017PubMedGoogle Scholar.