



**INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL**
DESDE 1902

**Universidade Nova de Lisboa
Instituto de Higiene e Medicina Tropical**

Fatores associados a mortalidade por COVID-19

Um Estudo Transversal no Hospital Nacional Simão Mendes

Bernardino Silva Semedo

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
SAÚDE TROPICAL**

(Julho, 2022)



INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
DESDE 1902

Universidade Nova de Lisboa

Instituto de Higiene e Medicina Tropical

Fatores associados a mortalidade por COVID-19

Um Estudo Transversal no Hospital Nacional Simão Mendes

Autor: Bernardino Silva Semedo

Orientador: Professor Doutor Luís Varandas

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Saúde Tropical

Dedicatória

Se eu fui capaz de chegar até o mestrado foi graças aos meus pais que sempre me incentivaram a me dedicar ao estudo, mesmo durante o colégio. Vocês sempre foram minha base na vida, no estudo e no mundo. Vocês são exemplos de que eu poderia chegar aonde quisesse e me dediquei especialmente para esse resultado todos os dias da minha vida. Este mestrado é a prova do amor e apoio incondicional de vocês. Certamente não chegaria até onde estou sem os pais dedicados e amorosos que tive. A vocês, meu muito obrigado! Dedico esse tese e toda minha jornada a vocês.

Agradecimentos

A realização desse trabalho foi muito difícil e árduo, tive que quebrar barreiras, superar adversidades, ergui-me depois de muitas quedas e obstáculos, e nessa caminhada longa que estou teve pessoas que foram luz, e importantes pontes para eu estar aqui hoje, e quero no fundo do meu coração agradecer-vos pelo apoio incondicional e vos dizer que sem vocês eu não estaria aqui.

A Deus todo poderoso pela força, oportunidade e dom da sabedoria;

A minha família e principalmente os meus pais, pelo apoio e por acreditarem em mim

Ao Professor Doutor Luís Varandas, pelo seu incansável prontidão em me apoiar, desde início do curso e acreditou em mim, apesar das minhas dificuldades sempre esteve presente, é amigo que ganhei nessa corrida.

Aos professores de Instituto pelos conhecimentos passado que serão de grande utilidade no meu país.

A minha namorada Vanesa Caetano, por me apoiar e me motivar a seguir em frente.

Aos Meus amigos pela força, Annette Luís, Filipe N´Batche, Abubacar Sisse, Orielo Silva, Alficene Jalo, Silva Sá, Badilé da Mata, Lassana Sanha, Abdel Fernandes, Marciano Natak, Josefa Coruburu, Runilsa Sampaio, Leonora Insali e á todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho, meu muito obrigado.

Resumo

No final de dezembro de 2019, em Wuhan, na província chinesa de Hubei, surgiram relatos de alguns pacientes que apresentavam uma doença respiratória aguda, semelhante a sintomas gripais, mas com evolução, aparentemente, mais grave. No início de janeiro de 2020, foi identificado o vírus responsável pela doença, um coronavírus, que foi denominado SARS-CoV-2, por analogia com a SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) e a doença, COVID-19. A rápida evolução e disseminação da infecção levou a ser considerada pela OMS como uma emergência global, sendo declarada como pandemia a 11 de março de 2020. No dia 25 de março de 2020, três meses depois de surgir na China, foram anunciados os primeiros dois casos de COVID-19 na Guiné-Bissau. Este estudo teve como objetivo caracterizar os fatores associados a mortalidade por COVID19, na Guiné Bissau, através de um estudo transversal, com os dados clínicos dos pacientes internados no centro de tratamento dedicado. A regressão logística bivariada e multivariada foi utilizada para identificação dos fatores associados a diagnóstico tardio, pelo cálculo do Odds Ratio Bruto (OR). A amostra foi uma amostra de conveniência, tendo-se selecionado todos os doentes internados no período de estudo. Os fatores associados a maior risco de morte foram idade (OR=2,204; IC 95%: 1,155 - 4,205), d-dímero (OR= 8,233 IC 95% 2,355 - 28,782), fadiga (OR= 2,374 IC 95%: 1,035 - 5,444), associados a maior risco de morte por COVID-19 na Guiné-Bissau. Este estudo também identificou fatores de proteção que são enoxiparina (OR=0.201; IC 95%: 0.042 – 0.968), dexametasona (OR=0.067 IC 95% (0.008 – 0.580). Torna-se necessário implementar medidas que permitam atenuar o efeito desses fatores e, dessa forma, contribuir para redução da mortalidade por COVID-19.

Palavra Chave: Guiné-Bissau, , Fatores de Risco, Mortalidade, COVID19.

Summary

At the end of December 2019, in Wuhan, in the Chinese province of Hubei, there were reports of some patients who had an acute respiratory illness, similar to flu-like symptoms, but with an apparently more serious evolution. In early January 2020, the virus responsible for the disease was identified, a coronavirus, which was named SARS-CoV-2, by analogy with SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) and the disease, COVID-19. The rapid evolution and spread of the infection led to it being considered by the WHO as a global emergency, being declared a pandemic on March 11, 2020. On March 25, 2020, three months after it appeared in China, the first two cases of COVID-19 in Guinea-Bissau. This study aimed to characterize the factors associated with mortality from COVID19, in Guinea Bissau, through a cross-sectional study, with the clinical data of patients admitted to the dedicated treatment center. Bivariate and multivariate logistic regression was used to identify factors associated with late diagnosis, by calculating the Gross Odds Ratio (OR). The sample was a convenience sample, having selected all patients hospitalized during the study period. The factors associated with a higher risk of death were age (OR=2.204; 95% CI: 1.155 - 4.205), d-dimer (OR= 8.233 95% CI 2.355 - 28.782), fatigue (OR= 2.374 95% CI: 1.035 - 5,444), associated with a higher risk of death from COVID-19 in Guinea-Bissau. This study also identified protective factors that are enoxiparin (OR=0.201; CI 95%: 0.042 – 0.968), dexamethasone (OR=0.067 CI 95% (0.008 – 0.580). It is necessary to implement measures to attenuate the effect of these factors and, in this way, contribute to the reduction of mortality from COVID-19.

Keywords: Guinea-Bissau, , Risk Factors, Mortality, COVID-19.

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

AC	Alto-Comissariado para COVID19 na Guiné-Bissau
ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CEPI	Aliança para Inovações em Preparação para Epidemias (do inglês, <i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i>)
CoV	Coronavírus
CUA	Comissão da União Africana
ELISA	Teste Imunoenzimático
HCoV	Coronavírus Humano
IMC	Índice de Massa Corporal
MERS	Síndrome Respiratório de Oriente Médio
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONG	Organização Não Governamental
RAAS	Renina Angiotensina Aldosterona
SARS	Síndrome Agudo Respiratório Sistémico
TAAN	Testes de amplificação de ácido nucleico
TAC	Tomografia computadorizada
WIV	<i>Wuhan Institute of Virology</i>

Índice

I.	Introdução	1
1.1	Aparecimento e evolução da pandemia por COVID-19	1
1.2	Modo de transmissão.....	3
1.3	Diagnóstico da COVID-19.....	5
1.3.1	Técnicas serológicas.....	5
1.3.2	Teste de amplificação de ácido nucleico.....	5
1.3.3	Tomografia computadorizada.....	5
1.4	Fatores associados à forma grave da COVID-19.....	6
1.5	As vacinas e o impacto no desenvolvimento da forma grave da COVID-19.....	6
1.6.	Tratamento	7
1.7	Situação atual da infeção por COVID-19 no Mundo.....	8
1.8	Situação atual da infeção por COVID-19 em África	11
1.9	Evolução e situação atual da infeção por COVID-19 na Guiné-Bissau	14
1.10	Contextualização Socioeconómica da Guiné-Bissau.....	17
II.	Objetivos do estudo	19
2.1	Objetivo Geral	19
2.2	Objetivos Específicos.....	19
III.	Material e Métodos.....	20
3.1	Tipo de estudo.....	20
3.2	Local de estudo	20
3.3	A População de estudo e Recolha de dados.....	20
3.4	Critérios de inclusão.....	21
3.5	Critérios de exclusão	21
3.6	Métodos utilizados.....	21
3.7	Considerações éticas.....	22
VI	Apresentação dos Resultados	23
4.1	Análise descritiva e comparativa dos dados sociodemográficos.....	23
4.2.	Análise descritiva e comparativa das comorbidades associadas	26
4.3.	Análise descritiva e comparativa dos dados clínicos.....	27
4.4.	Análise descritiva e comparativa dos dados laboratoriais.....	29
4.5.	Análise descritiva e comparativa dos dados terapêuticos.....	30
VII.	Discussão.....	33
IX.	Referências Bibliográficas.....	39

Anexos	44
Anexo I – Aprovação do Comité.....	45

I. Introdução

1.1 Aparecimento e evolução da pandemia por COVID-19

Os coronavírus são vírus de RNA de cadeia simples positiva (+ssRNA) com uma aparência de coroa sob o microscópio eletrônico, devido às glicoproteínas *spike* existentes à superfície da membrana. Pertencem à subfamília *Orthocoronavirinae* da família *Coronaviridae* (ordem *Nidovirales*) e caracterizam-se pela elevada quantidade de polimorfismos associados ao seu envelope lipídico, que geram diferentes mutações e variantes (1). São conhecidos por provocar doenças respiratórias, hepáticas, neurológicas em diferentes espécies animais, incluindo camelos, gatos, morcegos, gado e também no homem (2).

Existe uma alta prevalência e distribuição dos coronavírus no mundo, e devido às suas sucessivas alterações genéticas, redefinições dos genomas e contínua relação homem-animal (contacto direto de homem com a natureza), pode ocorrer uma transferência que dá origem a novas mutações e variantes do vírus. No homem, pode provocar doença leve, com características de um resfriado comum, ou doença mais grave, como no caso da Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS) e da Síndrome Respiratória Aguda Grave Humana (SARS), que, em duas décadas, provocaram mortes na ordem de 10% e 30%, respetivamente. Até ao início da presente pandemia de COVID-19, eram conhecidas seis espécies diferentes de coronavírus que provocavam doenças em humanos (HCoV): alfa (NL63, 229E), beta (OC43, HKU1), MERS e SARS (3-5).

No final de dezembro de 2019, em Wuhan, na província chinesa de Hubei, surgiram relatos de vários pacientes com doença respiratória aguda, semelhante a um síndrome gripal, com necessidade de observação médica em vários centros de saúde locais. Este surto foi primeiramente associado a uma transferência zoonótica no mercado grossista de frutos do mar e animais vivos, pelo facto dos primeiros indivíduos infetados terem em comum o contacto com esse mercado, o que mais tarde não foi confirmado pela missão conjunta da Organização Mundial de Saúde (OMS) com os peritos chineses (6). Foi mobilizada uma equipa do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC, do inglês *Center for Disease Control and Prevention*) chinês ao local para pesquisar a etiologia e

o contexto epidemiológico associado à doença. A 7 de janeiro de 2020, foi identificado, em amostras de lavado broncoalveolar dos três pacientes hospitalizados em Wuhan, o novo coronavírus (2019-nCoV, denominado assim pelo Comité Internacional de Taxonomia do Vírus e posteriormente rebatizado SARS-CoV-2) e confirmado como agente da nova síndrome. O *Wuhan Institute of Virology* (WIV) sequenciou o genoma e fez a análise filogenética, que indicou que o 2019-nCoV (COVID-19, é a doença causado pelo novo coronavírus) era homólogo do vírus responsável pela SARS e, tal como o vírus da MERS, pertencia aos betacoronavírus, provindo de um ancestral comum (5).

