

Ana Palmira L. Neves¹, Mauricio Nassau Machado², Joelma Vilafanha Gandolfi¹, Luana Fernandes Machado¹, Juliana Devós Syrio¹, Graziella Luckmeyer¹, Suzana Margareth Lobo¹

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

2. Departamento de Cardiologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Lesão miocárdica e complicações cardiovasculares na COVID-19: estudo de coorte em pacientes graves e críticos

RESUMO

Objetivo: Caracterizar a lesão miocárdica e as complicações cardiovasculares e seus preditores em pacientes graves e críticos com COVID-19 admitidos à unidade de terapia intensiva.

Métodos: Este foi um estudo de coorte observacional em pacientes graves e críticos com COVID-19 admitidos à unidade de terapia intensiva. A lesão miocárdica foi definida como níveis sanguíneos de troponina cardíaca acima do limite de referência superior ao percentil 99. Os eventos cardiovasculares considerados foram combinação de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, isquemia aguda de membros, isquemia mesentérica, insuficiência cardíaca e arritmia cardíaca. Regressão logística univariada e multivariada ou modelos de risco proporcional de Cox foram utilizados para determinar os preditores de lesão miocárdica.

Resultados: Foram admitidos à unidade de terapia intensiva 567 pacientes graves e críticos com COVID-19, dos quais 273 (48,1%) apresentavam lesão miocárdica. Dos 374 pacientes críticos com COVID-19, 86,1% tinham lesão

miocárdica, além de apresentarem mais disfunção orgânica e maior mortalidade aos 28 dias (56,6% *versus* 27,1%; $p < 0,001$). Foram preditores de lesão miocárdica idade avançada, hipertensão arterial e uso de imunomoduladores. Complicações cardiovasculares ocorreram em 19,9% dos pacientes graves e críticos com COVID-19 admitidos à unidade de terapia intensiva, e a maioria dos eventos deu-se em pacientes com lesão miocárdica (28,2% *versus* 12,2%; $p < 0,001$). A ocorrência de evento cardiovascular precoce durante internação em unidade de terapia intensiva estava associada à maior mortalidade aos 28 dias em comparação com eventos tardios ou inexistentes (57,1% *versus* 34,0% *versus* 41,8%; $p = 0,01$).

Conclusão: Pacientes com formas graves e críticas de COVID-19 admitidos à unidade de terapia intensiva foram comumente diagnosticados com lesão miocárdica e complicações cardiovasculares, e ambas estavam associadas à maior mortalidade nesses pacientes.

Descritores: Injúria miocárdica; Miocardite; Complicações cardiovasculares; COVID-19; Infecções por coronavírus; SARS-CoV-2; Cuidados intensivos

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 8 de novembro de 2021

Aceito em 12 de setembro de 2022

Autor correspondente:

Ana Palmira L. Neves
Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5.544
CEP: 15090-000 - São José do Rio Preto (SP), Brasil
E-mail: anapalmiraneves@hotmail.com

Editor responsável: Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20220440-pt

INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que pode levar à doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19), espalhou-se rapidamente por todo o mundo, e foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020.⁽¹⁾ Em 11 de fevereiro de 2022, haviam registrados em todo o mundo 404.910.528 casos confirmados de COVID-19, incluindo 5.783.776 mortes, notificados à OMS. Até 7 de fevereiro de 2022, foram administradas 10.095.615.243 doses de vacinas. O SARS-CoV-2 é um vírus RNA da família *Coronaviridae* que pode acometer vários órgãos, incluindo o sistema respiratório, os rins, o sistema digestório e o cardiovascular.^(2,3) A COVID-19 têm uma incidência de cerca de 15% de casos sintomáticos e inclui doentes com pneumonia e hipoxemia que precisam de hospitalização.



Em 5% dos casos, há uma forma grave ou crítica, com insuficiência respiratória, que requer suporte ventilatório, ou choque e outras complicações, como coagulopatia, complicações trombóticas, hemorragias, síndrome de liberação de citocinas, choque e disfunção de múltiplos órgãos.^(4,5) Variantes genéticas do SARS-CoV-2 surgiram e circularam em diferentes partes do mundo desde o início da pandemia da COVID-19. Contudo, no fim de 2020, foram relatadas novas variantes, com maior transmissibilidade e infecciosidade, associadas a formas graves da doença. Algumas das variantes possuem maior poder de transmissão, patogênese alterada e gravidade da doença e estão associadas ao rápido aumento de casos da COVID-19 e à hospitalização e maior mortalidade. Atualmente, a variante Ômicron é a mais preocupante. Dados mostram que ela se dissemina mais facilmente do que outras variantes e, em geral, é menos grave. No entanto, um surto de casos pode levar a aumentos significativos de hospitalização e morte. São necessários dados adicionais para compreender totalmente a gravidade da doença e a mortalidade associadas a essa variante.⁽⁶⁾

O sistema cardiovascular é bastante afetado direta e indiretamente pela infecção por SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2, como outros coronavírus, utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para a entrada celular.^(4,5,7-11) Verificam-se, na COVID-19, infecções virais diretas e lesões indiretas por inflamação, ativação endotelial e trombose microvascular. Na admissão, entre um quinto e um terço dos pacientes hospitalizados apresentam indícios de lesão miocárdica, definida como níveis elevados de troponina cardíaca.^(4,5,9-14) Nos casos graves, o SARS-CoV-2 progride de lesão alveolar dependente da ECA2 e hipóxia para síndrome de resposta inflamatória sistêmica, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e liberação exagerada de citocinas. As complicações podem ser desequilíbrio entre oferta e demanda do miocárdio, ruptura da placa e trombose devido a estados procoagulantes.

