



## Prevalência de coinfeção bacteriana em pacientes hospitalizados por COVID-19 em Unidade De Terapia Intensiva do Hospital Municipal Universitário de Rio Verde-GO

Ana Paula Alves Gouveia<sup>1</sup>, Bruno Santos Rodrigues<sup>2</sup>, Sthefani Kangerski<sup>2</sup>, Fábio Vieira de Andrade Borges<sup>3</sup>, Vanessa Barbosa de Moraes Thompson<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de medicina, Universidade de Rio Verde. Aluna de iniciação científica – PIVIC. E-mail: apalvesgouveia@gmail.com

<sup>2</sup> Graduandos do curso de medicina, Universidade de Rio Verde.

<sup>3</sup> Professor Adjunto da Universidade de Rio Verde

<sup>4</sup> Orientadora, Prof<sup>ª</sup> Adjunto III da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde. E-mail: vanessathompson@univ.edu.br

### Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

### Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

### Editor Geral:

Prof. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada

### Editores de Seção:

Profa. Dra. Ana Paula Fontana

Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Pra. Dra. Muriel Amaral Jacob

Prof. Dr. Matheus de Freitas Souza

Prof. Dr. Warley Augusto Pereira

### Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/CNPq 2022-2023

**Resumo:** As infecções hospitalares apresentaram-se como importante agravante durante a pandemia da COVID-19 por estarem intimamente relacionadas a maiores índices de mortalidade e aumento do tempo de internação. O SARS-CoV-2 associado a altas taxas de internações hospitalares, deficiências imunológicas em pacientes acometidos e a exposição a possíveis infecções bacterianas nosocomiais culminaram em complicações nos quadros clínicos e maior tempo de internação. Deste modo, o objetivo deste trabalho foi apresentar a prevalência de infecção bacteriana durante o período de internação por SARS-CoV-2 em Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal Universitário de Rio Verde – GO, estabelecendo as possíveis relações da coinfeção. Os dados correspondem aos meses de abril/2020 a abril/2021, colhidos por meio de análise de prontuários e tabulação nos Programas *Microsoft Excel* e *Minitab*. Foram analisados 1032 prontuários, dentre os quais 421 pacientes apresentaram resultados positivos para infecção associada ao SARS-Cov-2, com prevalência de 40,8% ( $IC_{95\%} = 37,8\% - 43,8\%$ ). Referente aos sítios de infecção, houve predominantemente, infecções de vias aéreas, responsáveis por causar pneumonia associada a ventilação (PAV), infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) e infecção de vias urinárias (ITU). Dentre os microrganismos isolados 32 espécies foram observadas, sendo os principais *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus coagulase* negativo. Infecções fúngicas também foram observadas e estão entre os principais microrganismos envolvidos, a exemplo da *Candida albicans*. Dessa forma, observa-se expressiva relação entre SARS-Cov-2 e infecções bacterianas, o que contribui com longos períodos de internação, maiores desafios



no manejo clínico e maior mortalidade nos pacientes acometidos.

**Palavras-Chave:** Infecções bacterianas. Pandemia. SARS-CoV-2.

***Prevalence of bacterial coinfection in patients hospitalized for COVID-19 in the Intensive Care Unit of the Municipal University Hospital of Rio Verde-GO***

**Abstract:** Hospital-acquired infections have emerged as a significant complicating factor during the COVID-19 pandemic due to their close association with higher mortality rates and prolonged hospital stays. The SARS-CoV-2 virus, coupled with high hospitalization rates, immunological deficiencies in affected patients, and exposure to potential nosocomial bacterial infections, has led to complications in clinical cases and extended hospitalization periods. Thus, the objective of this study was to present the prevalence of bacterial infection during the hospitalization period for SARS-CoV-2 in the Intensive Care Unit of the Municipal University Hospital of Rio Verde-GO, establishing possible relationships with coinfection. The data correspond to the period from April 2020 to April 2021, collected through medical record analysis and tabulated using Microsoft Excel and Minitab software. A total of 1032 medical records were analyzed, among which 421 patients tested positive for SARS-CoV-2-associated infection, with a prevalence of 40.8% (95% CI = 37.8% - 43.8%). Regarding infection sites, predominantly, there were airway infections, responsible for causing ventilator-associated pneumonia (VAP), primary bloodstream infection (PBSI), and urinary tract infection (UTI). Among the isolated microorganisms, 32 species were observed, with the main ones being *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and coagulase-negative *Staphylococcus*. Fungal infections were also observed, with *Candida albicans*, for example, being among the primary microorganisms involved. Thus, a significant relationship between SARS-CoV-2 and bacterial infections is observed, contributing to longer hospitalization periods, greater clinical management challenges, and higher mortality rates in affected patients.

