

Relato de Caso

# Destacando brevemente algumas evidências não observadas em dois pacientes com COVID-19 e comorbidades

Abdullah <sup>1</sup>, Muhammad Salman <sup>1,2</sup>, Sher Ali <sup>3</sup>, Riaz Muhammad <sup>1</sup>, Aiman Waheed <sup>4</sup>, Muddasir Khan <sup>4</sup>, Sana Ullah<sup>3</sup>, Carlos Augusto Fernandes de Oliveira <sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Health and Biological Sciences, Abasyn University Peshawar, Pakistan.

<sup>2</sup> Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

<sup>3</sup> Department of Food Engineering, School of Animal Science and Food Engineering, University of São Paulo, Pirassununga, SP, Brazil.

<sup>4</sup> Centre of Biotechnology and Microbiology, University of Peshawar, Pakistan.

\* Correspondência: carlosaf@usp.br.

**Citação:** Abdullah, Salman M, Ali S, Muhammad R, Waheed A, Khan M, Ullah S, Oliveira CAF. Destacando brevemente algumas evidências não observadas em dois pacientes com COVID-19 e comorbidades. Brazilian Journal of Case Reports. 2025 Jan-Dec;05(1):bjcr16.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcr16>

Recebido: 18 Junho 2024

Aceito: 12 Agosto 2024

Publicado: 14 Agosto 2024



**Copyright:** This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

**Resumo:** Nos últimos anos, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) causou significativa morbidade e mortalidade em todo o mundo. As comorbidades impactaram negativamente a pandemia da doença por coronavírus 2019 (COVID-19). Este relato de caso discute os dados de dois indivíduos falecidos com COVID-19 e histórico prévio de infecções crônicas no Paquistão. A positividade para COVID-19 dos pacientes foi confirmada por RT-PCR logo no início da hospitalização. Da mesma forma, os pacientes foram submetidos a radiografia de tórax, que revelou pneumonia por COVID-19 com derrame pleural no pulmão esquerdo. Todos os parâmetros laboratoriais, incluindo biomarcadores hematológicos (por exemplo, contagem total de leucócitos e hematócrito) e inflamatórios (por exemplo, proteína C-reativa, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, D-dímero e ferritina sérica) dos indivíduos falecidos estavam altamente anormais desde o primeiro dia. Choque séptico, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia e leucocitose foram evidentes em ambos os casos. Apesar de receberem tratamentos completos, as condições dos pacientes deterioraram rapidamente, restando CO<sub>2</sub> com baixa saturação de oxigênio. A pressão arterial e a saturação de oxigênio caíram acentuadamente, evoluindo para parada cardiorrespiratória nas fases finais em ambos os casos. Esses achados confirmam o impacto das comorbidades na gravidade da COVID-19, com base em mudanças notáveis nos parâmetros laboratoriais. O relatório atual sugere monitoramento extensivo de indivíduos com comorbidades e COVID-19 para reduzir a morbidade e mortalidade.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; COVID-19; Comorbidades; Achados laboratoriais; Curso clínico; Mortalidade.

## 1. Introdução

A pandemia do COVID-19 foi causada pelo SARS-CoV-2, infectando populações humanas de todas as idades, grupos, etnias e gêneros. A manifestação clínica da COVID-19 varia desde um resfriado comum até doenças graves, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-A), pneumonia, falência de órgãos e até morte. A progressão e a gravidade da COVID-19 são significativamente influenciadas pelas comorbidades dos indivíduos infectados [1]. Atualmente, a

Organização Mundial da Saúde (OMS) confirmou 775,55 milhões de casos positivos e 7,05 milhões de mortes em todo o mundo [2].