Parece que a extensão da lesão cardiovascular é determinada pela quantidade de inóculo viral, magnitude da resposta imunológica do hospedeiro e suas comorbidades. As taxas de complicações e letalidade da COVID-19 variam em diferentes países, e o impacto da lesão miocárdica e das complicações cardiovasculares nos desfechos não está bem definido.⁽¹⁵⁾ Formulamos a hipótese de que a presença de lesão miocárdica e complicações cardiovasculares poderia estar relacionada à gravidade da resposta inflamatória e a outras disfunções orgânicas, o que influenciaria nos desfechos. Pretendemos caracterizar casos graves e críticos de COVID-19 com lesão miocárdica e complicações cardiovasculares, bem como preditores de sua evolução.

MÉTODOS

Este estudo de coorte observacional de centro único foi realizado no Hospital de Base da cidade de São José do Rio Preto (SP), um hospital universitário terciário e centro designado para tratar pacientes com COVID-19.

Foi realizada uma análise retrospectiva de dados coletados de 25 de março a 24 de novembro de 2020, de todos os pacientes com suspeita da COVID-19 admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI) durante esse período. O estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional Local (CAAE: 31725720.2.0000.5415) e seguiu as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Os objetivos primários eram investigar a proporção de lesão miocárdica e complicações cardiovasculares em pacientes graves e críticos com COVID-19 e suas características e seus preditores. Os objetivos secundários eram o estudo de descobertas clínicas e laboratoriais, particularmente de marcadores inflamatórios, em doentes graves e críticos com COVID-19 com lesão miocárdica e complicações cardiovasculares. Pacientes graves com COVID-19 eram aqueles com sinais clínicos de pneumonia e um dos seguintes critérios: frequência respiratória > 30 movimentos respiratórios por minuto, desconforto respiratório grave e/ou saturação de oxigênio (SpO₂) < 90% em ar ambiente. Pacientes críticos com COVID-19 eram aqueles com SDRA ou insuficiência respiratória que requer ventilação, sepse ou choque séptico.⁽¹⁶⁾

Os critérios de inclusão foram pacientes admitidos à UTI, maiores de 18 anos, com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (resultado positivo ao teste reação em cadeia da polimerase de uma amostra nasofaríngea) e que preenchessem os critérios definidos para doença grave e crítica. Foram excluídos casos suspeitos de COVID-19 com testes negativos (Figura 1).

Levantamento de dados

Os prontuários médicos eletrônicos dos pacientes foram revistos por médicos formados. Os dados dos pacientes incluíam características demográficas, comorbidades, dados clínicos, sinais vitais, testes laboratoriais, tipo e tempo de suporte orgânico (ventilação mecânica, suporte de diálise, drogas vasoativas) e medidas de tratamento (heparina, corticosteroides, antivirais, antibióticos e imunoterapia). O *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) foi realizado na admissão à UTI e a *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foi realizada nos primeiros 3 dias na UTI.^(17,18)

Os seguintes testes laboratoriais foram realizados de acordo com a rotina da UTI: troponina T de alta sensibilidade (Trop-US), proteína C-reativa (PCR), procalcitonina, D-dímero, enzimas hepáticas, creatinina, creatina quinase (CK), leucócitos totais e contagem de plaquetas e linfócitos.

A avaliação radiológica incluiu radiografia torácica e tomografia computadorizada ou angiotomografia torácica. A lesão miocárdica foi definida como níveis sanguíneos de troponina cardíaca acima do limite superior de referência (LSR) do percentil 99 relativo à Trop-US mensurada com o ensaio Elecsys® Troponin T STAT de quinta geração (Roche, Basileia, Suíça) na admissão à UTI. Foram considerados altos níveis > 14ng/L, independentemente de novas anomalias em eletrocardiografia ou ecocardiografia. A lesão miocárdica foi considerada aguda se os valores de troponina cardíaca tivessem aumentado e/ou diminuído, de acordo com a Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio de 2018.⁽¹⁹⁾ Foram considerados eventos cardiovasculares a combinação de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio (IM), isquemia aguda de membros (inferior ou superior), isquemia mesentérica, insuficiência cardíaca (IC) e arritmia (supraventricular [flutter atrial, fibrilação atrial, taquicardia atrial], ventricular [taquicardia ventricular, fibrilação ventricular] ou bloqueio atrioventricular).

A ocorrência de complicações cardíacas durante a hospitalização foi determinada de acordo com os critérios diagnósticos da *European Society of Cardiology* (ESC) para IC,⁽²⁰⁾ síndrome coronariana aguda,⁽²¹⁾ TVP e EP.⁽²²⁾ Foram utilizados para arritmias os principais elementos de dados e definições para estudos e procedimentos eletrofisiológicos do *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA)/*Heart Rhythm Society* (HRS) de 2006.⁽²³⁾ Também utilizamos diretrizes para acidentes vasculares cerebrais do ACC/AHA de 2019⁽²⁴⁾ e diretrizes para isquemia de membros da *European Society for Vascular Surgery* (ESVS) de 2020.⁽²⁵⁾ Todos os pacientes foram seguidos até a alta hospitalar ou morte. Avaliou-se a mortalidade aos 28 dias após a COVID-19.