**Keywords:** Bacterial infection. Pandemic. SARS-CoV-2.

### Introdução

Atualmente, estima-se que existam milhões de microrganismos nos diversos sítios do organismo humano, o que representa uma proporção muito maior que o próprio número de células que compõem este mesmo organismo. Esta comunidade de microrganismos é definida como microbiota e é responsável por desempenhar funções importantes na saúde humana, como a digestão dos alimentos, indução a produção de vitaminas e a proteção do hospedeiro contra microrganismos patogênicos (Castillo; García; Cherem, 2018; Trabulsi; Alterthum, 2015).

Entretanto, a interação de hospedeiros e agentes infecciosos nem sempre tendem a estabelecer relações de comensalismo, saprofíticas ou de simbiose. Em situações em que o agente infeccioso, presente como microbiota ou mesmo no meio externo, assume um potencial patogênico ou encontra o hospedeiro com mecanismos de defesa comprometidos, esta relação passa a ser chamada parasitismo. Nestes casos, o microrganismo consegue invadir sítios incomuns, colonizar, proliferar, lesionar o hospedeiro e causar infecções (Goldman, 2014; Koneman, 2014). Dentre os principais microrganismos capazes de lesionar o organismo humano, estão listadas as bactérias extra e intracelulares, os vírus, fungos e os protozoários e parasitas pluricelulares (Salomão, 2017).

Neste cenário, em meados de dezembro de 2019, surge uma nova preocupação em meio as autoridades de saúde no mundo todo, a infecção viral por SARS-CoV-2. Consolidada como uma pandemia, a doença é sustentada pela transmissão viral, até então pouco descrita, por gotículas de via aérea respiratória, ocorrendo transmissão pessoa a pessoa. Desde então, a China e o mundo têm relatado casos crescentes de doentes e mortos, à medida e proporção em que o vírus se difundiu em meio a população (OMS, 2020; Phelan, 2020).

O SARS-CoV-2 associado a altas taxas de internações hospitalares, a deficiências do sistema imunológico em pacientes acometidos, à exposição em ambientes hospitalares e a possíveis infecções bacterianas culminaram em complicações nos quadros clínicos, devido a infecções associadas de



SARS-CoV-2 e bactérias (Chen et al, 2020). As infecções nosocomiais bacterianas são complicações comuns em pacientes admitidos em Unidades de Terapias Intensivas (UTI), problema também expressivo em pacientes hospitalizados por COVID-19 (Bardi et al, 2021), evidenciando a importância do diagnóstico precoce das infecções bacterianas nestas condições (Cox et al, 2020).

Deste modo, o objetivo deste trabalho é apresentar a prevalência de pacientes que desenvolveram infecção bacteriana durante o período de internação em Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal Universitário de Rio Verde – GO (HMURV), estabelecendo as possíveis relações da coinfeção.

### Material e Métodos

Trata-se de estudo de campo retrospectivo, descritivo e transversal, que permitiu contabilizar os pacientes hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal Universitário de Rio Verde (HMURV), GO e, de igual modo, quantificar quantos destes desenvolveram alguma infecção bacteriana conjunta. Os dados obtidos são referentes aos meses de abril de 2020 a abril de 2021.

A presente pesquisa foi protocolada na Pró-reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade de Rio Verde – UNIRV. Obedecendo às normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) a pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIRV, deferido com número de protocolo CAAE 59094722.1.0000.5077, obtendo a aprovação dos procedimentos adotados visando a proteção do sujeito da pesquisa.

Também foi solicitada a autorização da coordenadora do Núcleo de Qualidade e Educação Permanente, juntamente com o diretor administrativo e o diretor de enfermagem do HMURV. Além disso, foram solicitados um termo de autorização para pesquisa em prontuário clínico e de autorização e compromisso da instituição coparticipante para uso de dados. Por fim, os pesquisadores assinaram um termo de compromisso para uso de dados.