Os riscos associados à COVID-19 dependem principalmente da idade e do histórico de saúde pré-existente dos pacientes. As condições crônicas de saúde ou comorbidades de pacientes idosos, como hipertensão, doença renal crônica (DRC), doenças cardiovasculares (DCV), lesão hepática, diabetes mellitus (DM) e doenças pulmonares, geralmente predisõem a consequências graves e fatais [3]. Em linha com as coinfeções, estudos mostram que 20-50% dos pacientes com COVID-19 estão expostos a pelo menos uma comorbidade. As comorbidades mais prevalentes são DM (10-20%) e hipertensão (10-15%) entre a população, compreendendo aproximadamente 7-40% de todas as doenças relatadas [4-7]. Da mesma forma, a morbidade e a mortalidade de indivíduos com hepatite C crônica (HCV) foram significativamente acentuadas junto com a pandemia de COVID-19 [8, 9].

Aqui, relatamos dados sobre dois pacientes comorbidos com COVID-19 falecidos, como caso I e II. Estes dois casos são estudos críticos de acompanhamento entre 11 pacientes em nível de doença grave, conforme relatado em nossa pesquisa anterior [10]. No caso I, o paciente apresentava HCV crônica, enquanto no caso II, a avaliação dos dados indicou que o paciente havia sofrido anteriormente de DRC, hipertensão e DM tipo 2 (DMT-2).

## 2. Relato de Caso

### 2.1 Caso I

Um homem de 48 anos foi internado no hospital Northwest em Peshawar, Paquistão, em 15 de agosto de 2021, com histórico de HCV crônica. O paciente apresentava vários sinais e sintomas de febre (38 °C por 12 dias), tosse seca, congestão torácica (9 dias) e falta de ar (SOB por 3 dias). Este indivíduo havia sido vacinado previamente com a vacina COVID-19 da Moderna e, no primeiro dia de internação, sua saturação de oxigênio era de 75%. Assim, o paciente foi imediatamente mantido em pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) na configuração máxima (PO<sub>2</sub> 70,9 mmHg e PCO<sub>2</sub> 30,6 mmHg). No entanto, a manutenção da saturação de oxigênio foi de até 90 no CPAP. A análise do swab nasofaríngeo por RT-PCR testou positivo para COVID-19. Além disso, a radiografia de tórax demonstrou pneumonia por COVID-19 no pulmão esquerdo e linfadenopatia, conforme mostrado na Figura 1a.

Foi observado um aumento persistente nos neutrófilos e uma diminuição nas contagens diferenciais de linfócitos, enquanto as contagens de monócitos e eosinófilos permaneceram normais. A contagem de plaquetas (PLT) diminuiu, indicando trombocitopenia do quarto ao nono dia do curso clínico. Os níveis de biomarcadores inflamatórios indicaram hiperinflação, com aumento da ferritina sérica (Fer), lactato desidrogenase (LDH), proteína C-reativa (CRP), D-dímero, tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) e troponina-I. Da mesma forma, a hiperlactatemia (nível elevado de lactato no sangue) foi observada no quarto, oitavo e nono dia de hospitalização.