Os primeiros casos foram divulgados a 31 de dezembro de 2019 e rapidamente alastrou para todas as províncias chinesas, para o Japão, a Coreia do Sul e todo o sudoeste asiático. A 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou este surto como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e só a 11 de março classificou esta epidemia como uma pandemia, quando o vírus já se tinha difundido pelos cinco continentes (7).

Revelou ser um vírus altamente infeccioso, manifestando um amplo espectro clínico, incluindo febre, fadiga, tosse seca e dificuldade respiratória. A manifestação clínica varia entre uma infeção assintomática, doença leve do trato respiratório superior e pneumonia viral grave com insuficiência respiratória e morte, principalmente nos mais idosos e nas pessoas com patologias subjacentes (8).

Apesar dos esforços globais para o controlo e a prevenção da propagação viral, incluindo a produção em massa de vacinas, o surgimento de novas variantes de SARS-COV2 tem sido uma grande ameaça ao controlo. Desde cedo se percebeu que o SARS-CoV2 era muito propenso a mutações genéticas e com um elevado número de infetados a variabilidade genómica torna-se cada vez maior. Nessa lógica, é de extrema importância que todos os países se unam para o controle da pandemia, porque uma vez que uma zona esteja vacinada e outra não, a probabilidade de surgimento de novas mutações é grande, correndo-se o risco de aparecer uma variante mais resistente aos tratamentos disponíveis e que escapem à proteção conferida pelas vacinas atuais.

Existem inúmeras variações virais sequenciadas até hoje, mas muitas não constituem riscos acentuados, e estão a ser monitorizadas pelo CDC e pela OMS por serem menos virulentas. Outras, foram consideradas mais preocupantes, sendo *Alfa*, *Beta*, *Gama*, *Delta*

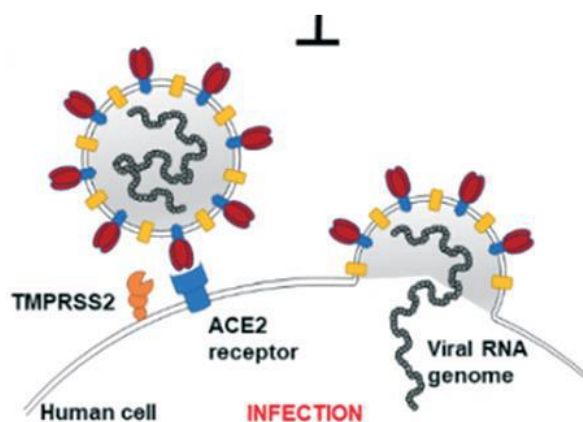
e *Ómicron* as mais desafiantes, especialmente a última tem, atualmente, constituído grande preocupação na comunidade médica e científica, pois a sua elevada taxa de transmissibilidade não parece diminuir, o que tem resultado no aumento da incidência, com a sobrecarga de vários hospitais por todo o mundo, com destaque para a África do Sul, a Índia, o Brasil e os EUA.

A origem zoonótica do vírus e a sua via de introdução na população humana encontra-se ainda em fase de estudo pela OMS, sendo fundamental esta investigação para prevenir a reinfeção pelo vírus e o estabelecimento de novos reservatórios, mas também para reduzir o risco de surgimento e transmissão de outras doenças (6).

1.2 Modo de transmissão

A COVID-19 é transmitida, sobretudo, através de gotículas expelidas por um paciente contaminado provenientes de tosse, espirros que podem manter-se nas superfícies. Essas gotículas disseminam-se pelo ar e podem ser inaladas ou entrar em contacto com a boca, o nariz ou os olhos. Quando contacta o organismo do hospedeiro, as proteínas *spike*, que se encontram na parede exterior da membrana do vírus, facilmente se associam aos recetores da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) que se encontram na superfície das células, mediando a entrada do vírus nas células-alvo para posterior replicação do seu genoma de RNA (8-11) (cf. ilustra a Figura 1).

Figura 1 – Modo de infecção da célula, com as proteínas *spike* a ligarem-se aos recetores ACE2 para invadirem a célula do hospedeiro.



Fonte: S.Pomplun (11)

Deste modo, a ACE2 foi considerada por vários estudos como o recetor funcional no hospedeiro para o estabelecimento da infecção por COVID-19, e é abundantemente expresso em várias células de órgãos humanos (11, 12). Na fisiologia humana, ela desempenha um papel fundamental no sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), envolvendo a regulação da pressão arterial e a homeostase eletrolítica. O aumento da expressão de ACE2 pode conferir maior suscetibilidade à entrada do vírus na célula hospedeira. Por esse motivo, a expressão alterada de ACE2 foi fortemente associada à gravidade e progressão de COVID-19, e principalmente, à sua relação com a idade, o sexo, a etnia, a medicação e várias comorbidades, como a doença cardiovascular e a síndrome metabólica (12). Embora a sua expressão seja visível em vários tecidos humanos, os órgãos que expressam a ACE2 não participam igualmente da fisiopatologia do COVID-19. Os que apresentam concentração mais notável dessa enzima são as células epiteliais do pulmão, os enterócitos do intestino delgado, as células endoteliais venosas e arteriais, e as células do músculo liso arterial (13). O conhecimento dessas expressões permitiu aumentar a compreensão da patogenia do vírus e principalmente elucidar quanto às estratégias terapêuticas que bloqueiam a entrada do vírus.

1.3 Diagnóstico da COVID-19

As manifestações clínicas da COVID-19 variam muito de indivíduo para indivíduo, desde ausência de sintomas, desconforto respiratório até falência dos órgãos. O diagnóstico preciso tem sido um desafio grande para conter a disseminação. A sua principal forma de diagnóstico baseia-se na história epidemiológica e nas manifestações clínicas, que são confirmadas por diferentes métodos de detecção de laboratório, incluindo técnicas serológicas, técnicas de amplificação de ácido nucleico e tomografia computadorizada. Tendo em conta a necessidade urgente de testagem rápida de mais pessoas, os testes estão a ser utilizados de acordo com o contexto epidemiológico.

1.3.1 Técnicas serológicas

A detecção de anticorpos contra um vírus em indivíduos infetados é um dos métodos diagnósticos mais importantes na vigilância de doenças. O princípio fundamental desta técnica de diagnóstico imunológico é a detecção de anticorpos desenvolvidos em resposta à infeção viral (IgG e IgM) e/ou ao antígeno viral por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) (14). Não tem interesse no diagnóstico da doença aguda, mas pode ser utilizado em estudos epidemiológicos para avaliar a prevalência da infeção numa dada população.

1.3.2 Teste de amplificação de ácido nucleico

Os testes de amplificação de ácido nucleico (TAAN) são os testes mais sensíveis e específicos e são os preferidos para a detecção de infeções precoces, considerando a carga viral no epitélio respiratório no início do curso da doença. Dos diferentes tipos de TAAN, a amplificação isotérmica mediada por *loop* de transcrição reversa (RT-LAMP) e a reação em cadeia da polimerase em tempo real com transcriptase reversa (RT-PCR) são considerados exame padrão ouro, porque são rápidos e precisos no diagnóstico da COVID-19 (14).

1.3.3 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TAC) do tórax é atualmente uma das principais técnicas de imagem para detetar doenças pulmonares. A técnica foi utilizada para o diagnóstico da COVID-19 em diferentes hospitais. No entanto, a pouca especificidade e a

possibilidade de outra infecção se sobrepor ou ser falso positivo tem levado a que esta técnica seja usada e recomendada mais para o acompanhamento.

1.4 Fatores associados à forma grave da COVID-19

Estima-se que a COVID-19 tenha uma taxa de letalidade aproximado dos 5% nos infectados, e vários estudos associaram um conjunto de fatores como sendo responsáveis pela forma mais grave da doença e consequente mortalidade(15). Enfatizaram a hipertensão, a diabetes, o cancro, as doenças pulmonares, entre outros, como fatores associados à progressão da doença grave. Fatores sociodemográficos como a idade, o Índice de Massa Corporal (IMC), o sexo, a ocupação, a educação e o estilo de vida, relacionado com o consumo de tabaco, maus hábitos alimentares, alcoolismo, abuso de substâncias, sedentarismo, constituíram riscos associados à progressão da COVID-19 grave (16-18).

1.5 As vacinas e o impacto no desenvolvimento da forma grave da COVID-19

Logo após o início do surto de COVID-19, ficou claro que a forma mais eficaz de controlar a pandemia atual seria o desenvolvimento de terapias eficazes para pacientes graves e a prevenção da sua disseminação por meio da imunização da população. Globalmente houve um esforço conjunto para o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes para a prevenção da COVID-19.

O desenvolvimento das vacinas é considerado um processo longo e complicado, com fases de análises, testes, e processos burocráticos, que duravam décadas até o produto ser aprovado para uso clínico (19). No contexto epidémico, com a disseminação rápida e morbimortalidade do vírus para todo o mundo e a necessidade de diminuir o número de casos graves, surgiu uma necessidade imperiosa de desenvolver uma vacina segura, efetiva e capaz de ser produzida em grandes quantidades. Num esforço global de contribuição de diferentes grupos de investigação e farmacêuticas, em pouco mais de dois anos surgiram mais de 450 candidatos à criação de vacinas que se encontram em diferentes estadios clínicos de desenvolvimento (20). Das vacinas já disponíveis, foram utilizadas diferentes tecnologias, como a inativação do vírus, a utilização do vírus

atenuado, os vetores virais e a utilização de subunidades (proteína recombinante), de DNA e de RNA mensageiro (21).

Após as suas aprovações, em todos os países foram iniciados programas de vacinação por fases, sendo os grupos considerados de risco (idosos, profissionais de saúde e de segurança) os primeiros a ser vacinados, apesar das informações sobre a eficácia da vacina a longo prazo serem ainda insuficientes. A vacinação em massa das populações mudou fortemente o panorama do combate à COVID-19, reduzindo acentuadamente o número de internamentos e de doentes a desenvolver doença grave. Atualmente, a variante *Ómicron* tem levado a um aumento de incidência de novos casos, contudo a letalidade diminuiu bastante.

1.6. Tratamento

Uma variedade de opções terapêuticas está disponível hoje em dia, entre os quais antivirais (ex. remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir), anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 (ex. bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab), anti-inflamatórios (ex. dexametasona), agentes imunomoduladores (ex. baricitinib, tocilizumab), que estão disponíveis e autorizados para uso de emergência (2).