Após as devidas aprovações a pesquisa foi iniciada em agosto de 2022 e os dados foram coletados por meio da análise de prontuários da UTI e relatórios do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar. A coleta ocorreu semanalmente em horário comercial na instituição de saúde em questão. As variáveis observadas e contabilizadas na análise foram: número do prontuário, sexo, idade, diagnóstico de infecção bacteriana, meios diagnósticos utilizados, microrganismo (s) isolado (s), sítios de infecção e tempo de internação. Os prontuários analisados corresponderam ao período previamente estabelecido e foram inclusos nesta pesquisa todos os prontuários de pacientes internados por COVID-19 na UTI e excluídos os prontuários de pacientes sem diagnóstico de COVID-19.

De acordo com os princípios éticos que norteiam a pesquisa envolvendo seres humanos, será garantido o anonimato da identidade das pessoas envolvidas e o sigilo, pois os mesmos não foram identificados nominalmente sendo utilizados apenas números sequenciais nos instrumentos de coleta dos dados, permitindo dessa forma manter o nome das participantes protegidos e os dados serão de acesso exclusivo dos pesquisadores. Dessa forma, todas as informações coletadas neste estudo, a fim de obter o sigilo dos mesmos, serão armazenados pelos pesquisadores responsáveis por 5 anos em local sigiloso e seguro, onde somente os pesquisadores terão acesso aos dados obtidos, sendo considerado apenas o conjunto dos dados analisados referentes à pesquisa para fins de publicação, e após este período serão incinerados.

A inspeção dos dados acontecerá por meio de uma análise estatística na qual as variáveis serão numéricas e expressas em porcentagens (%), eles serão tabulados, utilizando planilhas do programa *Microsoft Excel*. Posteriormente, serão observados através da estatística descritiva, tais como: construção de tabelas e gráficos, e analisados por meio da estatística inferencial.

### Resultados e Discussão

Ao todo foram analisados 1032 prontuários e, dentre estes, 421 pacientes apresentaram resultados de culturas e/ou outros métodos de investigação positivos para infecção associada ao SARS-Cov-2. Baseado nestes dados, a análise apontou que 40,8% ( $IC_{95\%} = 37,8\% - 43,8\%$ ) dos pacientes hospitalizados com COVID-19 na Unidade de Terapia Intensiva do HMURV apresentaram quadros de infecção bacteriana e/ou fúngicas associadas. Além disso, visto que diversos pacientes apresentaram mais de um episódio de quadro infeccioso, foram totalizadas 567 culturas positivas para bactérias ou fungos. Valor este, utilizado para contabilizar as prevalências de sítios de infecção acometidos e microrganismos isolados.



Segundo pesquisa realizada por Lansbury (2020), 7% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam coinfeção bacteriana, aumentando para 14% quando a abordagem é feita somente com pacientes em UTI (Lansbury et al, 2020). Tanto os estudos de Rawson et al. (2020), quanto os de Feldman e Anderson (2021), sugerem que cerca de 8% dos pacientes acometidos por COVID-19 apresentam, concomitantemente, outros patógenos, em especial, naqueles mais gravemente acometidos (Feldman; Anderson, 2021; Rawson et al, 2020).

Kwon et al. (2020) apontou que os índices de infecções associadas variam entre 10% e 30% e podem estar ainda maiores se avaliados em UTIs e pacientes com evoluções graves (Kwon et al, 2020). Uma análise realizada por Davies-Bolorunduro et al. (2022) com pacientes na Nigéria, apontou prevalência de coinfeção bacteriana em 55,3% dos pacientes com COVID-19 (Davies-Bolorunduro et al, 2022). Dados equiparados às altas prevalências apontadas neste estudo.

Estudos apontam que os principais fatores de risco para o desenvolvimento do SARS-CoV-2 são idade avançada, doenças de base, como hipertensão, diabetes (Bardi et al, 2021), obesidade, doenças respiratórias, insuficiência cardíaca e uso de imunossupressores e corticoides (Ghanei et al, 2021). Dessa forma, tais fatores podem contribuir para quadros graves da doença e, consequentemente, com o aparecimento das infecções associadas, sejam elas coinfeções ou superinfecções.