**Tabela 1.** Dados hematológicos e ventilatórios do caso I.

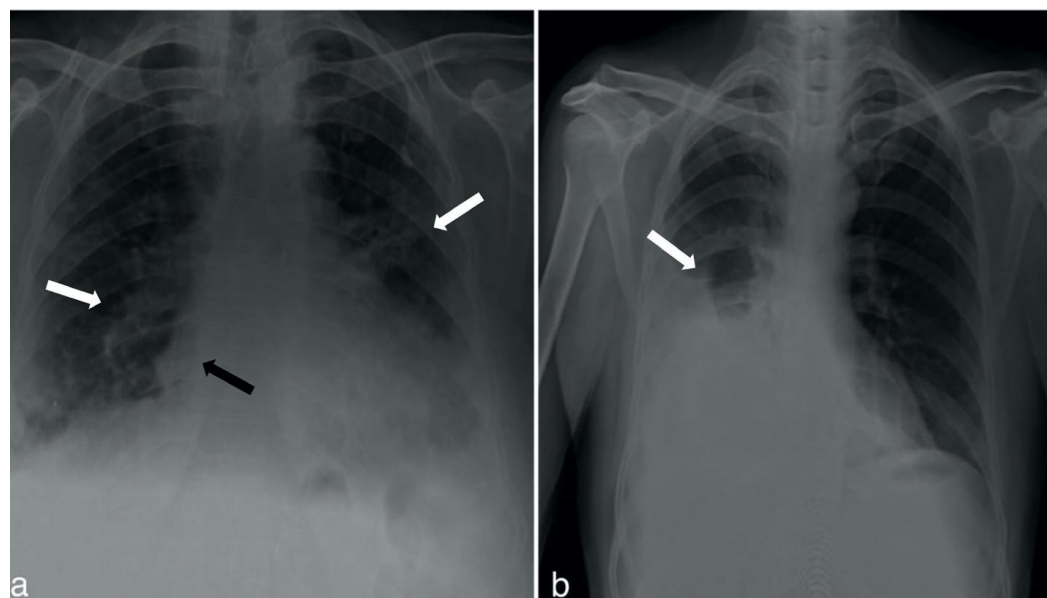
Dia	HCT (%)	PLT (x10 <sup>9</sup> /L)	N (%)	L (%)	M (%)	E (%)	TLC (x 10 <sup>9</sup> /L)	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	PO <sub>2</sub> (mmHg)
1	50.8	227	88	4	7	1	18,2	30.6	70.0
2	49.5	210	90	5	4	1	19,4	40.8	88.0
3	50.4	168	87	4	8	1	20,4	41.8	76.0
4	50.1	120	90	6	4	1	20,5	50.9	72.0
5	50.0	107	91	4	5	1	18,2	66.8	67.0
6	42.0	107	94	1	3	2	19,4	78.9	56.0

7	50.0	100	93	2	3	3	20,4	76.1	54.7
8	54.0	70	93	2	2	2	22,5	87.5	59.1
9	59.0	65	93	2	3	3	32,4	91.1	42.0
Média	50.64	130.4	91	3.33	4.33	1.66	21,266	-	-

Dia	Fer (ng/mL)	Dd (ng/mL)	ALT (mg/dL)	ALP (mg/dL)	Lac (mg/dL)	LDH (IU/L)	CRP (mg/dL)	Cre (mg/dL)	Trop-I (ng/mL)	PT	APTT	Ureia (mg/dL)
1	1,120	4,250	170	80	-	567	58	0.5	36.0	14.1/10	31.4/30	45
2	-	-	200	110	-	636	66	0.8	-	-	-	58
3	-	-	188	120	-	640	70	0.7	-	-	-	51
4	1,350	4,569	176	122	44.8	650	103	1.0	-	-	-	69
5	-	-	166	132	-	777	116	1.1	-	14.4/10	-	47
6	-	-	188	135	-	679	100	1.2	88.9	14.7	-	46
7	-	-	125	141	-	688	96	1.2	-	22.5/11	32/30	44
8	-	-	198	156	49.6	767	107	1.0	60.9	24.7/11	34.6/30	43
9	2,300	5,600	200	167	52.3	780	125	0.9	-	23/11	35/30	41
Média	1,590	4,806	180.1	129.2	48.9	687.1	93.48	0.99	61.93	18.4	33.25	49.33

HCT, hematócrito; PLT, plaquetas; N, neutrófilos; L, linfócitos; M, monócitos; E, eosinófilos; TLC, contagem total de leucócitos; PCO<sub>2</sub>, pressão parcial de dióxido de carbono; PO<sub>2</sub>, pressão parcial de oxigênio; Fer, ferritina; Dd, D-dímero; ALT, alanina aminotransferase; ALP, fosfatase alcalina; Lac, lactato; LDH, lactato desidrogenase; CRP, proteína C-reativa; Cre, creatinina; Trop-I, troponina-I; PT, tempo de protrombina; APTT, tempo de tromboplastina parcial ativada.