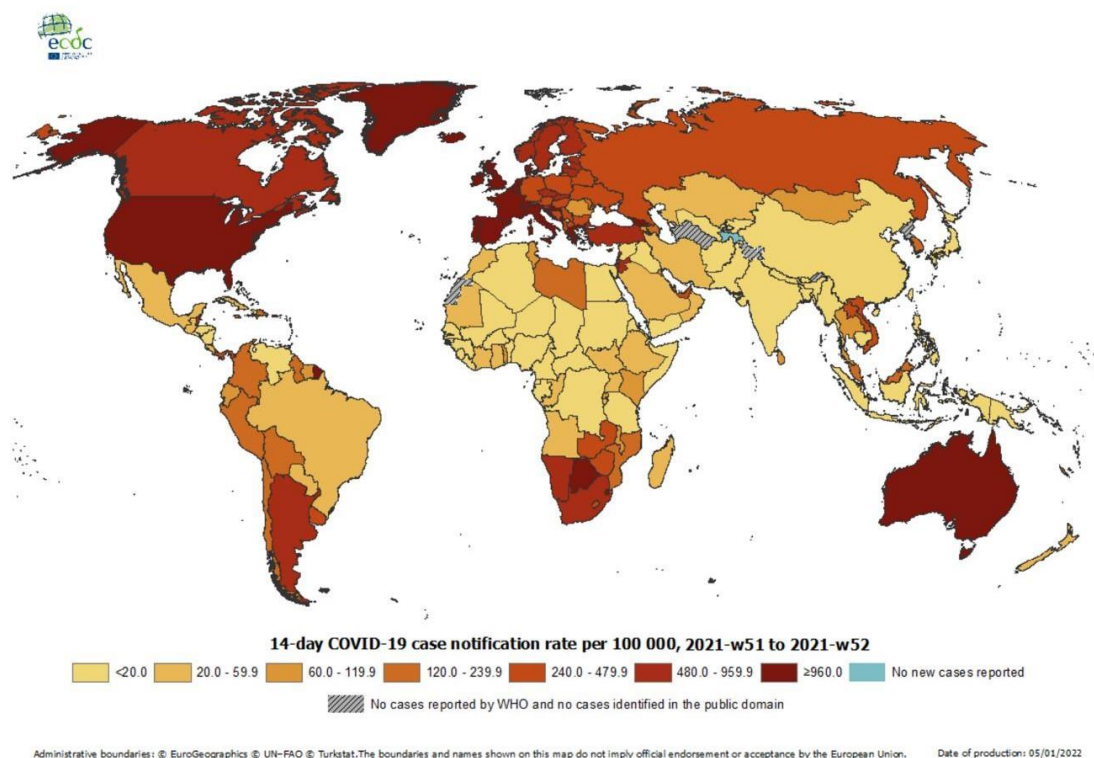
O uso destas terapêuticas baseia-se na necessidade clínica do doente e em que fase do desenvolvimento da doença este se encontra. O curso clínico da doença COVID-19 ocorre em duas fases, uma de replicação viral, onde são necessários antivirais para a contenção do processo de desenvolvimento do vírus, e outra após o início dos sintomas, que é caracterizada pela resposta do organismo com a hiperinflamação induzida pela libertação de citocinas e pela ativação do sistema de defesa natural, que pode ser agressivo para o organismo. Neste contexto, medicamentos imunomoduladores podem ajudar a combater esta manifestação exacerbada.

1.7 Situação atual da infecção por COVID-19 no Mundo

Quando a OMS declarou a situação como uma pandemia, o vírus já se tinha disseminado por mais de 192 países, com mais de 150.000 mortes e 2 milhões de infectados em todo mundo (22). Num esforço para tentar controlar esta rápida propagação, vários governos de todo o mundo tomaram medidas de controlo na comunidade, como o reforço de higienização dos espaços e das mãos, o uso obrigatório de máscara de forma intensiva e o isolamento social, bem como medidas restritivas, que foram desde o fecho das fronteiras aéreas e terrestres e distanciamento físico, ao fecho de locais públicos e quarentena das suas populações. Os doentes com comorbidades e os idosos tornaram-se os grupos de maior risco de doença sintomática e de mortalidade (23).

Mesmo adotando estas medidas, o vírus continuou a propagar-se e, à data desta recolha, (14/01/2022) existem, no mundo, mais de 307.373.791 milhões de infectados, tendo já sido responsável por mais de 5.492.154 milhões de mortos. A Figura 2 mostra a taxa de incidência por 100.000 habitantes nos últimos 14 dias (semanas 51 e 52 de 2021), revelando uma incidência bastante superior no hemisfério norte, particularmente nos EUA e a maioria dos países da Europa.

Figura 2 – Distribuição geográfica do número de casos de COVID-19 pelo Mundo (taxa de notificações por 100.000 habitantes nos últimos 14 dias)

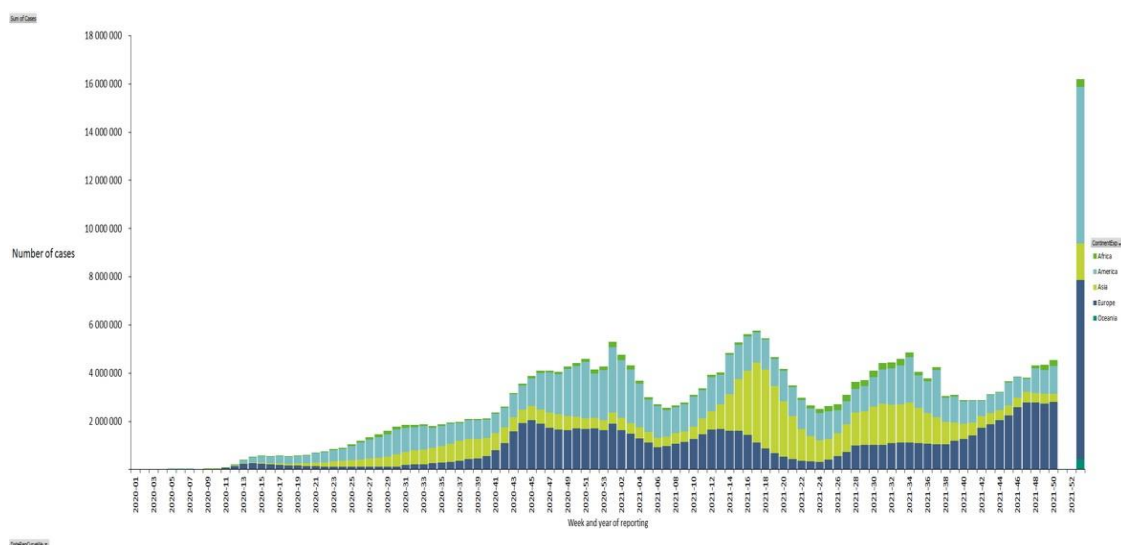


Fonte: *European Centre for Disease Prevention and Control*,
<https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (acedido a 14/01/2022)

Apesar de estar a ser desafiante controlar a sua propagação, muito devido às mutações que deram origem a variantes mais transmissíveis, as técnicas de diagnósticos são cada vez mais eficazes, permitindo a deteção precoce de casos e uma maior monitoração fisiopatológica. Presentemente estamos numa fase avançada da luta contra a sua propagação, com a disponibilização de vacinas, a investigação de outras e de tratamentos alternativos (24).

A mortalidade tem ocorrido em proporções diferentes em cada continente e país, pois cada um compreende diversos fatores socio epidemiológicos. Por exemplo, nos países da Europa, América e Ásia, a taxa de mortalidade tem sido bastante elevada, comparativamente com os países africanos, conforme mostra a Figura 3.

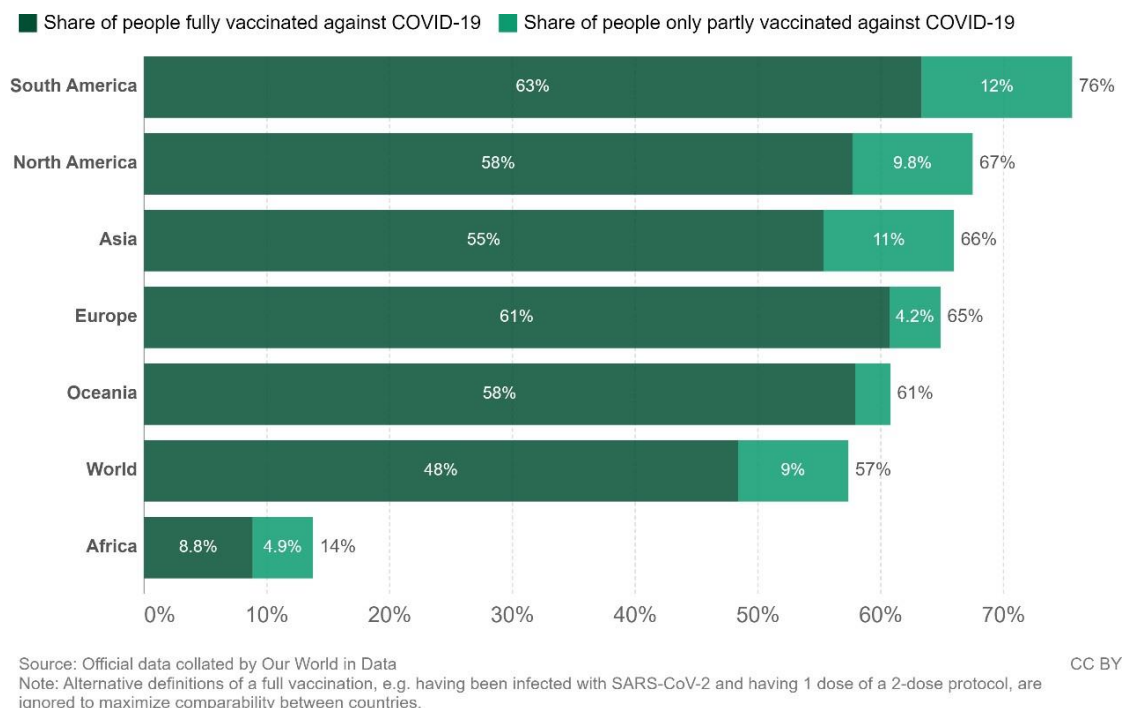
Figura 3 – Distribuição das mortes por COVID-19, em todo o mundo, a partir da semana 1 de 2022



Fonte: *European Centre for Disease Prevention and Control*,
<https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (acedido a 14/01/2022)

Atualmente, o aparecimento de novas variantes tem sido uma preocupação cada vez maior no mundo, sendo a OMS a responsável por monitorizá-las com frequência, apesar da variabilidade dos vírus de RNA que é muito conhecido pelas suas alterações frequentes de material genético. Por esse motivo, a OMS tem feito um forte apelo à vacinação e à solidariedade dos países mais ricos para distribuírem vacinas pelos países mais vulneráveis, o que tem acontecido de uma forma muito modesta, tal como ilustra a Figura 4, que mostra uma cobertura vacinal muito reduzida nos países africanos, comparativamente com os países dos restantes continentes.

Figura 4 – Distribuição da cobertura vacinal total e parcial por continente*



* aceso a 14/02/2022

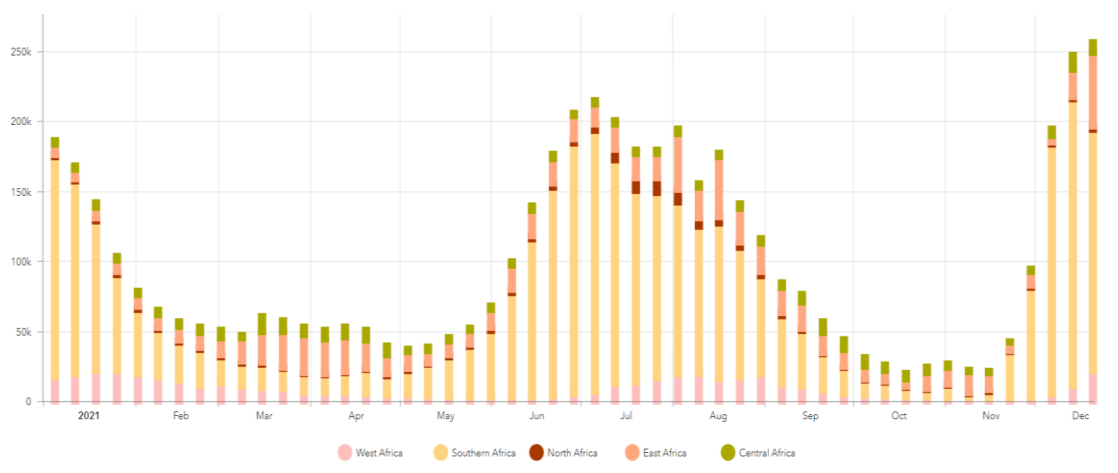
1.8 Situação atual da infecção por COVID-19 em África

Duas semanas depois da OMS ter declarado o surto como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional foi diagnosticado o primeiro caso de COVID-19 no continente africano, relatado no Egito a 14 de fevereiro de 2020. A Comissão da União Africana (UA) e Centros de Controle e Prevenção de Doenças de África (CDC de África) convocaram uma reunião de emergência de todos os ministros da saúde a 22 de fevereiro de 2020, para desenvolver e definir uma estratégia conjunta continental para prevenir e controlar o surto de COVID-19 (25).