Dados publicados pelo Boletim de Segurança de Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde do ano de 2019, demonstram que a incidência de infecções notificadas em UTIs de 1722 serviços nacionais cadastrados foi de 5,75% em 2012 e de 3,92% em 2019, com queda de incidência persistente entre estes anos. Dentre os sítios de infecção mais acometidos estão as infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS), infecções do trato urinário (ITU) e pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV). Ademais, o boletim expõe os principais microrganismos isolados, como os gram-negativos: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* e *Proteus spp.*, e dentre os gram-positivos: *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. As incidências dos microrganismos variam a depender do sítio de infecção, bem como dos seus perfis de resistência (ANVISA, 2019).

Corroborando com os dados apresentados pela ANVISA (2019), os sítios de infecção bacteriana associados ao SARS-Cov-2 encontrados no presente estudo, foram vias aéreas, responsáveis por causar pneumonia associada a ventilação (PAV) em pacientes com intubação orotraqueal ou traqueostomia; infecção primária de corrente sanguínea (IPCS), isolados microrganismos a partir de amostras de hemocultura e/ou cateter; e infecção de vias urinárias (ITU), diagnosticadas a partir de amostras de urina. Dessa forma, do total de 567 culturas positivas, 145 foram para ITU, 281 para PAV e 137 para IPSC, com prevalências de 25,57% ( $IC_{95\%} = 21,98\% - 29,16\%$ ), 49,56% ( $IC_{95\%} = 45,44\% - 53,67\%$ ) e 24,16% ( $IC_{95\%} = 20,64\% - 27,69\%$ ), respectivamente. Contudo, 4 dos 567 casos não foram possíveis a identificação do sítio infeccioso, com prevalência de 0,71% ( $IC_{95\%} = 0,02\% - 1,39\%$ ).

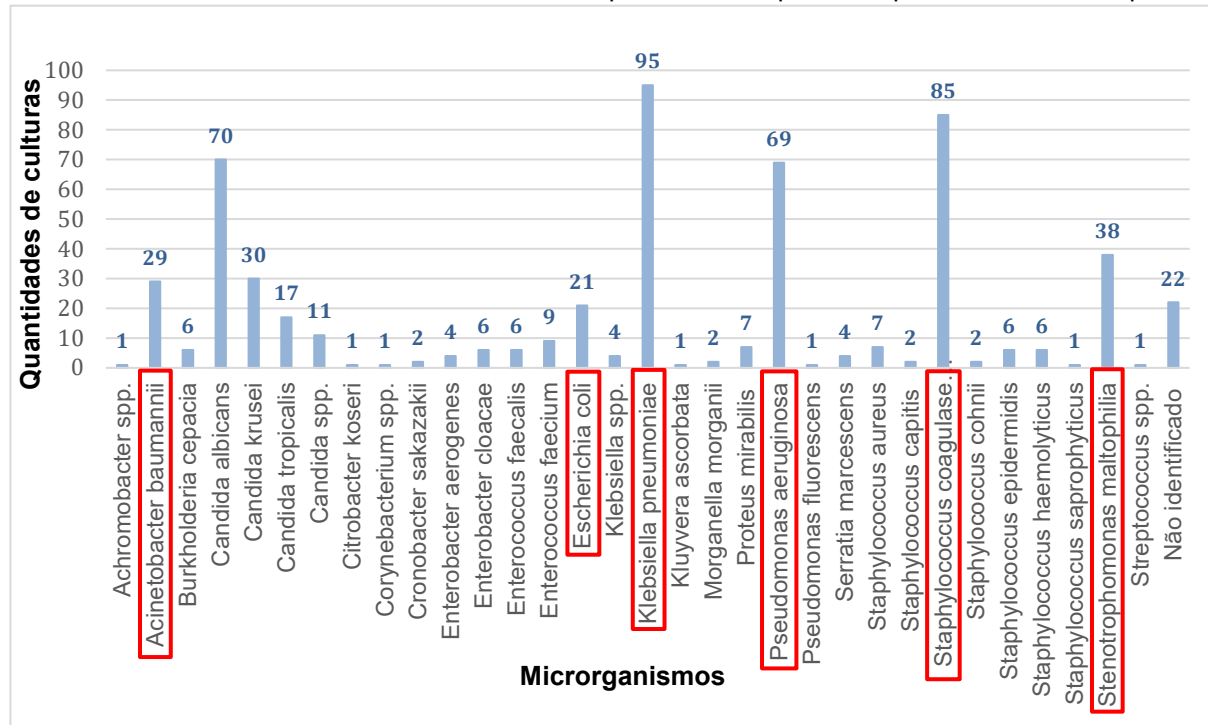
Dentre os microrganismos isolados, ao todo, foram observadas 32 espécies, todas apresentadas no gráfico 1. Destes, destacam-se *Klebsiella pneumoniae* ( $P = 16,75\%$ ;  $IC_{95\%} = 13,68\% - 19,83\%$ ), *Pseudomonas aeruginosa* ( $P = 12,17\%$ ;  $IC_{95\%} = 9,48\% - 14,86\%$ ), *Staphylococcus coagulase negativo* ( $P = 14,99\%$ ;  $IC_{95\%} = 12,05\% - 17,93\%$ ), *Acinetobacter baumannii* ( $P = 5,11\%$ ;  $IC_{95\%} = 3,30\% - 6,93\%$ ), *Stenotrophomonas maltophilia* ( $P = 6,70\%$ ;  $IC_{95\%} = 4,64\% - 8,76\%$ ) e *Escherichia coli* ( $P = 3,70\%$ ;  $IC_{95\%} = 2,15\% - 5,26\%$ ). Embora não faça parte do objetivo do trabalho, foram observadas infecções fúngicas com prevalência importante entre os principais microrganismos envolvidos, a exemplo da *Candida albicans* ( $P = 12,35\%$ ;  $IC_{95\%} = 9,64\% - 15,05\%$ ) e *Candida krusei* ( $P = 5,29\%$ ;  $IC_{95\%} = 3,45\% - 7,13\%$ ).