**Figura 1.** Representação de Raios-X de A. Caso I com pneumonia por COVID-19 nos pulmões esquerdo e direito (setas brancas), e o tamanho do coração está dentro do limite normal. O tecido mole perilar está denso, mostrando linfadenopatia (seta preta). A opacidade do espaço aéreo e intersticial pode ser vista ao longo do pulmão esquerdo e derrame (visão posterior-inferior). B. Caso II demonstrando pneumonia por COVID-19 no pulmão esquerdo (seta branca) e tamanho normal do coração.



Foi observado um aumento persistente nos neutrófilos e uma diminuição nas contagens diferenciais de linfócitos, enquanto as contagens de monócitos e eosinófilos permaneceram normais. A contagem de plaquetas (PLT) diminuiu, indicando trombocitopenia do quarto ao nono dia do curso clínico. Os níveis de biomarcadores inflamatórios indicaram hiperinflação, com aumento da ferritina sérica (Fer), lactato desidrogenase (LDH), proteína C-reativa (CRP), D-dímero, tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) e troponina-I. Da mesma forma, a hiperlactatemia (nível elevado de lactato no sangue) foi observada no quarto, oitavo e nono dia de hospitalização.

Vários medicamentos, como Septran DS (Co-trimoxazol), Rifaximina (Rifagut 550 mg) e diversos antibióticos, foram administrados desde a hospitalização. O paciente foi transferido para a unidade de terapia intensiva para suporte ventilatório no 7º dia. No 8º dia, o PCO<sub>2</sub> do paciente aumentou para 76,1 mmHg, contra uma PO<sub>2</sub> reduzida de 54,1 mmHg. Posteriormente, no 10º dia, devido à retenção de CO<sub>2</sub> (apesar da ventilação não invasiva), o paciente foi transferido para pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis (BIPAP). Neste mesmo dia, a pressão arterial e o nível de O<sub>2</sub> continuaram a cair, levando ao coma, parada cardiorrespiratória, insuficiência respiratória e, finalmente, à morte.

## 2.2 Caso II

Semelhante ao caso anterior, um homem de 49 anos com DMT-2, doença renal crônica (DRC), nefrectomia do rim esquerdo e hipertensão foi admitido no mesmo hospital em 11 de agosto de 2021. Este paciente apresentava tosse seca febril por uma semana e falta de ar por quatro dias antes da internação. O swab nasofaríngeo testou positivo para COVID-19, apesar de ter sido previamente vacinado com a vacina COVID-19 da SINO-VAC. A radiografia de tórax revelou pneumonia associada à COVID no pulmão esquerdo, com derrame nos lobos inferior e médio (ver Figura 1B). Foram prescritos ao paciente esteroides, anticoagulantes, antibióticos, inibidor da bomba de prótons (IBPs) e Lantus® (insulina glargina, 100 U/mL). Devido à baixa saturação de O<sub>2</sub> (60%), o paciente foi submetido à terapia com O<sub>2</sub> (CPAP). Apesar do tratamento completo, a condição do paciente piorou (choque séptico e parada respiratória), com aumento da necessidade de oxigênio e retenção de CO<sub>2</sub> diariamente. Ao mesmo tempo, a pressão arterial e a saturação de O<sub>2</sub> (10%) caíram substancialmente, necessitando de suporte inotrópico completo. No entanto, infelizmente, este paciente teve parada cardiorrespiratória, passando um dia na unidade de alta dependência (HDU) e 11 dias na UTI com ventilação mecânica.

O perfil sanguíneo de rotina adicional mostrou progressão de TLC ( $1,483 \times 10^9/L$ ) (desenvolvendo leucocitose) e uma diminuição na hemoglobina (12,3 mg/dL), conforme mostrado na Tabela 2. Foi observada uma progressão de polimorfos com diminuição da contagem diferencial de linfócitos, enquanto as contagens de monócitos e eosinófilos permaneceram normais durante toda a hospitalização. Assim como no caso I, o indivíduo falecido no caso II apresentou distúrbio de hipercoagulação, com valores elevados dos principais marcadores de coagulação, como PT, APTT e D-dímero.