Análise estatística

Dados categóricos são apresentados como números absolutos e percentuais e variáveis contínuas são apresentadas como medianas e intervalos interquartis (percentis 25º e 75º). Variáveis contínuas foram comparadas utilizando o teste U de Mann-Whitney U não paramétrico. Foram utilizados o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, para comparar variáveis categóricas.

Foram utilizados modelos de regressão logística univariada e multivariada (método de eliminação *enter*) para determinar preditores de lesão miocárdica em pacientes graves e críticos com COVID-19 admitidos à UTI. Os modelos foram ajustados para idade (≥ 60 anos), sexo (referência: masculino), índice de massa corporal (IMC; kg/m²), condições coexistentes (número

de condições coexistentes; referência: sem condições coexistentes), hipertensão arterial (HA), doença arterial coronariana (DAC), IC, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica (DRC), cirrose, uso de imunomodulador, diabetes, obesidade (IMC: 30 a < 40kg/m²), obesidade mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²) e SOFA (valor mais elevado nos primeiros 3 dias após admissão à UTI). A razão de chances (RC) e os intervalos de confiança 95% (IC95%) foram calculados para os preditores.

Foram utilizados modelos de risco proporcional univariado e multivariado de Cox (método de eliminação *enter*) para determinar os preditores de eventos cardiovasculares e mortalidade aos 28 dias. Os modelos foram ajustados para demografia, condições coexistentes, pontuação de risco, testes laboratoriais (valor mais elevado nos primeiros 3 dias após admissão à UTI), uso de glicocorticoides, resultados clínicos e eventos cardiovasculares após a COVID-19. A demografia incluiu o seguinte: idade ≥ 60 anos, sexo (referência: masculino), índice de massa corporal (IMC; kg/m²), e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) basal < 60mL/min/1,73m². Foram incluídas as seguintes condições coexistentes: número de condições coexistentes (referência: zero), HA, DAC, IC, asma, DPOC, DRC, cirrose, uso de imunomoduladores, diabetes, obesidade (30 a < 40kg/m²) e obesidade mórbida (≥ 40 kg/m²). O escore SOFA foi registrado como o valor mais elevado nos primeiros 3 dias após admissão à UTI. O tratamento com glicocorticoides incluiu dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona. Os resultados clínicos foram os seguintes: lesão renal aguda (LRA) com base em doença renal definida pelos critérios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) nos primeiros 3 dias na UTI, terapia de substituição renal, ventilação mecânica e infecção da corrente sanguínea. Os eventos cardiovasculares incluíram o seguinte: número de eventos cardiovasculares (nenhum evento cardiovascular, um evento cardiovascular, \geq dois eventos cardiovasculares; referência: nenhum evento cardiovascular), tipo de primeiro evento cardiovascular (nenhum evento cardiovascular, evento venoso, evento arterial ou IC e evento de arritmia; referência: nenhum evento cardiovascular), tempo da admissão à UTI ao evento cardiovascular (dias; nenhum evento cardiovascular, evento precoce [na primeira semana após admissão à UTI], evento tardio [> 7 dias após admissão à UTI]; referência: nenhum evento cardiovascular).

Todas as variáveis incluídas nos modelos de regressão multivariada foram testadas para a multicolinearidade usando o fator de inflação de variância.

Foi inferido que pacientes sem testes laboratoriais coletados nos primeiros 3 dias após admissão à UTI tinham tido testes normais.

Os eventos cardiovasculares foram divididos em dois grupos: o grupo de eventos precoces (ocorridos na primeira semana na UTI) e o grupo de eventos tardios (ocorridos após > 7 dias na UTI).

O processo de seleção proposital começou com análise univariada das variáveis anteriores. Foi selecionado como candidata à análise multivariada qualquer variável que tivesse teste univariado com valor de $p < 0,10$. Devido ao grande número de variáveis e para manter a regra um em dez (uma variável preditiva estudada para cada dez eventos), após escolher as variáveis com valores de $p < 0,10$, selecionamos os valores mais elevados obtidos no teste de Wald para criar o modelo de risco proporcional multivariado de Cox. Calcularam-se o risco relativo (RR) e IC95% para preditores.

Os gráficos de sobrevida cumulativa (Kaplan-Meier) foram construídos para demonstrar diferenças na sobrevida precoce sem eventos (mortalidade aos 28 dias) de acordo com a evolução da lesão miocárdica e o tempo do evento cardiovascular (precoce ou tardio).

Os dados foram analisados utilizando o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 26 (IBM Corporation, Armonk, NY). Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos (bicaudal).