Desde fevereiro de 2020, o CDC africano lançou seis iniciativas adicionais de resposta à pandemia em todo o continente, objetivando a vigilância e a realização de testes; a disponibilidade nos suprimentos médicos e definindo medidas de saúde pública e sociais (25).

Contudo, mesmo depois do diagnóstico dos primeiros casos, a sua propagação foi muito mais rápida nos outros continentes, comparativamente ao que aconteceu no continente africano, que continuou com uma disseminação lenta de COVID-19 em quase todos os seus países, uma tendência que se mantém até hoje (26), com a exceção de África do Sul, que tem sofrido grandes oscilações. O continente africano conta com um total acumulado de 10.201.488 casos, e 232.770 mortos até hoje (14/01/2022), confirmados por COVID-19 com uma tendência de subida nos últimos meses, impulsionada pelo crescimento do número de casos na África do Sul (27) (Figura 5).

Figura 5 – Distribuição do número de casos de COVID-19 nas diversas regiões africanas, por semana no ano 2021 até à data



Fonte: COVID-19 WHO African region,
<https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/0c9b3a8b68d0437a8cf28581e9c063a9> (acedido a 14/01/2022)

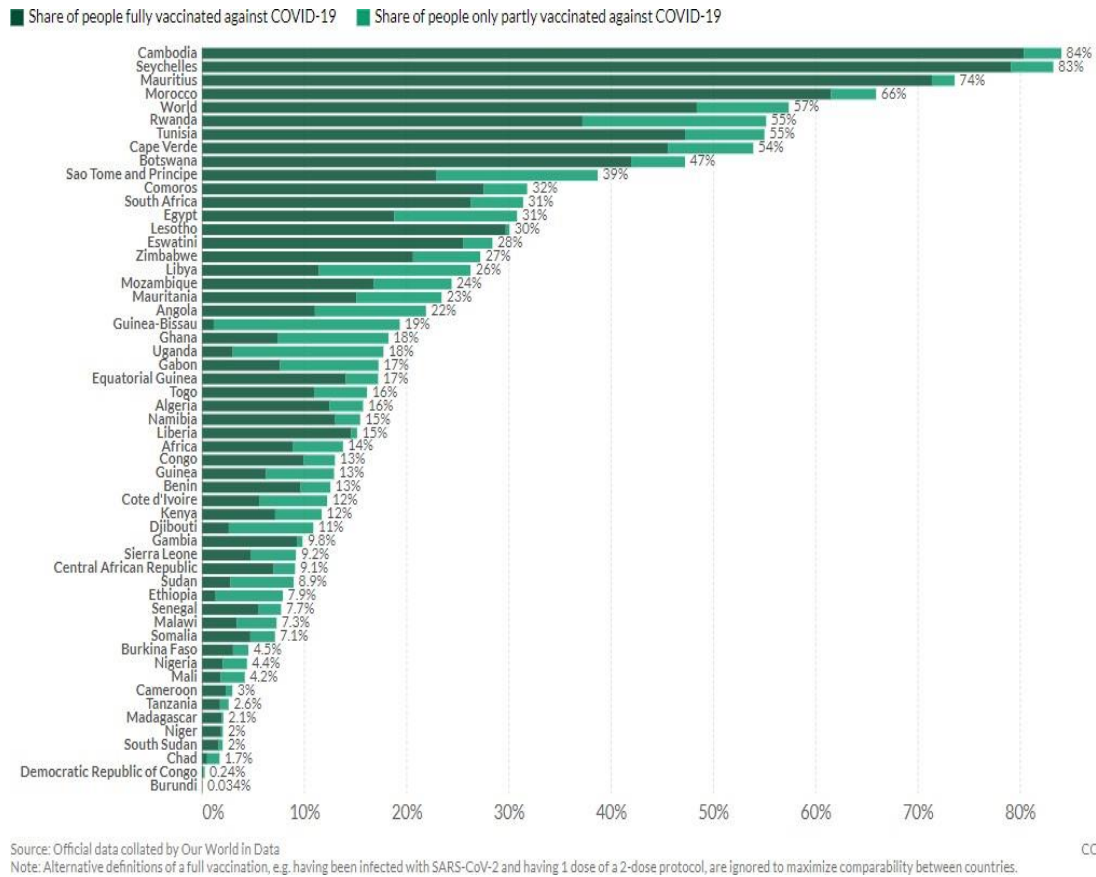
Com a visão de uma distribuição equitativa de vacina para os países mais pobres, a OMS, através da Gavi¹ e da CEPI (Aliança para Inovações em Preparação para Epidemias, do inglês *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) promoveu uma parceria de organizações público-privadas que visava desenvolver vacinas para evitar futuras epidemias e criar um mecanismo de gestão e distribuição uniforme dos imunizantes a países mais pobres do planeta. Neste âmbito, criaram a *COVAX FACILITY* para reunir fundos que seriam utilizados para a compra e distribuição das vacinas, a preço de custo,

¹ Aliança das vacinas, uma fundação de Bill e Melinda Gates que ajuda no acesso e distribuição de vacinas para países mais necessitados

ou seja, facilitaria o acesso às vacinas pelos países com economias mais frágeis no mesmo período que os países mais ricos ou o mais equitativamente possível. Acreditando que "com uma pandemia de rápida evolução, ninguém está seguro, a menos que todos estejam seguros"(28), definiram como meta distribuir gratuitamente 2 bilhões de doses em 2021. A iniciativa teve a adesão de 190 países que se associaram a esta visão. Em meados de 2021, a vacina foi disponibilizada de uma forma desproporcionada, dos 1,3 bilhões de doses prometidas, apenas 150 milhões de unidades haviam sido entregues e muitas vezes chegavam já com o prazo de validade quase no fim (29).

Em África, a cobertura vacinal é de apenas 3,6%; num total de 6 bilhões de doses do imunizante contra a COVID-19 distribuídas ao nível global, apenas 2% foram administradas neste continente (30). Mesmo no continente, a distribuição é muito distinta, mostrando que existem quatro países – Camboja, Seychelles, Ilhas Maurícias e Marrocos - acima da média mundial (57% da população), devido ao seu contexto económico, e a maioria com uma cobertura abaixo dos 30% da população vacinada (Figura 6). Esta fraca cobertura vacinal em tantos países, alguns deles com tradição de migrações entre eles, contribui para aumentar o risco do surgimento de novas variantes, potencialmente mais virulentas e resistentes à vacina, e da sua propagação por estes países e, consequentemente, pelo Mundo.

Figura 6 – Cobertura vacinal nos países africanos



1.9 Evolução e situação atual da infecção por COVID-19 na Guiné-Bissau

No dia 25 de março de 2020, foram anunciados os primeiros dois casos de COVID-19 na Guiné-Bissau (27). Devido à emergência sanitária, o governo da Guiné-Bissau criou o Alto Comissariado para a COVID-19, com a missão de coordenar a resposta nacional à pandemia e responder em tempo oportuno às necessidades do sistema de saúde, com vista ao achatamento desta curva epidemiológica (31). Este Alto Comissariado trabalhou, e ainda trabalha, na promoção de saúde e prevenção da doença, com a definição de medidas de combate, de acordo com as recomendações da OMS.

A Guiné-Bissau possui um sistema de saúde muito rudimentar e muitos guineenses sofrem de algumas doenças infecciosas endémicas (malária, tuberculose, por exemplo) sem terem acesso a um tratamento eficaz. O nível de assistência à saúde é muito baixa, carecendo de profissionais especializados, de tecnologias de diagnósticos e de monitorização avançada que a atual pandemia exige. A título de exemplo, o internamento em cuidados intensivos que é exigido em pacientes graves, não foi possível devido à falta de equipamento hospitalar adequado e de profissionais adequadamente treinados.

Ainda assim, apesar de a pandemia ter surgido numa altura de grande fragilidade sanitária no país, e da incidência ser relativamente alta, com 5.1%, o número de óbitos por COVID-19 tem sido reduzido, em comparação com outros países com melhores recursos higiénico-sanitários(32). Atualmente, o número de casos de COVID-19 na Guiné-Bissau tem decrescido, contando com um registo total 6.713 casos diagnosticados, 6.310 recuperados, 149 óbitos, segundo os dados registados a 13/01/2022 (32, 33).

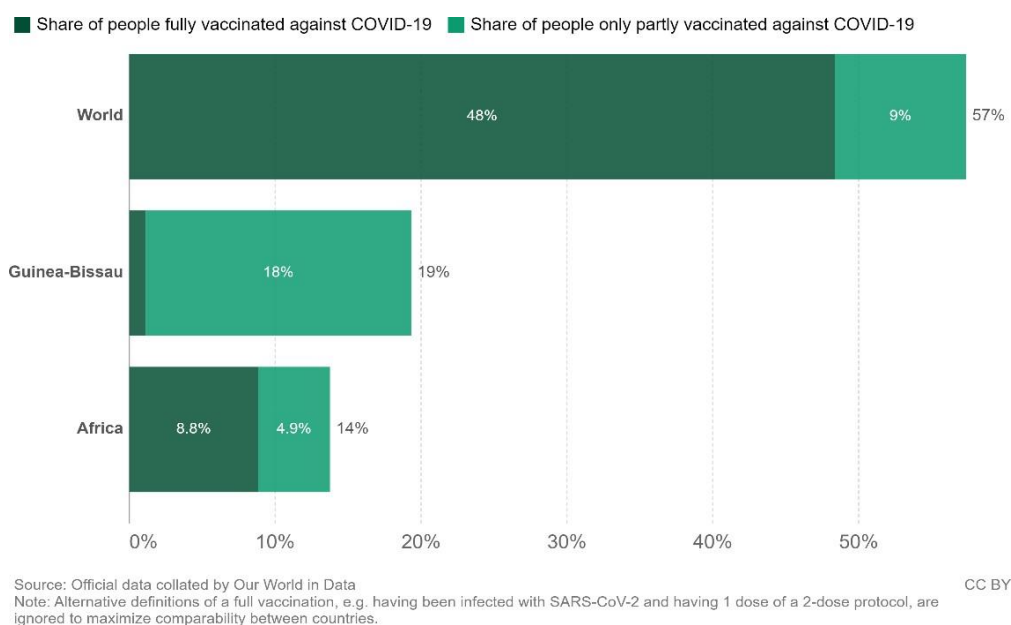
Os fatores associados à morbimortalidade neste contexto ainda não foram bem apurados, mas a ausência de mortes nos últimos tempos tem mostrado uma boa progressão no combate à pandemia. O país também tem evoluído muito bem no combate à propagação do vírus, testando o máximo possível. Num total de 119.997 testes feitos, só 7.772 pessoas testaram positivos, mas os casos continuam a diminuir consideravelmente, com baixo registo de internamentos e mortes até à data de recolha 13/01/2022 (33).