## 3. Discussão

A SARS-CoV-2 altamente contagiosa tem sido a principal causa de morbidade e mortalidade global. A gravidade da COVID-19 varia de leve a moderada ou grave, podendo aumentar a taxa de mortalidade dependendo do histórico de saúde dos pacientes [11]. Neste estudo, relatamos os casos de dois indivíduos falecidos com COVID-19 e comorbidades preexistentes. No caso I, o paciente estava coinfestado com HCV crônica e apresentava níveis elevados de ALT, o que está de acordo com dados anteriores que indicam que altos parâmetros bioquímicos hepáticos estão associados à maior mortalidade (13%) de pacientes com COVID-19 [12]. Embora concentrações elevadas de ALT tenham sido relatadas em pacientes com COVID-19 não hepáticos [13,14], a gravidade dos parâmetros

bioquímicos hepáticos elevados, como ALT observada no caso I, correlacionou-se com o desfecho da COVID-19, conforme demonstrado em outros estudos [12].

**Tabela 2.** Dados hematológicos e ventilatórios do caso II.

Dia	HB	PLT (x10 <sup>9</sup> /L)	N (%)	L (%)	M (%)	E (%)	TLC (x10 <sup>9</sup> /L)	CRP (mg/L)	ALT (mg/dL)	LDH (IU/L)	Ureia (mg/dL)	Cre (mg/dL)	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	PO <sub>2</sub> (mmHg)
1	14.4	180	85	10	4.0	1,0	13,600	40	32	760	151	2.6	25.0	67.8
2	13.9	165	88	7	5.0	0	13,800	45	38	790	185	2.9	26.0	65.3
3	13.1	163	90	5	4.0	1.0	13,900	55	41	820	196	3.0	29.0	61.2
4	13.0	158	92	5	5.0	1.0	13,600	57	44	860	202	3.2	66.7	60.0
5	12.9	145	90	6	2.0	0	14,100	59	49	890	215	3.3	70.9	59.6
6	12.6	141	87	5	4.0	0.2	12,900	61	57	902	216	3.4	66.8	58.0
7	11.9	138	91	4	1.0	0.6	13,800	63	62	922	222	3.4	78.9	59.0
8	11.8	100	89	5	0.6	0	14,100	67	63	955	225	3.7	82.0	57.0
9	11.5	90	93	3	0.4	1.0	15,600	69	65	1,002	229	3.7	86.5	55.0
10	11.2	85	94	4	0.1	0.1	15,900	72	69	1,225	235	3.9	88.9	50.5
11	11.0	78	95	3	0.6	0.2	16,000	73	75	1,305	240	3.9	88.9	49.2
12	10.9	50	95	2	0	0	16,500	75	76	1,400	246	4.0	90.8	46.0
Mean	12.32	124.4	90.75	4.91	2.22	0.42	14,833	61.33	55.91	985.9	213.5	3.41	-	-

Dia	PT	APTT	RBS (mg/dL)	HbA1C	Fer (ng/mL)	Lac.	Dd (ng/mL)	Trop-I (ng/mL)
1	12.8/10	30/30	833	11.4	637	43.8	1,992	645.5
2	13/10	32/30	-	-	-	-	-	-
3	15/10	35/30	-	-	-	-	-	-
4	16/10	36/30	670	-	1,250	-	2,236	-
5	18/10	36/30	-	-	-	49.8	-	-
6	18/10	37/30	566	-	-	-	-	-
7	20/10	38/30	-	-	988	56.8	4,370	777.9
Mean	16.11	34.85	689.6	.	958.3		2,866	711.7

HB, hemoglobina; PLT, plaquetas; N, neutrófilos; L, linfócitos; TLC, contagem total de leucócitos; CRP, proteína C-reativa; ALT, alanina aminotransferase; LDH, lactato desidrogenase; Cre, creatinina; PCO<sub>2</sub>, pressão parcial de dióxido de carbono; PO<sub>2</sub>, pressão parcial de oxigênio; PT, tempo de protrombina; APTT, tempo de tromboplastina parcial ativada; RBS, glicemia aleatória; HbA1C, hemoglobina glicada; Fer, ferritina; Lac., lactato; Dd, D-dímero; Trop-I: troponina-I.