RESULTADOS

Foram incluídos na análise 567 pacientes com formas graves e críticas confirmadas da COVID-19 (Figura 1)

dos 1.200 pacientes consecutivos com suspeita da doença admitidos à UTI. A tabela 1S (Material suplementar) apresenta as características basais dos pacientes incluídos. A média de idade era 59 (48 - 71) anos, e 324 pacientes (57,1%) eram do sexo masculino. Entre esses pacientes, HA (56,1%) e diabetes (35,1%) foram as condições coexistentes mais comuns, e 7,9% e 4,1% tinham DAC e IC crônica, respectivamente (Tabela 1S - Material suplementar).

No período de 8 meses, dos 567 pacientes com formas graves e críticas de COVID-19, 273 pacientes (48,1%) tiveram lesão miocárdica (Tabela 1S - Material Suplementar). Dos 374 pacientes com formas críticas (66%) de COVID-19, 235 pacientes (86,1%) sofreram lesão miocárdica (Tabela 2S - Material suplementar). Os pacientes com lesão miocárdica apresentavam SOFA e SAPS 3 mais elevados na admissão: 9 (6 - 12) *versus* 3 (3 - 7) e 65 (51 - 76) *versus* 44 (39 - 52), respectivamente. Em comparação com os pacientes sem lesão miocárdica, os pacientes com lesão miocárdica eram mais velhos (67 [56 - 76] anos *versus* 52 [42 - 63] anos; $p < 0,001$). Além disso, condições coexistentes, incluindo HA (71,8% *versus* 41,5%), diabetes (42,9% *versus* 27,9%), DAC (12,1% *versus* 4,1%) e DRC (9,5% *versus* 2,4%) eram mais comuns em doentes com lesão miocárdica (todo $p < 0,001$) (Tabela 1S - Material suplementar).

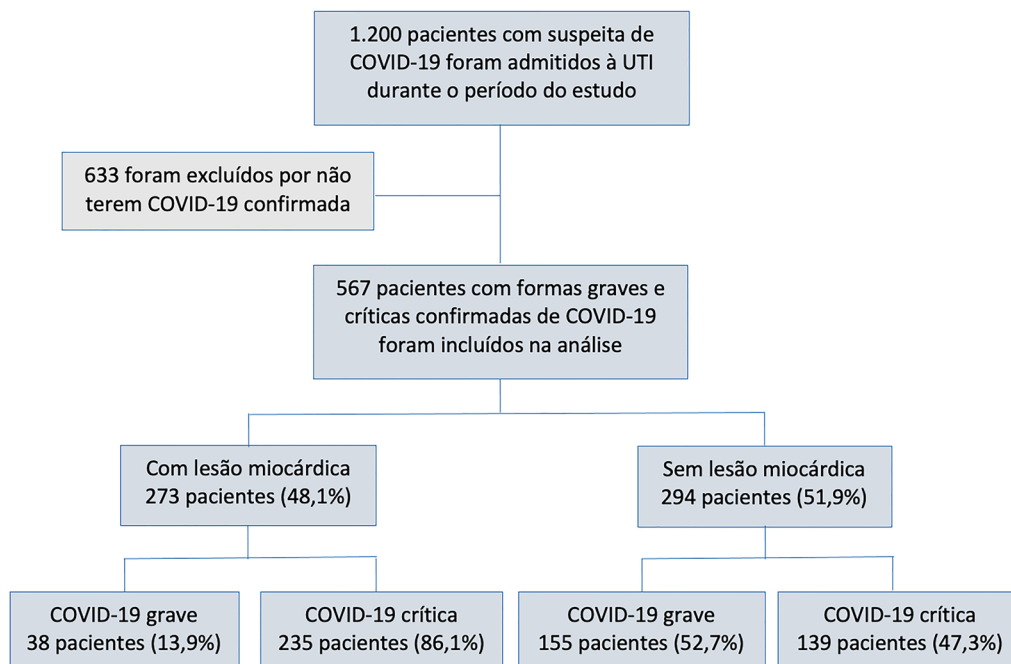


Figura 1 - Estudo de coorte.

UTI - unidade de terapia intensiva.

Na avaliação dos resultados laboratoriais, pacientes com lesão miocárdica apresentavam procalcitonina > 2,0ng/mL (20,5% *versus* 3,7%; $p < 0,001$), linfopenia (linfócitos < 600 por mm³ [48,7% *versus* 29,9%, $p < 0,001$]) e D-dímero > 0,50μg/mL (97,4% *versus* 89,1%, $p < 0,001$) mais vezes do que pacientes sem lesão miocárdica aguda (Tabela 2S - Material suplementar). O curso predominante dos níveis séricos de PCR, procalcitonina e D-dímero persistiu elevado nas primeiras 72 horas mais frequentemente no grupo com lesão miocárdica. Ao mesmo tempo, linfócitos e plaquetas eram menores e persistiram em contagens significativamente menores do que em pacientes sem lesão miocárdica (Tabela 3S - Material suplementar).

Os medicamentos utilizados na UTI, a terapia de suporte e os desfechos dos pacientes em ambos os grupos são mostrados na tabela 3S (Material suplementar). Os pacientes com lesão miocárdica foram, em sua maioria, admitidos à UTI menos de 12 horas após admissão hospitalar (63,7% *versus* 46,9%), tiveram mais disfunção orgânica nos Dias 1, 2 e 3, conforme demonstrado pelo escore SOFA mais elevado, apresentaram insuficiência renal na admissão à UTI com maior frequência (54% *versus* 14,4%, $p < 0,001$), tiveram mais necessidade de terapia de substituição renal (30% *versus* 11,2%) e de ventilação mecânica (85% *versus* 46,9%) e permaneceram mais tempo na UTI (12 [6 - 20] dias *versus* 9 [5 - 16] dias) (Tabela 3S - Material suplementar).