A análise da literatura em geral, mostra que as taxas de infecções bacterianas e fúngicas em pacientes hospitalizados por COVID-19 foram variáveis. Neste viés, duas condições inerentes podem estar intimamente relacionadas a tais dados. A priori, as baixas amostragens, devido à dificuldade de obtenção de amostras viáveis e em tempo oportuno, podem ter influenciado nos diagnósticos e, consequentemente, nas subnotificações. Por conseguinte, a elevada proporção do uso de terapia antimicrobiana empírica, mesmo em pacientes não comprovadamente infectados, podem ter impactado nos dados da coinfeção ou mesmo, mascarado os resultados nos métodos diagnósticos.

Apesar das incidências variáveis, alguns autores apontam a íntima relação da coinfeção a quadros mais graves e com maiores índices de mortalidade, levando-se em consideração que as infecções bacterianas aumentam, consideravelmente, o tempo de internação e dificultam o tratamento

(Bardi et al, 2021; Chen et al, 2020; Cox et al, 2020; Shafran et al, 2021). Nos estudos de Zhou et al. (2020) a complicação mais frequente foi sepse, seguida de insuficiência respiratória, síndrome da deficiência respiratória aguda, insuficiência cardíaca e choque séptico. Também aponta que 50% dos óbitos apresentou infecção secundária, e pneumonia associada à ventilação mecânica ocorreu em 31% dos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (Zhou et al, 2020).

Uma das razões que despertaram a preocupação quanto ao diagnóstico precoce das coinfeções foi o uso indiscriminado de antibióticos de maneira empírica e como terapias experimentais, recomendado no tratamento da COVID-19, o que contribui para o aparecimento de cepas de



microrganismos multirresistentes (Lansbury et al, 2020; Rawson et al, 2020; Feldman; Anderson, 2021).

**Gráfico 1 - Microrganismos isolados**

Fonte – Dados colhidos no Hospital Municipal Universitário de Rio Verde

### Conclusão

A literatura atual aponta que as infecções bacterianas secundárias são causas comuns de complicações das doenças virais, em especial, as respiratórias. Dessa forma, a identificação precoce de quadros de infecção bacteriana associada à doença COVID-19 permite adequada terapêutica e melhores prognósticos para os quadros, em geral.