Os dados hematológicos do caso I também indicaram flutuações em certos parâmetros de coagulação envolvendo trombócitos (trombocitopenia), linfócitos (linfopenia), D-dímero, APTT e PT. Anormalidades nos marcadores de coagulação sanguínea têm um grande impacto na gravidade da COVID-19, indicando complicações de saúde graves em pacientes, como embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda, tromboembolismo arterial e coagulopatia induzida por sepse [15]. Além disso, o caso I apresentou valores alterados de TLC, LDH, CRP, troponina-I e ferritina sérica, que estão logicamente consistentes com alterações nos parâmetros hematológicos associados ao dano hepático em pacientes com HCV [16]. Com base nesses achados, hipotetizamos que a parada cardíaca no caso I pode ser atribuída ao aumento da ferritina, troponina-I,

leucocitose, linfopenia, trombocitopenia, sepse e vasopressores, conforme nossos achados estão em concordância com dados anteriores [17]. Isso também é apoiado pelo fato de que níveis mais elevados de troponina contribuem para a insuficiência cardíaca em indivíduos com HCV e que a infecção por HCV contribui significativamente para o distúrbio cardíaco [18,19].

O paciente II apresentava comorbidades de DRC e DMT-2, além de hipertensão, que, de acordo com relatos anteriores, podem duplicar o risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 [20,21]. Nesse caso, o indivíduo falecido apresentava níveis elevados de creatinina, ureia e D-dímero, semelhante aos dados relatados anteriormente em pacientes com comorbidades e COVID-19 [22]. O envolvimento dos rins afetados e células pré-infectadas tem um grande impacto na progressão da COVID-19. O receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) se liga fortemente a essas células pré-infectadas em pacientes com comorbidades, que têm uma taxa de expressão mais alta do que as células pulmonares, formando a ACE2 solúvel eliminada (sACE2). O aumento de sACE2 na superfície transmembranar do hospedeiro permite facilmente a entrada do SARS-CoV-2 [23], o que pode ter favorecido o desfecho rápido da COVID-19 no caso II. Além disso, o caso II também apresentou níveis elevados de glicemia aleatória (RBS, >800 mg/dL) e hemoglobina glicada (HbA1C, 11,4%), corroborando relatos anteriores sobre níveis elevados desses parâmetros em pacientes hospitalizados com COVID-19 [24]. Uma meta-análise de pacientes com comorbidades (n = 11.755) do Irã demonstrou a maior prevalência e taxa de mortalidade atribuída comparativamente aos pacientes diabéticos [20], o que é consistente com os dados relatados aqui no caso II.

Os valores elevados dos principais marcadores de coagulação, como PT, APTT e D-dímero nos casos I e II, estão de acordo com relatos anteriores que indicam que, em diferentes níveis de teste, os indicadores de coagulação também aumentaram em indivíduos falecidos [25]. A hipercoagulação é uma assinatura alarmante tanto para COVID-19 quanto para DMT-2, resultando em trombose vascular, incluindo parada cardíaca [26]. Em nossas observações, também notamos níveis elevados de lactato nos dois indivíduos falecidos. A sepse, que causa má perfusão tecidual, leva ao aumento dos níveis de lactato no sangue. Isso, por sua vez, pode resultar em hipoperfusão, hipóxia tecidual e necrose no tecido infectado, contribuindo, por fim, para taxas de mortalidade mais elevadas [27].