A mortalidade aos 28 dias foi maior entre doentes com lesão miocárdica do que entre doentes sem lesão miocárdica (56,6% *versus* 27,1%, $p < 0,001$), como mostra a tabela 1 e as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier na figura 2.

Na análise multivariada, as variáveis testadas idade ≥ 60 anos (RC 3,10; IC95% 2,06 - 4,67), HA (RC 2,36; IC95% 1,56 - 3,59), uso de imunomodulador (RC 4,60; IC95% 1,20 - 17,74) e SOFA (RC 1,27; IC95% 1,20 - 1,34) foram independentemente associadas à lesão miocárdica.

As complicações cardiovasculares ocorreram em 113 dos 567 pacientes (19,9%) com formas graves e críticas da COVID-19, tendo a maioria dos eventos ocorrido em pacientes com lesão miocárdica (28,2% *versus* 12,2%; $p < 0,001$) e precoce (na primeira semana após admissão à UTI, 12%) *versus* tardia (> 7 dias após admissão à UTI, 7,9%; $p < 0,001$). Arritmias (6,5%), EP (6,3%) e TVP (4,2%) foram os eventos cardiovasculares mais comuns. Os eventos trombóticos venosos (8,8%) foram os primeiros eventos cardiovasculares observados com mais frequência, em comparação com IC ou arritmia (7,1%) e eventos arteriais (4,1%) (Tabela 4S - Material suplementar).

Nos pacientes com complicações cardiovasculares, a mortalidade aos 28 dias após a COVID-19 foi maior entre os que tiveram eventos precoces (57,1%) do que entre os que tiveram eventos tardios (34%), como demonstrado nas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, na figura 3. A análise multivariada pelos modelos de riscos proporcionais de Cox mostrou as seguintes variáveis como preditores independentes de eventos cardiovasculares: idade ≥ 60 anos (RR 1,97; IC95% 1,30 - 3,00), linfopenia (linfócitos < 600 por mm³; RR 1,55; IC95% 1,04 - 2,31), CK > 308U/L (RR 1,97; IC95% 1,31 - 2,97) e uso de hidrocortisona (RR 2,56; IC95% 1,71 - 3,84) (Tabela 2).

Tabela 1 - Regressão logística multivariada: preditores independentes de lesão miocárdica em pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva devido à COVID-19

	FIV*	Análise univariada			Análise multivariada		
		RC	IC95%	Valor de p	RC	IC95%	Valor de p
Idade ≥ 60 anos	1,52	5,02	3,51 - 7,17	0,000	3,10	2,06 - 4,67	0,000
Índice de massa corporal (kg/m ²)	4,40	0,98	0,96 - 1,00	0,068			
Condições coexistentes (0; referência)	1,37	1,00	-				
Condições coexistentes (0 <i>versus</i> 1)	2,25	1,35	0,70 - 2,62	0,371			
Condições coexistentes (0 <i>versus</i> 2)	3,33	2,41	1,27 - 4,60	0,007			
Condições coexistentes (0 <i>versus</i> ≥ 3)	2,15	5,32	2,69 - 10,53	0,000			
Hipertensão arterial	1,11	3,59	2,53 - 5,10	0,000	2,36	1,56 - 3,59	0,000
Doença de artéria coronariana	1,16	3,23	1,63 - 6,40	0,001			
Insuficiência cardíaca	1,23	4,08	1,49 - 11,15	0,006			
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1,29	2,30	1,21 - 4,37	0,011			
Doença renal crônica	1,11	4,32	1,84 - 10,12	0,001			
Imunomoduladores	1,32	2,76	0,85 - 8,90	0,090	4,60	1,20 - 17,74	0,026
Diabetes	2,73	1,94	1,37 - 2,75	0,000			
Obesidade (30 a < 40kg/m ²)	4,10	0,74	0,52 - 1,04	0,079			
SOFA†	1,16	1,31	1,24 - 1,37	0,000	1,27	1,20 - 1,34	0,000

FIV - fator de inflação de variância; RC - razão de chances; IC95% - intervalo de confiança 95%; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*. * Fator de inflação de variância começa em 1 e não há limite superior; fator de inflação de variância maior que 5 ou 10 indica alta multicolinearidade entre essa variável independente e as demais; † o valor mais elevado nos 3 primeiros dias após a admissão à unidade de terapia intensiva.