Como é sabido, o impacto da COVID-19 nos países africanos tem sido muito menor, em comparação com os países europeus, por exemplo, e isso tem gerado várias interpretações. Na Guiné, dois indicadores parecem ter influência: a estrutura muito jovem da população e o facto de não ser um país muito visitado por turistas que poderiam disseminar o vírus no país. Contudo, estudos sobre os fatores que mais contribuem para a COVID-19 mais grave são ainda escassos, principalmente em países com sistemas de saúde frágeis, com comorbidades endémicas e com climas tropicais, como o guineense.

Relativamente à vacinação, a Guiné-Bissau é uma das recetoras da iniciativa *COVAX FACILITY*, pelo que tem recebido vacinas para a imunização da população de forma progressiva. Na primeira fase foram imunizados os profissionais de saúde, o pessoal de apoio à saúde, os agentes de saúde comunitária e os doentes com HIV/SIDA, tuberculose,

diabetes, com doenças cardiovasculares, respiratórias e renais crónicas. A imunização da população está a decorrer de forma lenta devido à reduzida quantidade de vacinas que o país detém, conforme mostra a Figura 7, que reflete a reduzida cobertura vacinal relativamente ao resto do Mundo. De referir que, comparativamente com o continente africano, a primeira dose mostrou uma cobertura superior na Guiné-Bissau, contudo a toma da segunda dose é ainda residual. Para uma população que não chega a 2 milhões de habitantes, com tantas fragilidades económicas e higiénico-sanitárias, a aplicabilidade na integra da iniciativa COVAX, refletiria uma boa eficiência na prevenção de COVID-19 grave.

Figura 7 – Cobertura vacinal na Guiné-Bissau e a sua relação com o continente africano e com o Mundo



Ainda que seja um país com tantas carências e uma taxa de cobertura vacinal baixa, o número de casos de COVID-19 que evoluiu para a forma grave da doença com desfecho de óbito é bastante reduzido. Neste sentido, o conhecimento dos fatores associados aos óbitos poderá ajudar na identificação e caracterização clínica precoce dos grupos de risco, de acordo com a realidade local, uma vez que, na Guiné-Bissau, as informações gerais dos pacientes infetados e os seus desfechos ainda não foram descritas.

1.10 Contextualização Socioeconómica da Guiné-Bissau

A Guiné-Bissau é um país africano situado na costa ocidental africana, banhado pelo Oceano Atlântico, com uma superfície de 36.125 km². Tem uma população de quase 2 milhões de habitantes e a sua maioria vive na zona urbana. A Guiné-Bissau teve vários problemas políticos que a levou à instabilidade vivida até hoje. O que a Guiné-Bissau é hoje é o reflexo das disputas internas por poder, com diversos conflitos militares e sucessivos golpes de Estado.

O sistema de saúde é rudimentar, quase não funciona, por falta de recursos humanos especializados e escassez de equipamentos. A quota administrativa que é disponibilizada pelo Governo não cobre praticamente nada das necessidades da população, sendo desviada por parte dos governantes para serem usados pelos próprios e respetivas famílias no exterior. O país tem sobrevivido a várias crises sanitárias, mas o auxílio de organismos internacionais e Organizações Não Governamentais (ONG), tem sido fundamental para dar resposta, na medida do possível, na redução da mortalidade materna e infantil que era um dos grandes problemas sanitários.

A atual pandemia veio abrir a tela do real problema de saúde guineense, com a falta de tudo (oxigénio, monitores, pessoal treinado, etc.), e outros inúmeros problemas sanitários (salubridade das habitações, falta de saneamento, falta de água potável, etc.) que acabam por influenciar a esperança média de vida dos guineenses. Segundo o Índice de Desenvolvimento Humano, que mensura a qualidade de vida, a Guiné Bissau, em 2019 posicionou-se em 175º, no total dos 189 países do mundo (34). A população é bastante jovem, com idades compreendidas entre os 15 e os 49 anos e a esperança média de vida ronda os 52,4 anos, sendo 51% do sexo feminino e 49% do masculino (35). O país é endémico a paludismo, e a prevalência de doenças crónicas tem aumentado fortemente nos últimos tempos, com a diabetes, a hipertensão, o HIV e a tuberculose a preocuparem muito o Governo e os seus parceiros (35).

Mais recentemente, as preocupações com estas patologias tiveram um incremento, uma vez que parecem estar associadas com a mortalidade por COVID-19 (36), nomeadamente a idade e as comorbidades crónicas, como hipertensão, diabetes, problemas renais e

respiratórios têm uma forte influência no seu desfecho (37). Neste sentido, é importante analisar variáveis clínicas e sociodemográficas dos pacientes diagnosticados com COVID-19 e internados no sentido de perceber se existem possíveis associações entre estas variáveis e a mortalidade.

II. Objetivos do estudo

2.1 Objetivo Geral

O principal objetivo deste estudo é conhecer e caracterizar os principais fatores que influenciam a mortalidade por COVID-19 na Guiné-Bissau.

2.2 Objetivos Específicos

- i.** Descrever as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos doentes com COVID-19 internados no centro de referência de tratamento;
- ii.** Identificar fatores sociodemográficos, clínicos e laboratoriais associados a risco de morte por COVID-19.

III. Material e Métodos

3.1 Tipo de estudo

O estudo adotou as características de um estudo transversal, selecionando um grupo de população infetado para comparação, tendo em consideração a exposição e os fatores de risco a que a amostra de doentes foi exposta. No presente estudo, uma vez que se pretendeu identificar os fatores de risco associados à mortalidade provocada por COVID-19, foram utilizados os dados clínicos dos pacientes internados com este diagnóstico, nos centros de tratamento dos pacientes infetados, definindo-se os grupos da seguinte forma:

- Grupo 1: doentes internados no centro de tratamento com o diagnóstico de COVID-19 que evoluíram para óbito.
- Grupo 2: doentes internados nos centros de tratamento com o mesmo diagnóstico, mas que tiveram alta clínica.

3.2 Local de estudo

O estudo foi realizado na cidade de Bissau, no centro de referência de tratamento de COVID-19, o Hospital Nacional Simão Mendes, principal centro do país onde se recebe todos os doentes transferidos de todas as regiões do país.

3.3 A População de estudo e Recolha de dados

A população foi constituída por um total de 386 pacientes, dos quais 125 (32.3%) evoluíram para óbito e os restantes 261 (67,6%) tiveram alta. Os dados foram recolhidos das histórias clínicas dos pacientes, desde o primeiro caso diagnosticado a 25 de março de 2020 até 15 de setembro de 2021. Os dados foram recolhidos por uma ficha em papel.

3.4 Critérios de inclusão

Para este estudo foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com COVID-19, confirmado com teste RT-PCR, internados no centro de tratamento para COVID-19 do Hospital Nacional Simão Mendes.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos os doentes com alta por abandono e aqueles sem dados sociodemográficos, clínicos ou laboratoriais registados no processo clínico.

3.6 Métodos utilizados

Os dados recolhidos em questionários em papel foram introduzidos no programa estatístico CsPro versão 6.3, nas suas respetivas codificações. Os dados codificados foram exportados para o IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows, versão 25.0, para realizar a análise descritiva das variáveis quantitativas e qualitativas.

Para a análise comparativa foi utilizado o teste do Qui-quadrado de Pearson, determinando-se em que variáveis existiam diferenças estatisticamente significativas entre grupos (39). Respeitando o pressupostos de que nenhuma célula deve apresentar frequência esperada inferior a 1 e no máximo 20% das células podem apresentar frequências esperadas entre 1 e 5. Quando esses critérios não foram cumpridos recorreu-se ao teste Exato de Fisher (40).

Estas variáveis foram selecionadas para compor o modelo de regressão logística, para estudar a relação entre as variáveis (41). Estimando o *Odds Ratio* Bruto (OR), com intervalo de confiança de 95%, para ver as chances de mortalidade. A qualidade de ajuste do modelo foi calculada através do teste de Hosmer e Lemeshow. Todos os testes foram realizados com um nível de significância de 0,05 ($p < 0.05$).

3.7 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comité Nacional de Ética em Pesquisa na Saúde Ref nº: 046/CNES/INASA/2021 e autorizado pela Direção do Hospital Nacional Simão Mendes, na cidade de Bissau.

A exigência de consentimento informado foi dispensada, uma vez que o estudo usou dados secundários. Foram preservadas as identidades dos pacientes, cumprindo-se o direito ao anonimato.

VI Apresentação dos Resultados

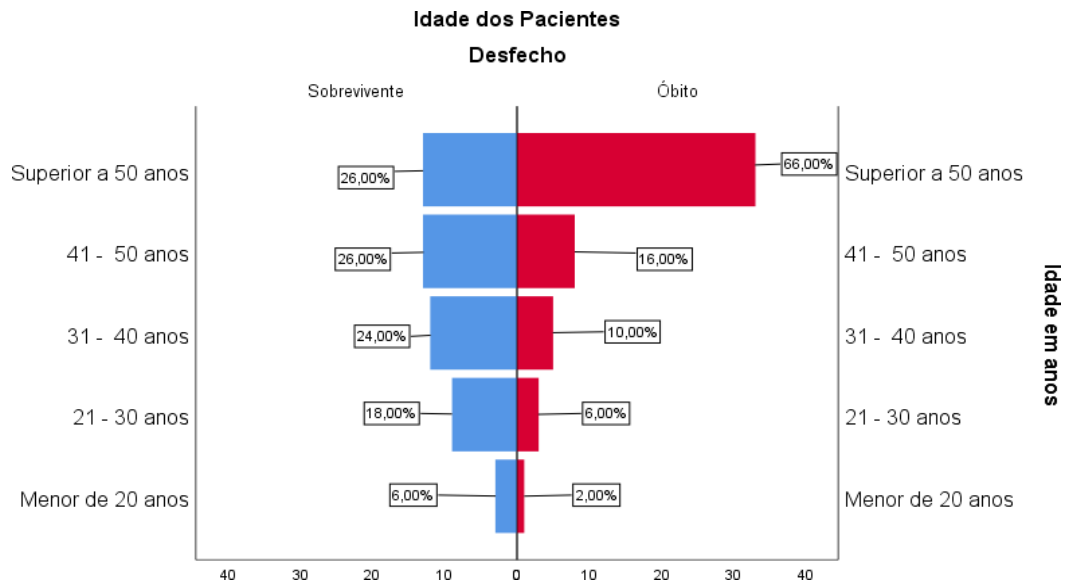
No período de estudo estiveram internados 386 pacientes, dos quais 125 (32,3%) evoluíram para óbito e os restantes 261 (67,6%) tiveram alta. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos 75 dos 125 (32,3%) pacientes que evoluíram a óbito e 211 (80%) dos 261 que tiveram alta clínica, foram excluído por falta de dados e outras com patologias diferenciadas duvidosas. Assim, o tamanho final da amostra foi de 100 doentes.

4.1 Análise descritiva e comparativa dos dados sociodemográficos

A maioria dos pacientes da amostra era do sexo masculino, com $n=54$, e destes 35 (64,8 %) evoluíram para óbito; do total de 46 pacientes sexo feminino, apenas 15 (32,6 %) evoluíram para óbito. Esta diferença mostrou que o tipo de desfecho está associado do sexo do paciente ($p=0,001$).

A maioria dos pacientes internados pertenciam à faixa etária de mais de 50 anos, com $n=46$, dos quais 33 (71.7%) evoluíram para óbito, conforme mostra a Figura 8. Deste modo, verifica-se que a idade do paciente ($p=0.002$) está associada ao prognóstico, sendo pior para os pacientes com mais idade.