Com base nos resultados apresentados no presente estudo, conclui-se, portanto, que os prolongados tempos de internação, as deficiências imunológicas causadas pelo vírus, bem como a necessidade de correção das falhas orgânicas, como a necessidade do uso de ventilação mecânica, contribuíram para maiores prevalências de infecções nosocomiais.

Em se tratando de microrganismos e sítios mais prevalentes de infecção, o estudo corrobora com os dados apresentados na literatura, em que bactérias são mais prevalentes que fungos e vírus nas associações com o SARS-Cov-2 e os sítios de infecção comuns são vias aéreas, corrente sanguínea e trato urinário. Até o momento, pouco se sabe sobre o impacto do tratamento da COVID-19 no aparecimento de bactérias multirresistentes, sendo o uso indiscriminado de antibióticos o fator mais importante.



### Agradecimentos

Ao Programa de Iniciação Científica (PIVIC/PIBIC) pelo trabalho de incentivo à discentes e docentes relacionado a atividades de pesquisas, o que muito contribui com a formação acadêmica e profissional, bem como, engrandece as diversas linhas de estudo dentro da universidade e para a sociedade científica, em geral.

### Referências Bibliográficas

BARDI, T. et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**. Europa, v. 40, p. 495–502, 2021.

BRASIL. ANVISA. **Boletim de Segurança de Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: avaliação dos indicadores nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde e resistência microbiana**. 2019. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiZjQ5ZDhjZmEtNDdhOC00MDk3LWFiNDtNzgzOjMmE4MmE2MjhlIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9&pageName=ReportSectionac5c0437dbe709793b4b>>. Acesso: 9 de abril de 2023.

CASTILLO, M. C. M.; GARCÍA, J. V.; CHEREM, J. H. Microbioma humano. **Revista de la Facultad de Medicina**. Ciudad de México, v. 61, n.6, nov/dic. 2018.

CHEN, X. et al. “The microbial coinfection in COVID-19.” **Applied microbiology and biotechnology**. v. 104, n. 18, p. 7777-7785, 2020.

COX, M. J. et al. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. **The Lancet Microbe**. Birmingham, v. 1, n. 1, may, 2020.

DAVIES-BOLORUNDURO, O. F. et al. Evaluation of respiratory tract bacterial co-infections in SARS-CoV-2 patients with mild or asymptomatic infection in Lagos, Nigeria. **Bull Natl Res Cent**. V.46, n. 1, p. 115, 2022.

FELDMAN, C.; ANDERSON, R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. **Pneumonia**. vol. 13, n. 5, apr. 2021.

GHANEI, M. et al. The risk factors and related hospitalizations for cases with positive and negative COVID-19 tests: A case-control study. **International Immunopharmacology**. v. 98, n. 107894, sep, 2021.

GOLDMAN, L.; SCHAFFER, A. **Goldman Cecil Medicina**. 24. ed. Saunders Elsevier, 2014.

KONEMAN, E. et al. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

KWON, W. J. et al. Superinfections and Coinfections in COVID-19. **MedPage Today**. 2020. Disponível em: <<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/86192>>. Acesso: 12 de abril de 2023.

LANSBURY, L. et al. “Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.” **The Journal of infection**. v. 81, n. 2, p. 266-275, may, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório da situação do novo coronavírus (nCoV2019)**. Janeiro de 2020. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200128-sitrep-8-ncovcleared.pdf?sfvrsn=8b671ce5\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200128-sitrep-8-ncovcleared.pdf?sfvrsn=8b671ce5_2)>. Acesso: 18 de março de 2022.

PHELAN, A. L.; KATZ, R.; GOSTIN, L. O. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. **JAMA**. v. 323, n. 8, p. 709-710, 2020.

RAWSON, T. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clinical Infectious Diseases**. v. 71, n. 9, p. 2459–2468, nov, 2020.

SALOMÃO, R. **Infectologia: Bases clínicas e tratamento**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.



SHAFRAN, N. et al. Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. **Scientific Reports**. v. 11, n 12703, jun, 2021.

TRABULSI, Luiz R.; ALTERTHUM, Flavio. **Microbiologia**. 6 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**. v. 395, p. 1054-1062, mar, 2020.