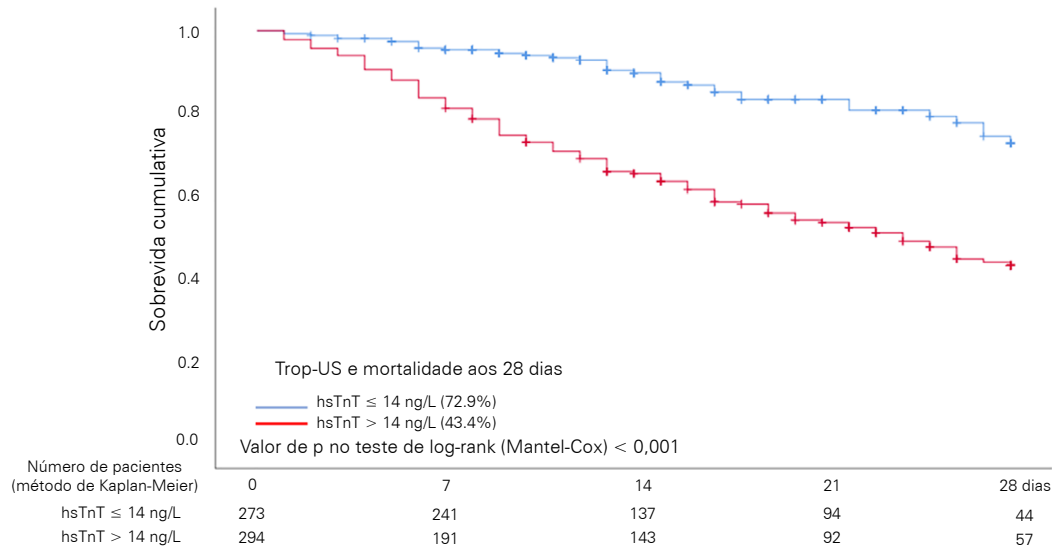


Figura 2 - Mortalidade aos 28 dias após COVID-19 em pacientes com ou sem lesão miocárdica.

Trop-US - troponina T de alta sensibilidade.

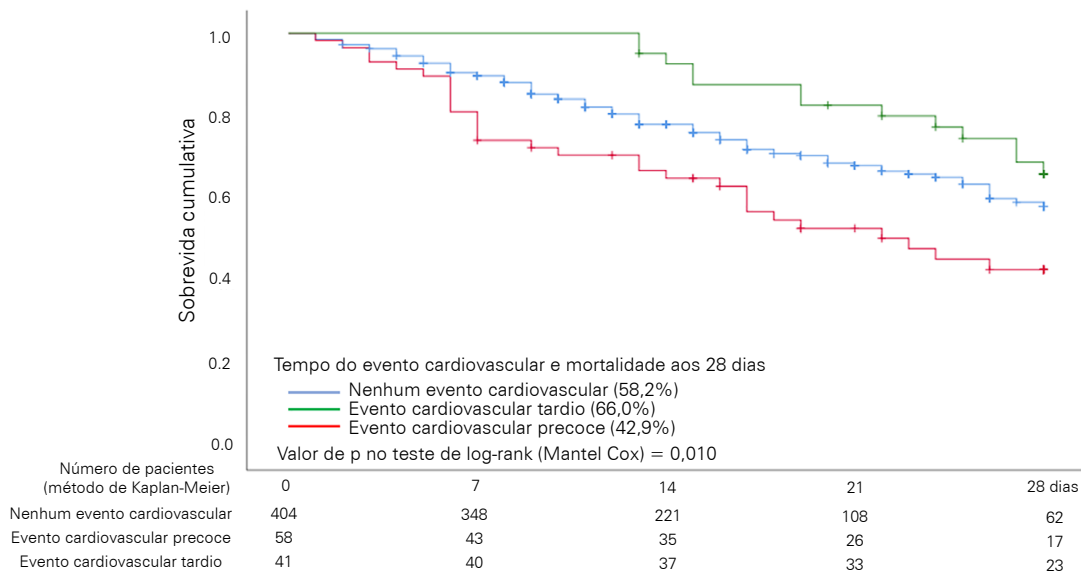


Figura 3 - Mortalidade aos 28 dias após COVID-19, de acordo com o tempo de eventos cardiovasculares.

Tabela 2 - Análise multivariada por modelos de risco proporcional de Cox: preditores independentes de evento cardiovascular* em pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva devido à COVID-19†

	FIV‡	RC	Análise univariada		Análise multivariada		
			IC95%	Valor de p	RC	IC95%	Valor de p
Idade ≥ 60 anos	1,28	2,36	1,56 - 3,56	0,000	1,97	1,30 - 3,00	0,001
SOFA (score mais elevado)	1,58	1,09	1,04 - 1,15	0,000			
Linfócitos (< 600 por mm ³)	1,05	1,75	1,18 - 2,61	0,006	1,55	1,04 - 2,31	0,030
Creatina quinase (> 308U/L)	1,11	1,92	1,28 - 2,89	0,002	1,97	1,31 - 2,97	0,001
Troponina T de alta sensibilidade (> 14ng/L)	1,68	2,08	1,37 - 3,14	0,001			
CKD-EPI < 60mL/min/1,73 m ² na admissão à UTI	1,43	1,62	1,08 - 2,44	0,020			
Dexametasona	1,10	0,71	0,47 - 1,07	0,098			
Hidrocortisona	1,13	2,83	1,90 - 4,22	0,000	2,56	1,71 - 3,84	0,000

FIV - fator de inflação de variância; RC - razão de chances; IC95% - intervalo de confiança 95%; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. * Evento cardiovascular: composto de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, isquemia aguda de membros (inferior ou superior), isquemia mesentérica, insuficiência cardíaca e arritmia (*flutter* atrial, fibrilação atrial, taquicardia atrial) supraventricular, [taquicardia ventricular, fibrilação ventricular] ventricular ou bloqueio atrioventricular; † pacientes em cuidados paliativos foram excluídos desta análise; ‡ fator de inflação de variância começa em 1 e não há limite superior; fator de inflação de variância maior que 5 ou 10 indica alta multicolinearidade entre essa variável independente e as demais.