Figura 8 – Representação gráfica do número de casos por idade e desfecho



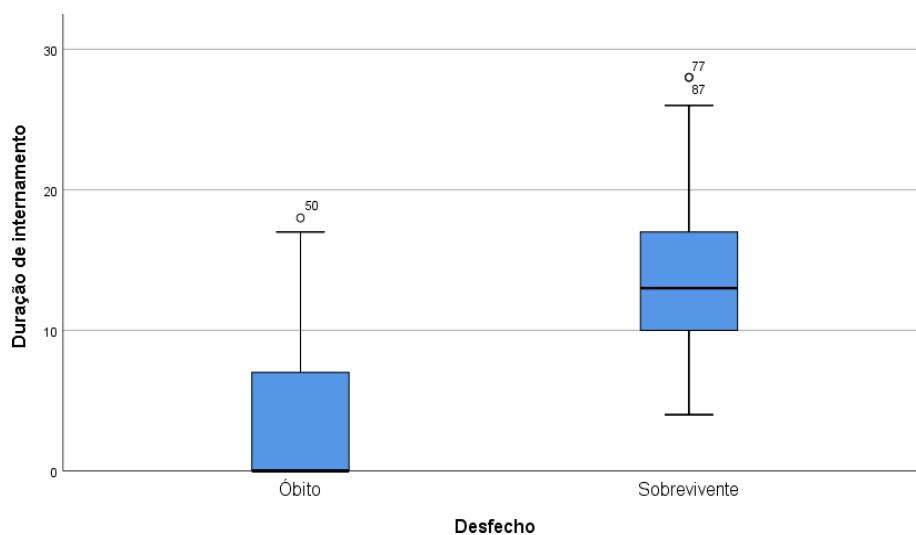
Considerando a zona de residência dos pacientes, a maioria veio da zona urbana (n=63), registrando-se 34 (54.0 %) óbitos entre os pacientes que viviam no centro urbano e 16 (43.2 %) entre os que vieram da zona rural. Apesar destas diferenças entre a zona de residência dos pacientes, o desfecho não dependeu desta variável ($p>0.05$).

Tabela 1 – Análise dos dados sociodemográficos

Variáveis	Sobrevivente N (%)	Óbito N (%)	Total N (%)	p-value*
Gênero				
Masculino	19 (35.2 %)	35 (64.8 %)	54 (100%)	0.001
Feminino	31 (67.4 %)	15 (32.6 %)	46 (100 %)	
Morada				
Rural	21 (56.8 %)	16 (43.2 %)	37 (100 %)	0.300
Urbano	29 (46.0 %)	34 (54.0 %)	63 (100%)	
Idade				
< 20 anos	3 (75.0 %)	1 (25.0 %)	4 (100%)	0.001 **
21 - 30 anos	9 (75.0%)	3 (25.0%)	12 (100%)	
31 - 40 anos	12 (70.6%)	5 (29.4%)	17 (100%)	
41 - 50 anos	13 (61.9%)	8 (38.1%)	21(100%)	
>50 anos	13 (28.3%)	33 (71.7%)	46 (100%)	

*Teste do Qui-quadrado

** Teste de Fisher

Figura 9 – Representação gráfica da duração do internamento verso desfecho.

4.2. Análise descritiva e comparativa das comorbidades associadas

Considerando a prevalência de doenças associadas aos pacientes internados, constatou-se que houve mais óbitos entre os que padeciam de diabetes (80.0%), hipertensão (54.5%), HIV (54.3%) e asma (52.9%), contudo, apenas existiram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0.05$) no diagnóstico com diabetes, pelo que se conclui que o óbito por COVID-19 associa-se a esta comorbidade. Em contrapartida, a maioria dos sobreviventes foram diagnosticados com malária (62.0%), com diferenças significativas ($p = 0.012$) relativamente aos pacientes falecidos, o que sugere que a ocorrência de malária, em simultâneo com a COVID-19, estará associada a menor risco de óbito por COVID-19. A doença oncológica e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) não registaram nenhum nível de associação com o óbito ($p > 0.05$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise das comorbidades associadas

Tabela 2 – Análise das comorbidades associadas				
Variáveis	Sobrevivente N (%)	Óbito N (%)	Total N (%)	p-value*
Malária				
Sim	31 (62.0%)	19 (38.0%)	50 (100.0%)	0.012
Não	19 (36.7%)	31 (63.3%)	50 (100.0%)	
Diabetes				
Sim	3 (20.0%)	12 (80.0%)	15 (100.0%)	0.012
Não	47 (55.3%)	38 (44.7%)	85 (100.0)	
Hipertensão				
Sim	20 (45.5%)	24 (54.5%)	44 (100.0%)	0.420
Não	30 (53.6%)	26 (46.4%)	56 (100.0%)	
Doença Oncológica				
Sim	6 (54.5%)	5 (45.5%)	11 (100.0%)	0.722
Não	43 (48.9%)	45 (51.1%)	88 (100.0%)	
HIV				
Sim	21 (45.7%)	25 (54.3%)	46 (100.0%)	0.476
Não	28 (52.8%)	25 (47.2%)	53 (100.0%)	
DPOC				
Sim	7 (50.0%)	7 (50.0%)	14 (100.0%)	0.967
Não	42 (49.4%)	43 (50.6%)	85 (100.0%)	
Asma				
Sim	8 (47.1%)	9 (52.9%)	17 (100.0%)	0.899
Não	39 (48.8%)	41 (51.2%)	80 (100.0%)	

*Teste do Qui-quadrado

4.3. Análise descritiva e comparativa dos dados clínicos

No que concerne aos dados clínicos registados pelos pacientes incluídos no estudo, constatou-se que os mais frequentes foram cefaleias (n=65), febre (n=71) e dispneia (n=73), no entanto nenhum destes fatores mostrou ter uma relação com o óbito por COVID-19 ($p>0.05$). De facto, os únicos dados clínicos que revelaram significância foram a fadiga ($p=0.039$), a rinorreia ($p=0.046$), a hiposmia ($p=0.041$), a taquicardia ($p=0.010$) e a anorexia ($p=0.015$), o que indica que o óbito por COVID-19 parece estar associado a estes sintomas, com pior desfecho para os pacientes que sofriam de anorexia e melhor prognóstico para os que não sentiram fadiga ou taquicardia (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise dos dados clínicos

Variáveis	Sobrevivente N (%)	Óbito N (%)	Total N (%)	p-value*
Cefaleia				
Sim	33 (50.8%)	32 (49.2%)	65 (100%)	0.834
Não	17 (48.6%)	18 (51.4%)	35 (100%)	
Febre				
Sim	38 (53.5%)	33 (46.5%)	71 (100%)	0.271
Não	12 (41.4%)	17 (58.6%)	29 (100%)	
Tosse Seca				
Sim	16 (50.0%)	16 (50.0%)	32 (100%)	1.000
Não	34 (50.0%)	34 (50.0%)	68 (100%)	
Dispneia				
Sim	40 (54.8%)	33 (45.2%)	73 (100%)	0.115
Não	10 (37.0%)	17 (63.0%)	27 (100%)	
Diarreia				
Sim	11 (52.4%)	10 (47.6%)	21 (100%)	0.806
Não	39 (49.4%)	40 (50.6%)	79 (100%)	
Dor no Peito				
Sim	8 (44.4%)	10 (55.6%)	18 (100%)	0.603
Não	42 (51.2%)	40 (48.8%)	82 (100%)	
Perda de fala				
Sim	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (100 %)	1.000**

Não	46 (49.5%)	47 (50.5%)	93 (100%)	
Expetoração				
Sim	8 (44.4%)	10 (55.6%)	18 (100%)	0.603
Não	42 (51.2%)	40 (48.8%)	82 (100%)	
Dor da garganta				
Sim	9 (47.4%)	10 (42.6%)	19 (100%)	1000**
Não	41 (50.6%)	40 (49.4%)	81 (100%)	
Mialgia				
Sim	16 (53.3%)	14 (46.7%)	30 (100%)	0.663
Não	34 (48.6%)	36 (51.4%)	70 (100%)	
Confusão				
Sim	12 (70.6%)	5 (29.4%)	17 (100%)	0.062
Não	38 (45.8%)	45 (54.2%)	83 (100%)	
Fadiga				
Sim	14 (36.8%)	24 (63.2%)	38 (100%)	0.039
Não	36 (58.1%)	26 (41.9%)	62 (100%)	
Tonturas				
Sim	17 (58.6%)	12 (41.4%)	29 (100%)	0.271
Não	33 (46.5%)	38 (53.5%)	71 (100%)	
Hemoptise				
Sim	7 (46.7%)	8 (53.3%)	15 (100%)	0.779
Não	43 (50.6%)	42 (49.4%)	85 (100%)	
Rinorreia				
Sim	8 (80.0%)	2 (20.0%)	10 (100%)	0.046
Não	42 (46.7%)	48 (53.3%)	90 (100%)	
Dermatite				
Sim	5 (45.5%)	6 (54.5%)	11 (100%)	0.749
Não	45 (50.6%)	44 (49.4%)	89 (100%)	
Infeção do Trato Urinário				
Sim	9 (52.9%)	8 (47.1%)	17 (100%)	0.790
Não	41 (49.4%)	42 (50.6%)	83 (100%)	
Taquicardia				
Sim	10 (31.3%)	22 (68.8%)	32 (100%)	0.010
Não	40 (58.8%)	28 (41.2%)	68 (100%)	
Dor Abdominal				
Sim	8 (38.1%)	13 (61.9%)	21 (100%)	0.220
Não	42 (53.2%)	37 (46.8%)	79 (100%)	

Anosmia Súbita				
Sim	8 (66.7%)	4 (33.3%)	12 (100%)	0.357**
Não	42 (47.7%)	46 (52.3%)	88 (100%)	
Anorexia				
Sim	15 (35.7%)	27 (64.3%)	42 (100%)	0.015
Não	35 (60.3%)	23 (39.7%)	58 (100%)	

*Teste do Qui-quadrado

**Teste Exato de Fisher

4.4. Análise descritiva e comparativa dos dados laboratoriais

Considerando a análise descritiva dos dados laboratoriais recolhidos no estudo, verificou-se que houve mais óbitos entre os pacientes com a hemoglobina abaixo do valor de referência (< 11 mg/dl), bilirrubina elevada (> 1.2 mg/dl), d-dímero acima do valor de referência (500 ng/ml) e com consolidações alveolares identificadas por RX. Destes dados laboratoriais, apenas o d-dímero ($p=0.001$) e a consolidação alveolar ($p<0.001$) mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os sobreviventes e os óbitos, ou seja, a evolução para óbito depende destes dois dados laboratoriais, sendo pior o prognóstico para os pacientes com d-dímero acima do valor de referência e com consolidações alveolares (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise dos dados laboratoriais

Tabela 4 – Análise dos dados laboratoriais				
Variáveis	Sobrevivente N (%)	Óbito N (%)	Total N (%)	p-value
Hemoglobina				
< 11 mg/dl	17 (45.9%)	20 (54.1%)	37 (100%)	0.472
> 11 mg/dl	33 (53.2%)	29 (46.8%)	62 (100%)	
Não fez	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (100%)	
Bilirrubina Total				
> 1.2 mg/dl	34 (54.8%)	28 (45.2%)	62 (100%)	0.280
< 1.2 mg/dl	12 (48.0%)	13 (52.0%)	25 (100%)	
Não fez	4 (30.8%)	9 (69.2%)	13 (100%)	
D-dímero				
< 500 ng/mL	4 (17.4%)	19 (82.6%)	23 (100%)	0.001
> 500 ng/mL	20 (55.6%)	16 (36.6%)	36 (100%)	
Não fez	26 (63.4%)	15 (36.6%)	41 (100%)	
RX				

Opacidades vidro viscoso	4 (22.2%)	14 (77.8%)	18 (100%)	000**
Consolidações alveolares	17 (37.8%)	28 (62.2%)	45 (100%)	
Outros achados	29 (90.6%)	3 (9.4%)	32 (100%)	
Não fez	0 (0.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	

*Teste do Qui-quadrado

4.5. Análise descritiva e comparativa dos dados terapêuticos

Relativamente às terapêuticas utilizadas, as mais comuns foram a enoxiparina (n=70), a hidroclorizona (n=52), a dexametasona (n=89), a azitromicina (n=91) e a oxigenoterapia (n=79). A administração do anticoagulante enoxiparina (p=0.002), da dexametasona (p=0.004), da azitromicina (p=0.014) e da oxigenoterapia (p=0.00) revelaram diferenças estatisticamente significativas entre sobreviventes e óbitos, sendo melhor o prognóstico para os pacientes que adotaram esta terapêutica (Tabela 5).