#### 4. Conclusões

Aqui, relatamos pacientes com COVID-19 e comorbidades de HCV (caso I), DRC, DMT-2 e hipertensão (caso II) que faleceram devido a parada cardíaca. Esses relatos de casos destacam as complicações graves em pacientes com comorbidades (por exemplo, HCV, DRC, diabetes e hipertensão) e COVID-19. Os relatos de casos descritos neste estudo também sugerem que os indivíduos falecidos podem ter adquirido uma síndrome inflamatória multissistêmica em adultos (MIS-A), pois apresentavam disfunção grave de órgãos (choque séptico, lesão hepática, parada cardíaca, etc.) e biomarcadores inflamatórios elevados (por exemplo, CRP, LDH, D-dímero, ferritina sérica, entre outros). Assim, as comorbidades associadas à COVID-19 podem trazer efeitos adversos dramáticos, ressaltando a necessidade de monitoramento extensivo de pacientes com comorbidades para reduzir a morbidade e mortalidade.

**Financiamento:** Os autores reconhecem sinceramente o generoso apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob a concessão nº 2022/03952-1.

**Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa:** O consentimento do paciente não é necessário, pois a identidade do paciente não é divulgada ou comprometida.

**Agradecimentos:** Agradecemos muito aos familiares dos pacientes falecidos por concederem permissão e consentirem em participar de toda a pesquisa.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referência

1. Marušić J, Hasković E, Mujezinović A, Dido V. Correlation of pre-existing comorbidities with disease severity in individuals infected with SARS-COV-2 virus. *BMC Public Health*. 2024 Apr 24;1053. doi: 10.1186/s12889-024-18457-2.
2. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. Date accessed: 13/06/2024. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
3. Chatterjee S, Nalla LV, Sharma M, Sharma N, Singh AA, Malim FM, Ghatage M, Mukarram M, Pawar A, Parihar N, Arya N, Khairnar, A. Association of COVID-19 with comorbidities: An update. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2023 Feb 6(3):334-354. doi: 10.1021/acspsci.2c00181.
4. Hussain M, Samar Iltaf Sr, Salma Salman Sr, Ghuman F, Abbas S, Fatima M. Frequency of Comorbidities in Admitting COVID-19 Pneumonia patients in a tertiary care setup: An observational study. *Cureus*. 2021 Feb 25;13(2):e13546. doi: 10.7759/cureus.13546
5. Baral B, Saini V, Kandpal M, Kundu P, Dixit AK, Parmar HS, Menna AK, Trivedi P, Jha HC. The interplay of co-infections in shaping COVID-19 severity: expanding the scope beyond SARS-CoV-2. *J Infect Public Health*. 2024 Aug 17 (8) 102486. doi: 10.1016/j.jiph.2024.102486.
6. Russell CD, Lone NI, Baillie JK. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med* 2023 Feb 29:334–343. doi: 10.1038/s41591-022-02156-9.
7. Santos NCD, Miravittles M, Camelier AA, Almeida VDC, Maciel RRBT, Camelier FWR. Prevalence and impact of comorbidities in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Tuberc Respir Dis*. 2022 Jul;85(3):205-220. doi: 10.4046/trd.2021.0179.
8. Morrow RL, Binka M, Li J, Irvine M, Bartlett SR, Wong S, Jeong D, Makuza JD, Wong J, Yu A, Krajden M, Janjua NZ. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis C treatment initiation in British Columbia, Canada: An interrupted time series study. *Viruses*. 2024 Apr;16(5):655. doi: 10.3390/v16050655.
9. Afify S, Eysa B, Hamid FA, Abo-Elazm OM, Edris MA, Maher R, Abdelhalim A, Abdel Ghaffar MM, Omran DA, Shousha HI. Survival and outcomes for co-infection of chronic hepatitis C with and without cirrhosis and COVID-19: A multicenter retrospective study. *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 11;27(42):7362-7375. doi: 10.3748/wjg.v27.i42.7362
10. Abdullah, Salman M, Muhammad R, Ali S, Attaullah, Khan M. Impact of laboratory biomarkers on COVID-19 severity: First cross-sectional study in a remote area of Pakistan. *Glob J Med Pharm Biomed Update*. 2024 Jun 10;19:6. doi: 10.25259/GJMPBU\_79\_2023.
11. Mirzaie H, Vahidi M, Shokoohi M, Darvishian M, Sharifi H, Sharafi H, Karamouzian M, Karamouzian. COVID-19 among patients with hepatitis B or hepatitis C: A systematic review. *Hepat Mon*. 2020 Dec 20(11); e111617. doi: 10.5812/hepatmon.111617.
12. Kulkarni A V., Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Talukdar R, Sharma M, Qi X, Rao PN, Reddy DN. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol*. 2020 Aug 1;52(4):584–99. doi: 10.1111/apt.15916.
13. Cerbu B, Pantea S, Bratosin F, Vidican I, Turaiche M, Frent S, Borsi E, Marincu I. Liver impairment and hematological changes in patients with chronic hepatitis C and COVID-19: A retrospective study after one year of pandemic. *Medicina*. 2021 Jun 10;57(6):597. doi: 10.3390/medicina57060597.
14. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb 19;368. doi: 10.1136/bmj.m606.
15. Teimury A, Khameneh MT, Khaledi EM. Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients. *Eur J Med Res*. 2022 Dec 1;27(1):1–10. doi: 10.1186/s40001-022-00655-6.
16. Niu J, Sareli C, Sareli A. 514. Clinical features and outcomes of 112 patients with SARS-CoV-2 infections requiring intensive care in a public healthcare system in South Florida. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Dec 31;7(Suppl 1):S323. doi: 10.1093/ofid/ofaa439.708.
17. Zuwala-Jagiello J, Murawska-Cialowicz E, Pazgan-Simon M. Increased circulating advanced oxidation protein products and high-sensitive troponin T in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: A preliminary report. *Biomed Res Int*. 2015 Jan 1;2015(1):786570. doi: 10.1155/2015/786570.
18. Iepsen UW, Plovsing RR, Tjelle K, Foss NB, Meyhoff CS, Rysø CK, Berg RMG, Secher NH. The role of lactate in sepsis and COVID-19: Perspective from contracting skeletal muscle metabolism. *Exp Physiol*. 2022 Jul 1;107(7):665–73. doi: 10.1113/EP089474.
19. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail*. 2006 May 1;12(4):293–8. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.11.004.
20. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al.. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. *Braz J Nephrol*. 2021 Oct;43(4):551–571. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0204.
21. Najera H, Ortega-Avila AG. Health and institutional risk factors of COVID-19 mortality in Mexico, 2020. *Am J Prev Med*. 2021 Apr 1;60(4):471–7. doi: 10.1016/j.amepre.2020.10.015.
22. Rahman MM, Hasan M, Ahmed A. potential detrimental role of soluble ACE2 in severe COVID-19 comorbid patients. *Rev Med Virol*. 2021 Sep 1;31(5):1–12. doi: 10.1002/rmv.2213.