DISCUSSÃO

Os principais resultados de nosso estudo nas formas graves e críticas de pacientes com COVID-19 admitidos à UTI foram os seguintes: lesão miocárdica persistente e associada à gravidade da doença e a uma resposta inflamatória mais intensa e resultados desfavoráveis; idade avançada, HA, uso de imunomoduladores e escore SOFA elevado foram preditores independentes de lesão miocárdica; eventos cardiovasculares, particularmente eventos trombóticos, IC e arritmias cardíacas, mais que duplicaram em pacientes com lesão miocárdica e foram independentemente associados à idade, à linfocitopenia, a níveis mais altos de CK e ao uso de hidrocortisona; e a ocorrência de evento cardiovascular precoce durante internação na UTI foi associada à mortalidade mais alta em comparação com evento tardio ou nenhum evento.

A lesão miocárdica foi diagnosticada em quase metade dos pacientes graves e críticos com COVID-19 admitidos à nossa UTI e foi associada à gravidade da doença à admissão. Uma resposta inflamatória mais intensa ocorreu nos 3 dias seguintes, com mais disfunções orgânicas, necessidade maior de suporte de ventilador mecânico e maior mortalidade aos 28 dias. De fato, pacientes com lesão miocárdica tiveram tempo menor entre a admissão hospitalar e à UTI (menos de 12 horas), refletindo apresentação mais severa na admissão hospitalar.

O maior estudo disponível sobre lesão miocárdica é uma análise retrospectiva multicêntrica de 2.736 pacientes hospitalizados, dos quais 36% evidenciaram lesão miocárdica no momento da apresentação.⁽¹²⁾ A mortalidade aos 28 dias foi nitidamente maior em pacientes com níveis elevados de Trop-*US* do que em pacientes com níveis normais de Trop-*US* em nosso estudo (56% *versus* 18,4%); outros autores reportaram aumento de quatro vezes de risco de morte.⁽²⁶⁻³⁰⁾ Por conseguinte, a elevação da troponina pode ser usada para identificar pacientes com alto risco de complicações e morte.

Este estudo mostra que HA subjacente, idade avançada, uso de imunomoduladores e SOFA mais elevado são preditores independentes de lesão miocárdica. A DAC e a HA preexistentes eram mais prevalentes em pacientes com lesão cardíaca do que naqueles sem lesão miocárdica. De acordo com outros autores,^(31,32) pacientes idosos com doenças subjacentes são mais propensos a serem infectados por SARS-CoV-2 e tendem a ficar gravemente doentes, especialmente aqueles com HA, DAC e diabetes. Além disso, a idade ≥ 60 anos aumentou mais de três vezes o risco de lesão miocárdica, e o uso de imunomoduladores também estava relacionado à lesão miocárdica. Uma explicação para essas observações é que ambos os fatores estão possivelmente relacionados à infecção viral mais agressiva nessas condições.

Em nosso estudo, as complicações cardiovasculares foram divididas em eventos venosos ou arteriais, arritmias ou IC. As arritmias afetaram 6,7% dos pacientes, seguidas por EP em 6,5% e TVP em 4,2%, entre outros, de 18,7% dos pacientes com eventos venosos. Eventos arteriais ocorreram em 0,7% dos pacientes, e IC ocorreu em 1,8% dos pacientes. Em nosso estudo, a IC, incluindo “provável miocardite” estava presente em 2,0% dos pacientes. De fato, em outros estudos, são escassos dados sobre miocardite em pacientes com COVID-19, com prevalência relatada de até 12%.⁽³³⁻³⁵⁾ O tromboembolismo venoso é cada vez mais reconhecido em pacientes com COVID-19 e deve-se normalmente à coagulopatia subjacente. Grillet et al.⁽³⁶⁾ recentemente relataram prevalência de EP aguda em 23% dos casos graves da COVID-19. Houve apenas 34 casos (6,8%) de EP, que podem estar subestimados devido à dificuldade em diagnosticar pacientes críticos com COVID-19, pois o transporte para testes de imagem apresenta riscos de hipoxemia grave e/ou instabilidade hemodinâmica.

A idade ≥ 60 anos foi preditor independente de complicações cardiovasculares, com o dobro do risco em relação a pacientes mais jovens. Outros preditores independentes na análise multivariada foram linfopenia, CK > 308 U/L e uso de hidrocortisona (a qual mais que dobrou o risco). Estudos sugerem que participantes com doenças inflamatórias evidentes ou subagudas apresentam risco elevado de aterotrombose e IC.⁽³⁷⁾ Esses mecanismos podem ser acelerados de forma esmagadora em casos críticos da COVID-19.