Tabela 5 – Análise da terapêutica utilizada

Variáveis	Sobrevivente N (%)	Óbito N (%)	Total N (%)	p-value
Enoxiparina				
Sim	42 (60.0%)	28 (40.0%)	70 (100%)	0.002
Não	8 (26.7%)	22 (73.3%)	30 (100%)	
Hidroclorizona				
Sim	30 (57.7%)	22 (42.3%)	52 (100%)	0.109
Não	20 (41.7%)	28 (58.3%)	48 (100%)	
Hidroxicloroquina				
Sim	9 (47.4%)	10 (52.6%)	19 (100%)	0.837
Não	40 (50.0%)	40 (50.0%)	80 (100%)	
Dexametasona				
Sim	48 (55.8%)	38 (44.2%)	89 (100%)	0.004
Não	2 (14.3%)	12 (85.7%)	14 (100%)	
Azitromicina				
Sim	49 (53.8%)	42 (46.2%)	91 (100%)	0.014
Não	1 (11.1%)	8 (88.9%)	9 (100%)	
Lopinavir/Ritonavir				
Sim	7 (43.8%)	9 (56.6%)	16 (100%)	0.585
Não	43 (52.2%)	41 (48.8%)	84 (100 %)	
Oxigenoterapia				

Sim	50 (63.3 %)	29 (36.7 %)	79 (100%)	000 **
Não	0 (0.0%)	21 (100.0%)	21 (100%)	

*Teste do Qui-quadrado

** Teste Exato de Fisher

4.6 Fatores associados a óbito por COVID-19

As variáveis com significância estatística ($p < 0.05$) considerados para essa análise foram: duração de internamento, idade, fadiga e d-dímero. E algumas variáveis não tiveram significância estatística, mas no contexto geral foram importantes, uma vez que foram riscos mencionados noutros estudos com mais dados.

Aplicada a regressão logística para identificar que variáveis estão associadas ao risco de óbito, percebeu-se o seguinte:

- A idade dos pacientes aumenta 2,2 vezes mais a chances de ocorrência de óbitos (OR=2,204; IC 95%: 1,155 - 4,205), uma vez que a incidência é maior nos pacientes com idades acima dos a cinquenta anos.
- A presença de fadiga aumentou 2.3 vezes a chances de óbito (OR= 2,374 IC 95%: 1,035 - 5,444)
- O valor de d-dímero aumenta 8.2 mais chances de óbito (OR= 8,233 IC 95% 2,355 - 28,782).
- A enoxaparina teve um fator protetor nos pacientes, uma vez que a sua administração evitou o óbito em 0.2 vezes (OR=0.201; IC 95%: 0.042 – 0.968), tal como a dexametasona, que teve um papel idêntico de proteção, diminuindo até 0.6 vezes a probabilidade de o paciente evoluir para óbito (OR=0.067 IC 95% (0.008 – 0.580).

Tabela 6 – Análise de regressão logística multivariada das variáveis associadas a óbito

Variáveis de associação		Odds Ratio	95% C.I. para EXP(B)		Valor de p
			Inferior	Superior	
Idade		2.204	1.155	4.205	0.017
Fadiga	Não	1	1	1	0.041
	Sim	2,374	1.035	5.444	
Enoxaparina	Não	1	1	1	0.045
	Sim	0.201	0.042	0.968	
Dexametasona	Não	1	1	1	0.014
	Sim	0.067	0.008	0.580	
D dímero	< 500	1	1	1	0.001
	> 500	8.233	2.355	28.782	

VII. Discussão

Desde o início da pandemia que a caracterização dos fatores associados à mortalidade por COVID-19 no mundo têm sido alvo de estudo. A necessidade imperiosa de reduzir a mortalidade tem-se concentrado em encontrar mecanismos que contribuem quer para a sua progressão, quer para a sua proteção. Este estudo veio mostrar o contexto da mortalidade na Guiné-Bissau, um país pobre com realidades sanitárias precárias, doenças endêmicas e poucos recursos.

No início da pandemia previa-se que os países africanos seriam fortemente afetados e devastados pela pandemia, devido ao seu sistema de saúde fraco e às suas realidades socioeconómicas (42). Apesar das fragilidades, a evidência atual mostra que o país apresenta uma taxa de letalidade que ronda os 2.1% em comparação com países mais ricos(32). Hábitos culturais, clima, situação epidemiológica, baixo nível sanitário, perfil imunológico e baixo nível económico, poderão estar associados a uma menor agressividade da infeção.

Os dados obtidos neste estudo revelaram que fatores como a idade, influenciam a mortalidade por COVID-19, o que corrobora estudos semelhantes nos EUA (43), na China (44) e no continente africano (45), que confirmaram uma associação significativa entre a idade e a gravidade da infeção. Nas epidemias de MERS e SARS, já haviam sido considerados como fortes preditores de mortalidade (46). Relativamente à idade, os adultos possuem um conjunto de particularidades que os torna mais vulneráveis, como maiores concentrações de cargas virais, defeitos na função da imunidade celular e a superprodução de citocinas (18, 47, 48). Considerando o característico intervalo etário da população guineense (tendencialmente bastante jovem), é possível que este não seja um influenciador com muito peso, uma vez que as pessoas internadas não tinham idades tão altas como noutros países com mortalidade acima dos 70 anos. Seria preciso uma análise mais exaustiva desta variável para perceber de que forma poderia ser influenciada por outros fatores.

Além da idade, ser do sexo masculino também aumentou a probabilidade de óbito, apenas na análise bivariada. Esta tendência concordou concomitantemente com estudos anteriores (49-52).

A duração do internamento dos pacientes ingressados foi uma variável conflitante, uma vez que os pacientes que evoluíram para óbito foram os que permaneceram poucos dias no internamento, em comparação com os sobreviventes. Este facto poderá significar que os doentes que faleceram se apresentaram tardiamente no hospital com quadro clínico mais grave. Esta hipótese não pode ser testada uma vez que não disponhamos de informação sobre a duração da doença pré-internamento. No entanto, é conhecido que alguns fatores podem contribuir para o atraso em recorrer aos serviços de saúde em países de baixo rendimento, nomeadamente: baixa literacia sobre a doença que pode levar a confundirem com outra patologia, uma vez que o país é endémico a várias doenças com sintomas similares à COVID-19; aspetos socioeconómicos que possam influenciar os mecanismos de procura de assistência hospitalar e o reconhecimento de riscos de saúde; a capacidade técnica disponibilizada aos profissionais de saúde, auxiliares e administrativos para flexibilizar o atendimento com o objetivo de evitar o agravamento clínico; a morada do paciente, pois os postos de atendimento do interior do país têm menor capacidade de diagnóstico e de tratamento, o que aumenta a probabilidade de agravar a doença.

Vários estudos em pacientes infetados com COVID-19 mostraram que aqueles que tinham doenças crónicas, como hipertensão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva, obesidade, hipercolesterolemia e outras patologias subjacentes tinham uma maior tendência para ter quadros mais graves e evoluírem para óbito (36). De igual modo, neste estudo identificou-se uma certa prevalência de doenças crónicas nos indivíduos que evoluíram para óbito, nomeadamente diabetes. Também foi registado presença de sintomas que indicam alterações no funcionamento orgânico como a taquicardia e a fadiga considerados preditores de gravidade por COVID19 (53). Apesar da pouca informação encontrada sobre os pacientes e da amostra pequena, acredita-se que, pelo menos, estas duas patologias poderão ter contribuído para maior probabilidade de óbito. Considerando a realidade epidemiológica, talvez as comorbidades possam ser os principais preditores de mortalidade COVID-19, uma vez que a maioria dos internados padeciam de alguma enfermidade com um certo grau de letalidade, e a ausência de exames de despiste e de meios hospitalares, poderão ter limitado a identificação da verdadeira causa (54, 55).

A presença de doenças agudas no contexto sanitário de um país com escassez de recursos laboratoriais e robustez em termos de diagnóstico diferencial torna expectável haver muitos vieses sobre o diagnóstico das doenças, principalmente a malária (56, 57). De facto, na análise univariada, a malária mostrou ser um fator protetor para óbito por COVID-19. Contudo, têm existido divergências sobre o efeito da coinfeção de malária e COVID-19 nos pacientes, uma vez vários estudos consideram que a malária é um fator protetor nas regiões endémicas e outros como um fator de risco (57, 58). Ainda assim, muitos estudos mostraram associações entre doenças agudas e COVID-19, com impacto significativo sobre o paciente (59, 60). Sendo a Guiné-Bissau um país tropical e endémico a várias patologias seria importante aprofundar estas associações.

Em diferentes fases da infeção tem-se justificado o uso de anti-inflamatórios e anticoagulantes na profilaxia de complicações da COVID-19. Neste estudo, a utilização de medicamentos como enoxaparina e dexametasona para diminuir o risco de morte teve um papel protetor em vários pacientes, tal como descrito noutros estudos (61). Contudo, o uso de anticoagulante foi considerado benéfico em algumas fases do desenvolvimento da doença em estudos observacionais, mas o mesmo não ocorreu em estudos randomizados (62).

A oxigenoterapia, uma das principais formas de auxílio respiratório aplicadas em pacientes com COVID-19, que quase sempre padecem de insuficiência respiratória, foi considerada como um fator protetor. Apesar disso, os serviços hospitalares que careceram do seu fornecimento regular e a disponibilização de meios técnicos para a sua administração foram críticos para os pacientes mais graves.

Este estudo teve várias limitações, uma vez que é um estudo de coorte retrospectivo que usou os dados secundários da história clínica dos pacientes. Um conjunto de fatores poderão ter influenciado fortemente estes dados, tais como ausência de informações clínicas, número relativamente pequeno de pacientes incluídos, variáveis não analisadas, possíveis óbitos não associados. Assim, recomenda-se um estudo mais detalhado sobre o tema considerando as limitações que este teve.

A realidade sanitária descoberta pelo COVID-19 servirá de base para priorizarmos projetos sólidos de melhoria da assistência hospitalar. É importante que a cobertura

vacinal no país seja melhorada e que, apesar de estarmos quase a ultrapassar esta crise sanitária, não abandonemos o diagnóstico e tratamento das doenças endémicas, pois o seu controlo foi abalado pelo impacto da atual pandemia.

A formação dos profissionais é uma necessidade imperiosa, pois o que se assistiu nesta pandemia espelha a importância do conhecimento, do rápido diagnóstico e da resposta eficiente. É urgente melhorar a saúde da população e diminuir a mortalidade pela falta de assistência básica.