23. Targher G, Mantovani A, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Byrne CD, Zheng KI, Chen YP, Eslam M, George J, Zheng MH. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes Metab.* 2020 Sep 1;46(4):335. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.001.
24. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, Ren H, Liu W, Wang Q, Wu Q. D-Dimer and Prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. *Biomed Res Int.* 2020 Jan 1;2020(1):6159720. doi: 10.1155/2020/6159720.
25. Tugba Bozkurt F, Tercan M, Patmano G, Bingol Tanriverdi T, Avni Demir H, Fahri Yurekli U. Can ferritin levels predict the severity of illness in patients with COVID-19? 2021;13(1) doi: 10.7759/cureus.12832.
26. Hertanto DM, Sutanto H, Adi S. Case Report: Diabetic nephropathy aggravates the progression and prognosis of COVID-19-associated acute limb ischemia. *F1000Res.* 2021;10. doi: 10.12688/f1000research.54193.2.
27. Mirjalili H, Dastgheib SA, Shaker SH, Bahrami R, Mazaheri M, Sadr-Bafghi SMH, Sadeghizadeh-Yazdi J, Neamatzadeh H. Proportion and mortality of Iranian diabetes mellitus, chronic kidney disease, hypertension and cardiovascular disease patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Jun 1;20(1):905–17. doi: 10.1007/s40200-021-00768-5.