A mortalidade aos 28 dias após a COVID-19 foi maior em pacientes com complicações cardiovasculares precoces (nos 7 dias após admissão à UTI). O mecanismo mediante o qual isso acontece não é claro, mas pode estar relacionado a efeitos de eventos cardiovasculares em uma fase mais crítica, complicando ainda mais o curso da COVID-19. Atentar para o diagnóstico precoce e o tratamento de complicações cardiovasculares em pacientes com lesão miocárdica pode ser da maior importância para se obterem melhores resultados.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Este estudo é retrospectivo e carece de algumas informações específicas sobre complicações cardiovasculares, como ecocardiografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada, que não foram realizadas devido aos riscos associados ao transporte para a realização dos exames. Por outro lado, os pontos fortes do estudo são o grande número de pacientes que recebem tratamento padrão de cuidado. Nos primeiros 3 dias de admissão, 47 pacientes (9,7%) não tiveram amostras de troponina cardíaca, mas, para fins de análise de regressão, esses pacientes foram considerados como não tendo nenhuma lesão miocárdica.

Apesar de representar perda de quase 10% dos pacientes, a presença de lesão miocárdica continuou associando-se a eventos clínicos relevantes, corroborando a força do marcador de risco para pacientes com COVID-19. Não conseguimos incluir a gravidade clínica e a mortalidade de pacientes com diferentes comportamentos biológicos das variantes de risco da COVID-19 encontradas em nossa região, porque o mapeamento genético de nossos pacientes em estudo não foi realizado para as diferentes variantes.

CONCLUSÃO

Em conclusão, é evidente que a lesão miocárdica é uma complicação geralmente encontrada em pacientes graves e críticos com COVID-19 na UTI e que idade avançada, hipertensão arterial, uso de imunomoduladores e escore *Sequential Organ Failure Assessment* elevado são preditores independentes de ocorrência da COVID-19 e maior gravidade da doença. Complicações cardiovasculares também são comuns nesses pacientes e resultam em maior mortalidade. Entretanto, permanece incerto o mecanismo exato relativo ao envolvimento cardiovascular. Em nosso estudo, entre pacientes que tiveram complicações cardiovasculares, a maior mortalidade aos 28 dias ocorreu em pacientes que tiveram evento cardiovascular nos primeiros 7 dias da admissão à unidade de terapia intensiva. Além de prevenir infecções pelo SARS-CoV-2, é essencial prevenir o envolvimento cardiovascular para diminuir a morbidade e a mortalidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Weekly Epidemiological Update - 15 December 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---15-december-2020>.
- Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618.
- Cawcutt K, Kalil AC. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(5):385-90.
- 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.
- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What you need to know about variants [vídeo]. CDC; 2022 [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=p1BMvCBryS8>
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.
- Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2611-8.
- 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.* 2020;323(11):1061-9.
- Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Van Vleck T, Vaid A, Chaudhry F, De Freitas JK, Fayad ZA, Pinney SP, Levin M, Charney A, Bagiella E, Narula J, Glicksberg BS, Nadkarni G, Mancini DM, Fuster V; Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):533-46.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consorti, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9.
- Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):682-9.
- Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* 2020;41(39):3827-35.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020;48(6):e440-69.
- Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Wright L, Alzola C, Kraus WA. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database. *Crit Care Med.* 1998;26(8):1317-26.
- Vicent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruschillo LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.

23. Buxton AE, Calkins H, Callans DJ, DiMarco JP, Fisher JD, Greene HL, Haines DE, Hayes DL, Heidenreich PA, Miller JM, Poppas A, Prystowsky EN, Schoenfeld MH, Zimetbaum PJ, Heidenreich PA, Goff DC, Grover FL, Malenka DJ, Peterson ED, Radford MJ, Redberg RF; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards; (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop Data Standards on Electrophysiology). ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop Data Standards on Electrophysiology). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2360-96.
24. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
25. Bjorck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochenne F, Debus ES, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;59(2):173-218.
26. Manocha KK, Kirzner J, Ying X, Yeo I, Peltzer B, Ang B, et al. Troponin and other biomarker levels and outcomes among patients hospitalized with COVID-19: derivation and validation of the HA2T2 COVID-19 mortality risk score. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(6):e018477.
27. Zou F, Qian Z, Wang Y, Zhao Y, Bai J. Cardiac injury and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *CJC Open*. 2020;2(5):386-94.
28. Almeida Junior GL, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichshtein M, Faria PM, et al. Prognostic value of troponin-T and B-type natriuretic peptide in patients hospitalized for COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):660-6.
29. Kavsak PA, Hammarsten O, Worster A, Smith SW, Apple FS. Cardiac troponin testing in patients with COVID-19: a strategy for testing and reporting results. *Clin Chem*. 2021;67(1):107-13.
30. Cordeanu EM, Duthil N, Severac F, Lambach H, Tousch J, Lambert L, et al. Prognostic value of troponin elevation in COVID-19 hospitalized patients. *J Clin Med*. 2020;9(12):4078.
31. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Available from: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>
32. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60-73.
33. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol*. 2020;311:116-21.
34. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24.
35. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet*. 2020;395(10235):1516.
36. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected with pulmonary CT angiography. *Radiology*. 2020;296(3):E186-8.
37. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, Krieger NI, Perzynski AT, Osnard M, et al. Association of lymphopenia with risk of mortality among adults in the US general population. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1916526.