VIII. Conclusão

Este trabalho permitiu concluir que os fatores idade, duração de internamento, d-dímero, fadiga e enoxaparina, têm uma forte influência na probabilidade de óbito por COVID-19. Este estudo careceu de vários dados devido à falta de informação disponibilizada sobre os pacientes. Os dados epidemiológicos mostram que o vírus SARS-COV2 não teve um grande impacto na Guiné-Bissau, quer em número de casos, quer na mortalidade, que foi bastante reduzida. O nível da assistência sanitária do país poderá ter influenciado fortemente o diagnóstico e tratamento dos pacientes infetados, enviesando os dados.

Durante a pandemia foi comprovada, mais uma vez, a necessidade de melhorar os serviços hospitalares, tais como: a falta de cuidados intensivos (reflete a inadequação do serviço prestado); profissionais treinados (reflete pouca experiência em lidar com pacientes com necessidades terapêuticas complicadas); poucos laboratórios de testagem (diminui consideravelmente a capacidade de testagem); falta de meios de tratamento (por exemplo, oxigénio, que teve de ser adquirido por alguns familiares). Estas carências são mais acentuadas em regiões mais distantes do centro da cidade de Bissau. Estes e mais um conjunto de outros fatores poderão ter influenciado a mortalidade, mas a carência de informações torna difícil caracterizar a principal causa. Em suma, importa começar a trabalhar nas fragilidades que esta pandemia nos acentuou. É urgente investir na saúde para estarmos mais preparados para os próximos embates.

A mobilização monetária conseguida e disponibilizada neste combate teria muito mais efeito se fosse usada na melhoria dos serviços de saúde, uma vez que o impacto do elevado valor disponibilizado ao nível de assistência hospitalar para pacientes com COVID-19 foi, globalmente, muito limitado. Segundo os registos da COVID-19, a doença matou, em 2 anos, o que a malária mata num mês, o que mostra a importância de rever as prioridades e os métodos e definirmos novos objetivos.

É urgente a intervenção do governo na melhoria das condições hospitalares, pois muitos óbitos poderiam ser evitados. Recomenda-se a realização de um estudo mais aprofundado que fornecerá mais informações sobre fatores adicionais preditivos de mortalidade

IX. Referências Bibliográficas

1. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85-164. doi: 10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2. PMID: 22094080; PMCID: PMC7149603..
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Oct 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32150360..
3. Lima LNGC, Sousa MS, Lima KVB. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. *J Health Biol Sci.* 2020 J; 8(1):1-9.
4. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:44-48. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32171952; PMCID: PMC7102543.
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature.* 2020 Dec;588(7836):E6. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.
6. OMS. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. OMS; 2021.
7. Barata L. As Epidemias e as Pandemias na História da Humanidade. *News@fmul.* 2020. Acessado em: <https://www.medicina.ulisboa.pt/newsfmul-artigo/99/epidemias-e-pandemias-na-historia-da-humanidade>
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2021;323(11):1061-9.
9. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression

profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. 2020.

10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
11. Pomplun S. Targeting the SARS-CoV-2-spike protein: from antibodies to miniproteins and peptides. *RSC Med Chem*. 2020;12(2):197-202.
12. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-48.
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
14. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(2):441-55.
15. JohnsHopkins. Mortality Analyses - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center: @JohnsHopkins; 2022 [Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>].
16. Wingert A, Pillay J, Gates M, Guitard S, Rahman S, Beck A, et al. Risk factors for severity of COVID-19: a rapid review to inform vaccine prioritisation in Canada. *BMJ Open*. 2021;11(5):e044684.
17. Mohsin FM, Nahrin R, Tonmon TT, Nesa M, Tithy SA, Saha S, et al. Lifestyle and Comorbidity-Related Risk Factors of Severe and Critical COVID-19 Infection: A Comparative Study Among Survived COVID-19 Patients in Bangladesh. *Infect Drug Resist*. 2021;14:4057-66.
18. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, group CC-w, et al. Age-dependent

effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med.* 2020;26(8):1205-11.

19. Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):22777.

20. Paisagem RdvC-e. COVID-19 NMA 2022 [Available from: <https://covid-nma.com/vaccines/mapping/#void>].

21. Wibawa T. COVID-19 vaccine research and development: ethical issues. *Trop Med Int Health.* 2021;26(1):14-9.

22. Hu X, Hu C, Yang Y, Chen J, Zhong P, Wen Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for severity of COVID-19 outside Wuhan: a double-center retrospective cohort study of 213 cases in Hunan, China. *Therapeutic Advances in respiratory disease.* 2020;14:1-15.

23. Yan L, Zhang H-T, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. A machine learning-based model for survival prediction in patients with severe COVID-19 infection. *Europe PMC.* 2020.

24. Worldometer. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC 2021 [Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>].

25. Salyer SJ, Maeda J, Sembuche S, Kebede Y, Tshangela A, Moussif M, et al. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study. *Lancet.* 2021;397(10281):1265-75

26. Loembé MM, Tshangela A, Salyer SJ, Varma JK, Ouma AEO, Nkengasong JN. COVID-19 in Africa: the spread and response. *Nature medicine.* 2020;26(7):999-1003.

27. African.Union. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2021 [Available from:

<https://africacdc.org/covid-19/>.

28. OMS. COVAX – Wikipédia, a enciclopédia livre 2022 [Available from: <https://pt.wikipedia.org/wiki/COVAX>].

29. COVAX – Wikipédia, a enciclopédia livre 2022 [Available from: https://pt.wikipedia.org/wiki/COVAX#cite_note-7].

30. Nações Unidas. OMS: África falha no objetivo global de vacinar 40% da população em 2021. Acessado em: <https://news.un.org/pt/story/2021/09/1763532>

31. Alto.Comissariado.da.COVID-19.Guiné-Bissau. Travar a propagação da infeção pelo vírus SARS-Cov-2, prevenir a mortalidade por COVID-19 . AC COVID-19. 2020. Acessado em: <https://accovid.com/index.php/2020/09/14/travar-a-propagacao-da-infecao-pelo-virus-sars-cov-2-prevenir-a-mortalidade-por-covid-19/>

32. Alto.Comissariado.da.COVID-19.Guiné-Bissau. Painel de visualização de dados da COVID-19s/d [Available from: <https://dadosbissau.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/85cd1b7a80b94c4dbc32302006374a83>].

33. Ac C. Boletim_Epidemiológico_Semanal_COVID_Nr_71_Semana 1 2021 2022 [Available from: https://www.accovid-gw.org//post/boletim_epidemiológico_semanal_covid_nr_71_semana-1-2021].

34. UNDP. Human Development Report 2019. New York: United Nations Development Programme; 2020.

35. Ministério.da.Saúde.Pública. Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário 2018-2022. Bissau: Ministério da Saúde Pública, República da Guiné-Bissau; 2018.

36. Alizadehsani R, Zahra Alizadeh Sani, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, Abedini N, et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. Journal of Medical Virology. 2021;93(4):2307-20.

37. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
38. Teste qui-quadrado de Pearson – Wikipédia, a enciclopédia livre 2022 [Available from: https://pt.wikipedia.org/wiki/Teste_qui-quadrado_de_Pearson].
39. Campbell I. Chi-squared and Fisher-Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. *Stat Med*. 2007;26(19):3661-75.
40. Regressão logística – Wikipédia, a enciclopédia livre 2022 [Available from: https://pt.wikipedia.org/wiki/Regress%C3%A3o_log%C3%ADstica].
41. Zhao Z, Li X, Liu F, Zhu G, Ma C, Wang L. Prediction of the COVID-19 spread in African countries and implications for prevention and control: A case study in South Africa, Egypt, Algeria, Nigeria, Senegal and Kenya. *Sci Total Environ*. 2020;729:138959.
42. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2029058.
43. 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*. 2020;395(10223):497-506.
44. Mohammed M, Muhammad S, Mohammed FZ, Mustapha S, Sha'aban A, Sani NY, et al. Risk Factors Associated with Mortality Among Patients with Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Africa. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2021;8(5):1267-72.
45. Hong KH, Choi JP, Hong SH, Lee J, Kwon JS, Kim SM, et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax*. 2018;73(3):286-9.

46. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. Clin Infect Dis. 2005;41 Suppl 7(Supplement_7):S504-12.
47. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. Crit Care. 2020;24(1):108.
48. globalhealth. COVID19 Mortes por sexo 2022 [Available from: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/the-data-tracker/?explore=variable&variable=Deaths>].
49. Ranjan J, Ravindra A, Mishra B. Gender and genetic factors impacting COVID-19 severity. J Family Med Prim Care. 2021;10(11):3956-63.
50. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Front Public Health. 2020;8:152.
51. White A. Men and COVID-19: the aftermath. Postgrad Med. 2020;132(sup4):18-27.
52. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS One. 2020;15(11):e0241955.
53. Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. Managing COVID-19 in Low- and Middle-Income Countries. JAMA. 2020;323(16):1549-50.
54. Touray S, Sanyang B, Zandrow G, Dibba F, Fadera K, Kanteh E, et al. An assessment of critical care capacity in the Gambia. J Crit Care. 2018;47:245-53.
55. Zawawi A, Alghanmi M, Alsaady I, Gattan H, Zakai H, Couper K. The impact of COVID-19 pandemic on malaria elimination. Parasite Epidemiol Control. 2020;11:e00187.
56. Ajayi IO, Ajumobi OO, Falade C. Malaria and COVID-19: commonalities,

intersections and implications for sustaining malaria control. *Pan Afr Med J.* 2020;37(Suppl 1):1.

57. Osei SA, Biney RP, Anning AS, Nortey LN, Gharthey-Kwansah G. Low incidence of COVID-19 case severity and mortality in Africa; Could malaria co-infection provide the missing link? *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):78.

58. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *The Lancet Microbe.* 2020;1(1).

59. Uwishema O, Adanur I, Babatunde AO, Hasan MM, Elmahi OKO, Olajumoke KB, et al. Viral infections amidst COVID-19 in Africa: Implications and recommendations. *J Med Virol.* 2021;93(12):6798-802.

60. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1691-9.

61. Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-6.

Anexos

Anexo I – Aprovação do Comité



Comité Nacional de Ética em Pesquisa na Saúde

Nº Refª 043 /CNES/INASA/2021

Bissau, 07 de Outubro de 2021

Ao

Sr. Bernardino Silva Semedo

Tlm: + 351 964 990 263

Email: semedosilva77@gmail.com; a21001083@ihmt.unl.com

ASSUNTO: Aprovação do Protocolo de Pesquisa

Com os melhores cumprimentos.

O Comité Nacional de Ética em Pesquisa na Saúde (CNEPS) reunido na sua terceira sessão extraordinária no dia 06 de outubro de 2021 analisou um protocolo do estudo sob o título "**Fatores de Risco de Mortalidade por COVID-19**", que lhe foi re-submetido para apreciação e deliberação.

Para aprovação do protocolo, o coletivo havia solicitado ao responsável do estudo que procedera algumas correções do protocolo original submetido.

Após uma sucinta e minuciosa análise, o coletivo entendeu validar as correções realizadas e demais argumentos apresentados, pelo que por consenso decidiu-se pela sua autorização.

Ainda assim, o coletivo adverte ao responsável do estudo que espera receber as informações preliminares (seguimento na base de relatórios) sobre o evoluir da implementação do protocolo de pesquisa ora validado.

~~Aceite os protestos~~ da nossa elevada consideração.

O Presidente

Dr. Cunhate Na Bangna

